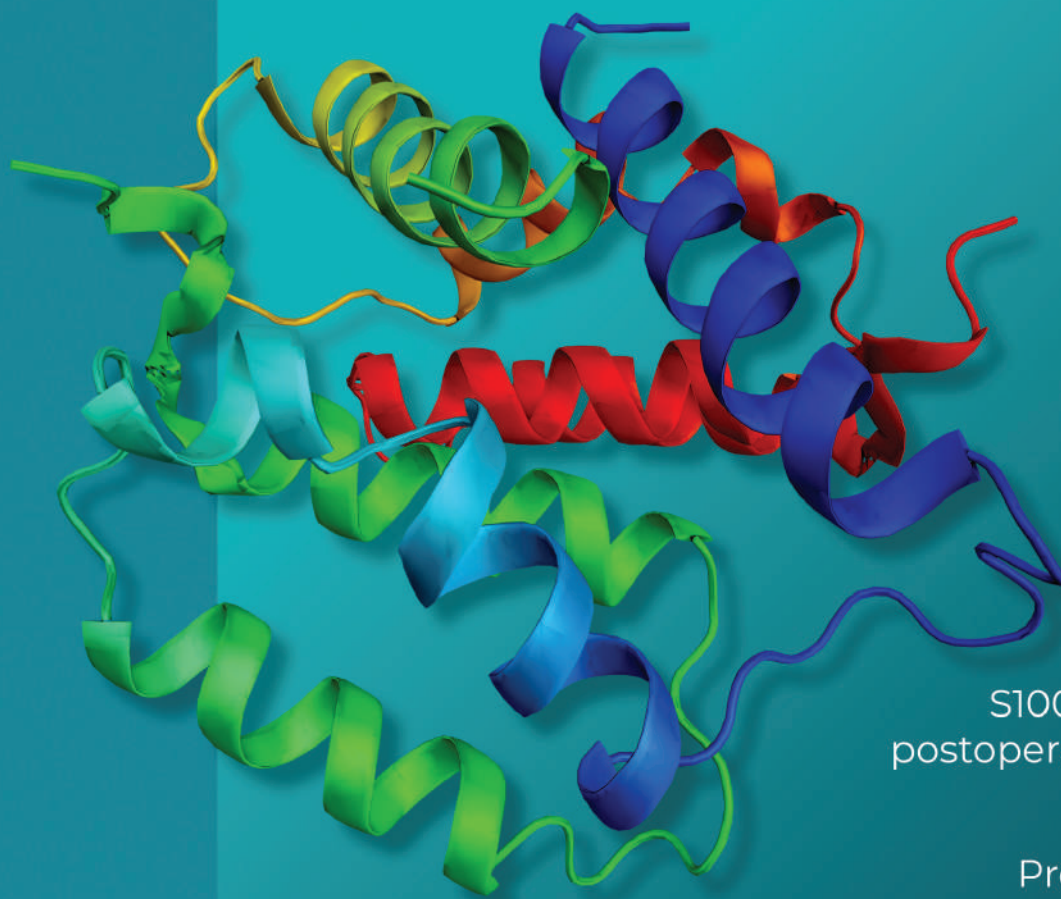




# Brazilian Journal of ANESTHESIOLOGY

Revista Brasileira de Anestesiologia



S100B protein and  
postoperative cognitive  
dysfunction

Proteína S100B e  
disfunção cognitiva no  
pós-operatório

# PROGRAMAS EDUCACIONAIS E DE ATUALIZAÇÃO À DISTÂNCIA CRISTÁLIA.

 **Expertbloc**

DEBATENDO PROCEDIMENTOS,  
MONITORANDO PACIENTES CRÍTICOS.

**farmácia  
Update**

[www.farmaciauupdate.com.br](http://www.farmaciauupdate.com.br)

PORTAL DE INFORMAÇÃO E  
EDUCAÇÃO CONTINUADA VOLTADO  
À FARMÁCIA HOSPITALAR.



[www.expertbloc.com.br](http://www.expertbloc.com.br)

[www.farmaciauupdate.com.br](http://www.farmaciauupdate.com.br)

 **SAC**  
0800 7011918

[www.cristalia.com.br](http://www.cristalia.com.br)

 **CRISTÁLIA**  
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.

**Editor-in-Chief | Editora-Chefe**

Maria José Carvalho Carmona – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brazil

**Co-Editor | Coeditor**

André Prato Schmidt – Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil

**Associate Editors | Editores Associados**

Ana Maria Menezes Caetano – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil  
Cláudia Marquez Simões – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brazil  
Gabriel Magalhães Nunes Guimarães – Universidade de Brasília, DF, Brazil  
Guilherme A.M. Barros – Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, SP, Brazil  
Lais Helena Navarro e Lima – Queens University, Kingston, Canada  
Marcello Fonseca Salgado-Filho – Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brazil  
Rodrigo Leal Alves – Hospital São Rafael, Salvador, BA, Brazil  
Vinicius Caldeira Quintão – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brazil

**Editorial Committee | Comitê Editorial**

Adrian Gelb – University of California, San Francisco, CA, USA  
Antônio Carlos Aguiar Brandão – Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG, Brazil  
Augusto Key Takaschima – Serviços Integrados de Anestesiologia, Florianópolis, SC, Brazil  
Bernd W. Böttiger – University Hospital of Cologne, Klinikum Köln, Germany  
Bobbie Jean Sweitzer – Northwestern Medicine, Chicago, USA  
Carlos Galhardo Júnior – Instituto de Cardiologia, MS/RJ, Brazil  
Carlos Manuel Correia Rodrigues de Almeida – Hospital CUF Viseu, Viseu, Portugal  
Carolina Baeta Neves D. Ferreira – Hospital Moriah, São Paulo, SP, Brazil  
Cátia Sousa Goveia – Universidade de Brasília, DF, Brazil  
Célio Gomes de Amorim – Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brazil  
David Perez – Universidade Federal de São Paulo, SP, Brazil  
Deborah Culley – Harvard University, Boston, USA  
Domingos Ciccarelli – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, SP, Brazil  
Dural Campos Kraychette – Universidade Federal da Bahia, BA, Brazil  
Emery Brown – Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA  
Erick Freitas Curi – Hospital Santa Rita, Vitória, ES, Brazil  
Fabiana A. Penachi Bosco Ferreira – Universidade Federal de Goiás, GO, Brazil  
Federico Bilotta – Sapienza Università Di Roma, Rome, Italy  
Fernando Abelha – Hospital de São João, Porto, Portugal  
Florentino F. Mendes – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brazil  
Gastão Duval Neto – Universidade Federal de Pelotas, RS, Brazil  
Giovanni Landoni – Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy  
Gualter Lisboa Ramalho – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brazil  
Hazem Adel Ashmawi – Universidade de São Paulo, SP, Brazil  
Ismar Lima Cavalcanti – Hospital Geral de Nova Iguaçu, RJ, Brazil  
Jean Jacques Roubay – Pierreand Marie Curie University, Paris, France  
Jean Louis Vincent – Université Libre De Bruxelles, Brussels, Belgium  
João Batista Santos Garcia – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brazil  
João Manoel da Silva Júnior – Hospital do Servidor Público, SP, Brazil  
Judyrama Lauzi Gozzani – Universidade Federal de São Paulo, SP, Brazil  
Kurt Ruetzler – Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA  
Laszlo Vutskits – Geneva University Hospitals, Geneva, GE, Switzerland  
Leonardo Henrique Cunha Ferraro – Universidade Federal de São Paulo, SP, Brazil  
Liana Maria Torres de Araújo Azi – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil  
Ligia Andrade da S. Telles Mathias – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brazil

Luciana Paula Cadore Stefani – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil  
Luiz Antônio Diego – Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brazil  
Luiz Vicente Garcia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil  
Luiz Fernando dos Reis Falcão – Universidade Federal de São Paulo, SP, Brazil  
Luiz Marcelo Sá Malbouisson – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brazil  
Luiz Marciano Cangiani – Hospital da Fundação Centro Médico Campinas, Campinas, SP, Brazil  
Marcelo Gama de Abreu – University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, SN, Germany  
Marcelo Luis Abramides Torres – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brazil  
Marcos Antônio Costa de Albuquerque – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil  
Marcos Francisco Vidal Melo – Harvard University, Boston, MA, USA  
Mária Ângela Tardelli – Universidade Federal de São Paulo, SP, Brazil  
Mário José da Conceição – Fundação Universidade Regional de Blumenau, SC, Brazil  
Matheus Fachini Vane – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brazil  
Mônica Maria Sialuys – Hospital e Maternidade Santa Joana, São Paulo, SP, Brazil  
Nádia Maria da Conceição Duarte – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil  
Neuber Martins Fonseca – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brazil  
Norma Sueli Pinheiro Módolo – Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brazil  
Oscar César Pires – Universidade de Taubaté, SP, Brazil  
Paolo Pelosi – Università Degli Studi Di Genova, Genoa, LI, Italy  
Paulo do Nascimento Junior – Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brazil  
Pedro Amorim – Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Portugal  
Pedro Paulo Tanaka – Stanford University School of Medicine, California, USA  
Rajinder K. Mirakhr – Royal Hospital, Belfast, Northern Ireland, United Kingdom  
Ricardo Antônio Guimarães Barbosa – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brazil  
Rogean Rodrigues Nunes – Hospital São Lucas, Fortaleza, CE, Brazil  
Ronald Miller – University of California, San Francisco, CA, USA  
Sara Lúcia Ferreira Cavalcante – Hospital Geral do Inamps de Fortaleza, CE, Brazil  
Vanessa Henriques Carvalho – Universidade Estadual de Campinas, SP, Brazil  
Wolnei Caumo – Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

**Previous Editors-in-Chief | Editores-Chefe anteriores**

Oscar Vasconcellos Ribeiro (1951-1957)  
Zairo Eira Garcia Vieira (1958-1964)  
Bento Mário Villamil Gonçalves (1965-1979)  
Masami Katayama (1980-1988)  
Antônio Leite Oliva Filho (1989-1994)  
Luiz Marciano Cangiani (1995-2003)  
Judyrama Lauzi Gozzani (2004-2009)  
Mário José da Conceição (2010-2015)  
Mária Ângela Tardelli (2016-2018)

**Editorial Office | Escritório Editorial**

Managing Editor | Gerente Editorial – Mel Ribeiro  
Communications and Marketing Coordinator | Coordenador de Comunicação e Marketing – Felipe Eduardo Ramos Barbosa  
Librarian | Bibliotecária – Teresa Maria Libório

The *Revista Brasileira de Anestesiologia/Brazilian Journal of Anesthesiology (BJAN)* is the official journal of Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA). The BJAN only accepts original articles for publication, Brazilian or foreign, which are published in English and Portuguese. Before submitting a manuscript, authors must read carefully the Instructions to Authors. It can be found in: <<https://bjan-sba.org/instructions>>. Manuscripts must be submitted electronically via the Journal's online submission system <<http://www.editorialmanager.com/bjan>>.

The BJAN publishes original work in all areas of anesthesia, surgical critical care, perioperative medicine and pain medicine, including basic, translational and clinical research, as well as education and technological innovation. In addition, the Journal publishes review articles, relevant case reports, pictorial essays or contextualized images, special articles, correspondence, and letters to the editor. Special articles such as guidelines and historical manuscripts are published upon invitation only, and authors should seek subject approval by the Editorial Office before submission.

The BJAN accepts only original articles that are not under consideration by any other journal and that have not been published before, except as academic theses or abstracts presented at conferences or meetings. A cloud-based intuitive platform is used to compare submitted manuscripts to previous publications, and submissions must not contain any instances of plagiarism. Authors must obtain and send the Editorial Office all required permissions for any overlapping material and properly identify them in the manuscript to avoid plagiarism.

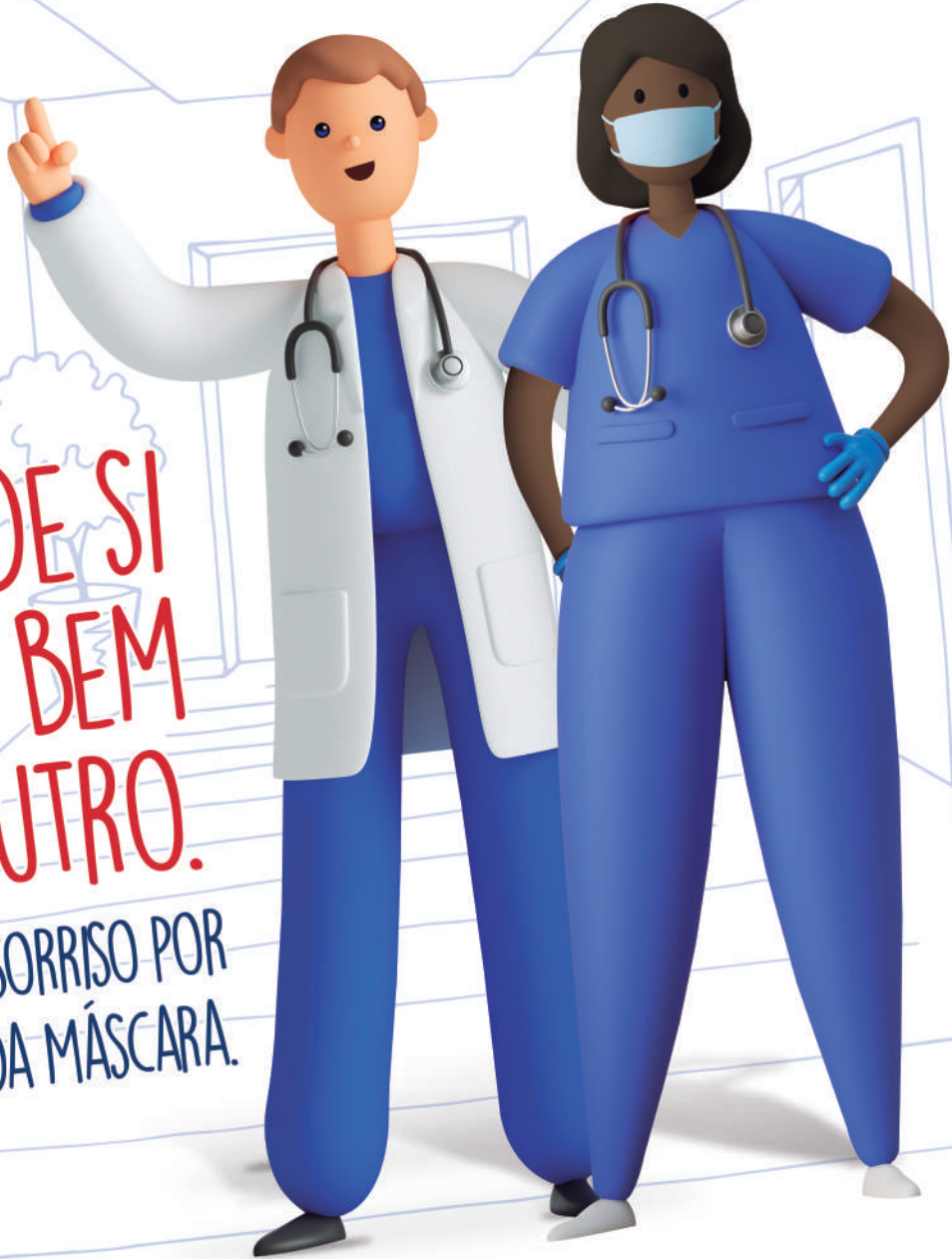
All articles submitted for publication are assessed by two or more members of the Editorial Board or external peer reviewers, assigned at the discretion of the Editor-in-chief or the Associate editors. Published articles are a property of Sociedade Brasileira de Anestesiologia, and their total or partial reproduction can be made with previous authorization. The BJAN assumes no responsibility for the opinions expressed in the signed works.

Journal's citations must be abbreviated to *Rev Bras Anesthesiol*.

**Edited by | Editada por**

Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)  
Rua Prof. Alfredo Gomes, 36, Rio de Janeiro/RJ, Brazil - CEP 22251-080  
Telephone: +55 21 3528-1050  
E-mail: [contato@sbahq.org](mailto:contato@sbahq.org)  
[www.sbahq.org](http://www.sbahq.org)

Published by | Publicada por  
Elsevier Editora Ltda.  
Telephone RJ: +55 21 3970-9300  
Telephone SP: +55 11 5105-8555  
[www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)  
ISSN: 0034-7094 © 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.



CUIDAR DE SI  
É CUIDAR BEM  
DO OUTRO.

PRESERVE O SORRISO POR  
DEBAIXO DA MÁSCARA.

Segurança  
do paciente

NÓS NOS PREOCUPAMOS

Sabemos que para atingir a segurança de pacientes, existe primeiramente **a saúde e segurança dos profissionais de saúde**. Por isso, a Aspen Pharma apoia e incentiva o autocuidado, e é patrocinadora do **Núcleo do Eu**, projeto de autoconhecimento e autocuidado da **Sociedade Brasileira de Anestesiologia**.

**FAÇA PARTE!**  
PROCURE A SBA

**SBA**

Sociedade  
Brasileira de  
Anestesiologia

The Revista Brasileira de Anestesiologia (Brazilian Journal of Anesthesiology) is indexed by Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) since 1989, Excerpta Médica Database (EMBASE) since 1994, Scientific Electronic Library Online (SciELO - Brasil) since 2002, MEDLINE since 2008, Scopus since 2010 and Web of Science (SCIE - Science Citation Index Expanded) since 2011.

A Revista Brasileira de Anestesiologia (Brazilian Journal of Anesthesiology) é indexada na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) desde 1989, na Excerpta Médica Database (EMBASE) desde 1994, no Scientific Electronic Library Online (SciELO - Brasil) desde 2002, no MEDLINE desde 2008, no Scopus desde 2010 e Web of Science (SCIE - Science Citation Index Expanded) desde 2011.

## Infográfico/Infographic

### 569 ESPID - escore simplificado preditivo de intubação difícil

*Vinicius Caldeira Quintão, Cláudia Marquez Simões, Maria José Carvalho Carmona*

## Editorial

### 570 Serum biomarkers of brain injury: S100B protein, cognitive dysfunction, and major non-cardiac surgery

Biomarcadores séricos de lesão cerebral: proteína S100B, disfunção cognitiva e cirurgia não cardíaca de grande porte

*André P. Schmidt, Maria José C. Carmona*

## Estudos Clínicos/Clinical Research

### 573 S100B level and cognitive dysfunction after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy procedures: a prospective observational study

Nível de S100B e disfunção cognitiva após prostatectomia radical laparoscópica assistida por robô: estudo observacional prospectivo

*Nilgun Kavrut Ozturk, Ali Sait Kavakli, Ulku Arslan, Guzin Aykal, Murat Savas*

### 583 Endotracheal tube cuff pressure increases in patients undergoing shoulder arthroscopy: a single cohort study

Aumento da pressão do balonete do tubo endotraqueal em pacientes submetidos a artroscopia do ombro: estudo de coorte

*Hey Ran Choi, Seunghwan Kim, Hyo-Jin Kim, Eun-Jin Ahn, Kyung Woo Kim, Si Ra Bang*

### 588 Perineural dexamethasone in ultrasound-guided interscalene brachial plexus block with levobupivacaine for shoulder arthroscopic surgery in the outpatient setting: randomized controlled trial

Dexametasona perineural em bloqueio de plexo braquial interescalênico com levobupivacaína guiado por ultrassonografia para artroscopia de ombro em regime ambulatorial: ensaio clínico controlado e randomizado

*Mateus Meira Vasconcelos, João Paulo Jordão Pontes, Alexandre de Menezes Rodrigues, Demócrito Ribeiro de Brito Neto, Rodrigo Rodrigues Alves, Fernando Cássio do Prado Silva, Denis Fabiano de Souza*

### 595 Effectiveness of simplified predictive intubation difficulty score and thyromental height in head and neck surgeries: an observational study

Eficácia do escore simplificado preditivo de dificuldade de intubação e da altura tiromentoniana em cirurgias de cabeça e pescoço: estudo observacional

*Onur Selvi, Seda Tugce Kahraman, Serkan Tulgar, Ozgur Senturk, Talat Ercan Serifsoy, David Thomas, Ayse Surhan Cinar, Zeliha Ozer*

- 
- 605 Effect of pre-administered flurbiprofen axetil on the EC50 of propofol during anesthesia in unstimulated patients: a randomized clinical trial**  
Efeito da pré-administração de flurbiprofeno axetil na CE50 do propofol durante anestesia em pacientes não estimulados: estudo clínico randomizado  
*Jing Ma, Mian Peng, Fei Wang, Lei Chen, Zong-Ze Zhang, Yan-Lin Wang*

### Artigos Científicos/Scientific Articles

---

- 613 Comparison between subarachnoid morphine and femoral nerve block for analgesia after knee ligament reconstruction: a randomized clinical trial**  
Comparação entre morfina subaracnoidea e bloqueio do nervo femoral para analgesia após reconstrução ligamentar de joelho: estudo clínico randomizado  
*Joana Zulian Fiorentin, Alexandre Vieira Martins, Juan Manuel Vélez Cañola, Linda Cecilia Gutierrez, Fábio Perches, Thiago Mamôru Sakae, Sérgio Bernardo Tenório*

- 
- 620 Propofol-ketamine versus dexmedetomidine-ketamine for sedation during upper gastrointestinal endoscopy in pediatric patients: a randomized clinical trial**  
Propofol-cetamina versus dexmedetomidina-cetamina para sedação durante endoscopia digestiva alta em pacientes pediátricos: estudo clínico randomizado  
*Akram M. Amer, Azza M. Youssef, Hala S. El-Ozairy, Ahmed M. El-Hennawy*

### Estudos Experimentais/Experimental Trials

---

- 627 Autophagy activation attenuates the neurotoxicity of local anaesthetics by decreasing caspase-3 activity in rats**  
A ativação autofágica atenua a neurotoxicidade dos anestésicos locais ao diminuir a atividade da caspase-3 em ratos  
*Xing Xue, Ying Lv, Yufang Leng, Yan Zhang*

- 
- 635 Effects of rocuronium, sugammadex and rocuronium-sugammadex complex on coagulation in rats**  
Efeitos do rocurônio, sugamadex e complexo rocurônio-sugamadex sobre a coagulação em ratos  
*Ismar Lima Cavalcanti, Estêvão Luiz Carvalho Braga, Nubia Verçosa, Alberto Schanaider, Louis Barrucand, Hans Donald de Boer, Luiz Vane*

### Revisões Narrativas/Narrative reviews

---

- 642 Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint document from the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) - Part II: etiology and diagnosis**  
Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - Parte II: etiologia e diagnóstico  
*Dirceu Solé, Maria Anita Costa Spindola, Marcelo Vivolo Aun, Liana Maria Tôrres de Araújo Azi, Luiz Antonio Guerra Bernd, Daniela Bianchi Garcia, Albertina Varandas Capelo, Débora de Oliveira Cumino, Alex Eustáquio Lacerda, Luciana Cavalcanti Lima, Edelton Flávio Morato, Rogean Rodrigues Nunes, Norma de Paula Motta Rubini, Jane da Silva, Maria Angela Tardelli, Alexandra Sayuri Watanabe, Erick Freitas Curi, Flavio Sano*

- 
- 662 Patent blue V dye anaphylaxis: a case report and literature review**  
Anafilaxia por corante azul patente V: relato de caso e revisão da literatura  
*Diogo Costa, Mauro Mendonça, Michael Lopes, Ana Luísa Fernandes, Sara Nunes, Sofia Müller*

## Artigo de Revisão/Review Article

---

- 667** A comparison of ramping position and sniffing position during endotracheal intubation: a systematic review and meta-analysis  
Comparação entre a posição de rampa e posição olfativa durante intubação traqueal: revisão sistemática e meta-análise  
*Samuel Ern Hung Tsan, Ka Ting Ng, Jiaying Lau, Navian Lee Viknaswaran, Chew Yin Wang*

## Relatos de Caso/Case Reports

---

- 678** Guiding opioid-free intravenous antinociception with the Analgesia Nociception Index: a case report  
Antinocicepção intravenosa sem opioides orientada pelo Índice de Analgesia/Nocicepção: relato de caso  
*Sean Coeckelenbergh, Jean-Pierre Estebe*
- 682** Opioid-free general anesthesia and induced recovery from anesthesia in a patient with myotonic dystrophy type-1: a case report  
Anestesia geral sem opioide e recuperação induzida da anestesia em paciente com distrofia miotônica tipo-1: relato de caso  
*Hande Gurbuz, Kemal Tolga Saracoglu*

## Cartas ao Editor/Letters to the Editor

---

- 686** Response to: Preemptive nebulized ketamine for pain control after tonsillectomy in children: randomized controlled trial  
Em resposta a: Uso preventivo de cetamina nebulizada para controle da dor após amigdalectomia em crianças: estudo randômico e controlado  
*Matheus Medina, Vinicius Dokkedal-Silva, Sergio Tufik, Monica Levy Andersen*
- 687** Occupational team safety in ECT practice during the COVID-19 pandemic  
Segurança ocupacional da equipe na prática de ECT durante a pandemia de COVID-19  
*Renato Ferreira Araujo, Lucio de Oliveira Quites*
- 688** COVID-19 pandemic: demand creates its own supply in a residency program  
Pandemia COVID-19: A demanda cria sua própria oferta em programa de residência  
*Yadolah Zarezadeh, Karim Naseri*
- 689** Safety sequence intubation: the 10 “Ps” algorithm and cognitive aid for airway management in COVID-19 patients  
Sequência de segurança de intubação: o algoritmo 10 “Ps” e ferramenta cognitiva para manuseio de vias aéreas em pacientes com COVID-19  
*Poonam Arora, Ankita Kabi, Mridul Dhar, Bharat Bhushan Bhardwaj*





INFOGRAPHIC

**SPIDS – simplified predictive intubation difficulty score** ☆



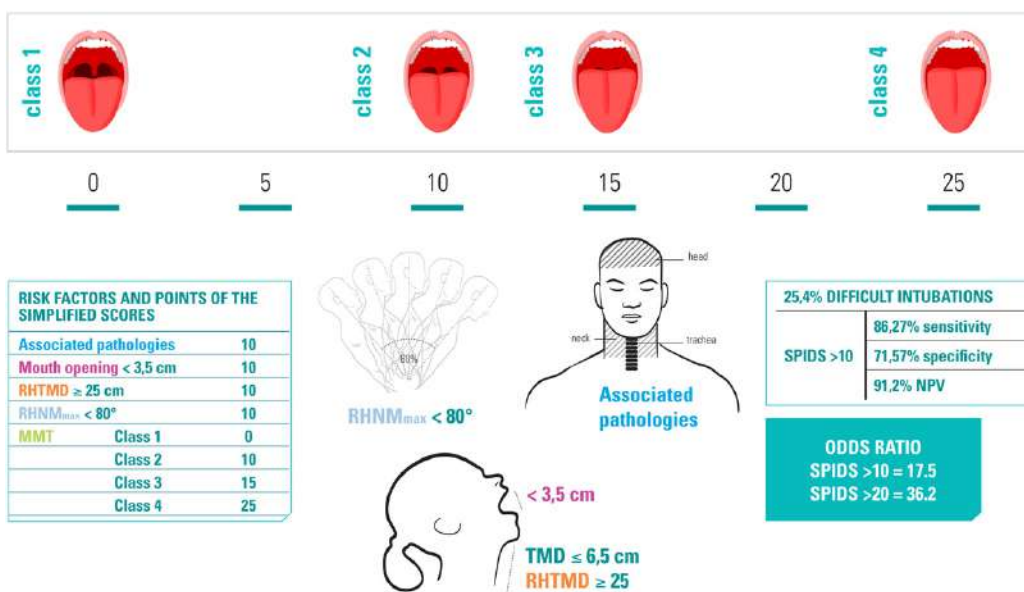
Vinícius Caldeira Quintão <sup>a,\*</sup>, Cláudia Marquez Simões <sup>b</sup>, Maria José Carvalho Carmona <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brazil

Available online 4 November 2020

**SPIDS - simplified predictive intubation difficulty score**  
153 PATIENTS WHO UNDERWENT HEAD AND NECK SURGERIES



MMT, Modified Mallampati Test; RHNM<sub>max</sub>, Maximum range of head and neck motion; TMD, thyromental distance; RHTMD, Ratio of height thyromental distance; NPV, negative predictive value.

DOI of original article:

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.09.007>

☆ Article reference: Selvi O, Kahraman ST, Tulgar S, Senturk O, Serifsoy TE, Thomas D, et al. Effectiveness of simplified predictive intubation difficulty score and thyromental height in head and neck surgeries: an observational study. Rev Bras Anesthesiol. 2020;70:595–604. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.09.007>

\* Corresponding author.

E-mail: [vinicius.quintao@hc.fm.usp.br](mailto:vinicius.quintao@hc.fm.usp.br) (V.C. Quintão).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.10.008>

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFOGRÁFICO

**ESPID – escore simplificado preditivo de intubação difícil**☆



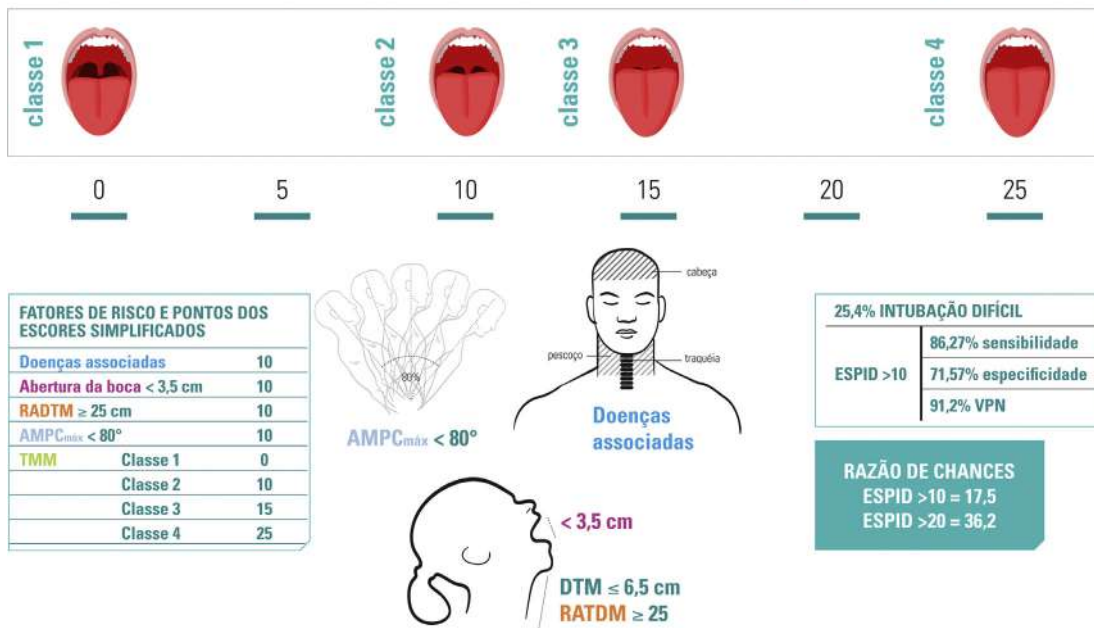
Vinicius Caldeira Quintão <sup>a,\*</sup>, Cláudia Marquez Simões <sup>b</sup>  
e Maria José Carvalho Carmona <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Disponível na Internet em 1 de novembro de 2020

**ESPID - escore simplificado preditivo de intubação difícil**  
153 PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE CABEÇA E PESÇOÇO



TMM, Teste de Mallampati modificado; AMPC<sub>máx</sub>, Amplitude de movimento de pescoço e cabeça máximo; DTM, Distância tireomentoniana; RADTM, razão entre altura e distância tireomentoniana; VPN, Valor Preditivo Negativo.

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.06.005>

☆ Artigo de referência: Selvi O, Kahraman ST, Tulgar S, Senturk O, Serifsoy TE, Thomas D, et al. Eficácia do escore simplificado preditivo de dificuldade de intubação e da altura tireomentoniana em cirurgias de cabeça e pescoço: estudo observacional. Rev Bras Anesthesiol. 2020;70:595–604. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.06.005>.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [vinicius.quintao@hc.fm.usp.br](mailto:vinicius.quintao@hc.fm.usp.br) (V.C. Quintão).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.10.004>

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



EDITORIAL

## Serum biomarkers of brain injury: S100B protein, cognitive dysfunction, and major non-cardiac surgery



## Biomarcadores séricos de lesão cerebral: proteína S100B, disfunção cognitiva e cirurgia não cardíaca de grande porte

Short- and long-term cognitive decline are adverse outcomes after major surgery associated with an increased risk for mortality and morbidity.<sup>1</sup> Cognitive dysfunction related to surgery, namely Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD), is highly prevalent in humans, affecting more than 50% of patients submitted to cardiac surgery at hospital discharge and approximately 40% at five years after surgery.<sup>2</sup> POCD is a common situation that may occur after any sort of surgery and defined by a reduction in cognitive performance on a set of neuropsychological tests before and after anesthesia and surgery.<sup>3</sup> Notably, POCD may compromise a wide range of cognitive functions, including working and long-term memory, information processing, attention and cognitive flexibility, consequently affecting quality of life.<sup>4</sup> Although the pathogenesis of cognitive decline after surgery is not completely understood, there is growing evidence on experimental and translational research pointing to a critical role for neuroinflammation as a relevant mechanism underlying this condition.<sup>5</sup>

Inflammation of the Central Nervous System (CNS) may trigger neural cell dysfunction or death, leading to increased blood concentrations of biochemical markers of brain injury.<sup>6</sup> More recently, several serum biochemical markers of brain injury have been investigated both in animals and humans, especially the S100B protein.<sup>6–13</sup> S100B is an acidic calcium-binding protein mostly found in astrocytes and Schwann cells.<sup>14,15</sup> After CNS damage, glial cells may be activated, and S100B is released into blood circulation. Increased serum concentrations of S100B may reflect either glial damage or reactive astrogliosis, events that could be related to beneficial or detrimental effects.<sup>9</sup> Notably, serum concentrations of S100B protein may be increased follow-

ing cardiac and non-cardiac surgery.<sup>6–10</sup> Altogether these findings point to the S100B protein as a potential serum biochemical marker of CNS injury.

In this issue of the *Brazilian Journal of Anesthesiology*, an interesting study provides new insights into the association between Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) and increased serum concentrations of S100B protein in patients undergoing Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (RALRP).<sup>16</sup> In this study, authors enrolled 82 consecutive patients undergoing RALRP and determined the serum concentrations of S100B protein preoperatively, after anesthesia induction, and at 30 minutes and 24 hours postoperatively. Additionally, authors applied a neuropsychological test battery in order to evaluate the cognitive function preoperatively, and at 7 days and 3 months postoperatively. Approximately 30% of patients displayed POCD 7 days postoperatively, and around 10% at 3 months after surgery. Serum S100B protein concentrations were significantly increased 30 minutes and 24 hours after surgery in patients displaying POCD. Interestingly, this study has demonstrated that the length of anesthesia was also significantly longer in patients displaying POCD up to 3 months after surgery compared with those without POCD, and a similar finding was observed for the duration of Trendelenburg position in patients undergoing RALRP. Hence, authors concluded that S100B protein serum levels were increased after RALRP, a finding strongly associated with POCD development in this population.<sup>16</sup>

Surgery and anesthesia can induce a strong systemic inflammatory response and activation of the immune system.<sup>5,17</sup> Local inflammation related to surgical trauma is paralleled by an increase in systemic inflammatory mediators.<sup>17</sup> Several of these compounds cause inflamma-

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.10.006>

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tory processes in the CNS, leading to the activation of glial cells and immune response in the brain.<sup>6</sup> When excessive CNS inflammation occurs, cytokine release can cause dysfunction of synaptic connections, neural toxicity, and cognitive dysfunction.<sup>17</sup> There is considerable evidence indicating that an inflammatory response may be involved in the occurrence of POCD.<sup>5,18</sup> Considering that neuroinflammation has been associated with cognitive impairment, we may hypothesize that this mechanism is underlying POCD. Consequently, the quantification of serum levels of S100B protein and other biochemical markers of CNS damage may potentially identify patients displaying surgery- and/or anesthesia-related cognitive dysfunction.

In the past few years, the widespread use of robotic-assisted surgery has revolutionized the traditional laparoscopic urology. Although there is a remarkable success of the technique due to the increase in number of cases being performed every year, the debate about the benefits and risks of robotic prostatectomy is still ongoing.<sup>19</sup> In order to perform the procedure, the patient must be placed in a steep Trendelenburg position, in some cases for an extended period of time. Additionally, the insufflation of CO<sub>2</sub> to generate pneumoperitoneum increases the intracranial pressure (ICP)<sup>19</sup> and the anesthesiologist should be vigilant when placing patients in those conditions for an extended period of time. Fortunately, there is previous evidence indicating that cerebral oxygenation and cerebral perfusion pressure are maintained above normal levels in patients undergoing RALRP.<sup>19</sup>

In their manuscript, Ozturk et al.<sup>16</sup> have performed some interesting insights into the potential risks of RALRP. The combination of pneumoperitoneum along with the steep Trendelenburg position during RALRP may affect cerebrovascular, respiratory, and hemodynamic parameters. Consequently, authors claim that an association between POCD and markers of CNS injury in patients undergoing RALRP is not surprising. The development of POCD after RALRP may be due to a combination of several factors, including patient positioning and procedure duration, increased ICP, advanced age, duration of surgery, and anesthesia. Therefore, strategies designed to minimize the effects of those factors should be considered and attempted by anesthesiologists. These strategies may include advanced neurological and hemodynamic monitoring during surgery, aiming a close control and maintenance of regional cerebral oxygenation, cardiovascular and pulmonary parameters within physiological limits.

Besides the incidence of POCD after RALRP, Ozturk et al.<sup>16</sup> performed a robust statistical analysis on the potential application of serum S100B protein as a marker of brain injury and POCD in this population. Their findings corroborated previous research, demonstrating that S100B can accurately predict POCD following cardiac and non-cardiac surgery.<sup>20</sup> In fact, authors observed a five-fold increase in S100B protein 30 minutes after surgery in patients displaying POCD. Although some reports indicate that the elevation of S100B levels is somewhat short-lived with peak serum concentrations occurring in the first minutes to hours after surgery,<sup>14</sup> Ozturk et al.<sup>16</sup> found that serum S100B levels were still increased up to 24 hours following RALRP. Notably, authors performed Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis, addressing some potential cut-off or thresh-

olds values for S100B as a predictor of POCD. In summary, authors showed that a cut-off value of 1.35 ng.mL<sup>-1</sup> for S100B at 30 minutes after surgery had sensitivity of 94.4% and specificity of 86.4% in the prediction of POCD on day 7. A cut-off value of 1.55 ng.mL<sup>-1</sup> for S100B at 30 minutes after surgery had sensitivity and specificity of 85.7% and 87.3%, respectively, for POCD at 3 months.


The present study certainly displays some relevant limitations, including some controversy related to the criteria for POCD diagnosis and cognitive function assessment up to 3 months, a relatively short-term follow-up in POCD studies. However, this interesting study added new insights into the growing evidence regarding S100B as a marker of CNS damage and its accuracy to detect POCD following cardiac and non-cardiac surgery. Notably, authors demonstrated that the serum concentration of S100B protein could also be used as a biochemical marker of POCD in patients undergoing robotic surgery. Despite many studies investigating the role of S100B as a biomarker of brain injury or CNS dysfunction, some controversy about its regular application into the clinical practice still remains. Importantly, early recognition of patients who are at increased risk for POCD is pivotal for a timely intervention to minimize CNS damage both during and after surgery. Therefore, future studies and guidelines should focus on a better definition of the S100B protein concentration cut-off points for different clinical scenarios in order to implement evidence-based recommendations on its use into the surgical setting.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110:548–55.
2. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344:395–402.
3. Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018;127:496–505.
4. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr Opin Anesthesiol*. 2020;33:101–8.
5. Danielson M, Wiklund A, Granath F, et al. Neuroinflammatory markers associate with cognitive decline after major surgery: Findings of an exploratory study. *Ann Neurol*. 2020;87:370–82.
6. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:459–500.
7. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:681–9.
8. Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011;68:1624–30.

9. Schmidt AP, Tort AB, Amaral OB, et al. Serum S100B in pregnancy-related hypertensive disorders: a case-control study. *Clin Chem*. 2004;50:435–8.
  10. Valentin LS, Pereira VF, Pietrobon RS, et al. Effects of single low dose of dexamethasone before noncardiac and nonneurologic surgery and general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction—a phase iii double blind, randomized clinical trial. *PLoS One*. 2016;11:e0152308.
  11. Zbóril S, Schmidt AP, Oses JP, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of postoperative cognitive dysfunction in aged dogs: a case-control study. *Vet Anaesth Analg*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2020.06.002>.
  12. Langeh U, Singh S. Targetting S100b protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427>, in press.
  13. Kok WF, Koerts J, Tucha O, Scheeren TW, Absalom AR. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2017;72:359–69.
  14. Arrais AC, Melo LH, Norrara B, et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. *Int J Neurosci*. 2020;19:1–9.
  15. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2019;148:168–87.
  16. Ozturk NK, Kavakli AS, Arslan U, Aykal G, Savas M. S100B level and cognitive dysfunction after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy procedures: a prospective observational study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2020;70:573–82.
  17. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth Heart J*. 2013;21:70–3.
  18. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, et al. Postoperative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun*. 2014;38:202–10.
  19. Awad H, Walker CM, Shaikh M, Dimitrova GT, Abaza R, O'Hara J. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth*. 2012;24:494–504.
  20. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e79624.
- André P. Schmidt  <sup>a,b,c,d,e,\*</sup>, Maria José C. Carmona <sup>f</sup>  
<sup>a</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória, Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Departamento de Bioquímica, Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>c</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Santa Casa de Porto Alegre, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>d</sup> Hospital Nossa Senhora da Conceição, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>e</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>f</sup> Disciplina de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil
- \* Corresponding author.  
 E-mail: [aschmidt@ufrgs.br](mailto:aschmidt@ufrgs.br) (A.P. Schmidt).



EDITORIAL

## Biomarcadores séricos de lesão cerebral: proteína S100B, disfunção cognitiva e cirurgia não cardíaca de grande porte



### Serum biomarkers of brain injury: S100B protein, cognitive dysfunction, and major non-cardiac surgery

A disfunção cognitiva a curto e longo prazo após cirurgia de grande porte está associada a risco aumentado de morbidade e mortalidade.<sup>1</sup> Déficit cognitivo associado a cirurgia, isto é, Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO), tem prevalência alta. Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, a DCPO está presente em mais de 50% dos pacientes na alta hospitalar e em cerca de 40% cinco anos após a cirurgia.<sup>2</sup> DCPO é uma condição frequente que pode ocorrer após qualquer tipo de cirurgia e é definida como redução no desempenho cognitivo medido por um conjunto de testes neuropsicológicos antes e após anestesia e cirurgia.<sup>3</sup> Deve ser enfatizado que a DCPO pode comprometer diversas funções cognitivas, incluindo memória operacional, memória de longo-prazo, processamento de informações, atenção e flexibilidade cognitiva, conseqüentemente afetando a qualidade de vida.<sup>4</sup> Embora a patogênese da DCPO não seja completamente entendida, existe crescente pesquisa experimental e translacional apontando para o papel crítico da neuroinflamação como mecanismo relevante subjacente da condição.<sup>5</sup>

Inflamação do Sistema Nervoso Central (SNC) pode desencadear disfunção ou morte dos neurônios, levando a aumento da concentração plasmática dos marcadores bioquímicos de lesão cerebral.<sup>6</sup> Mais recentemente, vários marcadores bioquímicos plasmáticos de lesão cerebral foram estudados em animais e humanos, especialmente a proteína S100B.<sup>6–13</sup> A S100B é uma proteína ácida que se liga ao cálcio, mais frequentemente encontrada em astrócitos e células de Schwann.<sup>14,15</sup> Após lesão do SNC, as células gliais podem ser ativadas e a S100B é liberada para a circulação sanguínea. O aumento da concentração

plasmática de S100B pode refletir lesão glial ou astrogliose reativa, eventos que podem estar relacionados a efeitos benéficos ou deletérios.<sup>9</sup> Em especial, a concentração plasmática de proteína S100B pode estar aumentada após cirurgia cardíaca e não cardíaca.<sup>6–10</sup> Conjuntamente, esses achados indicam a proteína S100B como potencial marcador bioquímico sérico de lesão do SNC.

Nesta edição da *Brazilian Journal of Anesthesiology*, um estudo interessante fornece novos dados da associação entre Déficit Cognitivo Pós-Operatório (DCPO) e concentração plasmática aumentada de proteína S100B em pacientes submetidos à Prostatectomia Radical Laparoscópica Robô-Assistida (PRRA).<sup>16</sup> Nesse estudo, os autores incluíram 82 pacientes consecutivamente submetidos a PRRA e mediram as concentrações plasmáticas de proteína S100B no pré-operatório, após a indução anestésica, e 30 minutos e 24 horas do pós-operatório. Além disso, os autores aplicaram uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliar a função cognitiva pré-operatória, e aos 7 dias e 3 meses pós-operatórios. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentaram DCPO 7 dias após a cirurgia, e cerca de 10% aos 3 meses após a cirurgia. A concentração plasmática de proteína S100B estava significativamente aumentada 30 minutos e 24 horas após a cirurgia nos pacientes apresentando DCPO. É interessante que o estudo tenha demonstrado que a duração da anestesia também foi significativamente maior em pacientes que apresentaram DCPO até 3 meses após cirurgia quando comparados aqueles sem DCPO, e achado similar foi observado para a duração da posição de Trendelenburg em pacientes submetidos à PRRA. Assim, os autores concluíram que os níveis plasmáticos de

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.10.003>

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

proteína S100B estavam aumentados após PRRA, achado fortemente associado ao desenvolvimento de DCPO nessa população.<sup>16</sup>

Cirurgia e anestesia podem induzir resposta inflamatória sistêmica acentuada e ativação do sistema imunológico.<sup>5,17</sup> A inflamação local associada a trauma cirúrgico é acompanhada por aumento nos mediadores inflamatórios sistêmicos.<sup>17</sup> Vários desses compostos causam processos inflamatórios no SNC, levando a ativação de células gliais e resposta imune no cérebro.<sup>6</sup> Quando ocorre inflamação excessiva do SNC, a liberação de citocinas pode causar disfunção de conexões sinápticas, toxicidade neural e disfunção cognitiva.<sup>17</sup> Existe evidência considerável indicando que a resposta inflamatória possa estar envolvida na ocorrência de DCPO.<sup>5,18</sup> Se considerarmos que a neuroinflamação tem sido associada a comprometimento cognitivo, podemos fazer a hipótese de que o mecanismo esteja envolvido na DCPO. Consequentemente, a quantificação dos níveis plasmáticos de proteína S100B e outros marcadores bioquímicos de lesão do SNC podem potencialmente identificar pacientes com déficit cognitivo associado a cirurgia e/ou anestesia.

Nos últimos anos, o uso disseminado de cirurgia robótica revolucionou a cirurgia urológica laparoscópica tradicional. Embora haja sucesso notável da técnica e aumento no número de casos realizados a cada ano, o debate sobre os benefícios e riscos da prostatectomia robótica continua.<sup>19</sup> Para realizar o procedimento, o paciente precisa ser colocado em acentuada posição de Trendelenburg, em alguns casos por extenso período. Além disso, a insuflação de CO<sub>2</sub> para gerar pneumoperitônio aumenta a Pressão Intracraniana (PIC)<sup>19</sup> e o anestesista precisa estar alerta ao manter pacientes nessas condições por tempo prolongado. Felizmente, existe evidência anterior indicando que a oxigenação cerebral e pressão de perfusão cerebral se mantêm acima de níveis normais em pacientes submetidos a PRRA.<sup>19</sup>

No manuscrito de Ozturk et al.<sup>16</sup> são apresentadas considerações importantes quanto aos potenciais riscos da PRRA. Durante o procedimento, a combinação de pneumoperitônio com a posição de Trendelenburg acentuada pode afetar parâmetros cerebrovasculares, respiratórios e hemodinâmicos. Consequentemente, os autores afirmam que não é surpreendente a associação entre DCPO e marcadores de lesão de SNC em pacientes submetidos a PRRA. O desenvolvimento de DCPO após PRRA pode ser devido à combinação de vários fatores, incluindo o posicionamento do paciente e duração do procedimento, PIC aumentada, idade avançada, duração da cirurgia e anestesia. Portanto, estratégias desenvolvidas para minimizar os efeitos desses fatores devem ser consideradas pelos anestesistas. Essas estratégias podem incluir monitorização neurológica e hemodinâmica avançada durante a cirurgia, com o objetivo de metódico controle e manutenção da oxigenação cerebral regional e dos parâmetros cardiovasculares e pulmonares dentro de limites fisiológicos.

Além da incidência de DCPO após PRRA, Ozturk et al.<sup>16</sup> realizaram análise estatística robusta da aplicação potencial do nível plasmático da proteína S100B como marcador de lesão cerebral e DCPO nessa população. Os achados dos autores corroboraram pesquisa anterior demonstrando que

S100B pode prever com precisão DCPO após cirurgia cardíaca e não-cardíaca.<sup>20</sup> De fato, os autores observaram aumento de cinco vezes no nível de proteína S100B 30 minutos após a cirurgia em pacientes com DCPO. Embora alguns relatos indiquem que a elevação dos níveis de S100B seja transitória com pico de concentração sérica ocorrendo nos minutos iniciais até horas após a cirurgia,<sup>14</sup> Ozturk et al.<sup>16</sup> verificaram que os níveis séricos de S100B ainda estavam aumentados até 24 horas após PRRA. Chama atenção a análise da curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) realizada pelos autores, citando alguns valores de limiar ou de corte para S100B como preditores de DCPO. Resumindo, os autores mostraram que um valor de corte de 1,35 ng.mL<sup>-1</sup> para S100B 30 minutos após a cirurgia apresentava sensibilidade de 94,4% e especificidade de 86,4% na previsão de DCPO no dia 7. Um valor de corte de 1,55 ng.mL<sup>-1</sup> para S100B aos 30 minutos após a cirurgia apresentava sensibilidade de 85,7% e especificidade de 87,3% para DCPO aos 3 meses.

O estudo de Ozturk et al.<sup>16</sup> certamente apresenta algumas limitações relevantes, incluindo alguma controvérsia relacionada aos critérios para o diagnóstico de DCPO, avaliação da função cognitiva até 3 meses e seguimento relativamente curto para estudos de DCPO. Entretanto, esse interessante estudo acrescenta novas informações à crescente evidência reconhecendo a S100B como biomarcador de lesão de SNC e sua precisão para detectar DCPO após cirurgia cardíaca e não cardíaca. Ressalta-se que os autores demonstraram que a concentração sérica de proteína S100B também poderia ser usada como marcador bioquímico de DCPO em pacientes submetidos a cirurgia robótica. Apesar dos muitos estudos sobre o papel da S100B como biomarcador de lesão cerebral ou disfunção do SNC, ainda permanece alguma controvérsia quanto à sua aplicação de rotina na prática clínica. O importante é que o reconhecimento precoce de pacientes que apresentam risco aumentado para DCPO é essencial para uma oportuna intervenção, que vise minimizar lesão ao SNC tanto durante quanto após a cirurgia. Portanto, futuros estudos e diretrizes devem se concentrar em uma melhor definição dos valores de corte da concentração de proteína S100B em diferentes situações clínicas para implementar recomendações com base em evidências sobre seu uso no contexto cirúrgico.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110:548–55.
2. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344:395–402.
3. Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018;127:496–505.
4. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr Opin Anesthesiol*. 2020;33:101–8.

5. Danielson M, Wiklund A, Granath F, et al. Neuroinflammatory markers associate with cognitive decline after major surgery: Findings of an exploratory study. *Ann Neurol*. 2020;87:370–82.
6. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:459–500.
7. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:681–9.
8. Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011;68:1624–30.
9. Schmidt AP, Tort AB, Amaral OB, et al. Serum S100B in pregnancy-related hypertensive disorders: a case-control study. *Clin Chem*. 2004;50:435–8.
10. Valentin LS, Pereira VF, Pietrobon RS, et al. Effects of single low dose of dexamethasone before noncardiac and nonneurologic surgery and general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction—a phase iii double blind, randomized clinical trial. *PLoS One*. 2016;11:e0152308.
11. Zbóril S, Schmidt AP, Oses JP, Wiener CD, Portela LV, Souza DO, Auler JOC, Junior, Carmona MJ, Fugita MS, Flor PB, Cortopassi SRG. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of postoperative cognitive dysfunction in aged dogs: a case-control study. *Vet Anaesth Analg*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2020.06.002>.
12. Langeh U, Singh S. Targetting S100b Protein as a Surrogate Biomarker and Its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427>, in press.
13. Kok WF, Koerts J, Tucha O, Scheeren TW, Absalom AR. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2017;72:359–69.
14. Arrais AC, Melo LH, Norrara B, et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. *Int J Neurosci*. 2020;19:1–9.
15. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2019;148:168–87.
16. Ozturk NK, Kavakli AS, Arslan U, Aykal G, Savas M. S100B level and cognitive dysfunction after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy procedures: a prospective observational study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2020;70:573–82.
17. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms preventive strategies. *Neth Heart J*. 2013;21:70–3.
18. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, Absalom AR, Heine-man E, van Leeuwen BL. Postoperative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun*. 2014;38:202–10.
19. Awad H, Walker CM, Shaikh M, Dimitrova GT, Abaza R, O'Hara J. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth*. 2012;24:494–504.
20. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e79624.

André P. Schmidt <sup>a,b,c,d,e,\*</sup> e Maria José C. Carmona<sup>f</sup>  
<sup>a</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Departamento de Bioquímica, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Santa Casa de Porto Alegre, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>d</sup> Hospital Nossa Senhora da Conceição, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>e</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>f</sup> Disciplina de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

\* Autor para correspondência.

E-mail: [aschmidt@ufrgs.br](mailto:aschmidt@ufrgs.br) (A.P. Schmidt).





CLINICAL RESEARCH

**S100B level and cognitive dysfunction after  
robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy  
procedures: a prospective observational study**



Nilgun Kavrut Ozturk <sup>a,\*</sup>, Ali Sait Kavakli<sup>a</sup>, Ulku Arslan<sup>a</sup>, Guzin Aykal<sup>b</sup>, Murat Savas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Antalya, Turkey

<sup>b</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Central Laboratories, Antalya, Turkey

<sup>c</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Department of Urology, Antalya, Turkey

Available online 10 October 2020

**KEYWORDS**

S100B protein;  
Postoperative  
cognitive  
dysfunction;  
Robotic assisted  
laparoscopic radical  
prostatectomy

**Abstract**

*Background:* The present study investigated the association between Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) and increased serum S100B level after Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (RALRP).

*Methods:* The study included 82 consecutive patients who underwent RALRP. Serum S100B levels were determined preoperatively, after anesthesia induction, and at 30 minutes and 24 hours postoperatively. Cognitive function was assessed using neuropsychological testing preoperatively, and at 7 days and 3 months postoperatively.

*Results:* Twenty four patients (29%) exhibited POCD 7 days after surgery, and 9 (11%) at 3 months after surgery. Serum S100B levels were significantly increased at postoperative 30 minutes and 24 hours in patients displaying POCD at postoperative 7 days ( $p=0.0001$  for both) and 3 months ( $p=0.001$  for both) compared to patients without POCD. Duration of anesthesia was also significantly longer in patients with POCD at 7 days and 3 months after surgery compared with patients without POCD ( $p=0.012$ ,  $p=0.001$ , respectively), as was duration of Trendelenburg ( $p=0.025$ ,  $p=0.002$ , respectively). Composite Z score in tests performed on day 7 were significantly correlated with duration of Trendelenburg and duration of anesthesia ( $p=0.0001$  for both).

\* Corresponding author.

E-mail: kavrut@yahoo.com (N. Kavrut Ozturk).

## PALAVRAS-CHAVE

S100B;  
Disfunção cognitiva  
pós-operatória;  
Prostatectomia  
radical laparoscópica  
assistida por robô

**Conclusions:** S100B increases after RALRP and this increase is associated with POCD development. Duration of Trendelenburg position and anesthesia contribute to the development of POCD.

**Trial Registry Number:** Clinicaltrials.gov (N° NCT03018522).

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Nível de S100B e disfunção cognitiva após prostatectomia radical laparoscópica assistida por robô: estudo observacional prospectivo

### Resumo

**Introdução:** O presente estudo investigou a associação entre Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) e aumento do nível sérico de S100B após Prostatectomia Radical Laparoscópica Assistida por Robô (PRLAR).

**Métodos:** O estudo incluiu 82 pacientes consecutivos submetidos a PRLAR. Os níveis séricos de S100B foram determinados: no pré-operatório, após indução anestésica, e aos 30 minutos e 24 horas do pós-operatório. A função cognitiva foi avaliada com testes neuropsicológicos no pré-operatório, no 7° dia pós-operatório (7DPO) e aos 3 meses após a cirurgia (3MPO).

**Resultados:** Observamos 24 pacientes (29%) com DCPO no 7DPO e 9 pacientes com DCPO (11%) após 3 meses da cirurgia. Quando comparados com os pacientes sem DCPO, os níveis séricos de S100B estavam significativamente aumentados aos 30 minutos e às 24 horas do pós-operatório nos pacientes que apresentaram DCPO no 7DPO ( $p=0,0001$  para os dois momentos) e 3 meses após a cirurgia ( $p=0,001$  para os dois momentos). A duração anestésica também foi significativamente maior em pacientes com DCPO no 7DPO e 3MPO em comparação com pacientes sem DCPO ( $p=0,012$ ,  $p=0,001$ , respectivamente), assim como a duração da posição de Trendelenburg ( $p=0,025$ ,  $p=0,002$ , respectivamente). O escore Z composto nos testes realizados no 7DPO foi significativamente correlacionado com a duração da posição de Trendelenburg e a duração da anestesia ( $p=0,0001$  para ambos).

**Conclusão:** S100B aumenta após PRLAR e o aumento está associado ao desenvolvimento de DCPO. A duração anestésica e o tempo decorrido em posição de Trendelenburg contribuem para o desenvolvimento de DCPO.

**Número de registro do estudo:** Clinicaltrials.gov (n° NCT03018522)

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

## Introduction

Technical advances in surgery have led to the increasingly widespread use of minimally invasive techniques in radical prostatectomy. Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (RALRP) is preferred in many centers because it circumvents the disadvantages of conventional laparoscopy, reduces short-term complications, and provides better functional results compared to the conventional technique.<sup>1</sup>

Early Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD), confusion, and delirium are common after major surgery in older adults.<sup>2,3</sup> Patients undergoing RALRP are usually elderly, and protecting the critical balance between cerebral oxygen supply and demand during this procedure is important because impaired cerebral oxygenation is associated with postoperative cognitive decline.<sup>4-6</sup> Patients must be positioned in the steep Trendelenburg position for several hours

during robotic-assisted prostatectomy. The combination of Trendelenburg position and peritoneal inflation with carbon dioxide increases airway pressure, reduces pulmonary compliance, induces atelectasis, and causes potentially adverse cardiovascular and neurophysiological changes.<sup>7</sup> This combination can also increase Intracranial Pressure (ICP), which may in turn cause cerebral edema due to reduced venous drainage of the brain.<sup>8</sup> These changes may result in POCD.

S100B is a calcium-binding protein produced by astrocytes and found both extra- and intracellularly in brain tissue. The physiological role of S100B is to enhance interaction between neurons and glial cells.<sup>9</sup> S100B may be a potential biochemical marker for POCD because this protein is usually released into the blood following neural damage due to impaired permeability of the blood-brain barrier.

The aim of the present study was to investigate the association between POCD and increased serum S100B levels after RALRP.

## Methods

This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the ethics committee of Antalya Training and Research Hospital (approval n° 64/2), and was also registered in the Clinicaltrials.gov clinical trials registry (n° NCT03018522). Written informed consent was obtained from all patients. The STROBE (Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines were followed when reporting this study.

Patients who underwent RALRP, were over 50 years old, had a body mass index between 18 and 25 kg.m<sup>-2</sup>, and were class I, II, or III according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system were included in the study. Exclusion criteria were history of neurological deficit (symptomatic stroke, hemorrhage, transient ischemic attack) or other neurologic disorders (epilepsy, trauma, intra- or extracranial malignancy), psychiatric diseases (schizophrenia or depressive disorder), alcoholism or any other drug dependence, severe hearing or visual impairment, any other comorbidities which would preclude neuropsychological tests, and preexisting cognitive impairment (score < 25 on the Mini Mental State Examination [MMSE]).

## Cognitive assessment

The MMSE is a brief test used to quantitatively evaluate cognitive functions during a standard neuropsychiatric examination. The test consists of 11 questions with a maximum score of 30 points. The MMSE includes orientation, working memory, arithmetic calculations, recall, and language tests. Scores under 25 points indicate cognitive impairment.<sup>10,11</sup> In the current study, the MMSE was used only before surgery for preoperative cognitive impairment screening, and participants who obtained scores below 25 points were excluded.

We designed a neurocognitive assessment protocol to evaluate general cognitive function and identify patients with POCD. This protocol was repeated for all patients the day before surgery and at 7 days and 3 months after surgery. A single trained investigator who was not involved in the intraoperative management of the patients performed all cognitive assessments.

Based on a consensus statement,<sup>12</sup> we assessed cognitive function using a battery of 7 neuropsychological tests: Rey Auditory Verbal Learning Test (delayed recall), Trail Making Test (Parts A and B), Digit Span Test (forward and backward), and Grooved Pegboard Test (dominant and non-dominant hands). To determine the normal reference value of cognitive functions, 20 healthy individuals matched for sex, age, and education level, and having no significant mental or somatic disorders or recent surgical history were recruited as a control group. Cognitive functions were assessed 3 times (the first interval was 7 days and the second interval was 3 months), and the standard deviation of the baseline score was calculated. Learning effects, which occur in

repeated neuropsychological tests, were also calculated.<sup>11</sup> The patients in the study group were divided into the POCD and non-POCD groups according to the International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction guidelines.<sup>11</sup> To identify cognitive dysfunction, the baseline score and learning effect were subtracted from the test score and the difference was divided by the standard deviation of the score in the control group. This result was called the Z score. Z score was calculated for each test and POCD was defined as a Z score greater than 1.96 in at least 2 of the 7 tests, and/or a composite Z score greater than 1.96.<sup>2,13</sup>

Memory was evaluated using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). This test assesses short-term auditory/verbal memory, retroactive and proactive interference, presence of confabulation or confusion in memory processes, retention of information, and differences between learning and retrieval. The RAVLT consists of a list of 15 words to be memorized (List A). The list is read aloud in the same order 5 consecutive times. After the fifth reading, participants are presented with a distracter list (List B) with 15 different concrete nouns, followed by a free-recall test from List B. After a 20-minute interval, participants are asked again to recall the words from List A (delayed recall) and are evaluated based on the number of words recalled and the number of errors made for each presentation.<sup>14</sup>

The Trail Making Test (TMT) assesses speed, visuospatial skills, general fluid cognitive abilities, cognitive flexibility, set-switching, motor skills, and dexterity. The test consists of two parts (TMT-a and TMT-b). In TMT-a, the participant is instructed to draw a line connecting encircled numbers in an ordered sequence (1, 2, 3,...26) as quickly as possible without lifting the pen from the surface of the paper. In TMT-b, the participant connects a series of circles containing either a number or letter in alternating sequence (1, A, 2, B,...13). Each part is scored according to the total time to completion and number of errors.<sup>15</sup>

The Digit Span Test was administered to assess concentration, attention, and immediate memory. The Digit Span Forward (DSF) is a measure for short-term memory that primarily activates the phonological loop. The Digit Span Backward (DSB) shows the dynamic relationship between passive storage and active manipulation or transformation of information held in the memory (the ability to hold information in the mind and work with it). The DSF consists of 12 sequences of digits varying in length from 3 to 8 digits (2 sequences of each length). Digits are announced by the researcher at a rate of approximately 1 digit per second. After completion of the digit sequence, participants are asked to write down the sequence. The DSB consists of 12 sequences varying in length from 2 to 7 digits (2 sequences of each length) and after completion of the sequence by the researcher, participants are asked to write down the sequence backwards, starting with the last number announced.<sup>16</sup>

Motor coordination and dexterity were evaluated using the Grooved Pegboard Test. In this test, participants use their dominant hand to correctly insert pegs into a pegboard in a certain sequence or pattern. Time to completion is recorded and the process is repeated with their nondominant hand.<sup>17</sup>

## Serum S100B analysis

Serum levels of S100B were determined from venous blood samples collected before surgery, after anesthesia induction, and at 30 minutes and 24 hours after surgery. Samples were collected in sterile vacuum tubes without anticoagulants and centrifuged at 3000 rpm for 20 minutes to obtain the serum, which was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . S100B levels were measured using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit (Neobioscience Technology Company, Beijing, China) according to the manufacturer's protocol.

## Anesthesia

On arrival in the operating room, a 16G peripheral venous catheter was placed. Patients were under standard monitoring including invasive blood pressure (via 20G catheter in radial artery), 5-lead electrocardiography, pulse oximetry, end tidal  $\text{CO}_2$ , Bispectral Index (BIS), regional cerebral oxygen saturation, urinary output, and body core temperature. In all patients, general anesthesia was induced with intravenous (IV) midazolam  $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , propofol  $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , fentanyl  $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , and rocuronium  $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . All patients were intubated with a 7.5-mm or 8-mm inner diameter endotracheal tube. Anesthesia was maintained with 50% air and 0.8–1.5 age-adjusted minimum alveolar anesthetic concentration of desflurane calculated by the monitoring software (Primus Drager, Luebeck, Germany) with positive pressure ventilation in a circle system. For all patients, depth of anesthesia was monitored with the Patient State Index (PSI™) (SedLine®, Masimo, Irvine, CA, USA). PSI value was kept between 25 and 50 and the maintenance dosage was adjusted if necessary. Repeated injections of fentanyl and rocuronium were administered when necessary. End tidal  $\text{CO}_2$  was maintained between 30 and 35 mmHg by ventilatory parameters adjusted after creating  $\text{CO}_2$  pneumoperitoneum. Fasting fluid requirement of the patient was replaced as per standard guidelines, but the intraoperative maintenance fluid was restricted to  $2\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  until completion of the vesicourethral anastomosis, after which IV fluid administration was made as per standard fluid management guidelines based on replacement of fluid deficit, third-space fluid loss, and blood loss. When mean arterial pressure decreased to 80% of the preinduction value, a 5–10 mg bolus of ephedrine was administered.

Regional Oxygen Saturation ( $\text{rSO}_2$ ) of blood in the cerebral cortex was measured using the regional oximetry system ( $\text{O}_3^{\text{TM}}$ , Masimo, Irvine, CA, USA). Bilateral Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) sensors were attached to the patient's forehead prior to preoxygenation and anesthesia induction to calculate baseline values. Cerebral oximetry was continuously measured and recorded for the duration of the operative procedure and discontinued once the patient left the operating room.

A custom-made foam pillow placed under the head and cross-shoulder braces were used to prevent the patient from sliding. The patient's legs were placed in urological leg holders for modified lithotomy position. After positioning the patient, the abdominal cavity was insufflated with  $\text{CO}_2$  to a pressure of 10 mmHg and the patient was placed in mild Trendelenburg position, after which the tro-

car cannulas were placed. Finally, the patient's position was gradually adjusted to the  $45^{\circ}$  Trendelenburg position over 5 minutes. All operations were performed with the same degree of Trendelenburg. The surgeon performed the procedure with the Da Vinci Robot Surgical System (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) using a transperitoneal approach. All procedures were performed by the same two senior surgeons. At the end of the procedure, the table was brought back to normal position and the pneumoperitoneum was released. All patients were awakened in the operating theater and then moved to the postanesthesia care unit.

Postoperative analgesia was maintained by IV paracetamol ( $10\text{--}15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) every 8 hours and IV tramadol ( $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) if required.

Criteria for discharge from the postanesthesia care unit were that patients must be awake, cooperative, hemodynamically stable, have an acceptable respiratory pattern, and show recovery of motor functions.

## Statistical analysis

Based on the estimated profile of sensitivity and specificity of the association between serum S100B level and POCD, sample size was estimated as 80 patients to estimate sensitivity and specificity of 70% with an error of 10%, confidence interval of 95%, and power of 80%.

Statistical analysis was performed using SPSS version 21 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation with range, and categorical data as absolute frequencies and percentages.

All numerical data were tested for normal distribution using Kolmogorov-Smirnov test. Parametric and nonparametric continuous data were analyzed using ANOVA or Kruskal-Wallis test. Variables showing significant differences were further analyzed using Bonferroni's multiple comparison test or Mann-Whitney test with correction for multiple comparisons. Linear regression analysis was used to assess the relationship between postoperative plasma biomarkers and change in postoperative cognitive scores. Paired Student's *t*-test was used to assess changes in neurocognitive measures. Correlation analyses were performed using Pearson's or Spearman's rank sum correlation. All confidence intervals were constructed with 95% statistical confidence. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

Eighty-nine patients were enrolled in the study. Seven patients were excluded because they refused to take the postoperative cognitive tests. Data from the remaining 82 patients were analyzed. There were no significant differences between the study group and healthy control group in terms of age, body mass index, education level, ASA status, or cognitive functions at baseline. The characteristics of the patients and controls are shown in [Table 1](#).

POCD was detected in 24 patients (29%) on postoperative day 7 and in 9 patients (11%) at postoperative 3 months. The mean ages of the patients with and without POCD on postoperative day 7 were  $66 \pm 7.2$  and  $60.6 \pm 7.6$

**Table 1** Patients' characteristics and baseline test scores (values are expressed as mean  $\pm$  SD [range] or number and percentage).

	Study Group (n=82)	Control Group (n=20)	p-value
Age, years	62.2 $\pm$ 7.8	63.9 $\pm$ 5.1	0.365
Body mass index, kg.m <sup>-2</sup>	26.1 $\pm$ 3.9	25.4 $\pm$ 4.6	0.546
Education, years	10 (5–15)	9.8 (5–15)	0.487
Duration of Trendelenburg, min	237 $\pm$ 55	–	–
Duration of anesthesia, min	328 $\pm$ 62	–	–
Hospital stay, days	6 $\pm$ 2	–	–
ASA status			
I, n (%)	8 (10)	2 (10)	0.489
II, n (%)	54 (66)	14 (70)	0.517
III, n (%)	20 (27)	4 (20)	0.356
Comorbidity			
Arterial hypertension, n (%)	28 (34)	9 (45)	0.125
Diabetes mellitus, n (%)	31 (38)	8 (40)	0.273
COPD, n (%)	7 (8)	2 (10)	0.132
CRF, n (%)	3 (3)	0 (0)	0.223
Smoking	34 (42)	8 (40)	0.316
Baseline test scores			
MMSE	28.1 $\pm$ 2.1 (27–30)	27.9 $\pm$ 2.6 (26–30)	0.276
TMT-a	57.9 $\pm$ 11.3 (40–80)	56.1 $\pm$ 16.1 (30–88)	0.581
TMT-b	126.1 $\pm$ 17.6 (100–161)	123.2 $\pm$ 20.1 (82–160)	0.542
RAVLT (delayed recall)	5.3 $\pm$ 1.1 (4–8)	5.9 $\pm$ 1.9 (2–9)	0.115
DST forward	5.2 $\pm$ 0.5 (4–6)	5.9 $\pm$ 1.3 (3–8)	0.088
DST backward	3.8 $\pm$ 0.6 (3–5)	3 $\pm$ 1.1 (1–4)	0.105
GPT dominant	102.1 $\pm$ 13.7 (78–131)	105.6 $\pm$ 18 (80–140)	0.372
GPT non-dominant	122.1 $\pm$ 15.3 (90–150)	122.7 $\pm$ 17.3 (99–164)	0.895

ASA, American Society of Anaesthesiologists; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CRF, Chronic Renal Failure; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; DST, Digit Span Test; GPT, Grooved Pegboard Test.

years, respectively. The mean ages of the patients with and without POCD at postoperative 3 months were 70  $\pm$  5 years and 61.2  $\pm$  7.5 years, respectively. Although there was no significant age difference between patients with and without POCD at day 7 ( $p=0.062$ ), patients with POCD at 3 months were significantly older than those without POCD ( $p=0.030$ ). There was no significant difference in education level between patients with and without POCD. **Tables 2 and 3** present the clinical characteristics of the non-POCD and POCD groups. At both 7 days and 3 months after surgery, the highest frequencies of impairment in neuropsychological tests were observed in TMT-a and TMT-b.

Serum S100B level was slightly increased after anesthesia induction, but the increase was not statistically significant compared to preoperative level (0.30  $\pm$  0.09 vs. 0.24  $\pm$  0.07, respectively,  $p=0.416$ ). However, serum S100B level was significantly elevated at postoperative 30 minutes compared to baseline (1.20  $\pm$  0.40 vs. 0.24  $\pm$  0.07, respectively,  $p=0.0001$ ). By 24 hours postoperatively, S100B level was decreased but remained significantly higher than baseline (0.43  $\pm$  0.18 vs. 0.24  $\pm$  0.07, respectively,  $p=0.005$ ). The relationship between S100B concentrations and neuropsychological test results after surgery are presented in **Table 4**. Elevated S100B concentrations at postoperative 30 minutes and 24 hours were associated with POCD. Patients displaying POCD at postoperative 7 days and 3 months had

significantly higher serum S100B levels at postoperative 30 minutes and 24 hours compared to patients without POCD (**Figs. 1A and 1B**).

Mean duration of anesthesia for all patients was 327  $\pm$  62 minutes. Duration of anesthesia was significantly longer in patients with POCD at postoperative 7 days and 3 months when compared with patients without POCD ( $p=0.012$  and  $p=0.001$ , respectively). Mean duration of Trendelenburg was 236  $\pm$  56 minutes overall and was also significantly longer in patients with POCD at postoperative 7 days and 3 months compared to patients without POCD ( $p=0.025$  and  $p=0.002$ , respectively) (**Tables 2 and 3**). Composite Z scores in tests performed on postoperative day 7 were significantly correlated with duration of Trendelenburg and anesthesia ( $p=0.0001$  for both) (Supplementary material Fig. S2A and S2B). A significant correlation was also detected between composite Z score in tests performed at postoperative 3 months and age ( $p=0.011$ ). However, composite Z score in tests performed at postoperative 3 months was not significantly associated with duration of Trendelenburg or anesthesia ( $p=0.055$  and  $p=0.063$ , respectively).

There were no significant differences in mean cerebral rSO<sub>2</sub> values after anesthesia induction, after Trendelenburg position, after end of the Trendelenburg position, or after end of surgery compared to baseline values.

**Table 2** Clinical features of patients with and without POCD on day 7 (values expressed as mean  $\pm$  standard deviation).

	POCD absent (n = 58)	POCD present (n = 24)	p-value
Age, years	60.6 $\pm$ 7.6	66 $\pm$ 7.2	0.062
Education, years	9.7 $\pm$ 3.3	10.7 $\pm$ 3.3	0.276
Duration of Trendelenburg, min	211 $\pm$ 36	296 $\pm$ 54	0.025 <sup>a</sup>
Duration of anesthesia, min	300 $\pm$ 37	394 $\pm$ 63	0.012 <sup>a</sup>
<i>S100B values</i>			
Baseline	0.24 $\pm$ 0.07	0.24 $\pm$ 0.07	0.967
After induction	0.30 $\pm$ 0.10	0.28 $\pm$ 0.09	0.473
Postoperative 30 min	1.01 $\pm$ 0.28	1.66 $\pm$ 0.26	0.0001 <sup>a</sup>
Postoperative 24 hours	0.36 $\pm$ 0.14	0.57 $\pm$ 0.19	0.001 <sup>a</sup>
<i>Baseline test scores</i>			
MMSE	27.4 $\pm$ 3.1 (27–30)	27.6 $\pm$ 2.2 (26–30)	0.496
TMT-a	58.9 $\pm$ 11.2	55.2 $\pm$ 11.3	0.246
TMT-b	128 $\pm$ 18.9	121.5 $\pm$ 13.5	0.195
RAVLT (delayed recall)	5.2 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 1.1	0.434
DST forward	5.2 $\pm$ 0.6	5.2 $\pm$ 0.5	0.763
DST backward	3.9 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.8	0.405
GPT dominant	104.3 $\pm$ 13.5	96.7 $\pm$ 12.9	0.046
GPT non-dominant	122.5 $\pm$ 15.1	121.2 $\pm$ 16.2	0.775
<i>Test scores on postoperative day 7</i>			
TMT-a	67.6 $\pm$ 10.4	106 $\pm$ 14.6	0.0001 <sup>a</sup>
TMT-b	133.8 $\pm$ 14.2	166.9 $\pm$ 17	0.0001 <sup>a</sup>
RAVLT	5.2 $\pm$ 0.9	4.5 $\pm$ 1.6	0.033 <sup>a</sup>
DST forward	4.3 $\pm$ 0.8	3.7 $\pm$ 1.2	0.059
DST backward	2.9 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.9	0.212
GPT dominant	108 $\pm$ 13	122.3 $\pm$ 27.4	0.007 <sup>a</sup>
GPT non-dominant	130.4 $\pm$ 17.4	155.6 $\pm$ 23.5	0.0001 <sup>a</sup>

POCD, Postoperative Cognitive Dysfunction; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; DST, Digit Span Test; GPT, Grooved Pegboard Test.

<sup>a</sup>  $p < 0.05$ .

Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic value of serum S100B level for POCD. For POCD on day 7, the Areas Under the Curve (AUC) for baseline, after Trendelenburg, postoperative 30 minutes, and postoperative 24 hours were 0.495 ( $p = 0.951$ ), 0.410 ( $p = 0.271$ ), 0.965 ( $p = 0.0001$ ), and 0.802 ( $p = 0.0001$ ), respectively. A cut-off value of 1.35 for S100B at postoperative 30 minutes had sensitivity of 94.4% and specificity of 86.4% in the prediction of POCD on day 7. For S100B at postoperative 24 hours, a cut-off value of 0.47 had a sensitivity and specificity of 66.7% and 77.3%, respectively, for prediction of POCD on day 7 (Supplementary material Fig. S3A). For POCD at 3 months, AUC for baseline, after Trendelenburg, postoperative 30 minutes, and postoperative 24 hours were 0.414 ( $p = 0.463$ ), 0.339 ( $p = 0.168$ ), 0.916 ( $p = 0.0001$ ), and 0.877 ( $p = 0.001$ ), respectively. A cut-off value of 1.55 for S100B at postoperative 30 minutes had sensitivity and specificity of 85.7% and 87.3%, respectively, for POCD at 3 months, while a cut-off value of 0.47 for S100B at postoperative 24 hours had a sensitivity and specificity of 98.2% and 72.7%, respectively (Supplementary material Fig. S3B).

There were no complications such as brachial plexus injury or pneumothorax in any patients.

## Discussion

The present study showed that serum levels of S100B were significantly elevated at 30 minutes after RALRP and were decreased but still significantly higher than baseline at 24 hours after RALRP. The incidence of POCD was 29% at 7 days and 11% at 3 months after RALRP. Higher serum S100B levels at postoperative 30 minutes and 24 hours were associated with POCD at 7 days and 3 months after RALRP.

POCD is relatively common after major operations. Therefore, many studies have investigated short- and long-term POCD, including in patients undergoing major surgery.<sup>2,3,18–21</sup> The development of POCD after RALRP may be associated with a combination of several factors such as age, duration of steep Trendelenburg position, and duration of anesthesia.

Advanced age is defined as a risk factor for POCD. In non-cardiac surgeries, the incidence of POCD at postoperative 1 week was determined to be 26% in elderly patients, with 10% having persistent signs 3 months later.<sup>2</sup> In addition, it was shown that the incidence of POCD in elderly patients on the first day after minor surgery was higher than the reported incidence at 7 days after major surgery.<sup>22</sup> Another study reported the rate of POCD in patients aged 40–60 years

**Table 3** Clinical features of patients with and without POCD at 3 months (values expressed as mean  $\pm$  standard deviation).

	POCD absent (n = 73)	POCD present (n = 9)	p-value
Age, years	61.2 $\pm$ 7.5	70 $\pm$ 5	0.030 <sup>a</sup>
Education, years	9.8 $\pm$ 3.3	11.2 $\pm$ 2.8	0.303
Duration of Trendelenburg, min	227 $\pm$ 52	274 $\pm$ 37	0.002 <sup>a</sup>
Duration of anesthesia, min	317 $\pm$ 56	410 $\pm$ 52	0.001 <sup>a</sup>
<i>S100B values</i>			
Baseline	0.24 $\pm$ 0.07	0.22 $\pm$ 0.06	0.556
After induction	0.30 $\pm$ 0.10	0.25 $\pm$ 0.08	0.196
Postoperative 30 min	1.12 $\pm$ 0.34	1.80 $\pm$ 0.36	0.0001 <sup>a</sup>
Postoperative 24 h	0.40 $\pm$ 0.16	0.65 $\pm$ 0.17	0.001 <sup>a</sup>
<i>Baseline test scores</i>			
MMSE	26.9 $\pm$ 2.1 (27–30)	27.3 $\pm$ 3.1 (26–30)	0.541
TMT-a	57.7 $\pm$ 10.8	59.1 $\pm$ 15.4	0.761
TMT-b	126.6 $\pm$ 17.8	121.8 $\pm$ 17.1	0.502
RAVLT (delayed recall)	5.3 $\pm$ 1.1	5.4 $\pm$ 1.6	0.892
DST forward	5.2 $\pm$ 0.6	5.2 $\pm$ 0.4	0.837
DST backward	3.8 $\pm$ 0.6	4 $\pm$ 1	0.632
GPT dominant	103.2 $\pm$ 13.7	93.4 $\pm$ 11.1	0.075
GPT non-dominant	122.8 $\pm$ 15.2	116.7 $\pm$ 16.2	0.324
<i>Test scores at postoperative 3 months</i>			
TMT-a	66.3 $\pm$ 10.7	117.5 $\pm$ 13.2	0.0001 <sup>a</sup>
TMT-b	132.1 $\pm$ 18.8	167.2 $\pm$ 15	0.0001 <sup>a</sup>
RAVLT (delayed recall)	5.3 $\pm$ 1	3.5 $\pm$ 1.1	0.0001 <sup>a</sup>
DST forward	4.5 $\pm$ 0.8	2.7 $\pm$ 0.9	0.0001 <sup>a</sup>
DST backward	3.9 $\pm$ 0.7	3.8 $\pm$ 0.6	0.859
GPT dominant	107.4 $\pm$ 15	120.4 $\pm$ 31.7	0.070
GPT non-dominant	125.4 $\pm$ 17.5	150.2 $\pm$ 29.4	0.002 <sup>a</sup>

POCD, Postoperative Cognitive Dysfunction; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; DST, Digit Span Test; GPT, Grooved Pegboard Test.

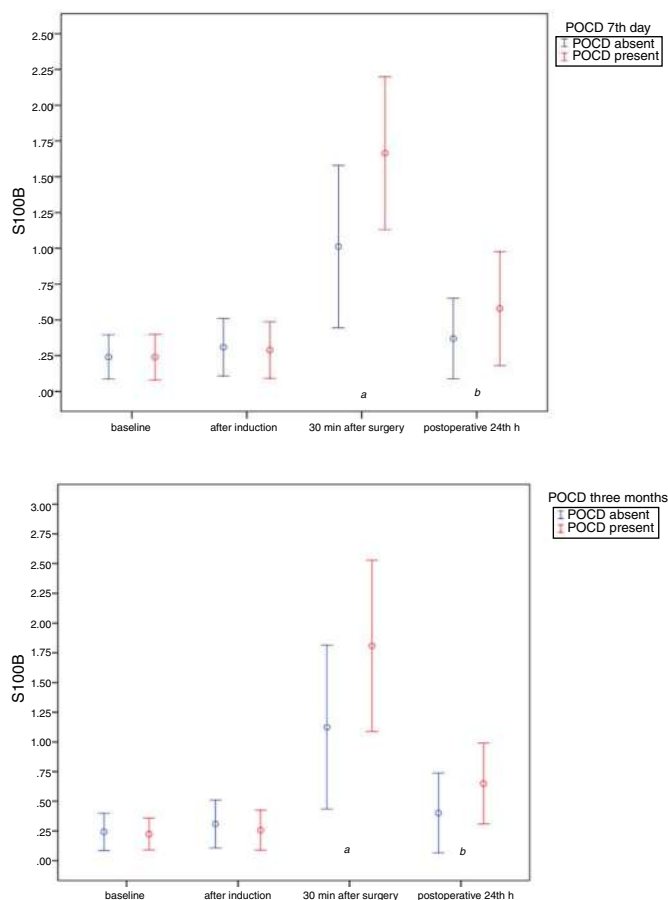
<sup>a</sup>  $p < 0.05$ .

**Table 4** The relationship between serum S100B concentrations at different time points and composite Z scores for postoperative cognitive dysfunction at 7 days and 3 months after surgery according to linear regression analysis.

	Coefficient (B)	Standard error	B	95% Confidence Interval	p-value
<i>Composite Z score on postoperative day 7</i>					
Baseline	4.573	6.538	0.106	–8.520–17.665	0.487
After Trendelenburg	–4.051	4.993	–0.121	–14.049–5.947	0.421
30 min after surgery	5.058	0.763	0.617	3.531–6.586	0.0001
24h after surgery	4.821	1.692	0.267	1.433–8.209	0.006
<i>Composite Z score at postoperative 3 months</i>					
Baseline	4.825	6.098	0.156	–7.386–17.035	0.432
After Trendelenburg	–2.723	4.656	–0.114	–12.047–6.60	0.561
Postoperative 30 min	1.631	0.711	0.279	0.206–3.055	0.026
Postoperative 24 h	4.773	1.578	0.37	1.613–7.932	0.004

as 19.2% at postoperative 1 week and 6.2% at 3 months.<sup>18</sup> Patients undergoing RALRP are generally elderly and are therefore at greater risk for POCD. In the current study, the mean age of the patients was 62.2  $\pm$  7.8 years. The incidence of POCD at postoperative day 7 was 29% and POCD persisted in 11% of the patients at 3 months after surgery. The mean age of the patients exhibiting POCD at 3 months was 70  $\pm$  5 years.

RALRP is one of the most commonly performed robotic surgeries and is performed with the patient in steep Trendelenburg position. The steep Trendelenburg position (45°) provides good surgical exposure during RALRP and is well tolerated by most patients. However, combined steep Trendelenburg position and pneumoperitoneum are known to increase ICP.<sup>23</sup> Increased ICP may decrease cerebral perfusion pressure and cerebral oxygenation.<sup>24,25</sup> Decreased



**Figure 1** A, Serum S100B level profiles according to presence or absence of POCD on postoperative (postop) day 7. Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation. (a) Significant difference at postop 30 min between patients with and without POCD ( $p=0.0001$ ). (b) Significant difference at postop 24 h between patients with and without POCD ( $p=0.001$ ). B, Serum S100B level profiles according to presence or absence of POCD at postoperative (postop) 3 months. Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation. (a) Significant difference at postop 30 min between patients with and without POCD ( $p=0.0001$ ). (b) Significant difference at postop 24 h between patients with and without POCD ( $p=0.001$ ).

cerebral oxygenation is a risk factor for POCD and is associated with delirium and prolonged hospitalization, particularly in elderly patients.<sup>26,27</sup> Pneumoperitoneum and 30° Trendelenburg position may not affect cerebral oxygenation within 2 hours because of physiological compensation mechanisms.<sup>28</sup> However, cerebrovascular autoregulation gradually changes with prolonged pneumoperitoneum in the 45° Trendelenburg position. Schramm et al. reported that cerebral autoregulation was impaired over time in the 45° Trendelenburg position, especially when it exceeded 170 minutes. They also pointed out that maintaining MAP within the normal range and minimizing the duration of Trendelenburg positioning might be useful to avoid neurological deterioration in patients placed in extreme Trendelenburg position for more than 3 hours.<sup>29</sup> In the current study, our finding of longer Trendelenburg time in patients with POCD supports the results obtained by Schramm. Kalmar et al. reported that regional cerebral oxygenation was well preserved in RALRP.<sup>30</sup> Consistent with this, although hemodynamic and pulmonary parameters and regional cerebral oxygenation remained within physiological limits in the present study, we observed a significant relationship

between duration of Trendelenburg and impairment in neurocognitive tests performed on postoperative day 7. However, this correlation was not detected for neurocognitive tests performed at postoperative 3 months.

The relationship between duration of anesthesia and POCD has been demonstrated in previous studies. Rohan et al. reported that the incidence of POCD in elderly patients was as high as 47% at 24 hours after minor surgeries not exceeding 30 minutes.<sup>22</sup> The high incidence of POCD in their study may be attributed to the fact that POCD was assessed 24 hours postoperatively. Patients who are still under the influence of anesthetic or analgesic drugs may have impaired cognitive performance. In order to rule out this possibility, it is recommended that the earliest test be conducted about 1 week after surgery, once centrally acting analgesics are no longer required and any active metabolites have been eliminated.<sup>31</sup> Canet et al. detected cognitive dysfunction in 9.8% of inpatients and 3.5% of outpatients at postoperative day 7. In that study, the median duration of anesthesia was 33 minutes and the authors reported that this was not a significant risk factor for POCD at 1 week.<sup>32</sup> In the ISPOCD1 study, the median duration of anesthesia was 190 minutes



and the incidence of POCD at 1 week was 18% when the duration was less than 2 hours and 27% when the duration was longer.<sup>2</sup> Similarly, Johnson et al. reported that the incidence of POCD was 29% if the duration of anesthesia was longer than 240 minutes.<sup>18</sup> In the present study, the mean duration of anesthesia in patients with POCD at 7 days after surgery was  $394 \pm 63$  minutes. Despite the relatively long duration of anesthesia in the current study compared to previous studies, the incidence of POCD at 7 days was 29%, which is consistent with the results of ISPOCD1 and Johnson et al.

It is known that S100B levels are elevated after cardiac surgery in particular<sup>33</sup> and correlate with POCD in some types of non-cardiac surgery.<sup>34</sup> A meta-analysis provided evidence that POCD is correlated with S100B concentrations.<sup>35</sup> Therefore, S100B seems to be a potential marker for POCD. Linstedt et al. reported that patients with POCD showed higher serum concentrations of S100B at postoperative 30 minutes compared to patients without POCD.<sup>36</sup> According to their study, elevation of S100B levels is short-lived, with peak serum concentrations occurring 30 minutes post-operatively and returning to basal level within 18 hours. Therefore, we measured serum S100B levels at postoperative 30 minutes and 24 hours. In addition to elevated S100B at postoperative 30 minutes in patients with POCD, we also found that S100B protein levels continued to be higher than baseline at 24 hours, which was not consistent with previous reports.

A major limitation to this study is the lack of long-term follow-up of cognitive function. We performed only early neurocognitive assessment.

## Conclusions

The present study suggests that the incidence of POCD in patients undergoing RALRP is 29% on postoperative day 7 and 11% at postoperative 3 months. Serum S100B increases after RALRP and this increase is associated with the development of POCD. Advanced age and duration of Trendelenburg position and anesthesia also contribute to the development of POCD. S100B levels along with multiple perioperative factors could be an effective predictor of POCD. Future studies with larger sample sizes and new biochemical markers will help to better understand the development of POCD.

## Authors' contributions

N.K.O. and A.S.K. conceived and performed the study, N.K.O., A.S.K. and U.A. analysed the data, and N.K.O., A.S.K., U.A., G.A. and M.S. approved the final manuscript.

## Funding

The study was sponsored by the Educational and Research Planning Funding of Antalya Training and Research Hospital.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.06.016>.

## References

1. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013;63:606–14.
2. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet.* 1998;351:857–61.
3. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:18–30.
4. de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:95–104.
5. Lin R, Zhang F, Xue Q, et al. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD. *J Arthroplasty.* 2013;28:494–7.
6. Ni C, Xu T, Li N, et al. Cerebral oxygen saturation after multiple perioperative influential factors predicts the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:156.
7. Gainsburg DM. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:596–604.
8. Awad H, Walker CM, Shaikh M, et al. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth.* 2012;24:494–504.
9. Goncalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem.* 2008;41:755–63.
10. Braekhus A, Laake K, Engedal K. The Mini-Mental State Examination: identifying the most efficient variables for detecting cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:1139–45.
11. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:275–89.
12. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:1289–95.
13. Duan X, Zhu T, Chen C, et al. Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155, 958–65e1.
14. Gifford KA, Phillips JS, Samuels LR, et al. Associations between Verbal Learning Slope and Neuroimaging Markers across the Cognitive Aging Spectrum. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015;21:455–67.
15. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19:203–14.
16. Hale JB. Analyzing digit span components for assessment of attention processes. *Psychoeduc Assess.* 2002;20:128–43.
17. Kelland DZ, Lewis RF. Evaluation of the reliability and validity of the repeatable cognitive-perceptual-motor battery. *Clin Neuropsychol.* 1994;8.

18. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*. 2002;96:1351–7.
19. Roh GU, Kim WO, Rha KH, et al. Prevalence and impact of incompetence of internal jugular valve on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:167–71.
20. Rappold T, Laflam A, Hori D, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2016;116:83–9.
21. Postler A, Neidel J, Gunther KP, et al. Incidence of early postoperative cognitive dysfunction and other adverse events in elderly patients undergoing elective total hip replacement (THR). *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53:328–33.
22. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth*. 2005;52:137–42.
23. Robba C, Cardim D, Donnelly J, et al. Effects of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on intracranial pressure assessed using different non-invasive methods. *Br J Anaesth*. 2016;117:783–91.
24. Lee JR, Lee PB, Do SH, et al. The effect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. *J Int Med Res*. 2006;34:531–6.
25. Lang EW, Kasprovicz M, Smielewski P, et al. Changes in cerebral partial oxygen pressure and cerebrovascular reactivity during intracranial pressure plateau waves. *Neurocrit Care*. 2015;23:85–91.
26. Tang L, Kazan R, Taddei R, et al. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2012;108:623–9.
27. Song Z, Fu P, Chen M, et al. Association of CT perfusion and postoperative cognitive dysfunction after off-pump coronary artery bypass grafting. *Neurol Res*. 2016;38:533–7.
28. Doe A, Kumagai M, Tamura Y, et al. A comparative analysis of the effects of sevoflurane and propofol on cerebral oxygenation during steep Trendelenburg position and pneumoperitoneum for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Anesth*. 2016;30:949–55.
29. Schramm P, Treiber AH, Berres M, et al. Time course of cerebrovascular autoregulation during extreme Trendelenburg position for robotic-assisted prostatic surgery. *Anaesthesia*. 2014;69:58–63.
30. Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO(2) pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaesth*. 2010;104:433–9.
31. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005;95:82–7.
32. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1204–10.
33. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:681–9.
34. Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations – relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:595–600.
35. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e79624.
36. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:384–9.



## ESTUDOS CLÍNICOS

# Nível de S100B e disfunção cognitiva após prostatectomia radical laparoscópica assistida por robô: estudo observacional prospectivo



Nilgun Kavrut Ozturk <sup>a,\*</sup>, Ali Sait Kavakli<sup>a</sup>, Ulku Arslan<sup>a</sup>, Guzin Aykal<sup>b</sup> e Murat Savas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Antalya, Turquia

<sup>b</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Central Laboratories, Antalya, Turquia

<sup>c</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Department of Urology, Antalya, Turquia

Recebido em 25 de setembro de 2019; aceito em 21 de junho de 2020

Disponível na Internet em 15 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

S100B;  
Disfunção cognitiva  
pós-operatória;  
Prostatectomia  
radical laparoscópica  
assistida por robô

### Resumo

**Introdução:** O presente estudo investigou a associação entre Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO) e aumento do nível sérico de S100B após Prostatectomia Radical Laparoscópica Assistida por Robô (PRLAR).

**Métodos:** O estudo incluiu 82 pacientes consecutivos submetidos à PRLAR. Os níveis séricos de S100B foram determinados: no pré-operatório, após indução anestésica, e aos 30 minutos e 24 horas do pós-operatório. A função cognitiva foi avaliada com testes neuropsicológicos no pré-operatório, no 7º dia pós-operatório (7 DPO) e aos 3 meses após a cirurgia (3 MPO).

**Resultados:** Observamos 24 pacientes (29%) com DCPO no 7 DPO e 9 pacientes com DCPO (11%) após 3 meses da cirurgia. Quando comparados com os pacientes sem DCPO, os níveis séricos de S100B estavam significativamente aumentados aos 30 minutos e às 24 horas do pós-operatório nos pacientes que apresentaram DCPO no 7 DPO ( $p = 0,0001$  para os dois momentos) e 3 meses após a cirurgia ( $p = 0,001$  para os dois momentos). A duração anestésica também foi significativamente maior em pacientes com DCPO no 7 DPO e 3 MPO em comparação com pacientes sem DCPO ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,001$ , respectivamente), assim como a duração da posição de Trendelenburg ( $p = 0,025$ ,  $p = 0,002$ , respectivamente). O escore Z composto nos testes realizados no 7 DPO foi significativamente correlacionado com a duração da posição de Trendelenburg e a duração da anestesia ( $p = 0,0001$  para ambos).

**Conclusão:** S100B aumenta após PRLAR e o aumento está associado ao desenvolvimento de DCPO. A duração anestésica e o tempo decorrido em posição de Trendelenburg contribuem para o desenvolvimento de DCPO.

**Número de registro do estudo:** Clinicaltrials.gov (nº NCT03018522)

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

\* Autor para correspondência.

E-mail: [kavrut@yahoo.com](mailto:kavrut@yahoo.com) (N. Kavrut Ozturk).

**KEYWORDS**

S100B protein;  
Postoperative  
cognitive  
dysfunction;  
Robotic assisted  
laparoscopic radical  
prostatectomy

## S100B level and cognitive dysfunction after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy procedures: a prospective observational study

**Abstract**

**Background:** The present study investigated the association between Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) and increased serum S100B level after Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (RALRP).

**Methods:** The study included 82 consecutive patients who underwent RALRP. Serum S100B levels were determined preoperatively, after anesthesia induction, and at 30 minutes and 24 hours postoperatively. Cognitive function was assessed using neuropsychological testing preoperatively and at 7 days and 3 months postoperatively.

**Results:** Twenty-four patients (29%) exhibited POCD 7 days after surgery, and 9 (11%) at 3 months after surgery. Serum S100B levels were significantly increased at postoperative 30 minutes and 24 hours in patients displaying POCD at postoperative 7 days ( $p = 0.0001$  for both) and 3 months ( $p = 0.001$  for both) compared to patients without POCD. Duration of anesthesia was also significantly longer in patients with POCD at 7 days and 3 months after surgery compared with patients without POCD ( $p = 0.012$ ,  $p = 0.001$ , respectively), as was duration of Trendelenburg ( $p = 0.025$ ,  $p = 0.002$ , respectively). Composite Z score in tests performed on day 7 were significantly correlated with duration of Trendelenburg and duration of anesthesia ( $p = 0.0001$  for both).

**Conclusions:** S100B increases after RALRP and this increase is associated with POCD development. Duration of Trendelenburg position and anesthesia contribute to the development of POCD.

**Trial Registry Number:** Clinicaltrials.gov (N° NCT03018522).

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Os avanços técnicos em cirurgia ocasionaram a crescente difusão de técnicas minimamente invasivas para a prostatectomia radical. A Prostatectomia Radical Laparoscópica Assistida por Robô (PRLAR) é a técnica preferida em diversos centros porque evita as desvantagens da técnica laparoscópica convencional, reduz complicações precoces e possibilita melhor resultado funcional em comparação com a técnica convencional.<sup>1</sup>

A ocorrência precoce de Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO), confusão e delírio é frequente após cirurgias de grande porte em adultos mais idosos.<sup>2,3</sup> Os pacientes submetidos à PRLAR são geralmente idosos, e durante esse procedimento, é importante proteger o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio para o cérebro porque a oxigenação cerebral prejudicada associa-se a disfunção cognitiva pós-operatória.<sup>4-6</sup> Durante a prostatectomia robótica assistida, os pacientes devem ser posicionados em Trendelenburg por várias horas. A combinação da posição de Trendelenburg e da insuflação da cavidade peritoneal com dióxido de carbono aumenta a pressão das vias aéreas, reduz a complacência pulmonar, induz atelectasia e provoca alterações cardiovasculares e neurofisiológicas potencialmente adversas.<sup>7</sup> A combinação também pode aumentar a Pressão Intracraniana (PIC), que por sua vez, pode causar edema cerebral devido à redução da drenagem venosa do cérebro.<sup>8</sup> Essas alterações podem provocar DCPO.

A S100B é uma proteína produzida por astrócitos que se liga ao cálcio e é encontrada no espaço intra e extracelular do tecido cerebral. A função fisiológica da S100B é aumentar a interação entre neurônios e células gliais.<sup>9</sup> S100B pode ser usada como marcador bioquímico potencial da DCPO porque é tipicamente liberada no sangue após lesão neural devido à alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica.

O objetivo do estudo foi investigar a associação entre DCPO e aumento dos níveis séricos da proteína S100B no pós-operatório de PRLAR.

**Métodos**

Este estudo foi executado em conformidade com a Declaração de Helsinque, aprovado pelo comitê de ética do *Antalya Training and Research Hospital* (n° aprovação 64/2), e foi registrado no registro de estudos clínicos Clinicaltrials.gov (n° NCT03018522). Foi obtido o consentimento informado por escrito de todos os pacientes. As diretrizes STROBE (do inglês, *Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) foram seguidas no relato do estudo.

Incluimos no estudo os pacientes a serem submetidos à PRLAR, com idade superior a 50 anos, índice de massa corporal entre 18 e 25 kg.m<sup>-2</sup> e classificação do estado físico ASA (*American Society of Anesthesiologists*) I, II ou III. Os critérios de exclusão foram presença de antecedente de déficit neurológico (acidente vascular cerebral sintomático, hemorragia, episódio isquêmico transitório) ou de outros distúrbios neurológicos (epilepsia, trauma,

malignidade intra ou extracraniana), doenças psiquiátricas (esquizofrenia ou transtorno depressivo), alcoolismo ou qualquer outra dependência a drogas, deficiência auditiva ou visual grave, qualquer comorbidade que impossibilitasse a realização dos testes neuropsicológicos e disfunção cognitiva preexistente (pontuação < 25 no Mini Exame do Estado Mental [MEEM]).

### Avaliação cognitiva

O MEEM é um teste curto usado para avaliar quantitativamente as funções cognitivas durante o exame neuropsiquiátrico padrão. O teste é constituído por 11 questões com pontuação máxima de 30 pontos. O MEEM inclui orientação, memória operacional, cálculos aritméticos, recordação (*recall*) e testes de linguagem. Pontuações abaixo de 25 pontos indicam déficit cognitivo.<sup>10,11</sup> No presente estudo, o MEEM foi usado apenas antes da cirurgia para triagem de déficit cognitivo pré-operatório, e os participantes que obtiveram pontuação abaixo de 25 pontos foram excluídos.

Estruturamos um protocolo de avaliação neurocognitiva para testar a função cognitiva geral e identificar pacientes com DCPO. O protocolo foi aplicado para todos os pacientes com dia anterior à cirurgia, sendo repetido duas vezes, no 7º Dia Pós-Operatório (7 DPO) e aos 3 Meses Pós-Operatórios (3MPO). Um único investigador treinado realizou todas as avaliações cognitivas. Esse investigador não participava do cuidado intraoperatório dos pacientes.

Com base no consenso previamente publicado,<sup>12</sup> avaliamos a função cognitiva usando uma série de sete testes neuropsicológicos: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (recordação tardia), Trail Making Test (TMT) (Partes A e B), Teste de Amplitude de Números (para frente e para trás), e *Grooved Pegboard Test* (mão dominante e não dominante). Para determinar o valor de referência normal das funções cognitivas, recrutamos um grupo controle de 20 indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e escolaridade, sem distúrbios mentais ou somáticos significativos ou história recente de cirurgia. As funções cognitivas foram avaliadas em três momentos (o primeiro intervalo foi de 7 dias e o segundo foi de 3 meses), e foi calculado o desvio padrão do escore da linha de base. Foram calculados também os efeitos de aprendizagem, que ocorrem em testes neuropsicológicos repetidos.<sup>11</sup> Os pacientes do grupo de estudo foram divididos nos grupos DCPO e não DCPO de acordo com as diretrizes do Estudo Internacional de Disfunção Cognitiva Pós-operatória (*International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*).<sup>11</sup> Para identificar a disfunção cognitiva, o valor da pontuação na linha de base e o efeito de aprendizagem foram subtraídos da pontuação do teste e a diferença foi dividida pelo desvio padrão da pontuação do grupo controle. O resultado foi chamado de escore Z. O escore Z foi calculado para cada teste e o DCPO foi definido como escore Z maior do que 1,96 em pelo menos 2 dos 7 testes e/ou escore Z composto maior do que 1,96.<sup>2,13</sup>

A memória foi avaliada por meio do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT). O teste avalia a memória auditiva/verbal de curto prazo, interferência retroativa e proativa, presença de confabulação ou confusão nos processos de memória, retenção de informação

e diferenças entre aprendizagem e memorização. O RAVLT consiste em uma lista de 15 palavras a serem memorizadas (Lista A). A lista é lida em voz alta, na mesma ordem, 5 vezes consecutivas. Após a quinta leitura, os participantes são apresentados a uma lista de distratores (Lista B) com 15 substantivos concretos diferentes, seguida por um teste de memória livre da Lista B. Após um intervalo de 20 minutos, pede-se aos participantes novamente para relembrar as palavras da Lista A (recordação tardia) e são avaliados de acordo com o número de palavras recordadas e o número de erros cometidos para cada apresentação.<sup>14</sup>

O TMT avalia a velocidade, habilidades visuoespaciais, habilidades cognitivas fluidas gerais, flexibilidade cognitiva, habilidade de alternar tarefas, habilidades motoras e destreza. O teste consiste em duas partes (TMT-a e TMT-b). No TMT-a, o participante é instruído a traçar uma linha conectando círculos numerados em uma sequência ordenada (1, 2, 3... 26), o mais rápido possível e sem levantar a caneta da superfície do papel. No TMT-b, o participante conecta uma série de círculos contendo um número ou uma letra em sequência alternada (1, A, 2, B... 13). Cada parte do teste recebe pontuação com base no tempo total gasto para conclusão e no número de erros.<sup>15</sup>

O Teste de Amplitude Numérica (TAN, do inglês *Digit Span Test*) foi empregado para avaliar a concentração, atenção e memória imediata. O Teste de Amplitude Numérica Direta (TAND) mede a memória de curto prazo que ativa principalmente a alça fonológica. O Teste de Amplitude Numérica Indireta (TANI) revela relação dinâmica entre o armazenamento passivo e a manipulação ou transformação ativa das informações arquivadas na memória (a capacidade de manter as informações na mente e trabalhar com elas). O TAND consiste em 12 sequências com 3 a 8 números de comprimento (2 sequências de cada comprimento). Os números são anunciados pelo pesquisador com o ritmo de um número por segundo. Ao término da sequência de números, pede-se que os participantes escrevam a sequência. O TANI consiste em 12 sequências numéricas com comprimento variando entre 2 e 7 números (2 sequências de cada comprimento) e ao término do anúncio da sequência pelo pesquisador, pede-se que os participantes escrevam a sequência ao contrário, começando com o último número anunciado.<sup>16</sup>

A coordenação motora e a destreza foram avaliadas usando o teste *Grooved Pegboard*. No teste, os participantes usam a mão dominante para inserir corretamente pinos em uma placa com orifícios (*pegboard*), obedecendo a uma determinada sequência ou padrão. O tempo de conclusão é registrado e o processo é repetido com a mão não dominante.<sup>17</sup>

### Análise sérica de S100B

Os níveis séricos de S100B foram determinados em amostras de sangue venoso coletadas no pré-operatório, após a indução da anestesia, 30 minutos após a cirurgia e 24 horas após a cirurgia. As amostras foram coletadas em tubos a vácuo estéreis sem anticoagulantes e centrifugadas a 3000 rpm por 20 minutos para obtenção do plasma, que foi armazenado a -80 °C. Os níveis de S100B foram medidos usando um kit de Ensaio Imunoenzimático (ELISA) (Neo-

bioscience Technology Company, Pequim, China) seguindo o protocolo do fabricante.

## Anestesia

Após os pacientes serem admitidos à sala de cirurgia, era instalado cateter venoso periférico 16G e iniciada a monitoração padrão que incluía pressão arterial invasiva (cateter 20G instalado na artéria radial), eletrocardiografia com 5 derivações, oximetria de pulso,  $E_T\text{CO}_2$ , Índice Bispectral (BIS), saturação cerebral regional de oxigênio, débito urinário e temperatura corporal central. A anestesia geral em todos os pacientes foi induzida com injeção intravenosa de midazolam  $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , propofol  $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , fentanil  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  e rocurônio  $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . A traqueia dos pacientes foi intubada com tubo traqueal de diâmetro interno de 7,5 mm ou 8 mm. A anestesia foi mantida com 50% de ar e concentração alveolar mínima de desflurano entre 0,8–1,5 ajustada para idade e calculada com ajuda do software de monitoramento (Primus Drager, Luebeck, Alemanha). Os pacientes foram mantidos em ventilação controlada mecânica com pressão positiva e sistema inalatório circular. Todos os pacientes tiveram a profundidade da anestesia monitorada com o Índice de Estado do Paciente (PSI™) (SedLine®, Masimo, Irvine, CA, EUA). O valor do PSI foi mantido entre 25 e 50 e a dosagem de manutenção, ajustada se necessário. Injeções de fentanil e rocurônio foram repetidas quando necessário. O  $E_T\text{CO}_2$  foi mantido entre 30 e 35 mmHg, ajustando-se os parâmetros ventilatórios após a instalação do pneumoperitônio de  $\text{CO}_2$ . A reposição hídrica devido ao jejum do paciente seguiu as diretrizes padrão, no entanto, hidratação intraoperatória foi restrita a  $2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  até o término da anastomose véscico-uretral, e depois disso, a administração de fluido IV seguiu as diretrizes padrão de manejo da reposição hídrica com base na reposição do déficit de fluido, perda de fluido para o terceiro espaço e perda de sangue. Quando a pressão arterial média diminuía para 80% do valor pré-indução, era administrada uma dose em bolus de 5–10 mg de efedrina.

A Saturação Regional de Oxigênio ( $r\text{SO}_2$ ) do sangue no córtex cerebral foi medida usando o sistema de oximetria regional ( $\text{O}_3^{\text{TM}}$ , Masimo, Irvine, CA, EUA). Sensores bilaterais de espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS) foram fixados na frente do paciente antes da pré-oxigenação e indução da anestesia para calcular os valores da linha de base. A oximetria cerebral foi continuamente medida e registrada durante a cirurgia e interrompida assim que o paciente saísse da sala de cirurgia.

Para evitar que o paciente deslizasse na mesa cirúrgica, era colocado sob a cabeça um travesseiro de espuma feito sob medida e instalado um par de suportes de apoio para os ombros. Os membros inferiores do paciente eram colocados em suportes urológicos para a posição de litotomia modificada. Após o posicionamento do paciente, a cavidade peritoneal era insuflada com  $\text{CO}_2$  a uma pressão de 10 mmHg e o paciente, colocado em discreta posição de Trendelenburg, após o que as cânulas de troca eram instaladas. Finalmente, a posição do paciente foi gradualmente ajustada para a posição de Trendelenburg a  $45^\circ$  ao longo de cinco minutos. Todas as cirurgias foram realizadas na posição de Trendelenburg com o mesmo grau de inclinação. O procedimento foi realizado pelo cirurgião empregando o sistema

Da Vinci Robot Surgical (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, EUA) por via transperitoneal. Todos os procedimentos foram realizados pelos mesmos dois cirurgiões seniores. Ao final do procedimento, a mesa retornava à posição normal e esvaziava-se o pneumoperitônio. Todos os pacientes foram acordados na sala de cirurgia e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica.

A analgesia pós-operatória foi mantida com paracetamol IV ( $10\text{--}15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) a cada 8 horas e tramadol IV ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) se necessário.

Os critérios para alta da unidade de recuperação pós-anestésica foram pacientes acordados, cooperativos, hemodinamicamente estáveis, com padrão respiratório aceitável e recuperação das funções motoras.

## Análise estatística

Com base no perfil estimado de sensibilidade e especificidade da associação entre o nível sérico de S100B e DCPO, o tamanho da amostra foi calculado em 80 pacientes para estimar sensibilidade e especificidade de 70% com um erro de 10%, Intervalo de Confiança de 95% e poder de 80%.

Para a análise estatística usamos o software estatístico SPSS versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão e amplitude e os dados categóricos como frequências absolutas e porcentagens.

Todos os dados numéricos foram testados para distribuição normal usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados paramétricos e não paramétricos contínuos foram analisados usando ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis. As variáveis que apresentaram diferenças significantes foram analisadas a seguir com o teste de comparação múltipla de Bonferroni ou teste de Mann-Whitney com correção para comparações múltiplas. Usamos a análise de regressão linear para avaliar a relação entre os biomarcadores plasmáticos pós-operatórios e a alteração dos escores cognitivos pós-operatórios. Usamos o teste-*t* de Student pareado para avaliar as mudanças nas medidas neurocognitivas. As análises de correlação foram realizadas usando a correlação da soma dos postos de Pearson ou Spearman. Todos os intervalos de confiança foram construídos com 95% de confiança. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

Incluímos 89 pacientes no estudo. Sete pacientes foram excluídos por se recusarem a realizar os testes cognitivos pós-operatórios. Os dados dos 82 pacientes restantes foram analisados. Não houve diferenças significantes entre o grupo de estudo e o grupo de controle saudável quanto a idade, índice de massa corporal, escolaridade, estado físico ASA ou funções cognitivas no início do estudo. As características dos pacientes e controles são apresentadas na [tabela 1](#).

DCPO foi detectado em 24 pacientes (29%) no 7 DPO e em 9 pacientes (11%) no 3 MPO. A média de idade dos pacientes com e sem DCPO no 7 DPO foi  $66\pm 7,2$  e  $60,6\pm 7,6$  anos, respectivamente. A média de idade dos pacientes com e sem DCPO no 3 MPO foi  $70\pm 5$  anos e  $61,2\pm 7,5$  anos, respectivamente. Embora não tenha havido diferença significativa

**Tabela 1** Características dos pacientes e escores na linha de base (valores expressos como média  $\pm$  SD, [amplitude] ou números e porcentagem)

	Grupo de Estudo (n = 82)	Grupo Controle (n = 20)	p
Idade, anos	62,2 $\pm$ 7,8	63,9 $\pm$ 5,1	0,365
Índice de massa corpórea, kg.m <sup>-2</sup>	26,1 $\pm$ 3,9	25,4 $\pm$ 4,6	0,546
Escolaridade, anos	10 (5–15)	9,8 (5–15)	0,487
Duração do Trendelenburg, min	237 $\pm$ 55	–	–
Duração da anestesia, min	328 $\pm$ 62	–	–
Duração da internação, dias	6 $\pm$ 2	–	–
<b>Classificação do estado físico ASA</b>			
I, n (%)	8 (10)	2 (10)	0,489
II, n (%)	54 (66)	14 (70)	0,517
III, n (%)	20 (27)	4 (20)	0,356
<b>Doenças associadas</b>			
Hipertensão arterial, n (%)	28 (34)	9 (45)	0,125
Diabetes mellitus, n (%)	31 (38)	8 (40)	0,273
DPOC, n (%)	7 (8)	2 (10)	0,132
IRC, n (%)	3 (3)	0 (0)	0,223
Tabagismo	34 (42)	8 (40)	0,316
<b>Escores na linha de base</b>			
MEEM	28,1 $\pm$ 2,1 (27–30)	27,9 $\pm$ 2,6 (26–30)	0,276
TMT-a	57,9 $\pm$ 11,3 (40–80)	56,1 $\pm$ 16,1 (30–88)	0,581
TMT-b	126,1 $\pm$ 17,6 (100–161)	123,2 $\pm$ 20,1 (82–160)	0,542
RAVLT (recordação tardia)	5,3 $\pm$ 1,1 (4–8)	5,9 $\pm$ 1,9 (2–9)	0,115
TAN direto	5,2 $\pm$ 0,5 (4–6)	5,9 $\pm$ 1,3 (3–8)	0,088
TAN indireto	3,8 $\pm$ 0,6 (3–5)	3 $\pm$ 1,1 (1–4)	0,105
TGP dominante	102,1 $\pm$ 13,7 (78–131)	105,6 $\pm$ 18 (80–140)	0,372
TGP não dominante	122,1 $\pm$ 15,3 (90–150)	122,7 $\pm$ 17,3 (99–164)	0,895

ASA, American Society of Anesthesiologists; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IRC, Insuficiência Renal Crônica; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TAN, Teste de Amplitude Numérica; TGP, Teste Grooved Pegboard.

de idade entre os pacientes com e sem DCPO no 7 DPO ( $p = 0,062$ ), os pacientes com DCPO no 3 MPO eram significativamente mais velhos do que aqueles sem DCPO ( $p = 0,030$ ). Não houve diferença significativa no nível de escolaridade entre os pacientes com e sem DCPO. A [tabela 2](#) e a [tabela 3](#) apresentam as características clínicas dos grupos não DCPO e DCPO. Tanto no 7 DPO quanto no 3 MPO, as maiores frequências de comprometimento nos testes neuropsicológicos foram observadas no TMT-a e TMT-b.

O nível sérico de S100B aumentou discretamente após a indução da anestesia, mas o aumento não foi estatisticamente significativo em comparação ao nível pré-operatório ( $0,30 \pm 0,09$  vs.  $0,24 \pm 0,07$ ; respectivamente,  $p = 0,416$ ). No entanto, o nível sérico de S100B elevou-se significativamente aos 30 minutos de pós-operatório em comparação com o valor inicial ( $1,20 \pm 0,40$  vs.  $0,24 \pm 0,07$ ; respectivamente,  $p = 0,0001$ ). Após 24 horas pós-operatórias, o nível de S100B diminuiu, mas permaneceu significativamente mais alto do que o valor de base ( $0,43 \pm 0,18$  vs.  $0,24 \pm 0,07$ ; respectivamente,  $p = 0,005$ ). A [tabela 4](#) descreve a relação entre as concentrações de S100B e os resultados dos testes neuropsicológicos pós-operatórios. Concentrações elevadas de S100B no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas foram associadas com DCPO. Os pacientes que apresentaram DCPO no 7 DPO e no 3 MPO tiveram níveis séricos de S100B significativamente

mais elevados no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas em comparação com pacientes sem DCPO ([figs. 1 A e 1 B](#)).

A duração média da anestesia para todos os pacientes foi de  $327 \pm 62$  minutos. A duração da anestesia foi significativamente maior nos pacientes com DCPO no 7 DPO e no 3 MPO quando comparados aos pacientes sem DCPO ( $p = 0,012$  e  $p = 0,001$ , respectivamente). A duração média da posição de Trendelenburg foi de  $236 \pm 56$  minutos no geral e também foi significativamente maior em pacientes com DCPO no 7 DPO e no 3 MPO em comparação com pacientes sem DCPO ( $p = 0,025$  e  $p = 0,002$ ; respectivamente) ([tabelas 2 e 3](#)). Os escores Z compostos em testes realizados no 7 DPO foram significativamente correlacionados com a duração da posição de Trendelenburg e o tempo de anestesia ( $p = 0,0001$  para ambos) ([material suplementar fig. S2A e S2B](#)). Também foi detectada correlação significativa entre o escore Z composto em testes realizados no 3 MPO e a idade ( $p = 0,011$ ). No entanto, o escore Z composto em testes realizados no 3 MPO não foi significativamente associado à duração da posição de Trendelenburg ou anestesia ( $p = 0,055$  e  $p = 0,063$ ; respectivamente).

Não houve diferenças significantes nos valores médios de rSO<sub>2</sub> cerebral após a indução da anestesia, após a posição de Trendelenburg posição, após o final da posição de Trendelenburg, ou após o final da cirurgia em comparação com os valores de linha de base.

**Tabela 2** Características clínicas dos pacientes com e sem DCPO no 7 DPO (valores expressos como média ± desvio padrão)

	DCPO ausente (n = 58)	DCPO presente (n = 24)	p
<i>Idade, anos</i>	60,6 ± 7,6	66 ± 7,2	0,062
<i>Escolaridade, anos</i>	9,7 ± 3,3	10,7 ± 3,3	0,276
<i>Duração do Trendelenburg, min</i>	211 ± 36	296 ± 54	0,025 <sup>a</sup>
<i>Duração da anestesia, min</i>	300 ± 37	394 ± 63	0,012 <sup>a</sup>
<b>Níveis de S100B</b>			
Valor da linha de base	0,24 ± 0,07	0,24 ± 0,07	0,967
Após indução	0,30 ± 0,10	0,28 ± 0,09	0,473
Aos 30 min pós-operatórios	1,01 ± 0,28	1,66 ± 0,26	0,0001 <sup>a</sup>
Às 24 horas pós-operatórias	0,36 ± 0,14	0,57 ± 0,19	0,001 <sup>a</sup>
<b>Escores dos testes na linha de base</b>			
MEEM	27,4 ± 3,1 (27–30)	27,6 ± 2,2 (26–30)	0,496
TMT-a	58,9 ± 11,2	55,2 ± 11,3	0,246
TMT-b	128 ± 18,9	121,5 ± 13,5	0,195
RAVLT (recordação tardia)	5,2 ± 1,1	5,5 ± 1,1	0,434
TAN direto	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,5	0,763
TAN indireto	3,9 ± 0,5	3,7 ± 0,8	0,405
GPT dominante	104,3 ± 13,5	96,7 ± 12,9	0,046
GPT não dominante	122,5 ± 15,1	121,2 ± 16,2	0,775
<b>Escores dos testes no 7DPO</b>			
TMT-a	67,6 ± 10,4	106 ± 14,6	0,0001 <sup>a</sup>
TMT-b	133,8 ± 14,2	166,9 ± 17	0,0001 <sup>a</sup>
RAVLT	5,2 ± 0,9	4,5 ± 1,6	0,033 <sup>a</sup>
TAN direto	4,3 ± 0,8	3,7 ± 1,2	0,059
TAN indireto	2,9 ± 0,7	2,6 ± 0,9	0,212
GPT dominante	108 ± 13	122,3 ± 27,4	0,007 <sup>a</sup>
GPT não dominante	130,4 ± 17,4	155,6 ± 23,5	0,0001 <sup>a</sup>

DCPO, Disfunção Cognitiva Pós-Operatória; 7 DPO, 7º Dia Pós-Operatório; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TAN, Teste de Amplitude Numérica; TGP, Teste Grooved Pegboard.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

A análise da curva ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*) foi realizada para avaliar o valor diagnóstico do nível sérico de S100B para DCPO. Para DCPO no 7 DPO, as áreas sob a curva (AUC) para a linha de base, após Trendelenburg, no pós-operatório de 30 minutos e no pós-operatório de 24 horas foram 0,495 ( $p = 0,951$ ), 0,410 ( $p = 0,271$ ), 0,965 ( $p = 0,0001$ ), e 0,802 ( $p = 0,0001$ ), respectivamente. Um valor de corte de 1,35 para S100B no pós-operatório de 30 minutos teve sensibilidade de 94,4% e especificidade de 86,4% na predição de DCPO no 7 DPO. Quanto aos níveis de S100B no pós-operatório de 24 horas, um valor de corte de 0,47 teve sensibilidade e especificidade de 66,7% e 77,3%, para a previsão de DCPO no 7 DPO ([material suplementar fig. S3A](#)). Para DCPO aos 3 MPO, a AUC para a linha de base, após Trendelenburg, pós-operatório de 30 minutos e pós-operatório de 24 horas foram 0,414 ( $p = 0,463$ ), 0,339 ( $p = 0,168$ ), 0,916 ( $p = 0,0001$ ) e 0,877 ( $p = 0,001$ ), respectivamente. O valor de corte de 1,55 para S100B no pós-operatório de 30 minutos mostrou sensibilidade de 85,7% e especificidade de 87,3% para DCPO no 3 MPO, enquanto o valor de corte de 0,47 para S100B no pós-operatório de 24 horas teve sensibilidade de 98,2% e especificidade de 72,7% ([material suplementar fig. S3B](#)).

Não houve complicações como lesão do plexo braquial ou pneumotórax em nenhum paciente.

## Discussão

O presente estudo mostrou que os níveis séricos de S100B foram significativamente elevados aos 30 minutos após PRLAR e diminuíram às 24 horas após PRLAR, mas sendo ainda significativamente mais elevados do que os valores da linha de base. A incidência de DCPO foi de 29% aos 7 dias e 11% aos 3 meses após PRLAR. Níveis séricos mais elevados de S100B no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas foram associados com DCPO aos 7 dias e aos 3 meses após PRLAR.

DCPO é relativamente comum após cirurgias extensas. Assim, diversos estudos investigaram DCPO de curta e longa duração, inclusive em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte.<sup>2,3,18-21</sup> O desenvolvimento de DCPO após PRLAR pode estar associado a vários fatores combinados, como idade, duração da posição de Trendelenburg acentuada e duração da anestesia.

Idade avançada é definida como fator de risco para DCPO. Em cirurgias não cardíacas, a incidência de DCPO no pós-operatório de uma semana foi determinada em 26% em pacientes idosos, com 10% apresentando sinais persistentes três meses após a cirurgia.<sup>2</sup> Além disso, em pacientes idosos foi demonstrado incidência maior de DCPO no primeiro dia após cirurgia de pequeno porte do que a observada no sétimo dia após cirurgia de grande porte.<sup>22</sup> Outro estudo relatou a taxa de DCPO em pacientes com idade entre 40–60 anos



**Tabela 3** Características clínicas dos pacientes com e sem DCPO no 3MPO. Valores expressos como média ± desvio padrão

	DCPO ausente (n = 73)	DCPO presente (n = 9)	p
<i>Idade, anos</i>	61,2 ± 7,5	70 ± 5	0,030 <sup>a</sup>
<i>Escolaridade, anos</i>	9,8 ± 3,3	11,2 ± 2,8	0,303
<i>Duração do Trendelenburg, min</i>	227 ± 52	274 ± 37	0,002 <sup>a</sup>
<i>Duração da anestesia, min</i>	317 ± 56	410 ± 52	0,001 <sup>a</sup>
<b>Níveis de S100B</b>			
Valor da linha de base	0,24 ± 0,07	0,22 ± 0,06	0,556
Após indução	0,30 ± 0,10	0,25 ± 0,08	0,196
Aos 30 min pós-operatórios	1,12 ± 0,34	1,80 ± 0,36	0,0001 <sup>a</sup>
Às 24 horas pós-operatórias	0,40 ± 0,16	0,65 ± 0,17	0,001 <sup>a</sup>
<b>Escores dos testes na linha de base</b>			
MEEM	26,9 ± 2,1 (27-30)	27,3 ± 3,1 (26-30)	0,541
TMT-a	57,7 ± 10,8	59,1 ± 15,4	0,761
TMT-b	126,6 ± 17,8	121,8 ± 17,1	0,502
RAVLT (recordação tardia)	5,3 ± 1,1	5,4 ± 1,6	0,892
TAN direto	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,4	0,837
TAN indireto	3,8 ± 0,6	4 ± 1	0,632
GPT dominante	103,2 ± 13,7	93,4 ± 11,1	0,075
GPT não dominante	122,8 ± 15,2	116,7 ± 16,2	0,324
<b>Escores dos testes no 3MPO</b>			
TMT-a	66,3 ± 10,7	117,5 ± 13,2	0,0001 <sup>a</sup>
TMT-b	132,1 ± 18,8	167,2 ± 15	0,0001 <sup>a</sup>
RAVLT (recordação tardia)	5,3 ± 1	3,5 ± 1,1	0,0001 <sup>a</sup>
TAN direto	4,5 ± 0,8	2,7 ± 0,9	0,0001 <sup>a</sup>
TAN indireto	3,9 ± 0,7	3,8 ± 0,6	0,859
GPT dominante	107,4 ± 15	120,4 ± 31,7	0,070
GPT não dominante	125,4 ± 17,5	150,2 ± 29,4	0,002 <sup>*</sup>

DCPO, Disfunção Cognitiva Pós-Operatória; 3 MPO, 3º Mês Pós-Operatório; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TAN, Teste de Amplitude Numérica; TGP, Teste Grooved Pegboard.

<sup>a</sup> p < 0,05.

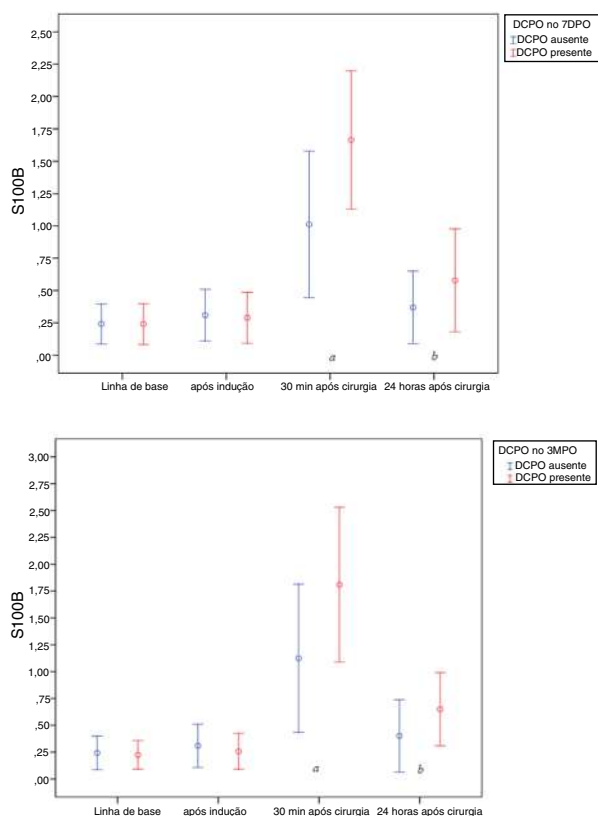
**Tabela 4** Relação entre as concentrações plasmáticas de S100B nos diferentes momentos do estudo e escores Z compostos para disfunção cognitiva no 7DPO e no 3MPO após a cirurgia de acordo com a análise de regressão linear

	Coeficiente (B)	Erro Padrão	B	Intervalo de Confiança de 95%	p
<b>Escores Z compostos no 7DPO</b>					
Linha de base	4,573	6,538	0,106	-8,520-17,665	0,487
Após Trendelenburg	-4,051	4,993	-0,121	-14,049-5,947	0,421
30 min após cirurgia	5,058	0,763	0,617	3,531-6,586	0,0001
24h após cirurgia	4,821	1,692	0,267	1,433-8,209	0,006
<b>Escores Z compostos no 3MPO</b>					
Linha de base	4,825	6,098	0,156	-7,386-17,035	0,432
Após Trendelenburg	-2,723	4,656	-0,114	-12,047-6,60	0,561
30 min após cirurgia	1,631	0,711	0,279	0,206-3,055	0,026
24h após cirurgia	4,773	1,578	0,37	1,613-7,932	0,004

7DPO, 7º Dia Pós-Operatório; 3 MPO, 3º Mês Pós-Operatório.

como 19,2% no pós-operatório de uma semana e 6,2% aos três meses.<sup>18</sup> Pacientes submetidos à RARLP geralmente são idosos e, portanto, apresentam maior risco de DCPO. No presente estudo, a média de idade dos pacientes foi de 62,2±7,8 anos. A incidência de DCPO no 7DPO foi de 29% e a DCPO persistiu em 11% dos pacientes no terceiro mês pós-operatório. A idade média dos pacientes exibindo DCPO no terceiro mês foi de 70±5 anos.

A PRLAR é uma das cirurgias robóticas mais comumente realizadas e é executada com o paciente em acentuada posição de Trendelenburg. A posição de Trendelenburg acentuada (45°) fornece boa exposição cirúrgica durante PRLAR e é bem tolerada pela maioria dos pacientes. No entanto, a posição de Trendelenburg com inclinação acentuada associada à instalação do pneumoperitônio reconhecida aumenta a PIC.<sup>23</sup> A PIC aumentada pode diminuir a



**Figura 1** A, Perfis do nível plasmático de S100B de acordo com a presença ou ausência de DCPO no 7 DPO. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. (a) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 30 min ( $p = 0,0001$ ). (b) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 24 h ( $p = 0,001$ ). B, Perfis do nível plasmático de S100B de acordo com a presença ou ausência de DCPO no 3 MPO. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. (a) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 30 min ( $p = 0,0001$ ). (b) Diferença significativa entre pacientes com e sem DCPO no pós-operatório de 24 h ( $p = 0,001$ ).

pressão de perfusão cerebral e a oxigenação cerebral.<sup>24,25</sup> A oxigenação cerebral diminuída é um fator de risco para DCPO e está associada a delírio e hospitalização prolongada, particularmente em pacientes idosos.<sup>26,27</sup> O pneumoperitônio e a posição de Trendelenburg com 30° de inclinação podem não afetar a oxigenação cerebral após 2 horas devido aos mecanismos de compensação fisiológica.<sup>28</sup> No entanto, a autorregulação cerebrovascular altera-se gradualmente com o pneumoperitônio prolongado e posição de Trendelenburg a 45°. Schramm et al. relataram que a autorregulação cerebral foi prejudicada ao longo do tempo durante posição de Trendelenburg a 45°, especialmente quando ultrapassou 170 minutos. Os autores também salientaram que manter a PAM dentro da faixa normal e minimizar a duração do posicionamento de Trendelenburg pode ser útil para evitar a deterioração neurológica em pacientes colocados na posição de Trendelenburg extrema por mais de 3 horas.<sup>29</sup> Corroborando os resultados obtidos por Schramm et al., no estudo atual, observamos tempo mais prolongado de Trendelenburg nos pacientes apresen-

tando DCPO. Kalmar et al. relataram que a oxigenação cerebral regional estava bem preservada na PRLAR.<sup>30</sup> Consistente com isso, embora os parâmetros hemodinâmicos e pulmonares e a oxigenação cerebral regional tenham permanecido dentro dos limites fisiológicos no presente estudo, observamos uma relação significativa entre a duração de Trendelenburg e pior desempenho nos testes neurocognitivos realizados no 7° dia pós-operatório. No entanto, essa correlação não foi detectada para os testes neurocognitivos realizados no pós-operatório de 3 meses.

A relação entre a duração da anestesia e DCPO foi relatada em estudos anteriores. Rohan et al. mostraram que a incidência de DCPO em pacientes idosos atingiu 47% nas 24 horas após cirurgias de pequeno porte e com duração que não ultrapassavam 30 minutos.<sup>22</sup> A alta incidência de DCPO naquele estudo pode ser atribuída ao fato de que DCPO foi avaliada 24 horas após a cirurgia. Pacientes que ainda estão sob a influência de anestésicos ou analgésicos podem apresentar comprometimento do desempenho cognitivo. Para eliminar essa possibilidade, recomenda-se que o teste mais precoce seja realizado cerca de uma semana após a cirurgia, uma vez que analgésicos de ação central não são mais necessários e quaisquer metabólitos ativos foram eliminados.<sup>31</sup> Canet et al. observaram disfunção cognitiva em 9,8% dos pacientes internados e 3,5% dos pacientes ambulatoriais no pós-operatório de 7 dias. Naquele estudo, a mediana da duração anestésica foi de 33 minutos e os autores relataram que esse não foi um fator de risco significativo para DCPO no pós-operatório de uma semana.<sup>32</sup> No estudo ISPOCD1, a mediana da duração da anestesia foi de 190 minutos e a incidência de DCPO após uma semana foi 18% quando o tempo de anestesia foi inferior a 2 horas e 27% quando a duração anestésica foi maior.<sup>2</sup> Da mesma forma, Johnson et al. relataram que a incidência de DCPO era 29% caso a duração da anestesia fosse superior a 240 minutos.<sup>18</sup> No presente estudo, a média da duração anestésica em pacientes com DCPO no 7° dia pós-operatório foi 394 $\pm$ 63 minutos. No estudo atual, não obstante a duração relativamente longa da anestesia em comparação com estudos precedentes, a incidência de DCPO no 7° dia pós-operatório foi 29%, de forma análoga aos resultados do estudo ISPOCD1 e de Johnson et al.

Sabe-se que os níveis de S100B estão particularmente elevados após cirurgia cardíaca<sup>33</sup> e se correlacionam com DCPO em alguns tipos de cirurgia não cardíaca.<sup>34</sup> Uma meta-análise forneceu evidências de que DCPO está correlacionada com níveis de S100B.<sup>35</sup> Assim, a S100B parece ser um marcador potencial para DCPO. Linstedt et al. observaram que pacientes com DCPO tem concentrações séricas de S100B mais elevadas aos 30 minutos de pós-operatório em comparação com pacientes que não apresentam DCPO.<sup>36</sup> De acordo com esses autores, a elevação dos níveis de S100B tem breve duração, com pico de concentração sérica ocorrendo aos 30 minutos pós-operatórios e retornando ao nível basal dentro de 18 horas. Por isso, medimos os níveis séricos de S100B no pós-operatório de 30 minutos e 24 horas. Verificamos que, além de S100B elevada nos 30 minutos pós-operatórios, em pacientes com DCPO, os níveis de proteína S100B permanecem mais elevados do que o valor basal em 24 horas, diferentemente de relatos anteriores.

Uma das principais limitações deste estudo é a falta de seguimento da função cognitiva no longo prazo. Neste estudo realizamos apenas avaliação neurocognitiva precoce.

## Conclusão

O presente estudo sugere que a incidência de DCPO em pacientes submetidos à PRLAR é 29% no 7º dia pós-operatório e 11% no pós-operatório de 3 meses. O nível sérico S100B aumenta após PRLAR e o aumento está associado ao desenvolvimento de DCPO. Idade avançada, duração da posição de Trendelenburg e a duração da anestesia também contribuem para o desenvolvimento de DCPO. Os níveis de S100B junto com vários fatores perioperatórios podem ser índices de predição eficazes da DCPO. Estudos futuros com amostras maiores e novos marcadores bioquímicos ajudarão a entender melhor o desenvolvimento da DCPO.

## Contribuições dos autores

N.K.O. e A.S.K. idealizaram e realizaram o estudo, N.K.O., A.S.K. e U.A. analisaram os dados e N.K.O, A.S.K, U.A., G.A. e M.S. aprovaram o manuscrito final.

## Financiamento

O Educational and *Research Planning Funding of Antalya Training and Research Hospital* forneceu apoio financeiro para a realização do estudo.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.bjan.2020.06.006](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.06.006).

## Referências

- Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013;63:606–14.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*. 1998;351:857–61.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108:18–30.
- de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:95–104.
- Lin R, Zhang F, Xue Q, et al. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD. *J Arthroplasty*. 2013;28:494–7.
- Ni C, Xu T, Li N, et al. Cerebral oxygen saturation after multiple perioperative influential factors predicts the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:156.
- Gainsburg DM. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:596–604.
- Awad H, Walker CM, Shaikh M, et al. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth*. 2012;24:494–504.
- Goncalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem*. 2008;41:755–63.
- Braekhus A, Laake K, Engedal K. The Mini-Mental State Examination: identifying the most efficient variables for detecting cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:1139–45.
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:275–89.
- Murkin JM, Newman SP, Stump DA, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:1289–95.
- Duan X, Zhu T, Chen C, et al. Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:958–65, e1.
- Gifford KA, Phillips JS, Samuels LR, et al. Associations between Verbal Learning Slope and Neuroimaging Markers across the Cognitive Aging Spectrum. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21:455–67.
- Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:203–14.
- Hale JB. Analyzing digit span components for assessment of attention processes. *Psychoeduc Assess*. 2002;20:128–43.
- Kelland DZ, Lewis RF. Evaluation of the reliability and validity of the repeatable cognitive-perceptual-motor battery. *Clin Neuropsychol*. 1994;8.
- Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*. 2002;96:1351–7.
- Roh GU, Kim WO, Rha KH, et al. Prevalence and impact of incompetence of internal jugular valve on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:167–71.
- Rappold T, Laflam A, Hori D, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2016;116:83–9.
- Postler A, Neidel J, Gunther KP, et al. Incidence of early postoperative cognitive dysfunction and other adverse events in elderly patients undergoing elective total hip replacement (THR). *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53:328–33.
- Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth*. 2005;52:137–42.
- Robba C, Cardim D, Donnelly J, et al. Effects of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on intracranial pressure assessed using different non-invasive methods. *Br J Anaesth*. 2016;117:783–91.
- Lee JR, Lee PB, Do SH, et al. The effect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. *J Int Med Res*. 2006;34:531–6.
- Lang EW, Kasprovicz M, Smielewski P, et al. Changes in Cerebral Partial Oxygen Pressure and Cerebrovascular Reactivity During Intracranial Pressure Plateau Waves. *Neurocrit Care*. 2015;23:85–91.

26. Tang L, Kazan R, Taddei R, et al. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2012;108:623–9.
27. Song Z, Fu P, Chen M, et al. Association of CT perfusion and postoperative cognitive dysfunction after off-pump coronary artery bypass grafting. *Neurol Res*. 2016;38:533–7.
28. Doe A, Kumagai M, Tamura Y, et al. A comparative analysis of the effects of sevoflurane and propofol on cerebral oxygenation during steep Trendelenburg position and pneumoperitoneum for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Anesth*. 2016;30:949–55.
29. Schramm P, Treiber AH, Berres M, et al. Time course of cerebrovascular autoregulation during extreme Trendelenburg position for robotic-assisted prostatic surgery. *Anaesthesia*. 2014;69:58–63.
30. Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaesth*. 2010;104:433–9.
31. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005;95:82–7.
32. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1204–10.
33. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:681–9.
34. Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:595–600.
35. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e79624.
36. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:384–9.



CLINICAL RESEARCH

## Endotracheal tube cuff pressure increases in patients undergoing shoulder arthroscopy: a single cohort study



Hey Ran Choi<sup>a</sup>, Seunghwan Kim<sup>a</sup>, Hyo-Jin Kim<sup>a</sup>, Eun-Jin Ahn<sup>a,b</sup>, Kyung Woo Kim<sup>a</sup>, Si Ra Bang<sup>id a,\*</sup>

<sup>a</sup> Inje University Seoul Paik Hospital, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul, Republic of Korea

<sup>b</sup> Chung-Ang University College of Medicine, Chung-Ang University Medical Center, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul, Korea

Received 7 August 2019; accepted 17 April 2020

Available online 11 November 2020

### KEYWORDS

Airway management;  
Anesthesia;  
Endotracheal;  
Arthroscopy

### Abstract

**Background and objectives:** Several airway complications can occur during shoulder arthroscopy including airway obstruction, pleural puncture, and subcutaneous emphysema. It was hypothesized that the irrigation fluid used during a shoulder arthroscopic procedure might increase the cuff pressure of the endotracheal tube, which can cause edema and ischemic damage to the endotracheal mucosa. Therefore, this study aimed to evaluate the relationship between irrigation fluid and endotracheal tube cuff pressures.

**Methods:** Forty patients aged 20 to 70 years with an American Society of Anesthesiologists (ASA) score I or II, scheduled for elective arthroscopic shoulder surgery under general anesthesia, participated in our study. We recorded endotracheal tube cuff pressures and neck circumferences every hour from the start of the operation. We also recorded the total duration of the anesthesia, operation, and the total volume of fluid used for irrigation.

**Results:** A positive correlation was shown between endotracheal tube cuff pressures and the amount of irrigation fluid ( $r=0.385$ , 95% CI 0.084 to 0.62,  $p=0.0141$ ). The endotracheal tube cuff pressure significantly increased at 2 and 3 hours after starting the operation ( $p=0.0368$  and  $p=0.0245$ , respectively). However, neck circumference showed no significant difference.

**Conclusions:** Endotracheal tube cuff pressures increased with operation time and with increased volumes of irrigation fluid used in patients who underwent shoulder arthroscopy. We recommend close monitoring of endotracheal tube cuff pressures during shoulder arthroscopy, especially during long operations using a large amount of irrigation fluid, to prevent complications caused by raised cuff pressures.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Corresponding author.

E-mail: [sira1045@naver.com](mailto:sira1045@naver.com) (S.R. Bang).

**PALAVRAS-CHAVE**

Manejo das vias aéreas;  
Anestesia;  
Endotraqueal;  
Artroscopia

## Aumento da pressão do balonete do tubo endotraqueal em pacientes submetidos a artroscopia do ombro: estudo de coorte

**Resumo**

**Justificativa e objetivos:** Diversas complicações das vias aéreas podem ocorrer durante a artroscopia do ombro, incluindo obstrução das vias aéreas, punção pleural e enfisema subcutâneo. Levantou-se a hipótese de que o fluido de irrigação utilizado durante artroscopia do ombro possa aumentar a pressão do balonete do tubo endotraqueal, podendo causar edema e lesão isquêmica na mucosa traqueal. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre o fluido de irrigação e a pressão do balonete do tubo endotraqueal.

**Métodos:** Participaram do estudo 40 pacientes com idades entre 20 e 70 anos com classificação do estado físico I ou II da American Society of Anesthesiologists (ASA), programados para cirurgia artroscópica do ombro, eletiva e sob anestesia geral. Registramos as pressões do balonete do tubo endotraqueal e as circunferências do pescoço a cada hora, a partir do início da cirurgia. Também registramos a duração anestésica e cirúrgica, assim como o volume total de líquido de irrigação empregado.

**Resultados:** Foi encontrada correlação positiva entre a pressão do balonete do tubo endotraqueal e a quantidade de líquido de irrigação ( $r=0,385$ ; 95% IC 0,084 a 0,62;  $p=0,0141$ ). A pressão do balonete do tubo endotraqueal registrou aumento significativo 2 e 3 horas após o início da cirurgia ( $p=0,0368$  e  $p=0,0245$ , respectivamente). No entanto, a circunferência do pescoço não mostrou diferença significativa.

**Conclusões:** As pressões do balonete do tubo endotraqueal aumentaram com o tempo de cirurgia e com o aumento do volume de líquido de irrigação utilizado em pacientes submetidos a artroscopia do ombro. Recomendamos a monitorização rigorosa da pressão do balonete do tubo endotraqueal durante artroscopia do ombro, especialmente nos procedimentos longos em que grandes volumes de fluido de irrigação são empregados, para evitar complicações causadas por pressões elevadas do balonete.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introduction**

Shoulder arthroscopy is a common surgical procedure used for diagnosing and treating shoulder diseases.<sup>1</sup> More than 500,000 procedures are performed annually in the United States.<sup>1</sup> The incidence of complications is as low as 1% and reported major complications including brachial plexus injury, pneumothorax, and pneumomediastinum.<sup>2</sup> In rare cases, the irrigation fluid administered into the shoulder joint may cause fatal airway obstruction and subcutaneous emphysema.<sup>3</sup>

In patients receiving shoulder arthroscopy under general anesthesia, Endotracheal Tube (ETT) intubation is performed for use in mechanical ventilation. In order to avoid complications due to excessive cuff pressures during ETT intubation, a cuff pressure of 20 to 30 mmH<sub>2</sub>O is recommended. Sufficient cuff pressure can minimize complications such as aspiration.<sup>4-6</sup> However, the pressure of the cuff can be altered by various factors depending on the surgical environment and the operation time. If the cuff pressure increases, mucosal edema and ischemic injury due to compression of the mucosal wall in the trachea can occur. These are the main causes of a sore throat after ETT intubation.<sup>7</sup>

No previous study has reported on the relationship between the ETT cuff pressure and the amount of irrigation fluid administered in patients receiving shoulder

arthroscopy. Therefore, we aimed to evaluate the relationship between the cuff pressure after ETT intubation and the amount of irrigation fluid used in shoulder arthroscopy.

**Methods**

This is a single cohort study. This study protocol was approved by the Institutional Review Board of the College of Medicine, Inje University Seoul Paik Hospital (IIT-2014-192) and is in accordance with the Helsinki Declaration. Participants provided written informed consent.

Forty adult patients aged 20 to 70 years, with an ASA score of I or II who underwent elective shoulder arthroscopy were included in our study. Patients who received emergency surgery; patients with a difficult airway (Mallampati score  $\geq 3$ ), with a high risk of aspiration during the surgery; upper respiratory tract infection within 2 weeks of the operation; chronic obstructive pulmonary disease or asthma, with a chronic cough lasting more than 3 weeks; and smokers were excluded from the study.

Patients were anesthetized under hemodynamic monitoring, including Noninvasive Blood Pressure (NIBP), Electrocardiogram (ECG), pulse oximetry, Bispectral Index (BIS), Cardiac Output (CO), and Stroke Volume Variation (SVV) using Flotrac<sup>TM</sup>. After induction of anesthesia, propofol 2 mg kg<sup>-1</sup> and rocuronium 0.6 mg kg<sup>-1</sup> were administered. ETT intubation was performed using a size 7.0 ETT for

women and size 7.5 for men.<sup>8</sup> The cuff pressure was measured with a pressure gauge, and the air was injected into the air sac at the minimum pressure that ensured no leakage during ventilation (maximum pressure of 40 cmH<sub>2</sub>O). The posture of the patient was then changed from the supine position to the beach-chair position while vital signs were stabilized. The patient was maintained under anesthesia using mechanical ventilation with desflurane (4–10 volume %) and the administration of remifentanyl (0.05–0.1 mcg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) during the operation. The BIS was maintained between 40 and 60. The fresh gas flow of air and O<sub>2</sub> was 1.5 L. The pressure of the arthroscopy irrigation pump (10k<sup>®</sup> pump, CONMED) was 60 mmHg and the irrigation fluid used was normal saline.

## Variables

Immediately after patients entered the operating room, their vital signs were measured at 5-minute intervals. During surgery, CO and SVV remained within  $\pm 20\%$  of the baseline value in each patient. An anesthesia resident not involved in the study measured the following variables: gender, height, weight, American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status, diagnosis, and operation type; cuff pressure measured by a direct intracuff-pressure measurement technique using a manometer;  $\Delta$ ETT cuff pressure = cuff pressure at the end of surgery – cuff pressure measured initially; total volume of fluid used for irrigation (L); neck circumference at the level of the cricoid cartilage. The level at the first measurement was indicated by a mark, and the same part was measured the following time using a tape measure; duration of the anesthesia and operation (min); hemodynamic status including CO and SVV using FloTrac<sup>™</sup>; total volume of intravenous fluid administered (mL); occurrence of any severe complications and adverse events.

The variables were recorded at induction of anesthesia, after change of patient positioning, at every 1-hour intervals after induction of anesthesia, and the end of the surgery.

## Statistical analysis

All analyses were performed using MedCalc<sup>®</sup> version 15.6.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). To confirm the change in pressure of the intubated tube cuff owing to shoulder swelling before and after the operation, the mean difference in pressure expected from the pilot study was 2 mmHg and the deviation was 3 mmHg based on the pilot study. Adopting a type 2 error ( $\beta$ ) at 20% or 80% power and a dropout rate of 10%, a total of 40 patients were included in the study.

Comparative analyses of repeated measurement variables were analyzed by repeated-measures ANOVA. The associations between the amount of irrigation fluid and the  $\Delta$ ETT cuff pressure were analyzed using the Spearman correlation ( $r$ ). A  $p$ -value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. Normally distributed data were presented as the mean  $\pm$  standard deviation.

The primary outcome was to evaluate the correlation between the amount of irrigation fluid and the  $\Delta$ ETT cuff pressure. The secondary outcome was to evaluate the rela-

**Table 1** Demographic data.

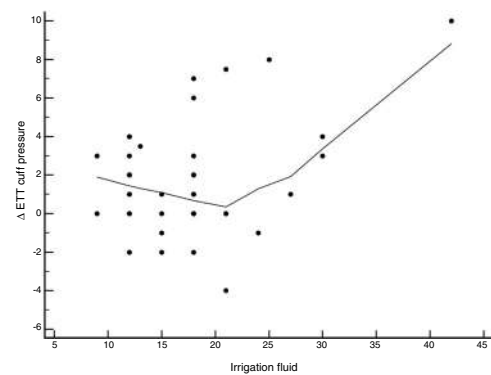
Variables	
Sex (male/female)	22/18
Age, year (median, Q25–75)	56 (54–63)
Height, cm (mean, SD)	162.1 [8.35]
Weight, kg (mean, SD)	65.8 [10.46]
ASA (I/II)	20/20

Values are expressed as absolute mean [standard deviation], median (25th–75th percentiles), or absolute number.

**Table 2** Operation data.

Variables	
Anesthetic time (min)	181 (38.95)
Operation time (min)	118.25 (44.04)
Irrigation fluid (L)	17.5 (6.55)
Fluid input (mL)	1086 (217.57)

Values are expressed as absolute mean (standard deviation).



**Figure 1** The  $\Delta$ ETT cuff pressure and the amount of irrigation fluid showed a positive correlation ( $r = 0.385$ , 95% CI 0.084 to 0.62,  $p = 0.0141$ ).

tionship between the duration of surgery and the  $\Delta$ ETT cuff pressure. Neck circumference was also evaluated.

## Results

The demographic data of the 40 patients and the surgical parameters are shown in [Tables 1 and 2](#), respectively. Of the 40 cases, there were 27 cases of Rotator Cuff Tear (RCT), 8 cases of long head of biceps tendon tear, 2 cases of RCT with stiffness, 1 case of RCT with subcapsular cyst, 1 case of RCT with Superior Labrum Anterior-Posterior (SLAP) tear, and 1 case of RCT with calcific tendinitis. Arthroscopic rotator cuff repair and subacromial decompression were performed. Capsulotomy, coracoplasty, biceps tenodesis, and calcification removal were also performed where necessary.

The  $\Delta$ ETT cuff pressure showed a positive correlation with the amount of irrigation fluid used during the shoulder arthroscopic procedure ( $r = 0.385$ , 95% CI 0.084 to 0.62,  $p = 0.0141$ ) ([Fig. 1](#)).

There was a statistically significant difference between the ETT cuff pressure after the first, second, and third hours of the surgery. The increase in ETT cuff pressure was sta-

**Table 3** Measurement parameters (n = 8).

	Neck circumference, cm	p-value	Cuff pressure, cm H <sub>2</sub> O	p-value
Baseline	37.69 [0.95], 34.5–41		28.75 [0.75], 28–30	
After 1 hour	38.27 [0.87], 34.7–42	0.526	32.125 [1.15], 28–32	0.138
After 2 hours	38.7 [0.88], 34.9–42	0.178	32 [1.13], 29–34	0.037
After 3 hours	38.9 [0.9], 35.5–43	0.059	32.37 [1.29], 29–38	0.025

Values are expressed as an absolute mean [standard error], minimum–maximum.

tistically insignificant an hour after the surgery ( $p=0.138$ ). However, the ETT cuff pressure significantly increased at 2 and 3 hours after starting the operation ( $p=0.0368$  and  $p=0.0245$ , respectively) (Table 3). However, neck circumference showed no significant difference (Table 3). Intravenous fluid showed no significant correlation to  $\Delta$ ETT cuff pressure ( $p=0.722$ ).

None of the patients had lethal complications such as a pneumothorax or airway obstruction during the operation. In this study, the pressure of the cuff during surgery was measured to an average of 30 mmHg and a maximum of 40 mmHg. However, there were no reported cases of neck pain or hoarseness in the recovery room.

## Discussion

The purpose of this study was to evaluate the relationship between the pressure of the ETT cuff and the amount of irrigation fluid used during general anesthesia in patients who underwent shoulder arthroscopy. There was a positive correlation between the  $\Delta$ ETT cuff pressure, and the amount of irrigation fluid used. ETT cuff pressure also increased with increasing operation times. There was an insignificant increase in cuff pressure 1 hour after the surgery. However, there was a significant increase in the cuff pressure at 2 and 3 hours after the surgery. In other studies, arthroscopic surgery has shown a significant increase in side effects such as edema.<sup>9</sup> In this study, the neck circumference showed a tendency to increase with increasing operation times, but this was not statistically significant.

However, because the irrigation fluid can pressurize the airway through and outside the retropharyngeal space,<sup>9</sup> the neck circumference may not be an accurate indicator of soft tissue edema. Cuff pressure is, therefore, thought to be a clinically more accurate indicator of edema. The results of this study suggest that it is difficult to evaluate the degree of edema by only using neck circumference measurements. This limitation could be overcome, and significant results could be obtained by using ultrasound for evaluating the degree of edema rather than simple neck circumference measurements.<sup>10</sup>

In shoulder arthroscopy, extra-articular leakage of the irrigation fluid may develop, but this is usually resorbed without symptoms within 12 hours.<sup>11</sup> The factors that promote extra-articular leakage include patient obesity, high pressures, and long durations of the wash fluid inflow.<sup>12,13</sup> However, several cases of complete airway obstruction after shoulder joint endoscopy have been reported.<sup>12,14–16</sup> Shoulder joint endoscopy is an outpatient procedure with no airway protection, and irrigation fluid during surgery can be highly dangerous for patients with airway mucosal

edema.<sup>14–16</sup> A cuff pressure of approximately 30 mmHg or more may cause mucosal ischemia and pain.<sup>4–6</sup> However, despite cuff pressures of up to 40 mmHg used in this study, no cases of hoarseness or pain were reported.

An important finding in our study is that there is a correlation between arthroscopic irrigation fluid used and the various factors that affect it as demonstrated in this study. We can monitor the ETT cuff pressure and if its value increases during shoulder arthroscopy, we should control it to reduce the incidence of postoperative throat pain.

The limitations of this study were that the measurement was performed by one investigator to ensure measurement accuracy, and the study design itself leads to the difference in operation time.

## Summary

In conclusion, we recommend close monitoring of endotracheal tube cuff pressures during shoulder arthroscopy, especially during prolonged operations using a large volume of irrigation fluid to prevent complications caused by increased cuff pressures.

## Funding

This research was funded by the Fresenius Kabi Korea (20141269). This funding source had no role in the design, execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results of this study.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## References

- Jain NB, Higgins LD, Losina E, et al. Epidemiology of musculoskeletal upper extremity ambulatory surgery in the United States. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:4.
- Marecek GS, Saltzman MD. Complications in shoulder arthroscopy. *Orthop.* 2010;33:492–7.
- Struzik S, Glinkowski W, Gorecki A. Shoulder arthroscopy complications. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2003;5, 489–4.
- Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care.* 2005;50:900–9.
- Rello J, Sonora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:111–5.



6. Kacmarek R, Stoller J, Heuer A. *Egan's Fundamentals of Respiratory Care*, Ed. USA: Mosby; 2003.
7. Lakhe G, Sharma SM. Evaluation of endotracheal tube cuff pressure in laparoscopic cholecystectomy and postoperative sore throat. *J Nepal Health Res Counc.* 2018;15:282–5.
8. Hwang JY, Park SH, Han SH, et al. The effect of tracheal tube size on air leak around the cuffs. *Korean J Anesthesiol.* 2011;61:24–9.
9. Memon M, Kay J, Gholami A, et al. Fluid extravasation in shoulder arthroscopic surgery: A systematic review. *Orthop J Sports Med.* 2018;6:2325967118771616.
10. Kim W, Chung SG, Kim TW, et al. Measurement of soft tissue compliance with pressure using ultrasonography. *Lymphology.* 2008;41:167–77.
11. De Wachter J, Van Glabbeek F, Van Riet R, et al. Surrounding soft tissue pressure during shoulder arthroscopy. *Acta Orthop Belg.* 2005;71:521–7.
12. Hynson JM, Tung A, Guevara JE, et al. Complete airway obstruction during arthroscopic shoulder surgery. *Anesth Analg.* 1993;76:875–8.
13. Orebaugh SL. Life-threatening airway edema resulting from prolonged shoulder arthroscopy. *Anesthesiology.* 2003;99:1456–8.
14. Borgeat A, Bird P, Ekatodramis G, et al. Tracheal compression caused by periarticular fluid accumulation: A rare complication of shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2000;9:443–5.
15. Blumenthal S, Nadig M, Gerber C, et al. Severe airway obstruction during arthroscopic shoulder surgery. *Anesthesiology.* 2003;99:1455–6.
16. Antonucci S, Orlandi P, Mattei Pa, et al. Airway obstruction during arthroscopic shoulder surgery: anesthesia for the patient or for the surgeon? *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:995–1000.



ESTUDOS CLÍNICOS

**Aumento da pressão do balonete do tubo endotraqueal em pacientes submetidos a artroscopia do ombro: estudo de coorte**



Hey Ran Choi<sup>a</sup>, Seunghwan Kim<sup>a</sup>, Hyo-Jin Kim<sup>b</sup>, Eun-Jin Ahn<sup>a</sup>, Kyung Woo Kim<sup>a</sup> e Si Ra Bang<sup>id a,\*</sup>

<sup>a</sup> Inje University Seoul Paik Hospital, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul, Coreia

<sup>b</sup> Chung-Ang University College of Medicine, Chung-Ang University Medical Center, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul, Coreia

Recebido em 7 de agosto de 2019; aceito em 17 de abril de 2020

Disponível na Internet em 18 de novembro de 2020

**PALAVRAS-CHAVE**

Manejo das vias aéreas;  
Anestesia;  
Endotraqueal;  
Artroscopia

**Resumo**

**Justificativa e objetivos:** Diversas complicações das vias aéreas podem ocorrer durante a artroscopia do ombro, incluindo obstrução das vias aéreas, punção pleural e enfisema subcutâneo. Levantou-se a hipótese de que o fluido de irrigação utilizado durante artroscopia do ombro possa aumentar a pressão do balonete do tubo endotraqueal, podendo causar edema e lesão isquêmica na mucosa traqueal. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre o fluido de irrigação e a pressão do balonete do tubo endotraqueal.

**Métodos:** Participaram do estudo 40 pacientes com idades entre 20 e 70 anos com classificação do estado físico I ou II da American Society of Anesthesiologists (ASA), programados para cirurgia artroscópica do ombro, eletiva e sob anestesia geral. Registramos as pressões do balonete do tubo endotraqueal e as circunferências do pescoço a cada hora, a partir do início da cirurgia. Também registramos a duração anestésica e cirúrgica, assim como o volume total de líquido de irrigação empregado.

**Resultados:** Foi encontrada correlação positiva entre a pressão do balonete do tubo endotraqueal e a quantidade de líquido de irrigação ( $r = 0,385$ ; 95% IC 0,084 a 0,62;  $p = 0,0141$ ). A pressão do balonete do tubo endotraqueal registrou aumento significativo 2 e 3 horas após o início da cirurgia ( $p = 0,0368$  e  $p = 0,0245$ , respectivamente). No entanto, a circunferência do pescoço não mostrou diferença significativa.

**Conclusões:** As pressões do balonete do tubo endotraqueal aumentaram com o tempo de cirurgia e com o aumento do volume de líquido de irrigação utilizado em pacientes submetidos a artroscopia do ombro. Recomendamos a monitorização rigorosa da pressão do balonete do tubo

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sira1045@naver.com](mailto:sira1045@naver.com) (S.R. Bang).

## KEYWORDS

Airway management;  
Anesthesia;  
Endotracheal;  
Arthroscopy

endotraqueal durante artroscopia do ombro, especialmente nos procedimentos longos em que grandes volumes de fluido de irrigação são empregados, para evitar complicações causadas por pressões elevadas do balonete.

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

## Endotracheal tube cuff pressure increases in patients undergoing shoulder arthroscopy: a single cohort study

### Abstract

**Background and objectives:** Several airway complications can occur during shoulder arthroscopy including airway obstruction, pleural puncture, and subcutaneous emphysema. It was hypothesized that the irrigation fluid used during a shoulder arthroscopic procedure might increase the cuff pressure of the endotracheal tube, which can cause edema and ischemic damage to the endotracheal mucosa. Therefore, this study aimed to evaluate the relationship between irrigation fluid and endotracheal tube cuff pressures.

**Methods:** Forty patients aged 20 to 70 years with an American Society of Anesthesiologists (ASA) score I or II, scheduled for elective arthroscopic shoulder surgery under general anesthesia, participated in our study. We recorded endotracheal tube cuff pressures and neck circumferences every hour from the start of the operation. We also recorded the total duration of the anesthesia, operation, and the total volume of fluid used for irrigation.

**Results:** A positive correlation was shown between endotracheal tube cuff pressures and the amount of irrigation fluid ( $r = 0.385$ , 95% CI 0.084 to 0.62,  $p = 0.0141$ ). The endotracheal tube cuff pressure significantly increased at 2 and 3 hours after starting the operation ( $p = 0.0368$  and  $p = 0.0245$ , respectively). However, neck circumference showed no significant difference.

**Conclusions:** Endotracheal tube cuff pressures increased with operation time and with increased volumes of irrigation fluid used in patients who underwent shoulder arthroscopy. We recommend close monitoring of endotracheal tube cuff pressures during shoulder arthroscopy, especially during long operations using a large amount of irrigation fluid, to prevent complications caused by raised cuff pressures.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A artroscopia do ombro é um procedimento habitual e é indicado no diagnóstico e tratamento de doenças do ombro.<sup>1</sup> Mais de 500.000 procedimentos são realizados anualmente nos Estados Unidos.<sup>1</sup> A incidência de complicações descritas é baixa, ou seja 1%, e há relatos de complicações importantes, incluindo lesão do plexo braquial, pneumotórax e pneumomediastino.<sup>2</sup> Em casos raros, o fluido de irrigação administrado na articulação do ombro pode causar obstrução das vias aéreas letal e enfisema subcutâneo.<sup>3</sup>

Nos pacientes submetidos a artroscopia do ombro sob anestesia geral, a intubação do Tubo Endotraqueal (TET) é realizada para o emprego da ventilação mecânica. Na profilaxia de complicações associadas à elevada pressão do balonete do TET, recomenda-se pressão do balonete entre 20 e 30 mmH<sub>2</sub>O. Adequada pressão do balonete minimiza complicações como aspiração pulmonar.<sup>4-6</sup> No entanto, a pressão do balonete pode ser modificada por vários fatores, dependendo do procedimento/cirúrgico e do tempo de cirurgia. Com o aumento da pressão do balonete, podem

ocorrer edema e lesão isquêmica da mucosa traqueal devido à compressão da parede da traqueia. Essas são as principais causas de desconforto na garganta pós-intubação com TET.<sup>7</sup>

Nenhum estudo anterior relatou a relação entre a pressão do balonete do TET e a quantidade de fluido de irrigação empregado durante artroscopia do ombro. Portanto, tivemos como objetivo analisar a relação entre a pressão do balonete do TET e a quantidade de fluido de irrigação utilizado durante a artroscopia do ombro em pacientes entubados sob anestesia geral.

## Métodos

Este é um estudo de coorte única e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Faculdade de Medicina do Inje University Seoul Paik Hospital (IIT-2014-192) e está de acordo com a Declaração de Helsinque. Os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Foram incluídos 40 pacientes adultos de 20 a 70 anos, com status físico ASA I ou II a serem submetidos a artroscopia eletiva do ombro. Foram excluídos pacientes a serem submetidos a procedimento cirúrgico de emergência; pacientes com via aérea difícil (escore de Mallampati  $\geq 3$ ), com alto risco de aspiração pulmonar durante a cirurgia; infecção do trato respiratório superior no período de 2 semanas anteriores a cirurgia; doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma, com tosse crônica com duração superior a 3 semanas; e fumantes.

Antes de iniciar a anestesia geral, a monitorização incluiu Pressão Arterial Não Invasiva (PANI), Eletrocardiograma (ECG), oximetria de pulso, Índice Bispectral (BIS), Débito Cardíaco (DC) e Variação do Volume Sistólico (VVS) usando Flo Trac™. Para a indução anestésica, foram administrados propofol 2 mg.kg<sup>-1</sup> e rocurônio 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>. A intubação traqueal foi realizada usando tubo endotraqueal tamanho 7 para mulheres e 7,5 para homens.<sup>8</sup> A pressão do balonete foi medida com manômetro, e o balonete do tubo endotraqueal foi insuflado com ar até a menor pressão suficiente para evitar vazamentos durante a ventilação mecânica (pressão máxima de 40 cmH<sub>2</sub>O). O paciente teve a posição supina modificada para a posição de “cadeira de praia” com os sinais vitais permanecendo estáveis. O paciente foi mantido sob anestesia geral e ventilação mecânica empregando-se desflurano (concentração entre 4% e 10%) e administração de remifentanil (0,05–0,1 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) durante a cirurgia. O BIS foi mantido entre 40 e 60. O fluxo de gás fresco consistiu de 1,5 L de mistura Ar:O<sub>2</sub>. A pressão da bomba de irrigação da artroscopia (bomba 10k®, CONMED) foi ajustada para 60 mmHg e empregou-se solução fisiológica como fluido de irrigação.

## Variáveis

Imediatamente após a entrada do paciente na sala de cirurgia, os sinais vitais foram medidos em intervalos de 5 minutos. Durante a cirurgia, o DC e a VVS permaneceram dentro de  $\pm 20\%$  do valor basal em todos os pacientes. As seguintes variáveis foram medidas e registradas pelo residente da anestesia que não estava envolvido no estudo: gênero, altura, peso, estado físico ASA, diagnóstico e tipo de cirurgia; pressão do balonete do TET medida diretamente usando manômetro; variação da pressão do balonete do TET = pressão do balonete medida ao final da cirurgia menos a pressão do balonete no início da cirurgia ( $\Delta$  PBTET); volume total de fluido de irrigação usado medido em litros; circunferência cervical ao nível da cartilagem cricoide medida com fita métrica. O nível na primeira medida foi indicado com uma marca para que nos tempos seguintes a medida fosse realizada no mesmo local; duração anestésica e cirúrgica (min); parâmetros hemodinâmicos, incluindo DC e VVS usando Flo Trac™; volume total de fluido administrado intravenoso (iv) medido em mL; ocorrência de complicações fatais e eventos adversos.

As variáveis foram registradas nos seguintes momentos: indução anestésica, 1 hora após indução anestésica, quando da alteração da posição do paciente e ao final da cirurgia

**Tabela 1** Dados demográficos

Variáveis	
Sexo (masculino/feminino)	22/18
Idade, anos (mediana, Q25–75)	56 (54–63)
Altura, cm (média, DP)	162,1 [8,35]
Peso, kg (média, DP)	65,8 [10,46]
ASA (I/II)	20/20

Valores expressos como média absoluta [desvio padrão], mediana (percentil 25–75), ou números absolutos.

**Tabela 2** Dados da cirurgia

Variáveis	
Tempo anestésico (min)	181 (38,95)
Tempo cirúrgico (min)	118,25 (44,04)
Fluido de irrigação (L)	17,5 (6,55)
Fluido de infusão (mL)	1086 (217,57)

Valores expressos em média absoluta (desvio padrão).

## Análise estatística

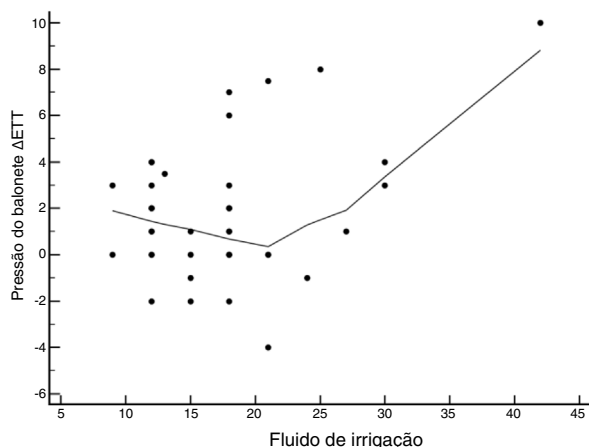
A análise estatística foi realizada usando o MedCalc® versão 15.6.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Para confirmar que a variação antes e após a cirurgia na pressão do balonete do TET fosse devida ao edema do ombro, baseando-se no estudo piloto, a diferença média de pressão esperada era de 2 mmHg com desvio de 3 mmHg. Um total de 40 pacientes foram incluídos para um erro tipo 2 ( $\beta$ ) fixado em 20% ou 80% de potência e taxa de abandono esperada de 10%.

As comparações das variáveis com medidas repetidas foram realizadas usando ANOVA de medidas repetidas. As associações entre a quantidade de fluido de irrigação e a variação da pressão do balonete  $\Delta$ TET foram realizadas empregando a análise de correlação de Spearman ( $r$ ). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os dados com distribuição normal foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

O desfecho primário foi avaliar a correlação entre o volume de fluido de irrigação e a variação da pressão do balonete. O desfecho secundário foi avaliar a relação entre a duração da cirurgia e a variação pressão do balonete. A circunferência do pescoço também foi avaliada.

## Resultados

Os dados demográficos dos 40 pacientes e os parâmetros cirúrgicos são mostrados nas tabelas 1 e 2, respectivamente. Dos 40 casos, houve 27 casos de Ruptura do Manguito do Rotador (RMR), 8 casos de ruptura do tendão da cabeça do bíceps, 2 casos de RMR associada a rigidez, 1 caso de RMR com cisto subcapsular, 1 caso de RMR com lesão do Lábio Superior de Anterior para Posterior (SLAP) e 1 caso de RMR com tendinite calcificada. Foram realizados reparo do manguito rotador e descompressão subacromial via artroscopia. Quando necessárias, também foram realizadas capsulotomia, coracoplastia, tenodese do bíceps e remoção de calcificação.



**Figura 1** A pressão do balonete  $\Delta$ ETT e o volume de fluido de irrigação mostrou correlação positiva ( $r = 0,385$ ; 95% IC 0,084 a 0,62;  $p = 0,0141$ ).

A variação da pressão do balonete do TET ( $\Delta$ TET) apresentou correlação positiva com a quantidade de fluido de irrigação utilizada durante a artroscopia do ombro ( $r = 0,385$ ; 95% IC 0,084 a 0,62;  $p = 0,0141$ ) (fig. 1).

Houve diferença estatisticamente significativa entre a pressão do balonete do TET após a primeira, segunda e terceira hora da cirurgia. O aumento da pressão do balonete TET não foi estatisticamente significativo uma hora após a cirurgia ( $p = 0,138$ ). No entanto, a pressão do balonete do TET mostrou aumento significativo, 2 e 3 horas após o início da cirurgia ( $p = 0,0368$  e  $p = 0,0245$ , respectivamente) (tabela 3). No entanto, a circunferência do pescoço não mostrou diferença significativa (tabela 3). O líquido intravenoso não mostrou correlação significativa com a variação da pressão do balonete ( $p = 0,722$ ).

Nenhum paciente teve complicações graves, como pneumotórax ou obstrução das vias aéreas durante a cirurgia. Neste estudo, a pressão do balonete durante a cirurgia mostrou valor médio de 30 mm.Hg e máximo de 40 mm.Hg. No entanto, não foram relatados casos de dor de garganta ou rouquidão na sala de recuperação.

## Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a pressão do balonete do TET e a quantidade de fluido de irrigação empregada durante anestesia geral de pacientes submetidos à artroscopia do ombro. Houve uma correlação positiva entre a variação da pressão do balonete do TET e a quantidade de fluido de irrigação utilizado. A pressão do balonete

do TET também aumentou com o aumento do tempo cirúrgico. Houve aumento não significativo da pressão do balonete 1 hora após a cirurgia. No entanto, houve aumento significativo da pressão do balonete 2 e 3 horas após a cirurgia. Em outros estudos, a cirurgia artroscópica mostrou aumento significativo de efeitos não desejados, como edema do pescoço, face e parede torácica.<sup>9</sup> Neste estudo, observamos a tendência ao aumento da circunferência cervical com o aumento do tempo cirúrgico, mas não foi estatisticamente significativo.

No entanto, como o fluido de irrigação pode aplicar pressão sob as estruturas das vias aéreas através do espaço retrofaríngeo<sup>9</sup> e também pelo lado externo, a circunferência do pescoço pode não ser um indicador preciso do edema de tecidos moles. Portanto, do ponto de vista clínico, a pressão do balonete é considerada um indicador mais preciso da presença de edema. Os resultados deste estudo sugerem que é difícil avaliar o grau de edema apenas medindo a circunferência cervical. Essa limitação pode ser superada e resultados significativos podem ser observados com o emprego de ultrassonografia para avaliar o grau de edema, em vez de simples medidas de circunferência cervical.<sup>10</sup>

Na artroscopia do ombro, pode ocorrer vazamento extra-articular do fluido de irrigação, mas geralmente é reabsorvido sem sintomas dentro de 12 horas.<sup>11</sup> Os fatores que promovem vazamento extra-articular incluem paciente obeso, uso prolongado e altas pressões da bomba do líquido de irrigação.<sup>12,13</sup> No entanto, foram descritos vários casos de obstrução completa das vias aéreas pós-artroscopia do ombro.<sup>12,14,15,16</sup> A artroscopia do ombro é um procedimento ambulatorial sem proteção das vias aéreas e o fluido de irrigação durante a cirurgia pode ser extremamente fatal para pacientes com edema da mucosa das vias aéreas.<sup>14-16</sup> Pressão do balonete de aproximadamente 30 mmHg ou mais pode causar isquemia e dor na mucosa.<sup>4-6</sup> No entanto, apesar de pressões do balonete de até 40 mmHg observadas neste estudo, não foram relatados casos de rouquidão ou dor.

Um achado importante neste estudo foi a correlação entre o volume de fluido de irrigação usado na artroscopia e os vários fatores que o afetam, conforme demonstrado por nossos resultados. Se a pressão do balonete aumentar durante a artroscopia do ombro, ela pode ser monitorada e controlada para reduzir a dor no pescoço no pós-operatório.

As limitações do estudo foram: para que a medição fosse precisa, foi realizada por um só investigador, e o desenho do estudo levou à diferença no tempo de cirurgia.

## Resumo

Em conclusão, para evitar complicação causada pelo aumento da pressão do balonete do TET, recomendamos

**Tabela 3** Parâmetros de medida (n = 8)

	Circunferência de pescoço, cm	Valor-p	Pressão do balonete, cm.H <sub>2</sub> O	Valor-p
Base	37,69 [0,95], 34,5–41		28,75 [0,75], 28–30	
Após 1 hora	38,27 [0,87], 34,7–42	0,526	32,125 [1,15], 28–32	0,138
Após 2 horas	38,7 [0,88], 34,9–42	0,178	32 [1,13], 29–34	0,037
Após 3 horas	38,9 [0,9], 35,5–43	0,059	32,37 [1,29], 29–38	0,025

Valores expressos como média absoluta [erro padrão], mínimo–máximo.

o monitoramento rigoroso da pressão do balonete do tubo endotraqueal durante artroscopia do ombro, especialmente em cirurgia de longa duração em que é empregado grande volume de fluido de irrigação.

## Financiamento

A pesquisa foi financiada pela Fresenius Kabi Korea (20141269). A fonte de financiamento não participou de nenhuma forma no desenho, execução, análises, interpretação dos dados, ou decisão de submeter os resultados do estudo.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Jain NB, Higgins LD, Losina E, et al. Epidemiology of musculoskeletal upper extremity ambulatory surgery in the United States. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:4.
2. Marecek GS, Saltzman MD. Complications in shoulder arthroscopy. *Orthop*. 2010;33:492-7.
3. Struzik S, Glinkowski W, Gorecki A. Shoulder arthroscopy complications. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2003;5:489-94.
4. Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care*. 2005;50:900-9.
5. Rello J, Sonora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:111-5.
6. Kacmarek R, Stoller J, Heuer A. *Egan's Fundamentals of Respiratory Care*, Ed, USA. Mosby. 2003.
7. Lakhe G, Sharma SM. Evaluation of endotracheal tube cuff pressure in laparoscopic cholecystectomy and postoperative sore throat. *J Nepal Health Res Counc*. 2018;15:282-5.
8. Hwang JY, Park SH, Han SH, et al. The effect of tracheal tube size on air leak around the cuffs. *Korean J Anesthesiol*. 2011;61:24-9.
9. Memon M, Kay J, Gholami A, et al. Fluid extravasation in shoulder arthroscopic surgery: A systematic review. *Orthop J Sports Med*. 2018;6, 2325967118771616.
10. Kim W, Chung SG, Kim TW, et al. Measurement of soft tissue compliance with pressure using ultrasonography. *Lymphology*. 2008;41:167-77.
11. De Wachter J, Van Glabbeek F, Van Riet R, et al. Surrounding soft tissue pressure during shoulder arthroscopy. *Acta Orthop Belg*. 2005;71:521-7.
12. Hynson JM, Tung A, Guevara JE, et al. Complete airway obstruction during arthroscopic shoulder surgery. *Anesth Analg*. 1993;76:875-8.
13. Orebaugh SL. Life-threatening airway edema resulting from prolonged shoulder arthroscopy. *Anesthesiology*. 2003;99:1456-8.
14. Borgeat A, Bird P, Ekatodramis G, et al. Tracheal compression caused by periarticular fluid accumulation: A rare complication of shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2000;9:443-5.
15. Blumenthal S, Nadig M, Gerber C, et al. Severe airway obstruction during arthroscopic shoulder surgery. *Anesthesiology*. 2003;99:1455-6.
16. Antonucci S, Orlandi P, Mattei PA, et al. Airway obstruction during arthroscopic shoulder surgery: anesthesia for the patient or for the surgeon? *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:995-1000.



CLINICAL RESEARCH

**Perineural dexamethasone in ultrasound-guided interscalene brachial plexus block with levobupivacaine for shoulder arthroscopic surgery in the outpatient setting: randomized controlled trial\***



Mateus Meira Vasconcelos<sup>a</sup>, João Paulo Jordão Pontes<sup>id a,b,c,\*</sup>,  
Alexandre de Menezes Rodrigues<sup>a</sup>, Demócrito Ribeiro de Brito Neto<sup>a,b</sup>,  
Rodrigo Rodrigues Alves<sup>a,b</sup>, Fernando Cássio do Prado Silva<sup>a,b,d</sup>,  
Denis Fabiano de Souza<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Hospital Santa Genoveva, Uberlândia, MG, Brazil

<sup>b</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia (TSA – SBA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>c</sup> European Diploma in Anaesthesiology and Intensive Care (EDAIC), European Society of Anaesthesiology, Brussels, Belgium

<sup>d</sup> Hospital Santa Genoveva, CET, Uberlândia, MG, Brazil

<sup>e</sup> Instituto do Coração do Triângulo (ICT), Uberlândia, MG, Brazil

<sup>f</sup> Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Ciências da Saúde, MG, Brazil

Received 3 December 2018; accepted 11 July 2020

Available online 10 October 2020

**KEYWORDS**

Dexamethasone;  
Brachial plexus block;  
Ultrasonography;  
Anesthesia,  
conduction;  
Arthroscopy

**Abstract**

**Background and objectives:** In shoulder arthroscopy, on an outpatient basis, the patient needs a good control of the postoperative pain that can be achieved through regional blocks. Perineural dexamethasone may prolong the effect of these blocks. The aim of this study was to evaluate the effect of perineural dexamethasone on the prolongation of the sensory block in the postoperative period for arthroscopic shoulder surgery in outpatient setting.

**Methods:** After approval by the Research Ethics Committee and informed consent, patients undergoing arthroscopic shoulder surgery under general anesthesia and ultrasound-guided interscalene brachial plexus block were randomized into Group D – blockade performed with 30 mL of 0.5% levobupivacaine with vasoconstrictor and 6 mg (1.5 mL) of dexamethasone and Group C – 30 mL of 0.5% levobupivacaine with vasoconstrictor and 1.5 mL of 0.9% saline. The duration of the sensory block was evaluated in 4 postoperative moments (0, 4, 12 and 24 hours) as well as the need for rescue analgesia, nausea and vomiting incidence, and Visual Analog Pain Scale (VAS).

\* Institution: Complexo Hospitalar Santa Genoveva, Uberlândia, MG, Brazil.

\* Corresponding author.

E-mail: [pontes.ufu@yahoo.com.br](mailto:pontes.ufu@yahoo.com.br) (J.P. Pontes).

**PALAVRAS-CHAVE**

Dexametasona;  
Bloqueio de plexo  
braquial;  
Ultrassonografia;  
Anestesia por  
condução;  
Artroscopia

**Results:** Seventy-four patients were recruited and 71 completed the study (Group C, n=37; Group D, n=34). Our findings showed a prolongation of the mean time of the sensitive blockade in Group D ( $1440 \pm 0$  min vs.  $1267 \pm 164$  min,  $p < 0.001$ ). It was observed that Group C had a higher mean pain score according to VAS ( $2.08 \pm 1.72$  vs.  $0.02 \pm 0.17$ ,  $p < 0.001$ ) and a greater number of patients (68.4% vs. 0%,  $p < 0.001$ ) required rescue analgesia in the first 24 hours. The incidence of postoperative nausea and vomiting was not statistically significant.

**Conclusion:** Perineural dexamethasone significantly prolonged the sensory blockade promoted by levobupivacaine in interscalene brachial plexus block, reduced pain intensity and rescue analgesia needs in the postoperative period.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Dexametasona perineural em bloqueio de plexo braquial interescafélico com levobupivacaína guiado por ultrassonografia para artroscopia de ombro em regime ambulatorial: ensaio clínicó controlado e randomizado

**Resumo**

**Justificativa e objetivos:** Na artroscopia de ombro em regime ambulatorial, o paciente necessita de um bom controle da dor pós-operatória, que pode ser conseguido por meio de bloqueios regionais. A dexametasona perineural pode prolongar o efeito desses bloqueios. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da dexametasona perineural quanto ao prolongamento do bloqueio sensitivo no período pós-operatório para cirurgia artroscópica de ombro em regime ambulatorial.

**Métodos:** Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e consentimento informado, foram incluídos no estudo pacientes submetidos a cirurgia artroscópica de ombro sob anestesia geral e bloqueio de plexo braquial interescafélico guiado por ultrassonografia. Eles foram randomizados nos Grupo D – bloqueio com 30 mL de levobupivacaína 0,5% com vasoconstritor e 6 mg (1,5 mL) de dexametasona, e Grupo C – bloqueio com 30 mL de levobupivacaína 0,5% com vasoconstritor e 1,5 mL solução salina. A duração do bloqueio sensitivo foi avaliada em quatro momentos pós-operatórios (0, 4, 12 e 24 horas), assim como a necessidade de analgesia de resgate, incidência de náuseas e vômitos e Escala Visual Analógica de Dor (EVA).

**Resultados:** Setenta e quatro pacientes foram randomizados e 71 completaram o estudo (Grupo C, n=37; Grupo D, n=34). Observou-se um prolongamento do tempo médio de bloqueio sensitivo no Grupo D ( $1440 \pm 0$  min vs.  $1267 \pm 164$  min;  $p < 0,001$ ). Pacientes do Grupo C apresentaram maior média de escore de dor de acordo com a EVA ( $2,08 \pm 1,72$  vs.  $0,02 \pm 0,17$ ;  $p < 0,001$ ) e um maior número de pacientes solicitou analgesia de resgate nas primeiras 24 horas (68,4% vs. 0%;  $p < 0,001$ ). A incidência de náuseas e vômitos não foi estatisticamente significativa.

**Conclusão:** A dexametasona perineural prolongou significativamente o bloqueio sensitivo da levobupivacaína no bloqueio de plexo braquial interescafélico, reduziu a intensidade de dor e a necessidade de analgesia de resgate pelo paciente no período pós-operatório.

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

**Introduction**

Shoulder arthroscopy is currently one of the most frequent orthopedic procedures and is mostly performed in the outpatient setting. Roughly 30% of patients submitted to shoulder arthroscopy report strong intensity pain on the first postoperative day, frequently requiring opioids for analgesia.<sup>1-4</sup> It is, therefore, a challenge to anesthesiologists, given appropriate pain management during the initial postoperative period is essential for the success of surgical outpatient treatment.<sup>1</sup>

Regional blockades with local anesthetics are usually used to reduce moderate to strong intensity post-

operative pain,<sup>5,6</sup> providing efficacious analgesia with minimum side effects when compared to opioids,<sup>2,7</sup> albeit limited duration when given in single injections.<sup>2,3,6,7</sup> Several drugs such as single injection block adjuvants like epinephrine,<sup>8,9</sup> opioids,<sup>10,11</sup> ketamine,<sup>11,12</sup> and clonidine have been studied aiming to extend the analgesic effect.<sup>13,14</sup>

Dexamethasone, a long-action and highly potent glucocorticoid, has been shown to prolong the effects of peripheral nerve blocks when added to local anesthetics.<sup>2-7,9,15-23</sup> This effect seems to be mediated by several mechanisms of action, such as local vasoconstriction and/or direct effect on peripheral nerves,<sup>4</sup> although, its use in outpatient surgery



has not been well established, given most studies assessed patients during longer inpatient stay periods.<sup>7,20</sup>

The assumption of the present study was that dexamethasone changes the duration of interscalene brachial plexus block when added to local anesthetics. Thus, the objective of the study was to assess the effect of perineural dexamethasone on extending the duration of the sensorial block in the postoperative period of outpatient arthroscopic shoulder surgery in comparison to placebo.

## Method

The prospective, randomized, parallel, double blind and controlled clinical trial was approved by the local Research Ethics Committee, and was conducted according to the Declaration of Helsinki and registered on Plataforma Brasil with the Ethical Appreciation Presentation Certificate (CAAE n° CAAE57509616.7.0000.5704). The study was also registered on the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC) with protocol n° RBR-5yv2xr. All participating patients signed a consent form. Data were collected between January and July 2017 at Complexo Hospitalar Santa Genoveva and at the Uberlândia Medical Center, both located in the city of Uberlândia, Minas Gerais. The study protocol, design, and report followed the recommendations established by the Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT).

## Inclusion and exclusion criteria

Patients submitted to shoulder arthroscopy to repair rotator cuff tear in the outpatient setting were recruited for the study. Additional inclusion criteria were adult age group (aged between 18 and 65 years), American Society of Anesthesiology physical status 1 and 2 (ASA P1 and P2), Body Mass Index (BMI) < 30 kg.m<sup>-2</sup>, and both genders.

Patients were excluded from the study if they presented one or more of the following criteria: skin infection on the puncture site, coagulopathy, brachial plexus neuropathy, use of systemic corticoids, routine use of opioids, diabetes, severe lung disease, psychiatric disorder and intolerance to one or more of the study drugs.

## Randomization and masking

The Microsoft Excel® 2016 software Mersenne Twister (MT19937) algorithm was used to create random numbers to randomize the sequence between Group C (control) and D (dexamethasone) in the ratio of 1:1. Each number was printed and put into an opaque and sealed envelope.

The allocation to each group was determined upon admission to the operating room after the envelope was opened. All patients participating in the study were registered on a confidential table, in which each line was represented by one patient and pertaining medical record number, study allocation number and group to which he or she belonged to. The anesthesiologist responsible for admission, opening the envelope, and filling out the registration form was the same who prepared study medication. The anesthesiologist who performed the block was not aware of the group to which each patient belonged to and also was

responsible for assessing the outcomes of the study. Patient participants were not aware to which group they belonged to.

## Intervention protocol

Patients were monitored with 5-lead electrocardiography, pulse oximetry, non-invasive arterial pressure, gas analyzer, capnography and anesthesia depth monitoring using bispectral index (BIS™, Medtronic, MN, US). General anesthesia was induced with 2 mg.kg<sup>-1</sup> propofol, 2 mcg.kg<sup>-1</sup> fentanyl, 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium and 1 mg.kg<sup>-1</sup> lidocaine without vasoconstrictor. Target-controlled infusion of propofol was maintained (plasma concentration between 1 and 4 mcg.mL<sup>-1</sup>), as was continuous infusion of remifentanyl (0.1 to 0.3 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Patients were intubated and ventilated with an oxygen/nitrous oxide mixture (50/50), with 1 L.min<sup>-1</sup> fresh gas flow.

After induction of general anesthesia, antisepsis of puncture site was performed with 2% alcohol chlorhexidine. Ultrasound-guided location of interscalene brachial plexus was performed with a 13MHz linear transducer (SonoSite NanoMaxx®, Bothel, WA – US), puncture with a 22G A50 needle (Stimuplex®, B. Braun, Melsungen AG – Germany), and injection of 30 mL of perineural anesthetic solution (2) and 1.5 mL of the study drug prepared in a separate 3 mL syringe according to randomization. In Group D, 30 mL of 0.5% levobupivacaine (Novabupi®, Laboratório Cristália, RJ, Brazil) was injected with vasoconstrictor (adrenaline 1:200.000) + 6 mg (1.5 mL) of dexamethasone (Decadron®, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., SP, Brazil), and in Group C 30 mL of 0.5% levobupivacaine with vasoconstrictor (adrenaline 1:200.000) + 1.5 mL of 0.9% saline.

In order to perform shoulder arthroscopy, patients were placed in the beach chair position. During the intraoperative period, patients were medicated with 4 mg of dexamethasone and 4 mg of ondansetron for nausea and vomiting prophylaxis. To provide multimodal postoperative pain control, we associated the regional block with 2 g of dipyrone and 100 mg of ketoprofen administered via systemic route. After finishing the arthroscopic procedure, patients were extubated and sent to the Post-Anesthesia Care Unit (PACU).

## Postoperative and outcome assessment

Patients were assessed four times during the postoperative period: in the Postoperative Care Unit (PACU) and 4, 12 and 24 hours after the procedure, and upon hospital discharge. The duration of the sensorial block (in minutes) was established as the primary outcome and tested with cotton soaked in alcohol solution. Tactile or temperature sensations at the shoulder area were tested, and an affirmative answer to at least one of them led to considering the sensorial block had ended. When there were complaints of pain in the interval between assessments, this time was considered as the end of the sensorial block. The end of the local anesthetic solution injection was the starting time for the assessment of block duration.

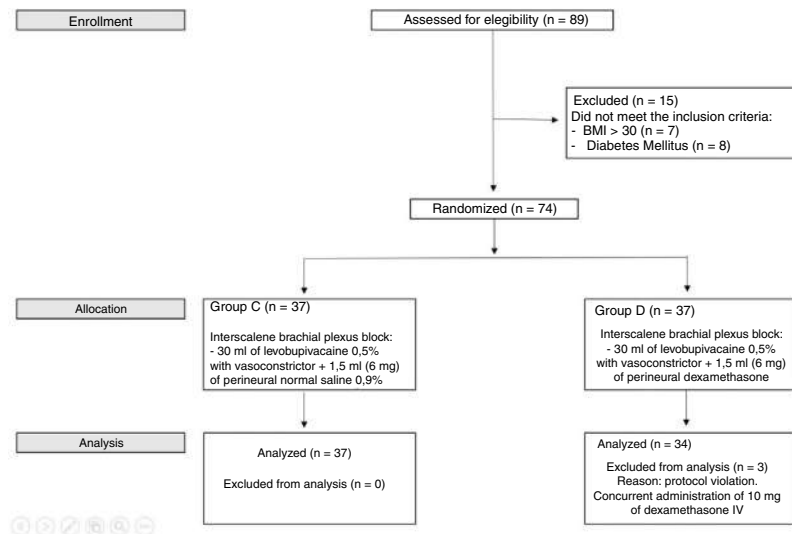


Figure 1 CONSORT flow diagram.

The secondary outcomes assessed were: intensity of pain measured by the Visual Analogical Scale (VAS), incidence of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV), need for rescue analgesia in the initial 24 hours (beginning with dipyrone and ketoprofen and, if required, tramadol), and rate of block failure index, characterized by complaint of pain or unchanged sensitivity on the limb operated on at the PACU. Patients were oriented to ask for analgesics as soon as they began feeling pain.

The surgeon saw patients seven days after the procedure when the presence of any neurological alteration that could be attributed to regional anesthesia was assessed.

### Sample calculation and statistical analysis

The sample was calculated considering the mean duration of the block as 730 minutes with long action local anesthetic, and a prolongation effect of 75% of the sensorial block with the addition of dexamethasone, according to findings in a previous publication,<sup>4</sup> and alpha error of 5% and test power of 80%. Toward that end, 34 participants per group were required for bicaudal analysis. Taking into account losses and withdrawals of 10% of participants, the sample was calculated as 74 participants.

The D'Agostino test was used to assess the normality of the distribution of the variables studied. We used the Student *t*-test for independent samples to compare the duration of the sensorial block, weight, age and body mass index. For VAS, comparison between groups was performed using the adjustment in a generalized linear model with Poisson distribution, followed by the Wald multiple comparison test. The Chi-Square or exact Fisher test were used to compare sex ratio, ASA classification, incidence of PONV and rescue analgesia. Quantitative variables are presented as means  $\pm$  standard deviation. Nominal categorical variables are presented in absolute figures (valid percentages). We considered  $p < 0.05$  as the significant statistical level. SAS software, version 9.3, was used for statistical analysis of data.

## Results

Seventy-four patients were randomized and 71 completed the study, 34 patients in Group D and 37 patients in Group C. Three patients of Group D were excluded from the analysis due to protocol violation. The details of the conduction of the study are presented in Figure 1. Patient baseline demographic data are presented in Table 1 and there were no differences between groups.

Univariate analysis was performed, and we used multivariate analysis for variables that presented significance ( $p < 0.01$ ). The procedure was aimed at controlling possible result confounders. In the model studied, the only significant variable was duration of sensorial block ( $r^2 = 0.56$ ,  $p < 0.001$ ). We calculated the Odds Ratio of 0.008 with a Confidence Interval (CI) of 0.0005–0.1408 ( $p < 0.001$ ) to assess dexamethasone as a protective factor for pain.

The findings of the study showed an extension of the mean duration of sensorial block in Group D ( $p < 0.001$ ) (Table 2; Fig. 2). Group C presented a higher pain score mean at the 24-hour assessment ( $p < 0.001$ ) (Table 2; Fig. 3). No patients complained of pain at the 0, 4 and 12-hour assessments. The incidence of PONV was higher in Group C, but not statistically significant ( $p = 0.16$ ) (Table 2). In Group C, 24 patients (68.4%) required at least one dose of rescue analgesia, while in Group D, none of the patients asked for postoperative analgesia ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

There were no block failures among patients in both Groups. After seven days, at the surgeon follow-up appointment, none of the patients had neurological abnormalities or complaints that could be attributed to regional anesthesia.

## Discussion

The results of the present study have shown that perineural dexamethasone extends significantly mean duration of sensorial block promoted by levobupivacaine for interscalene brachial plexus block, which corroborates similar findings of

**Table 1** Baseline characteristics of the population studied.

Variables	Group C (n = 37)	Group D (n = 34)	p-value
Age (years)	47.2 ± 13	50.7 ± 11	0.25 <sup>a</sup>
Gender (F/M) %	46/54	59/41	0.70 <sup>b</sup>
Weight (kg)	70.4 ± 11	65.4 ± 11	0.16 <sup>a</sup>
BMI	27.2 ± 4.0	27.4 ± 5.2	0.73 <sup>a</sup>
ASA Physical Status			0.97 <sup>b</sup>
I	23 (62.1)	21 (61.7)	
II	14 (37.9)	13 (38.3)	

Values presented as means ± standard deviation and numbers (%). BMI, Body Mass Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; F, female; M, male; Group C, Control Group; Group D, Dexamethasone Group.

<sup>a</sup> Student *t*-Test for independent samples was used to compare groups.

<sup>b</sup> Chi-square test was used to compare groups.

**Table 2** Distribution of outcomes studied among groups.

Outcomes	Group C (n = 37)	Group D (n = 34)	p-value
Sensorial Block Time (min)	1267 ± 164	1440 ± 0	< 0.001 <sup>a</sup>
24-hour VAS	2.08 ± 1.72	0.02 ± 0.17	< 0.001 <sup>b</sup>
Rescue analgesia	24 (68.4)	0 (0)	< 0.001 <sup>c</sup>
PONV	2 (5.4)	0 (0)	0.16 <sup>d</sup>

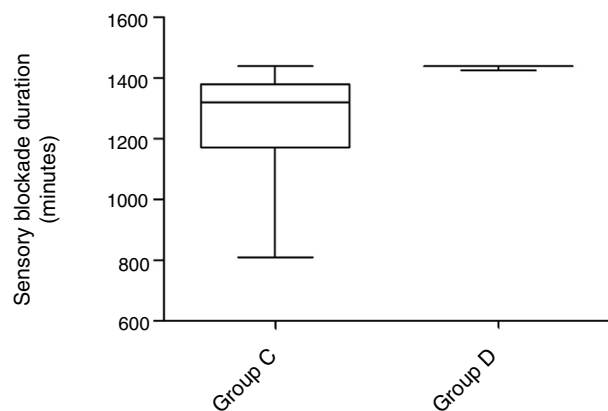
Values presented as means ± standard deviation and numbers (%). VAS, Pain Visual Analog Scale; PONV, postoperative nausea and vomiting; Group C, Control Group; Group D, Dexamethasone Group.

<sup>a</sup> Student *t*-Test for independent samples was used to compare groups.

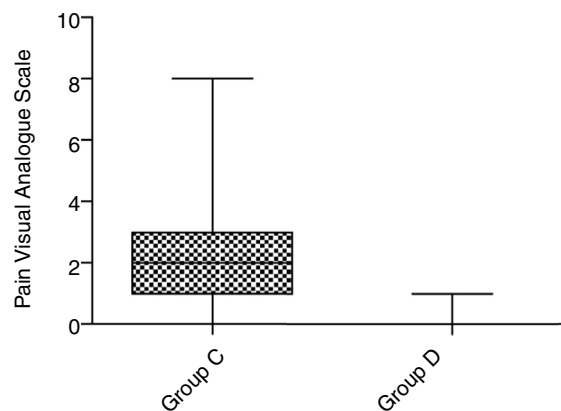
<sup>b</sup> Multiple comparison Wald Test was used to compare groups.

<sup>c</sup> Chi-square test was used to compare groups.

<sup>d</sup> Fisher Exact Test was used to compare groups.



**Figure 2** Postoperative duration of sensorial block. Group C, Control Group; Group D, Dexamethasone Group. Student *t*-test was used for independent samples to compare groups ( $p < 0.001$ ).



**Figure 3** Pain Visual Analog Scale (VAS) in the initial 24 hours. Group C, Control Group; Group D, Dexamethasone Group. Comparison between groups was performed using the adjustment in a generalized linear model with Poisson distribution, followed by the Wald multiple comparison test ( $p < 0.001$ ).

the literature<sup>2,9,15-23</sup> in which dexamethasone prolonged in up to 720 minutes the effect of local anesthetic.<sup>7</sup>

Glucocorticoids are believed to yield modest local vasoconstriction that in turn could reduce the absorption of local anesthetics and consequently extend the contact time of the local anesthetic with the nerve and, thus, prolong the duration of the sensorial block.<sup>15</sup> Another theory is that the analgesic effects of dexamethasone are mediated by increase in the activity of inhibitory potassium channels on nociceptive C fibers.<sup>15</sup>

We also observed reduction in pain intensity, assessed by VAS, and lower consumption of rescue analgesia in the dexamethasone group during inpatient stay. These findings are in agreement with the literature, in which the use of dexamethasone was associated with reduction in the cumulative use of opioid<sup>5,7</sup> and lower pain scores<sup>5,7,22</sup> during the initial 24 postoperative hours.

Improvement in analgesia with dexamethasone for shoulder surgery<sup>2-7,9,15-24</sup> has been observed regardless of

intravenous<sup>2,3,17,19,21,24</sup> or perineural administration route of the drug.<sup>4-7,9,15,16,18,20,22,23</sup> In the present study, the lower intensity pain scores in the dexamethasone Group may be attributed both to the higher cumulative dose of dexamethasone used in the group and the increased duration of the sensorial block. However, the increased duration of the sensorial block, tested by the tactile and thermal test, cannot be explained by possible systemic effects of dexamethasone, underscoring an actual effect of the drug in prolonging the effect of local anesthetics.

To date, dexamethasone seems to be the best adjuvant method to prolong the duration of sensorial blocks, superior to clonidine, epinephrine or midazolam.<sup>9,25</sup> Moreover, its safety profile is promising, with a low risk of neurotoxicity.<sup>22</sup> Perineural use in diabetic patients does not significantly change blood glucose levels, given hyperglycemia induced by steroids has only been confirmed in high dose regimens of intravenous dexamethasone.<sup>22</sup> None of the patients in our study presented signs or symptoms of neurotoxicity attributed to dexamethasone, although the sample size was insufficient to detect rare results, and patients were not followed-up beyond seven days, date of the last surgeon follow-up assessment.

Regarding PONV, studies have shown that after 24 post-operative hours, the complication is reduced in patients in whom dexamethasone was used as a perineural adjuvant.<sup>5,22</sup> In the present study, the incidence of PONV in Group D was lower, in agreement with the literature, albeit there was no statistical significance due to its low occurrence. The effect can be attributed to a higher cumulative dose of dexamethasone in the intervention group, although the study was not designed to detect such a difference.

The major limitation of the study was restricting patient outcome follow-up to a 24-hour period because of the outpatient nature of the surgical procedure. In this scenario, all patients in the dexamethasone group still presented the sensorial block when discharged, totaling a period of 1,440 minutes (24 hours). The fact prevented the assessment of the actual duration of the sensorial block in patients who received perineural dexamethasone, which could have been lengthier than the observed. Another limitation of the study was the concomitant use of a 4-mg intravenous dose of dexamethasone in both groups as a strategy to reduce nausea and vomiting. The management may have increased the duration of analgesia in the control group and, consequently, falsely increased the mean duration of the sensorial block in the same group, given that, within the interval between assessments, the sensorial block was considered extinguished at the time when the patient asked for rescue analgesia.

In addition to extending the duration of the sensorial block, the present study showed that adding perineural dexamethasone to single-shot block techniques is an interesting strategy to avoid using rescue analgesics in outpatient surgery, given that none of the patients of the perineural dexamethasone group required medication to control pain during inpatient stay. The absence of signs of neurotoxicity or complications associated with dexamethasone corroborates the safety of its use in this scenario. This study also tested 6 mg, a novel dose of perineural dexamethasone, which had not been described in the literature until the time of our study, and that also enabled to administer a dimin-

ished prophylactic intravenous dose of dexamethasone to patients for nausea and vomiting.

Despite the short follow-up, the present study is a baseline for future investigations in outpatient surgery, to determine exactly how long the sensorial block duration is prolonged by perineural dexamethasone, the reduction in costs associated with less consumption of rescue analgesia and the incidence of possible side effects, such as late neurotoxicity.

## Conclusion

Perineural dexamethasone, as an adjuvant to levobupivacaine, proved to be capable of prolonging the duration of the sensorial component of the brachial plexus block for outpatient shoulder arthroscopy surgery. Perineural dexamethasone reduced pain intensity and patient requirement for rescue analgesia during the postoperative period.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Hughes M, Matava M, Wright R, et al. Interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:1318–24.
2. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, et al. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2013;111:445–52.
3. Kawanishi R, Yamamoto K, Tobetto Y, et al. Perineural but not systemic low-dose dexamethasone prolongs the duration of interscalene block with ropivacaine: a prospective randomized trial. *Local Reg Anesth.* 2014;7:5–9.
4. Choi S, Rodseth R, McCartney C. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2014;112:427–39.
5. Albrecht E, Kern C, Kirkham K. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia.* 2015;70:71–83.
6. De Oliveira G, Castro Alves L, Nader A, et al. Perineural dexamethasone to improve postoperative analgesia with peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Res Treat.* 2014;2014:179029.
7. Tandoc M, Fan L, Kolesnikov S, et al. Adjuvant dexamethasone with bupivacaine prolongs the duration of interscalene block: a prospective randomized trial. *J Anesth.* 2011;25:704–9.
8. Song J, Shim H, Lee T, et al. Comparison of dexmedetomidine and epinephrine as an adjuvant to 1% mepivacaine in brachial plexus block. *Korean J Anesthesiol.* 2014;66:283–9.
9. El-Baradei G, Elshmaa N. The efficacy of adding dexamethasone, midazolam, or epinephrine to 0.5% bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Saudi J Anaesth.* 2014;8 Suppl. 1:578–83.
10. Nagpal V, Rana S, Singh J, et al. Comparative study of systemically and perineurally administered tramadol as an adjunct for supraclavicular brachial plexus block. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31:191–5.

11. Senel A, Ukinc O, Timurkaynak A. Does the addition of tramadol and ketamine to ropivacaine prolong the axillary brachial plexus block? *Biomed Res Int*. 2014;2014:686287.
12. Lashgarinia M, Naghibi K, Honarmand A, et al. Effect of ketamine as an adjuvant in ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block: a double-blind randomized clinical trial study. *Adv Biomed Res*. 2014;3:232.
13. Ali Q, Manjunatha L, Amir S, et al. Efficacy of clonidine as an adjuvant to ropivacaine in supraclavicular brachial plexus block: a prospective study. *Indian J Anaesth*. 2014;58:709–13.
14. Gupta K, Tiwari V, Gupta P, et al. Clonidine as an adjuvant for ultrasound guided supraclavicular brachial plexus block for upper extremity surgeries under tourniquet: a clinical study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30:533–7.
15. Knezevic N, Anantamongkol U, Candido K. Perineural dexamethasone added to local anesthesia for brachial plexus block improves pain but delays block onset and motor blockade recovery. *Pain Physician*. 2015;18:1–14.
16. Kumar S, Palaria U, Sinha A, et al. Comparative evaluation of ropivacaine and ropivacaine with dexamethasone in supraclavicular brachial plexus block for postoperative analgesia. *Anesth Essays Res*. 2014;8:202–8.
17. Abdallah F, Johnson J, Chan V, et al. Intravenous dexamethasone and perineural dexamethasone similarly prolong the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus block: a randomized, triple-arm, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:125–32.
18. Jadon A, Dixit S, Kedia S, et al. Interscalene brachial plexus block for shoulder arthroscopic surgery: Prospective randomised controlled study of effects of 0.5% ropivacaine and 0.5% ropivacaine with dexamethasone. *Indian J Anaesth*. 2015;59:171–6.
19. Chun E, Kim Y, Woo J. Which is your choice for prolonging the analgesic duration of single-shot interscalene brachial blocks for arthroscopic shoulder surgery? Intravenous dexamethasone 5 mg vs. perineural dexamethasone 5 mg randomized, controlled, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3828.
20. Cummings KR, Napierkowski D, Parra-Sanchez I, et al. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth*. 2011;107:446–53.
21. Holland D, Amadeo R, Wolfe S, et al. Effect of dexamethasone dose and route on the duration of interscalene brachial plexus block for outpatient arthroscopic shoulder surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*. 2018;65:34–45.
22. Sakae T, Marchioro P, Schuelter-Trevisol F, et al. Dexamethasone as a ropivacaine adjuvant for ultrasound-guided interscalene brachial plexus block: a randomized, double-blinded clinical trial. *J Clin Anesth*. 2017;38:133–6.
23. Woo J, Kim Y, Kim D, et al. Dose-dependency of dexamethasone on the analgesic effect of interscalene block for arthroscopic shoulder surgery using ropivacaine 0.5%: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:650–5.
24. Chalifoux F, Colin F, St-Pierre P, et al. Low dose intravenous dexamethasone (4 mg and 10 mg) significantly prolongs the analgesic duration of single-shot interscalene block after arthroscopic shoulder surgery: a prospective randomized placebo-controlled study. *Can J Anaesth*. 2017;64:280–9.
25. Shah DM, Arora M, Trikha A, et al. Comparison of dexamethasone and clonidine as an adjuvant to 1,5% lignocaine with adrenaline in infraclavicular brachial plexus block for upper limb surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31:354–9.



## ESTUDOS CLÍNICOS

# Dexametasona perineural em bloqueio de plexo braquial interescalênico com levobupivacaína guiado por ultrassonografia para artroscopia de ombro em regime ambulatorial: ensaio clínico controlado e randomizado<sup>☆</sup>



Mateus Meira Vasconcelos<sup>a</sup>, João Paulo Jordão Pontes<sup>id a,b,c,\*</sup>, Alexandre de Menezes Rodrigues<sup>a</sup>, Demócrito Ribeiro de Brito Neto<sup>a,b</sup>, Rodrigo Rodrigues Alves<sup>a,b</sup>, Fernando Cássio do Prado Silva<sup>a,b,d</sup> e Denis Fabiano de Souza<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Hospital Santa Genoveva, Uberlândia, MG, Brasil

<sup>b</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia (TSA-SBA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> European Diploma in Anaesthesiology and Intensive Care (EDAIC), European Society of Anaesthesiology, Brussels, Belgium

<sup>d</sup> Hospital Santa Genoveva, CET, Uberlândia, MG, Brasil

<sup>e</sup> Instituto do Coração do Triângulo (ICT), Uberlândia, MG, Brasil

<sup>f</sup> Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Ciências da Saúde, MG, Brasil

Recebido em 3 de dezembro de 2018; aceito em 11 de julho de 2020

Disponível na Internet em 22 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Dexametasona;  
Bloqueio de plexo braquial;  
Ultrassonografia;  
Anestesia por condução;  
Artroscopia

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Na artroscopia de ombro em regime ambulatorial, o paciente necessita de um bom controle da dor pós-operatória, que pode ser conseguido por meio de bloqueios regionais. A dexametasona perineural pode prolongar o efeito desses bloqueios. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da dexametasona perineural quanto ao prolongamento do bloqueio sensitivo no período pós-operatório para cirurgia artroscópica de ombro em regime ambulatorial.

**Métodos:** Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e consentimento informado, foram incluídos no estudo pacientes submetidos a cirurgia artroscópica de ombro sob anestesia geral e bloqueio de plexo braquial interescalênico guiado por ultrassonografia. Eles foram randomizados nos Grupo D – bloqueio com 30 mL de levobupivacaína 0,5% com vasoconstritor e 6 mg (1,5 mL) de dexametasona, e Grupo c – bloqueio com 30 mL de levobupivacaína 0,5% com vasoconstritor e 1,5 mL solução salina. A duração do bloqueio sensitivo foi avaliada em quatro momentos pós-operatórios (0, 4, 12 e 24 horas), assim como a necessidade de analgesia de resgate, incidência de náuseas e vômitos e Escala Visual Analógica de Dor (EVA).

<sup>☆</sup> Instituição: Complexo Hospitalar Santa Genoveva, Uberlândia, MG, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [pontes.ufu@yahoo.com.br](mailto:pontes.ufu@yahoo.com.br) (J.P. Pontes).

**Resultados:** Setenta e quatro pacientes foram randomizados e 71 completaram o estudo (Grupo C, n=37; Grupo D, n=34). Observou-se um prolongamento do tempo médio de bloqueio sensitivo no Grupo D ( $1440 \pm 0$  min vs.  $1267 \pm 164$  min;  $p < 0,001$ ). Pacientes do Grupo C apresentaram maior média de escore de dor de acordo com a EVA ( $2,08 \pm 1,72$  vs.  $0,02 \pm 0,17$ ;  $p < 0,001$ ) e um maior número de pacientes solicitou analgesia de resgate nas primeiras 24 horas (68,4% vs. 0%;  $p < 0,001$ ). A incidência de náuseas e vômitos não foi estatisticamente significativa.

**Conclusão:** A dexametasona perineural prolongou significativamente o bloqueio sensitivo da levobupivacaína no bloqueio de plexo braquial interescalênico, reduziu a intensidade de dor e a necessidade de analgesia de resgate pelo paciente no período pós-operatório.

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

## KEYWORDS

Dexamethasone;  
Brachial plexus block;  
Ultrasonography;  
Anesthesia,  
conduction;  
Arthroscopy

## Perineural dexamethasone in ultrasound-guided interscalene brachial plexus block with levobupivacaine for shoulder arthroscopic surgery in the outpatient setting: randomized controlled trial

### Abstract

**Background and objectives:** In shoulder arthroscopy, on an outpatient basis, the patient needs a good control of the postoperative pain that can be achieved through regional blocks. Perineural dexamethasone may prolong the effect of these blocks. The aim of this study was to evaluate the effect of perineural dexamethasone on the prolongation of the sensory block in the postoperative period for arthroscopic shoulder surgery in outpatient setting.

**Methods:** After approval by the Research Ethics Committee and informed consent, patients undergoing arthroscopic shoulder surgery under general anesthesia and ultrasound-guided interscalene brachial plexus block were randomized into Group D – blockade performed with 30 mL of 0.5% levobupivacaine with vasoconstrictor and 6 mg (1.5 mL) of dexamethasone and Group C – 30 mL of 0.5% levobupivacaine with vasoconstrictor and 1.5 mL of 0.9% saline. The duration of the sensory block was evaluated in 4 postoperative moments (0, 4, 12 and 24 hours) as well as the need for rescue analgesia, nausea and vomiting incidence, and Visual Analog Pain Scale (VAS).

**Results:** Seventy-four patients were recruited and 71 completed the study (Group C, n=37; Group D, n=34). Our findings showed a prolongation of the mean time of the sensitive blockade in Group D ( $1440 \pm 0$  min vs.  $1267 \pm 164$  min,  $p < 0.001$ ). It was observed that Group C had a higher mean pain score according to VAS ( $2.08 \pm 1.72$  vs.  $0.02 \pm 0.17$ ,  $p < 0.001$ ) and a greater number of patients (68.4% vs. 0%,  $p < 0.001$ ) required rescue analgesia in the first 24 hours. The incidence of postoperative nausea and vomiting was not statistically significant.

**Conclusion:** Perineural dexamethasone significantly prolonged the sensory blockade promoted by levobupivacaine in interscalene brachial plexus block, reduced pain intensity and rescue analgesia needs in the postoperative period.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A artroscopia de ombro é, atualmente, um dos procedimentos ortopédicos mais comuns, sendo realizada, em sua maioria, em regime ambulatorial. Cerca de 30% dos pacientes submetidos a artroscopia de ombro relatam dor de forte intensidade no primeiro dia pós-operatório, necessitando frequentemente do uso de opioides para analgesia.<sup>1-4</sup> Dessa forma, apresenta-se como um desafio para o anestesiologista, uma vez que o manejo adequado da dor durante o período pós-operatório inicial é um componente essencial para o sucesso do tratamento cirúrgico ambulatorial.<sup>1</sup>

Bloqueios regionais com anestésicos locais são comumente utilizados para reduzir a dor pós-operatória de moderada a forte intensidade,<sup>5,6</sup> proporcionando analgesia eficaz com efeitos colaterais mínimos em comparação à analgesia com opioides;<sup>2,7</sup> entretanto, apresentam duração limitada quando realizados em injeção única.<sup>2,3,6,7</sup> Com o intuito de prolongar o efeito analgésico, diversos fármacos têm sido estudados como adjuvantes desses bloqueios em injeção única, como epinefrina,<sup>8,9</sup> opioides,<sup>10,11</sup> quetamina<sup>11,12</sup> e clonidina.<sup>13,14</sup>

A dexametasona, um glicocorticoide de longa duração e alta potência, tem demonstrado prolongar os efeitos de

bloqueios de nervos periféricos quando adicionada a anestésicos locais.<sup>2-7,9,15-23</sup> Esse efeito parece ser mediado por diversos mecanismos de ação, como vasoconstrição local e/ou efeito direto nos nervos periféricos,<sup>4</sup> entretanto, seu uso em cirurgias em regime ambulatorial não está bem estabelecido, uma vez que a maioria dos estudos avaliou os pacientes durante um período maior de internação.<sup>7,20</sup>

A hipótese do presente estudo é de que a dexametasona altera a duração do bloqueio de plexo braquial interesca-lênico quando adicionada ao anestésico local. Dessa forma, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito da dexametasona perineural quanto ao prolongamento do bloqueio sensitivo no período pós-operatório de cirurgia artroscópica de ombro em regime ambulatorial quando comparado ao placebo.

## Métodos

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, randomizado, paralelo, duplo cego e controlado que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local, conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e registrado na Plataforma Brasil sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE n° CAAE57509616.7.0000.5704). Este estudo foi também cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o protocolo n° RBR-5yv2xr. Todos os pacientes participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta de dados foi realizada de Janeiro a Julho de 2017 no Complexo Hospitalar Santa Genoveva e no Uberlândia Medical Center, ambos localizados na cidade de Uberlândia, Minas Gerais. O protocolo e o desenho do estudo, bem como seu relato, seguem as recomendações estabelecidas pelas Normas Consolidadas para Relatar Ensaios Clínicos (*Consolidated Standards of Reporting Trials* – CONSORT).

## Critérios de inclusão e exclusão

Pacientes submetidos a artroscopia de ombro para tratamento de ruptura de manguito rotador em regime ambulatorial foram recrutados para o estudo. Os critérios de inclusão adicionais foram: faixa etária adulta (idade entre 18 e 65 anos), estado físico 1 e 2 da American Society of Anesthesiologists (ASA P1 e P2), Índice de Massa Corporal (IMC) < 30 kg.m<sup>-2</sup> e de ambos os sexos.

Os pacientes foram excluídos do estudo quando apresentaram um ou mais dos seguintes critérios: infecção de pele no local da punção, coagulopatia, neuropatia do plexo braquial, uso sistêmico de corticoides, uso rotineiro de opioides, diabetes, doença pulmonar grave, doença psiquiátrica e intolerância a uma ou mais medicações do estudo.

## Randomização e mascaramento

Utilizou-se o algoritmo Mersenne Twister (MT19937) do software Microsoft Excel® 2016 para criar uma sequência numérica aleatória e randomizar a sequência entre os grupos C (Controle) e D (Dexametasona) na proporção de 1:1. Cada numeração foi impressa e inserida em um envelope opaco e selado.

A alocação em cada um dos grupos foi determinada na admissão em centro cirúrgico após a abertura do envelope. Foram registrados em uma tabela confidencial todos os pacientes participantes do estudo, sendo que cada linha era representada por um paciente com seus respectivos números de prontuário, números de alocação no estudo e grupo ao qual pertenceriam. O anestesiolegista responsável pela admissão, abertura do envelope e preenchimento da ficha de registro era o mesmo que preparava a medicação do estudo. O anestesiolegista que realizava o bloqueio não tinha conhecimento do grupo ao qual o paciente pertencia e era ele quem avaliava os desfechos do estudo. Os pacientes participantes não sabiam a qual grupo pertenciam.

## Protocolo de intervenção

Os pacientes foram monitorizados com cardioscópio, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva, analisador de gases, capnografia e monitorização da profundidade anestésica com índice bispectral (BIS™, Medtronic, MN, EUA). A anestesia geral foi induzida com propofol 2 mg.Kg<sup>-1</sup>, fentanil 2 mcg.Kg<sup>-1</sup>, rocurônio 0,6 mg.Kg<sup>-1</sup> e lidocaína sem vasoconstritor 1 mg.Kg<sup>-1</sup>. Foi mantida com infusão alvo-controlada de propofol (concentração plasmática entre 1 e 4 mcg.mL<sup>-1</sup>) e remifentanil em infusão contínua (0,1–0,3 mcg.Kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Os pacientes foram intubados e ventilados com mistura oxigênio/óxido nitroso (50/50), com fluxo de gases frescos de 1 L.min<sup>-1</sup>.

Após a indução da anestesia geral, foi realizada antisepsia no local da punção com clorexidina alcoólica 2%, localização do plexo braquial com abordagem interesca-lênica guiada por ultrassonografia (SonoSite NanoMaxx®, Bothel, WA, EUA) com transdutor linear de 13 MHz, punção com agulha 22G A50 (Stimuplex®, B. Braun, Melsungen AG, Alemanha) e injeção de 30 mL da solução anestésica perineural (2) e 1,5 mL do fármaco de estudo, preparada em seringa separada de 3 mL de acordo com a randomização. No Grupo D foram injetados 30 mL de levobupivacaína 0,5% (Novabupi®, Laboratório Cristália, RJ, Brasil) com vasoconstritor (adrenalina 1:200.000)+6 mg (1,5 mL) de dexametasona (Decadron®, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., SP, Brasil), e no Grupo C 30 mL de levobupivacaína 0,5% com vasoconstritor (adrenalina 1:200.000) + 1,5 mL de solução salina 0,9%.

Para realização da artroscopia de ombro, os pacientes foram colocados em posição de “cadeira de praia”. No intraoperatório, os pacientes foram medicados com dexametasona 4 mg e ondansetrona 4 mg para profilaxia de náuseas e vômitos. Associado ao bloqueio regional e visando abordagem multimodal da dor pós-operatória, foram administrados por via sistêmica dipirona 2 g e cetoprofeno 100 mg. Após o término do procedimento artroscópico, os pacientes foram desintubados e encaminhados para a Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA).

## Avaliação e desfechos pós-operatórios

Os pacientes foram avaliados em quatro momentos pós-operatórios: na Sala de Recuperação Pós-Operatória (SRPA) e 4, 12 e 24 horas após o procedimento, quando o paciente recebia alta hospitalar. A duração do bloqueio sensitivo (em



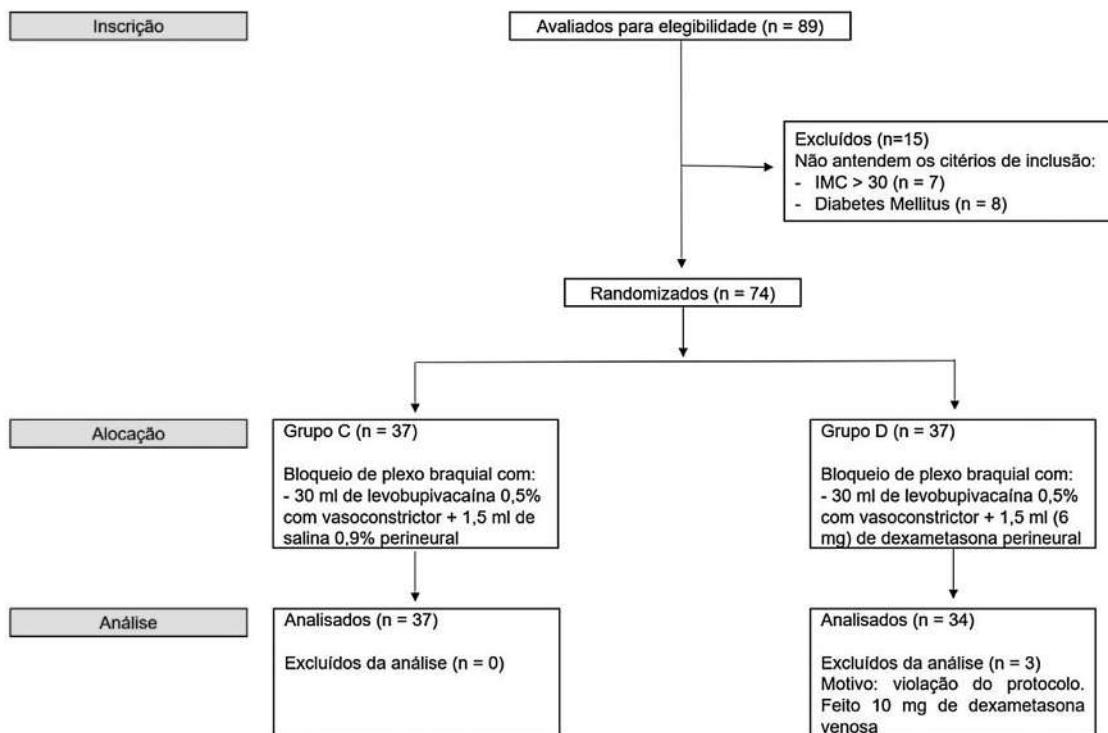


Figura 1 CONSORT.

minutos) foi estabelecida como desfecho primário e avaliada por meio de teste com algodão embebido em solução alcoólica. A sensação de tato ou temperatura na região do ombro era questionada e, em caso de resposta positiva em pelo menos uma das duas, considerava-se término do bloqueio sensitivo. Nos casos em que foram apresentadas queixas álgicas no intervalo das avaliações, este momento foi considerado como fim do bloqueio sensitivo. O término da injeção da solução de anestésico local foi considerado o momento zero para avaliação da duração do bloqueio.

Foram avaliados como desfechos secundários: intensidade da dor medida pela Escala Visual Analógica de Dor (EVA), incidência de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios (NVPO), necessidade de analgesia de resgate nas primeiras 24 horas (iniciando com dipirona e cetoprofeno e, se necessário, tramadol) e índice de falha do bloqueio, caracterizado como queixa de dor ou sensibilidade inalterada no membro operado na sala de recuperação anestésica. Os pacientes foram orientados a solicitar analgésicos assim que começassem a sentir dor.

Os pacientes foram reavaliados pelo cirurgião sete dias após o procedimento quando foi avaliada a presença de qualquer alteração neurológica que pudesse ser atribuída à anestesia regional.

### Cálculo amostral e análise estatística

A amostra foi calculada considerando-se uma duração média do bloqueio de 730 minutos com anestésico local de longa ação e um efeito de 75% do prolongamento do bloqueio sensitivo com a adição da dexametasona, conforme encontrado em publicação anterior,<sup>4</sup> com erro alfa de 5% e poder do

teste de 80%. Para isso, foram necessários 34 participantes por grupo na análise bicaudal. Considerando possíveis perdas e desistências de 10% dos participantes, a amostra foi calculada para 74 participantes.

Para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas, foi utilizado o teste de D'Agostino. Para comparar a duração do bloqueio sensitivo, peso, idade e índice de massa corporal, utilizamos o teste *t* de Student para amostras independentes. Para a variável EVA, a comparação entre grupos foi feita utilizando o ajuste em um modelo linear generalizado com distribuição de Poisson, seguido do teste de comparação múltipla de Wald. Para comparação das proporções sexo, classificação ASA, incidência de NVPO e analgesia de resgate foi utilizado o teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher. As variáveis quantitativas estão expressas em média  $\pm$  desvio padrão. As variáveis categóricas nominais foram expressas em valores absolutos (percentual válido). Foi considerado como nível de significância estatística  $p < 0,05$ . O *software* SAS, versão 9.3, foi utilizado para análise estatística de dados.

### Resultados

Setenta e quatro pacientes foram randomizados e 71 completaram o estudo, sendo 34 pacientes no Grupo D e 37 pacientes no Grupo C. Foram excluídos da análise 3 pacientes do Grupo D por violação do protocolo. Os detalhes da condução do estudo estão mostrados na [figura 1](#). Os dados demográficos basais dos pacientes estão apresentados na [tabela 1](#) e não foram diferentes entre os grupos.

Realizou-se análise univariada e, para as variáveis que apresentaram significância ( $p < 0,01$ ), foi utilizada a análise

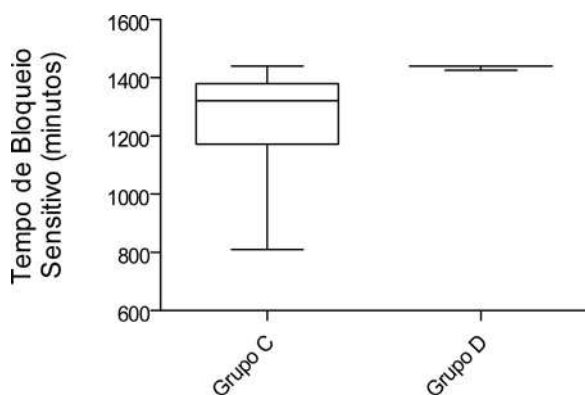
**Tabela 1** Características basais da população estudada

Variáveis	Grupo C (n = 37)	Grupo D (n = 34)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	47,2 ± 13	50,7 ± 11	0,25 <sup>a</sup>
Gênero (F/M) %	46 / 54	59 / 41	0,70 <sup>b</sup>
Peso (Kg)	70,4 ± 11	65,4 ± 11	0,16 <sup>a</sup>
IMC	27,2 ± 4,0	27,4 ± 5,2	0,73 <sup>a</sup>
Estado físico ASA			0,97 <sup>b</sup>
I	23 (62,1)	21 (61,7)	
II	14 (37,9)	13 (38,3)	

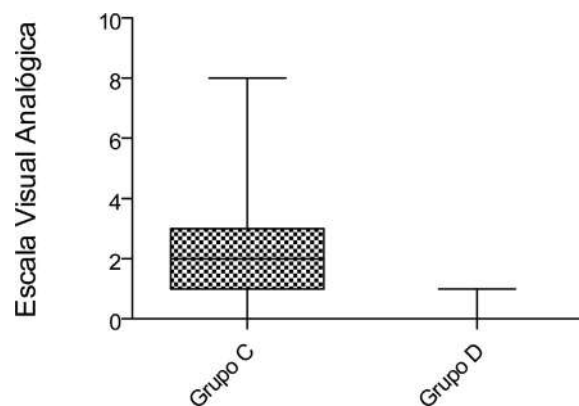
Os valores estão expressos como médias ± desvio padrão e número (%). IMC, Índice de Massa Corporal; ASA, American Society of Anesthesiologists; F, feminino; M, masculino; Grupo C, Grupo Controle; Grupo D, Grupo Dexametasona.

<sup>a</sup> Teste *t* de Student para amostras independentes foi utilizado para a comparação dos grupos.

<sup>b</sup> Teste de qui-quadrado foi utilizado para comparação dos grupos.



**Figura 2** Duração do bloqueio sensitivo no pós-operatório. Grupo C, Controle e Grupo D, Dexametasona. Comparação dos grupos foi utilizado teste *t* de Student para amostras independentes ( $p < 0,001$ ).



**Figura 3** Escala Visual Analógica de dor na avaliação de 24 horas. Grupo C, Controle e Grupo D, Dexametasona. Comparação entre grupos foi feita utilizando o ajuste em modelo linear generalizado com distribuição de Poisson, seguido do teste de comparação múltipla de Wald ( $p < 0,001$ ).

multivariada. Isso objetivou controlar os possíveis confundidores dos resultados. No modelo estudado, a única variável significativa foi o tempo de bloqueio sensitivo ( $r^2 = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ). Para avaliar o fator protetor da dexametasona na dor, calculamos a Razão de Chances de 0.008 com Intervalo de Confiança (IC) de 0.0005–0.1408 ( $p < 0,001$ ).

Os achados do estudo demonstraram um prolongamento do tempo médio de bloqueio sensitivo no Grupo D ( $p < 0,001$ ) (tabela 2; fig. 2). O Grupo C apresentou maior média de escore de dor na avaliação de 24 horas ( $p < 0,001$ ) (tabela 2; fig. 3). Nas avaliações de 0, 4 e 12 horas nenhum paciente do estudo queixou-se dor. A incidência de NVPO foi maior no Grupo C, mas não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,16$ ) (tabela 2). No Grupo C, 24 pacientes (68,4%) necessitaram de pelo menos uma dose de analgesia de resgate, já no Grupo D, nenhum paciente solicitou analgesia no pós-operatório ( $p < 0,001$ ) (tabela 2).

Não houve nenhum caso de falha do bloqueio dentre os pacientes relacionados nos dois grupos. Após sete dias, em consulta de retorno com o cirurgião, nenhum paciente apresentou qualquer alteração ou queixa neurológica que pudesse ser atribuída à anestesia regional.

## Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que a dexametasona perineural prolonga significativamente o tempo médio de bloqueio sensitivo promovido pela levobupivacaína no bloqueio de plexo braquial interescalênico, o que corrobora com achados semelhantes da literatura<sup>2-9,15-23</sup> em que a dexametasona prolongou em até 720 minutos o efeito do anestésico local.<sup>7</sup>

Acredita-se que os glicocorticoides produzam modesta vasoconstrição local, o que poderia reduzir a absorção do anestésico local, conseqüentemente, prolongando o tempo de contato do anestésico local com o nervo e, dessa forma, prolongando o bloqueio sensitivo.<sup>15</sup> Outra teoria é que a dexametasona possua seus efeitos analgésicos mediados pelo aumento da atividade de canais de potássio inibitórios nas fibras C nociceptivas.<sup>15</sup>

Observou-se também redução da intensidade da dor, avaliada pela EVA, e menor consumo de analgesia de resgate no grupo da dexametasona durante a internação. Esses achados estão em concordância com a literatura, na qual o uso da dexametasona foi associada com redução do uso

**Tabela 2** Distribuição dos desfechos estudados entre os grupos

Desfechos	Grupo C (n = 37)	Grupo D (n = 34)	Valor de p
Duração do Bloqueio Sensitivo (min)	1267 ± 164	1440 ± 0	< 0,001 <sup>a</sup>
EVA na avaliação de 24 horas	2,08 ± 1,72	0,02 ± 0,17	< 0,001 <sup>b</sup>
Analgesia resgate	24 (68,4)	0 (0)	< 0,001 <sup>c</sup>
NVPO	2 (5,4)	0 (0)	0,16 <sup>d</sup>

Os valores estão expressos como médias ± desvio padrão e número (%). EVA, Escala visual analógica de dor; NVPO, Náuseas e vômitos pós-operatórios; Grupo C, Grupo Controle; Grupo D, Grupo Dexametasona.

<sup>a</sup> Teste *t* de Student para amostras independentes foi utilizado para a comparação dos grupos.

<sup>b</sup> Teste de comparação múltipla de Wald foi utilizado para a comparação dos grupos.

<sup>c</sup> Teste de qui-quadrado foi utilizado para comparação dos grupos.

<sup>d</sup> Teste Exato de Fisher foi utilizado para comparação entre os grupos.

cumulativo de opioide<sup>5,7</sup> e menores escores de dor<sup>5,7,22</sup> durante as primeiras 24 horas após a cirurgia.

A melhora da analgesia com o uso da dexametasona em cirurgias de ombro<sup>2-7,9,15-24</sup> foi observada independentemente da via de administração desse fármaco, seja intravenosa<sup>2,3,17,19,21,24</sup> ou perineural.<sup>4-7,9,15,16,18,20,22,23</sup> No presente estudo, os menores escores de intensidade de dor no grupo da dexametasona podem ser atribuídos tanto pela maior dose cumulativa de dexametasona usada nesse grupo como pela duração aumentada do bloqueio sensitivo. Entretanto, o aumento da duração do bloqueio sensitivo, testado por meio de teste térmico e tátil, não pode ser explicado pelos possíveis efeitos sistêmicos da dexametasona, evidenciando um efeito real desse fármaco em prolongar o efeito do anestésico local.

Até o momento, a dexametasona parece ser o melhor método, como adjuvante, para prolongar o bloqueio sensitivo, superior a clonidina, epinefrina ou midazolam.<sup>9,25</sup> Além disso, seu perfil de segurança é promissor, com baixo risco de neurotoxicidade.<sup>22</sup> Em pacientes diabéticos, seu uso perineural não altera significativamente os níveis glicêmicos, uma vez que a hiperglicemia induzida por esteroides foi confirmada apenas em regimes com altas doses de dexametasona intravenosa.<sup>22</sup> Nenhum paciente deste estudo apresentou sinais ou sintomas de neurotoxicidade atribuíveis à dexametasona, embora o tamanho da amostra tenha sido insuficiente para detectar resultados raros e os pacientes não foram acompanhados além de sete dias, quando foi feita a última avaliação durante a consulta de retorno com o cirurgião.

Com relação à NVPO, após 24 horas de pós-operatório, estudos mostraram que essa complicação é reduzida nos pacientes em que se usa dexametasona como adjuvante perineural.<sup>5,22</sup> Neste estudo, a incidência de NVPO no Grupo D foi menor em concordância com a literatura, entretanto, não apresentou significância estatística devido à sua baixa ocorrência. Esse efeito pode ser atribuído à maior dose cumulativa da dexametasona no grupo de intervenção, entretanto, o estudo não foi desenhado para detectar tal diferença.

A maior limitação do estudo foi a restrição do seguimento dos desfechos dos pacientes no período de 24 horas devido ao caráter ambulatorial do procedimento cirúrgico. Neste contexto, todos os pacientes do grupo da dexametasona

receberam alta ainda com bloqueio sensitivo, totalizando um período de 1440 minutos (24 horas). Esse fato impediu a avaliação do tempo real de bloqueio sensitivo nos pacientes que receberam dexametasona perineural, que poderia ser ainda maior do que o observado. Outra limitação do estudo foi o uso concomitante de dexametasona intravenosa em ambos os grupos na dose de 4 mg como estratégia para reduzir náuseas e vômitos. Essa conduta pode ter aumentado o tempo de analgesia no grupo controle e, conseqüentemente, aumentado falsamente as médias de bloqueio sensitivo no mesmo grupo, uma vez que, no intervalo entre as avaliações, o fim do bloqueio sensitivo era considerado o momento em que o paciente solicitasse analgesia de resgate.

Além de prolongar o tempo de bloqueio sensitivo, o presente estudo mostrou que o uso da dexametasona perineural para bloqueios em injeção única é uma estratégia interessante para evitar o uso de analgésicos de resgate em cirurgias de regime ambulatorial, uma vez que nenhum paciente do Grupo D, da dexametasona perineural, necessitou de medicação para controle de dor durante a internação. A ausência de sinais de neurotoxicidade ou complicações associadas com o uso da dexametasona corrobora com a segurança do seu uso nesse cenário. Este estudo também testou uma nova dose de dexametasona perineural de 6 mg, que ainda não havia sido descrita na literatura até o momento do estudo, o que também permite fornecer ao paciente uma dose intravenosa profilática mínima de dexametasona para náuseas e vômitos.

Apesar do seguimento a curto prazo, o presente estudo serve como base para, em futuras investigações em cirurgias sob regime ambulatorial, determinar o tempo exato de prolongamento do bloqueio sensitivo da dexametasona perineural, reduzir custos associados ao menor consumo de analgesia de resgate e a incidência de possíveis efeitos colaterais, como neurotoxicidade tardia.

## Conclusão

A dexametasona perineural, como um adjuvante à levobupivacaína, se mostrou capaz de prolongar o componente sensitivo do bloqueio de plexo braquial em cirurgia artroscópica de ombro em regime ambulatorial. Seu uso reduziu a intensidade da dor e a necessidade de analgesia de resgate pelo paciente no período pós-operatório.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Hughes M, Matava M, Wright R, et al. Interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:1318–24.
- Desmet M, Braems H, Reynvoet M, et al. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2013;111:445–52.
- Kawanishi R, Yamamoto K, Tobetto Y, et al. Perineural but not systemic low-dose dexamethasone prolongs the duration of interscalene block with ropivacaine: a prospective randomized trial. *Local Reg Anesth.* 2014;7:5–9.
- Choi S, Rodseth R, McCartney C. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2014;112:427–39.
- Albrecht E, Kern C, Kirkham K. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia.* 2015;70:71–83.
- De Oliveira G, Castro Alves L, Nader A, et al. Perineural dexamethasone to improve postoperative analgesia with peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Res Treat.* 2014;2014:179029.
- Tandoc M, Fan L, Kolesnikov S, et al. Adjuvant dexamethasone with bupivacaine prolongs the duration of interscalene block: a prospective randomized trial. *J Anesth.* 2011;25:704–9.
- Song J, Shim H, Lee T, et al. Comparison of dexmedetomidine and epinephrine as an adjuvant to 1% mepivacaine in brachial plexus block. *Korean J Anesthesiol.* 2014;66:283–9.
- El-Baradei G, Elshmaa N. The efficacy of adding dexamethasone, midazolam, or epinephrine to 0.5% bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Saudi J Anaesth.* 2014;8 Suppl 1:578–83.
- Nagpal V, Rana S, Singh J, et al. Comparative study of systemically and perineurally administered tramadol as an adjunct for supraclavicular brachial plexus block. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31:191–5.
- Senel A, Ukinc O, Timurkaynak A. Does the addition of tramadol and ketamine to ropivacaine prolong the axillary brachial plexus block? *Biomed Res Int.* 2014;2014:686287.
- Lashgarinia M, Naghibi K, Honarmand A, et al. Effect of ketamine as an adjuvant in ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block: A double-blind randomized clinical trial study. *Adv Biomed Res.* 2014;3:232.
- Ali Q, Manjunatha L, Amir S, et al. Efficacy of clonidine as an adjuvant to ropivacaine in supraclavicular brachial plexus block: A prospective study. *Indian J Anaesth.* 2014;58:709–13.
- Gupta K, Tiwari V, Gupta P, et al. Clonidine as an adjuvant for ultrasound guided supraclavicular brachial plexus block for upper extremity surgeries under tourniquet: A clinical study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30:533–7.
- Knezevic N, Anantamongkol U, Candido K. Perineural dexamethasone added to local anesthesia for brachial plexus block improves pain but delays block onset and motor blockade recovery. *Pain Physician.* 2015;18:1–14.
- Kumar S, Palaria U, Sinha A, et al. Comparative evaluation of ropivacaine and ropivacaine with dexamethasone in supraclavicular brachial plexus block for postoperative analgesia. *Anesth Essays Res.* 2014;8:202–8.
- Abdallah F, Johnson J, Chan V, et al. Intravenous dexamethasone and perineural dexamethasone similarly prolong the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus block: a randomized, triple-arm, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:125–32.
- Jadon A, Dixit S, Kedia S, et al. Interscalene brachial plexus block for shoulder arthroscopic surgery: Prospective randomised controlled study of effects of 0.5% ropivacaine and 0.5% ropivacaine with dexamethasone. *Indian J Anaesth.* 2015;59:171–6.
- Chun E, Kim Y, Woo J. Which is your choice for prolonging the analgesic duration of single-shot interscalene brachial blocks for arthroscopic shoulder surgery? intravenous dexamethasone 5 mg vs. perineural dexamethasone 5 mg randomized, controlled, clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3828.
- Cummings Kr, Napierkowski D, Parra-Sanchez I, et al. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth.* 2011;107:446–53.
- Holland D, Amadeo R, Wolfe S, et al. Effect of dexamethasone dose and route on the duration of interscalene brachial plexus block for outpatient arthroscopic shoulder surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth.* 2018;65:34–45.
- Sakae T, Marchioro P, Schuelter-Trevisol F, et al. Dexamethasone as a ropivacaine adjuvant for ultrasound-guided interscalene brachial plexus block: A randomized, double-blinded clinical trial. *J Clin Anesth.* 2017;38:133–6.
- Woo J, Kim Y, Kim D, et al. Dose-dependency of dexamethasone on the analgesic effect of interscalene block for arthroscopic shoulder surgery using ropivacaine 0.5%: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:650–5.
- Chalifoux F, Colin F, St-Pierre P, et al. Low dose intravenous dexamethasone (4 mg and 10 mg) significantly prolongs the analgesic duration of single-shot interscalene block after arthroscopic shoulder surgery: a prospective randomized placebo-controlled study. *Can J Anaesth.* 2017;64:280–9.
- Shah DM, Arora M, Trikha A, et al. Comparison of dexamethasone and clonidine as an adjuvant to 1,5% lignocaine with adrenaline in infraclavicular brachial plexus block for upper limb surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31:354–9.



Sociedade Brasileira  
de Anestesiologia

# Brazilian Journal of ANESTHESIOLOGY

Revista Brasileira de Anestesiologia



## CLINICAL RESEARCH

### Effectiveness of simplified predictive intubation difficulty score and thyromental height in head and neck surgeries: an observational study



Onur Selvi <sup>a,\*</sup>, Seda Tugce Kahraman<sup>b</sup>, Serkan Tulgar<sup>a</sup>, Ozgur Senturk<sup>a</sup>,  
Talat Ercan Serifsoy<sup>a</sup>, David Thomas<sup>a</sup>, Ayse Surhan Cinar<sup>b</sup>, Zeliha Ozer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>b</sup> Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Received 8 January 2019; accepted 7 June 2020

Available online 30 September 2020

#### KEYWORDS

Difficult intubation;  
Difficult airway;  
Airway assessment

#### Abstract

**Background and objectives:** In this study, we aimed to investigate the predictive value of different airway assessment tools, including parts of the Simplified Predictive Intubation Difficulty Score (SPIDS), the SPIDS itself and the Thyromental Height Test (TMHT), in intubations defined as difficult by the Intubation Difficulty Score (IDS) in a group of patients who have head and neck pathologies.

**Methods:** One hundred fifty-three patients who underwent head and neck surgeries were included in the study. The Modified Mallampati Test (MMT) result, Thyromental Distance (TMD), Ratio of the Height/Thyromental Distance (RHTMD), TMHT, maximum range of head and neck motion and mouth opening were measured. The SPIDSs were calculated, and the IDSs were determined.

**Results:** A total of 25.4% of the patients had difficult intubations. SPIDS scores >10 had 86.27% sensitivity, 71.57% specificity and 91.2% Negative Predictive Value (NPV). The results of the Receiver Operating Curve (ROC) analysis for the airway screening tests and SPIDS revealed that the SPIDS had the highest area under the curve; however, it was statistically similar to other tests, except for the MMT.

\* Corresponding author.

E-mail: [prostel@yahoo.com](mailto:prostel@yahoo.com) (O. Selvi).

## PALAVRAS-CHAVE

Intubação difícil;  
Via aérea difícil;  
Avaliação das vias  
aéreas

**Conclusions:** The current study demonstrates the practical use of the SPIDS in predicting intubation difficulty in patients with head and neck pathologies. The performance of the SPIDS in predicting airway difficulty was found to be as efficient as those of the other tests evaluated in this study. The SPIDS may be considered a comprehensive, detailed tool for predicting airway difficulty.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Eficácia do escore simplificado preditivo de dificuldade de intubação e da altura tireoentoniana em cirurgias de cabeça e pescoço: estudo observacional

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Neste estudo, avaliamos o valor preditivo de diferentes ferramentas de avaliação das vias aéreas, incluindo componentes do Escore Simplificado Preditivo de Intubação Difícil (ESPID), o próprio ESPID e a Medida da Altura Tireoentoniana (MATM), em intubações definidas como difíceis pelo Escore de Dificuldade de Intubação (EDI) em um grupo de pacientes com patologia de cabeça e pescoço.

**Método:** Incluímos no estudo 153 pacientes submetidos a cirurgia de cabeça e pescoço. Coletamos os resultados do Teste de Mallampati Modificado (TMM), Distância Tireoentoniana (DTM), Razão Altura/Distância Tireoentoniana (RADTM), MATM, amplitude máxima de movimentação da cabeça e pescoço e da abertura da boca. Os ESPIDs foram calculados e os EDIs determinados.

**Resultados:** Observamos intubação difícil em 25,4% dos pacientes. Os escores de ESPID > 10 tiveram sensibilidade de 86,27%, especificidade de 71,57% e valor preditivo negativo de 91,2% (VPN). O resultado da análise da curva de operação do receptor (curva ROC) para os testes de avaliação das vias aéreas e ESPID mostrou que o ESPID tinha a maior área sob a curva; no entanto, foi estatisticamente semelhante a outros testes, exceto para o TMM.

**Conclusões:** O presente estudo demonstra o uso prático do ESPID na previsão da dificuldade de intubação em pacientes com patologia de cabeça e pescoço. O desempenho do ESPID na predição de via aérea difícil mostrou-se tão eficiente quanto os demais testes avaliados neste estudo. O ESPID pode ser considerado ferramenta abrangente e detalhada para prever via aérea difícil.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introduction

Difficult intubations may increase anesthetic-related morbidity and mortality rates and has been reported to be observed in 0.5% to 10% of patients.<sup>1</sup> The proportion of unanticipated difficult intubations in daily clinical practice ranges from 75% to 93%, which emphasizes the extent to which airway management difficulty is not predicted.<sup>2</sup> Existing head and neck pathologies and other risk factors leading to difficult intubations may hinder a successful intubation. The incidence of difficult intubations is reported to be higher in patients with head and neck pathologies than in the normal population.<sup>3</sup> Maintaining airway safety in this patient group is challenging, and failure to do so may lead to fatal consequences.<sup>4</sup> It is therefore of utmost importance for an anesthesiologist in clinical practice to predict airway difficulty. However, there is no correlation between what is known and what is applied in clinical practice, and airway assessment is highly dependent on the judgment of an individual anesthesiologist.<sup>5</sup> This is why there is ongoing research to identify a practical airway evaluation method that is not time consuming and has high interrater reliability. Etezadi et al. suggested that the Thyromental Height Test (TMHT) is a single reliable test with high predictive value.<sup>6</sup> However, no single measurement is accepted as a gold standard test since several airway elements affect the difficulty

level of an airway. The American Society of Anesthesiology (ASA) suggests that multiple airway features should be considered when evaluating airways preoperatively.<sup>7</sup> Combinations of several airway features and measurements have been used to develop multivariate risk indexes for the prediction of intubation difficulty.<sup>8</sup> The Simplified Predictive Intubation Difficulty Score (SPIDS) is one of the several proposed multivariate tests.<sup>7</sup>

Herein, we aimed to measure the predictive values of the SPIDS and assess the usefulness of the TMHT in anticipating airway difficulty.

## Methods

This prospective, observational study was performed between May 2016 and December 2017 at the Maltepe University Faculty of Medicine and Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. Institutional Ethics Committee approval was obtained prior to the commencement of the study, and written informed consent was obtained during the preanesthesia visit for the inclusion of data in this study. The study has been registered at [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov) with the ID number NCT03320278. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Guidelines were followed and implicated in this observational study. All

**Table 1** List of surgical procedures and pathologies.

Thyroid surgery	35
Neck dissection	28
Laryngectomy	18
Neck mass tumor surgery	22
Tounge tumor surgery	12
Maxillofacial fracture	28
Submandibular mass	5
Nasopharynx tumor	2
Vocal cord polyp	2
Endolaryngeal tumor	1
Total	153

patients from plastic surgery and Ear, Nose & Throat (ENT) clinics who underwent surgical procedures for head and neck pathologies were included in the study in the time frame in which it was conducted. A list of the operations examined in this study is provided in [Table 1](#). Patients who were assessed by only trained personnel were invited to participate in the study. Patients who were aged under 18, did not provide consent, underwent an emergency procedure, or were undergoing nasal intubation or awake fiberoptic intubations were excluded from the study. Patients who received different drugs by induction rather than by the methods in the predetermined protocol were excluded. Patients who underwent planned tracheostomy, predetermined videolaryngoscopy, and laryngeal masks were also excluded. The files of 7 patients were considered to have missing data due to a discrepancy in the case forms or missing information.

## Outcomes

For the primary outcome measure, we aimed to assess the performance of the SPIDS in predicting intubation difficulty in a group of patients who have head and neck pathologies and therefore are more likely have a difficult airway. For the secondary outcome measure, we aimed to compare the predictive ability of the TMHT for intubation difficulty with that of the other single assessment tests included in the SPIDS. The Intubation Difficulty Score (IDS) was the index we used to determine intubation difficulty. A total score higher than five in the IDS indicates a difficult intubation.

## Measurements

During the preanesthesia evaluation of the patients, their height, age, weight, ASA scores, Mallampati scores, measurements of the head and neck movement angles and any associated airway pathology associated with difficult intubations were noted on the preanesthesia evaluation forms. Patients' thyromental distance, thyromental height, and mouth opening values were measured with a depth gauge (ASIMETO® Electronic Depth Gage, 0–6"/0–150 mm) digitally in the preoperative waiting room by trained anesthesia nurses.

In the operation room, the intubations were conducted by one of the two participating anesthesiologists. An appropriate blade size was selected in concordance with the

patient's size and height. The majority of the intubations were completed with no. 4 Macintosh blade. Usage of no. 5 Macintosh blade was preferred only for a few patients who were either very tall, overweight or both, to prevent misevaluation of the airway that may have affected overall IDS. This decision was based on the comparison of the distance from the midline of the upper incisor teeth to the angle of the mandible with the length of the selected Macintosh blade. Following the contour of the face, the tip of the blade was extended toward the anatomical landmark, which was the angle of the mandible. A no. 5 Macintosh blade was chosen when the length of a no. 4 Macintosh blade was inadequately short according to this measurement.

All difficult airway equipment was readily prepared in advance and standard difficult airway guidelines were followed when the airway of a patient was determined to require difficult intubation. A McGRATH® (Aircraft Medical, UK) portable video laryngoscope was used as the back-up plan in difficult intubations. None of the patients had failed endotracheal intubation.

After the intubation, the anesthesiologists provided Cormack-Lehane (C-L) scores and calculated the information needed to complete the IDS to determine the intubation difficulty with a standardized method. Muscle relaxation was provided with 0.6 mg kg<sup>-1</sup> rocuronium bromide. Finally, all scores were recorded in the patient's study forms.

### Modified Mallampati Test (MMT)

This test has four grades, so the score can be between 1 and 4 points. Mallampati scores of 3 and 4 are considered predictive of a difficult intubation. Patients are asked to make an "a" sound without phonation while opening the mouth, and the pharyngeal structures are visualized with the head in slight extension.<sup>9</sup>

### Thyromental distance (TMD)

The head is fully extended, and the distance between lower border of the mandibular mentum and thyroid protrusion is measured along a straight line. The short thyromental distance (TMD ≤6.5 cm) has been correlated with difficult direct laryngoscopic intubations in adult patients.<sup>9</sup>

### Ratio of Height/Thyromental distance (RHTMD)

The ratio of height in cm and thyromental distance (cm) is calculated. A RHTMD ≥25 is considered one of the risk factors in the SPIDS.<sup>7</sup>

### Thyromental Height Test (TMHT)

This technique was proposed by Etzadi et al. for predicting intubation difficulty, and a thyromental height less than 50 mm is considered difficult. It is considered a warning signal for an existing difficult intubation. The distance between the anterior border of the mentum and the anterior border of the thyroid cartilage is measured with a digital depth gauge. The patient is positioned in the supine position, and the mouth should be closed.<sup>6</sup>

### Intubation Difficulty Score (IDS)

The IDS include seven parameters, resulting in a progressive, quantitative determination of intubation complexity ([Table 2](#)). The IDS is calculated immediately after intuba-

**Table 2** Intubation difficulty score (IDS).

Parameters	Score
Number of attempts > 1	Each 1 point
Number of operators > 1	Each 1 point
Number of alternative techniques	Each 1 point
Cormack-Lehane grade	Grade 1 = 0 point
	Grade 2 = 1 point
	Grade 3 = 2 point
	Grade 4 = 3 point
Lifting Force	Normal = 0 point
	Increased = 1 point
Laryngeal pressure	Not applied = 0 point Applied = 1 point
Vocal cord mobility	Abduction = 0 point
	Adduction = 1 point
Total score = sum of scores	IDS > 5 Moderate to difficult intubation

IDS, Intubation Difficulty Score.

**Table 3** The Simplified Descriptive Intubation Score (SPIDS).

Risk factors	Points of the "simplified scores"
<i>Pathologies associated with difficult intubation</i>	
No	0
Yes	10
<i>Mouth opening</i>	
≥ 3.5 cm	0
<3.5 cm	10
<i>RHTMD</i>	
<25 cm	0
≥25 cm	10
<i>Maximum range of head and neck movement</i>	
≥80°	0
<80°	5
<i>MMT</i>	
Class 1	0
Class 2	10
Class 3	15
Class 4	25
Total possible	55

RHTMD, Ratio of Height Thyromental Distance; MMT, Modified Mallampati Test.

tion. The score might then be used to compare the difficulty of the intubation under varying circumstances by isolating variables of interest. A total score that is higher than 5 corresponds to a difficult intubation.<sup>7</sup>

### The Simplified Descriptive Intubation Difficulty Score (SPIDS)

The details of the SPIDS are provided in Table 3. The maximum score can be 55, and a total score <10 corresponds to a difficult intubation. For the calculation of the SPIDS score, the following parameters are needed.<sup>7</sup>

- 1- History of pathologies or existing problems that might be related to a difficult intubation, such as obstructive sleep apnea, facial malformations, and cervical dislocation, are scored as "yes" or "no".
- 2- Mouth opening: The patient is asked to open the mouth fully and the maximum interincisor gap or, for edentulous patients, the intergingival gap is measured in cm. The cut-off value is set to be 3.5 cm.
- 3- Maximum range of motion of the head and neck measurement: Patients are asked to fully flex and to fully extend their head and neck. The angle between the bridge of the nose in flexion and in extension is measured with an angle meter.
- 4- Modified Mallampati Test. All these airway assessment tests were conducted in the preoperative visit and preoperative period by experienced and trained staff.

To prevent bias, four senior anesthesiologists with a minimum of seven years of experience and two anesthesia nurses participated in the study. The anesthesiologist who performed the intubations was blinded to the results of the preoperative measurement tests, except for the Mallampati score and angles of head and neck movements. All intubations were performed three minutes after the application of a neuromuscular block. Guide wires were attached to all of the intubation tubes. Additionally, anesthesia nurses were educated on how to take the appropriate airway measurements and fill in the study forms before the commencement of the study.

### Statistics

The minimum sample size calculation was conducted for comparisons of ROC curves and 126 patients were required to detect at least 0.200 difference between areas under the ROC curves, as for alpha=0.05 and 1-beta=0.80 levels. A total of 153 eligible patients were consecutively enrolled in this observational study during the time frame in which the study was conducted. Patient records with inconsistencies and incomplete data were eliminated before statistical study began. Statistical analyses were performed by using NCSS (Number Cruncher Statistical System). Descriptive data were presented using the mean, median, first Quartile (Q1), third Quartile (Q3), frequency, rate, minimum and maximum values. Comparisons of the two groups' parameters showing normal distributions were analyzed by using Student's *t*-tests. The Mann-Whitney *U* test was used for the parameters that did not follow a normal distribution. The cut-off values for the parameters were determined by assessing the sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV), accuracy, Youden Index and Odds Ratio (OR). Receiver-Operating Characteristic (ROC) analysis and curves were conducted to determine and illustrate the diagnostic ability of the parameters. The DeLong method was used for the comparison of the Area under the Receiver Operation Characteristic (AuROC). The *p*-value <0.05 was considered statistically significant.



**Table 4** Characteristics and demographic data of the patients.

Number of patients according to ASA	n
I	65
II	62
III	23
IV	3
Mean ± SD (Min–Max)	
Age (years)	48.6 ± 15.6 (19–85)
Weight (kg)	74.2 ± 13.6 (39–107)
Height (cm)	168.3 ± 7.1 (152–190)
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	26.20 ± 4.78 (14.35–45.45)

ASA, American Society of Anesthesiology; BMI, Body Mass Index.

### Results

A total of 413 potentially eligible patients initially were assessed for the study. One hundred fifty-three patients (45 women, 108 men, aged 19–85) were finally included in the study. The flow diagram discloses the information regarding study recruitment and missing data. The demographic data and characteristics of the participants are shown in Table 4. Thirty-nine (25.0%) patients were considered to require a difficult intubation due to an IDS score >5. Table 5 presents the relationship between the demographic data and difficult intubations (IDS > 5). The patients in the difficult intuba-

tion group had a higher ASA score, weight, height, Body Mass Index (BMI) and age compared to easy intubation group ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectively).

The comparisons of the TMHT, TMD, RHTMD, SPIDS, and IDS according to intubation difficulty are shown in Table 6.

The diagnostic screening test results and ROC curve analysis results, including the sensitivity, specificity, PPV and NPV values for different cut-off values for the SPIDS, TMH, TMD, RHTMD and Mallampati >2, are shown in Table 7. The results of the ROC analysis for the airway screening tests and SPIDS are shown in Table 8 and Fig. 1. The comparison of the Area Under the Curve (AUC) between each test is presented in Table 9 (Fig. 2).

### Discussion

This prospective study, conducted in a group of patients with head and neck pathologies, revealed that the SPIDS shows the highest performance as a predictive index compared to other airway assessment tools. The SPIDS demonstrated a significantly higher performance (86% sensitivity, 60% PPV) in this study compared to that in the original study in which this technique was first reported (65% sensitivity, 14% PPV). In patients with head and neck pathologies, the SPIDS was able to correctly identify more patients who truly had difficult intubations. A third of our study population consisted of patients with one or more pathologies related to difficult intubations. We believe that our results are improved compared to those in the original study, which included the

**Table 5** Demographic data and difficult intubation (IDS > 5).

	Difficult intubation IDS		p
	IDS ≤ 5 (n = 114) Mean ± SD	IDS > 5 (n = 39) Mean ± SD	
Age (years)	46.30 ± 16.2	55.3 ± 11.40	0.00172 <sup>a,c</sup>
Weight (kg)	71.9 ± 12.8	80.7 ± 13.8	0.00037 <sup>a,d</sup>
Height (cm)	169.0 ± 7.04	166.0 ± 7.00	0.03584 <sup>a,c</sup>
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	25.5 ± 4.18	29.26 ± 5.15	0.00001 <sup>b,d</sup>
ASA (Median)	1.61 ± 0.72 (1.00)	2.21 ± 0.77 (2.00)	0.00003 <sup>b,d</sup>

ASA, American Society of Anesthesiology; BMI, Body Mass Index.

<sup>a</sup> Student *t*-Test.

<sup>b</sup> Mann Whitney *U* Test.

<sup>c</sup>  $p < 0.05$

<sup>d</sup>  $p < 0.01$ .

**Table 6** Comparison of TMH, TMD, RHTMD, SPIDS, and IDS according to difficulty in intubation.

Test	IDS ≤ 5 (n = 114) Median (Q1, Q3)	IDS > 5 (n = 39) Median (Q1, Q3)	p
TMD	8.62 (7.75–9.4)	6.38 (5.9–7.21)	<0.001 <sup>a</sup>
Height/TMD	20.06 (17.74–22.14)	25.66 (23.36–27.2)	<0.001 <sup>a</sup>
TMH	5.2 (4.7–5.72)	3.81 (3.3–4.32)	<0.001 <sup>a</sup>
SPIDS	10 (0–15)	30 (25–50)	<0.001 <sup>a</sup>

RHTMD, Ratio of Height Thyromental Distance; SPIDS, Simplified Predictive Intubation Difficulty Score, IDS, Intubation Difficulty Score; TMD, Thyromental Distance; TMH, Thyromental Height.

Mann-Whitney *U* test.

<sup>a</sup>  $p < 0.01$ .

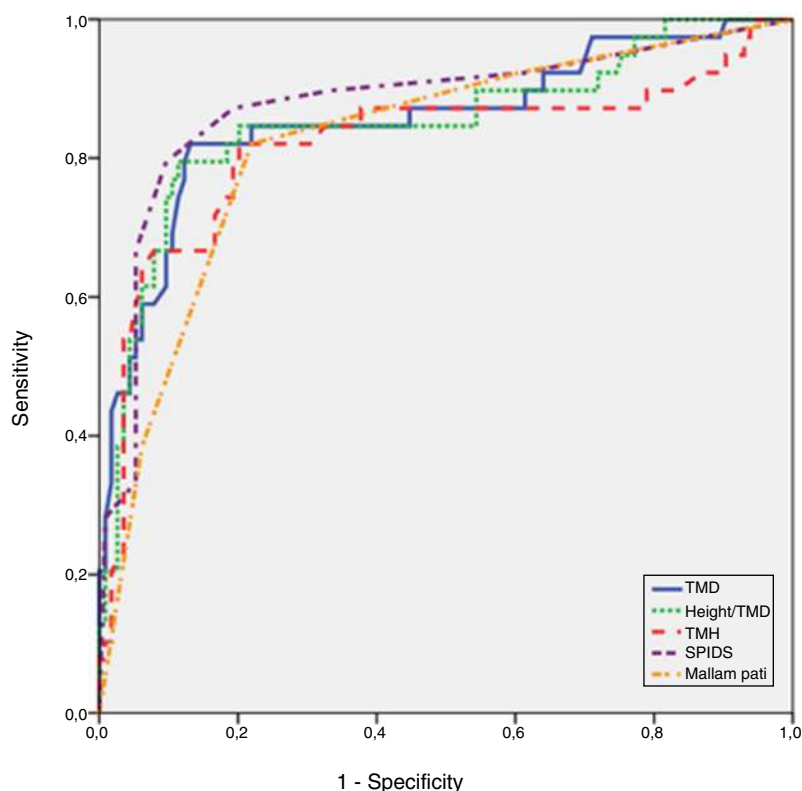
general population, due to the demographics of the patients included in this study.<sup>7</sup>

The SPIDS was designed to identify risk factors for difficult intubations by using a “weighted score” based on adjusted risk factors predicting intubation difficulty. The SPIDS consists of four different measurements: mouth opening, the TMD, maximum head and neck movements and the Mallampati score.<sup>7</sup> Since most of these tests are already evaluated as a part of our daily pre-assessment visit, the overall time spent on the SPIDS did not significantly affect the time patients spent in our clinical practice. However, inevitably, it requires more time to complete the whole test.

We chose to evaluate this test in patients with head and neck pathologies because the SPIDS was developed by using the reference risk index developed by Arne et al.<sup>10</sup> This method was developed and validated first in ENT and general surgery patients. Additionally, we believe that ENT patients and patients with upper airway pathologies might be the most appropriate group of patients to evaluate the accuracy of the SPIDS due to the high risk of difficulties during airway management. Forty percent of difficult airway cases in the 4th National Audit Project (NAP4) were related to diseases involving the head, neck or trachea, and unfortunately, 70% of these cases resulted in airway obstruction.<sup>11</sup> In patients with head and neck pathologies, emergency surgical procedures for airway access might be the only method of treatment in when intubation fails. In some cases, even this procedure may not prevent life-threatening airway complications.<sup>4</sup> Therefore, examining SPIDS in this group of patients was reasonable and worthwhile.

The SPIDS is superior to single measurement tests because it necessitates communication between the examiner and the patient and combines some single airway tests together. The questions posed by the SPIDS lead to the identification of pathologies or existing problems that might be related to difficult intubations, such as obstructive sleep apnea, facial malformations, and cervical dislocation. The American Society of Anesthesiology (ASA) also recommends a preoperative assessment of the patient’s airway based on 11 anatomical variables and combining airway risk factors for difficult intubations undoubtedly results in higher diagnostic accuracy.<sup>5,12</sup> However, while combining two or more screening tests can have higher positive predictive value, this accuracy is accomplished at the cost of reduced sensitivity and a higher incidence of false negative predictions.<sup>8</sup> A false negative result may expose patients to increased perioperative risks and hypoxia, and a false positive result may lead to unnecessary procedures and less cost-effective alternative techniques being performed. In a recent review that evaluated bedside screening tests in 133 studies with 844,206 participants, these tests were found to be inconvenient for detecting unanticipated difficult airways since difficult airways were not detected in a large number of people who had a difficult airway.<sup>13</sup>

While the TMHT and other airway examination tests evaluated in this study as a part of the SPIDS showed no statistical advantage over the others, it cannot be said that these are strong, reliable methods in predicting intubation difficulty. In these tests, the TMD is a widely studied assessment tool, and a TMD  $\leq 6.5$  cm is considered a risk factor in the SPIDS. In this study, the AUC results showed that the



**Figure 1** Receiver Operating Curve (ROC) of airway screening tests and SPIDS.

**Table 7** Statistical results for the diagnostic tests and SPIDS to predict difficult intubations according to the IDS.

Test	Cut-off value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy	Youden index	Odds Ratio
TMD	≤7.27	82.05 (66.5–92.5)	86.84 (79.2–92.4)	68.1 (52.9–80.9)	93.4 (86.9–97.3)	0.856	0.689	30.171
TMD	≤6.5	41.18 (27.6–55.8)	96.08 (90.3–98.9)	84.0 (63.9–95.5)	76.6 (68.3–83.6)	0.778	0.373	22.947
Height/TMD	>23.25	79.49 (63.5–90.7)	88.60 (81.3–93.8)	70.5 (54.8–83.2)	92.7 (86.0–96.8)	0.863	0.681	27.679
Height/TMD	≥25	47.06 (32.9–61.5)	95.10 (88.9–98.4)	82.8 (64.2–94.2)	78.2 (69.9–85.1)	0.791	0.422	19.782
TMH	≤4.38	82.05 (66.5–92.5)	79.82 (71.3–86.8)	58.2 (44.1–71.3)	92.9 (85.8–97.1)	0.804	0.619	18.087
TMH	<5	80.39 (66.9–90.2)	64.71 (54.6–73.9)	53.2 (41.5–64.7)	86.8 (77.1–93.5)	0.699	0.451	11.228
SPIDS	>20	79.49 (63.5–90.7)	90.35 (83.4–95.1)	73.8 (58.0–86.1)	92.8 (86.3–96.8)	0.876	0.698	36.284
SPIDS	>10	86.27 (73.7–94.3)	71.57 (61.8–80.1)	60.3 (48.1–71.5)	91.2 (82.8–96.4)	0.765	0.578	17.500
MMT	>2	82.05 (66.5–92.5)	78.07 (69.4–85.3)	56.1 (42.4–69.3)	92.7 (85.6–97.0)	0.791	0.601	16.274

SPIDS, Simplified Predictive Intubation Difficulty Score; IDS, Intubation Difficulty Score; TMD, Thyromental Distance; TMH, Thyromental Height; MMT, Modified Mallampati Test; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value.

**Table 8** Results of Receiver Operating Curve (ROC) analysis for airway screening tests and SPIDS.

Test	Area	Standard error	95% CI	p
TMD	0.856	0.040	0.791, 0.908	<0.001 <sup>a</sup>
Height/TMD	0.851	0.041	0.784, 0.903	<0.001 <sup>a</sup>
TMH	0.820	0.058	0.750, 0.878	<0.001 <sup>a</sup>
SPIDS	0.878	0.038	0.815, 0.925	<0.001 <sup>a</sup>
MMT	0.823	0.039	0.753, 0.880	<0.001 <sup>a</sup>

SPIDS, Simplified Predictive Intubation Difficulty Score; TMD, Thyromental Distance; TMH, Thyromental Height; MMT, Modified Mallampati Test.

<sup>a</sup> p < 0.01.

**Table 9** The comparison of Area Under Curve (AUC) of Diagnostic Tests.

Tests	Area difference	Standard error	p-Value
TMD - Height/TMD	0.005	0.010	0.597
TMD - TMH	0.036	0.025	0.142
TMD - SPIDS	0.022	0.046	0.638
TMD - MMT	0.033	0.049	0.498
Height/TMD - TMH	0.031	0.026	0.242
Height/TMD - SPIDS	0.027	0.044	0.538
Height/TMD - MMT	0.028	0.048	0.563
TMH - SPIDS	0.058	0.055	0.292
TMH - MMT	0.003	0.055	0.959
SPIDS - MMT	0.055	0.026	0.037 <sup>a</sup>

SPIDS, Simplified Predictive Intubation Difficulty Score; TMD, Thyromental Distance; TMH, Thyromental Height; MMT, Modified Mallampati Test.

<sup>a</sup> p ≤ 0.05 was considered statistically significant.

TMD is an effective tool in other airway assessment tests (OR = 22.9). However, different studies have reported the use of different cut-off values for this controversial test, ranging from 6 cm to 8 cm.<sup>9</sup> Therefore, another method, the RHTMD, which uses the patient’s height and body proportions together with the TMD, was proposed. Several studies have compared the RHTMD with other single airway assessment tests, and it has been reported to be a better single predictor test with a cut-off value of ≥23.5.<sup>14,15</sup> Our study showed 47% sensitivity, 95% specificity, 83% PPV and 78% NPV for the RHTMD, which were lower than the corresponding results in previous studies. We believe this is due to an RHTMD ≥25 rather than an RHTMD ≥23.5 being considered a risk factor in the SPIDS. The AUC analyses in our study showed that the RHTMD is only as efficient as the other single assessment tests.

The TMHT was also evaluated in this study, as it has previously been proposed in several studies as a promising single airway test with high sensitivity and specificity based on airway examinations.<sup>16</sup> This test was first proposed by Etezadi et al.<sup>6</sup> A TMHT shorter than 5 cm may indicate an excessively caudal and anterior larynx, which is correlated with difficult laryngoscopy. However, other airway pathologies causing distortions or narrowing may go undiagnosed with this test. Similar to other single airway assessment tests, the TMHT does not elucidate low airway pathologies. The TMHT

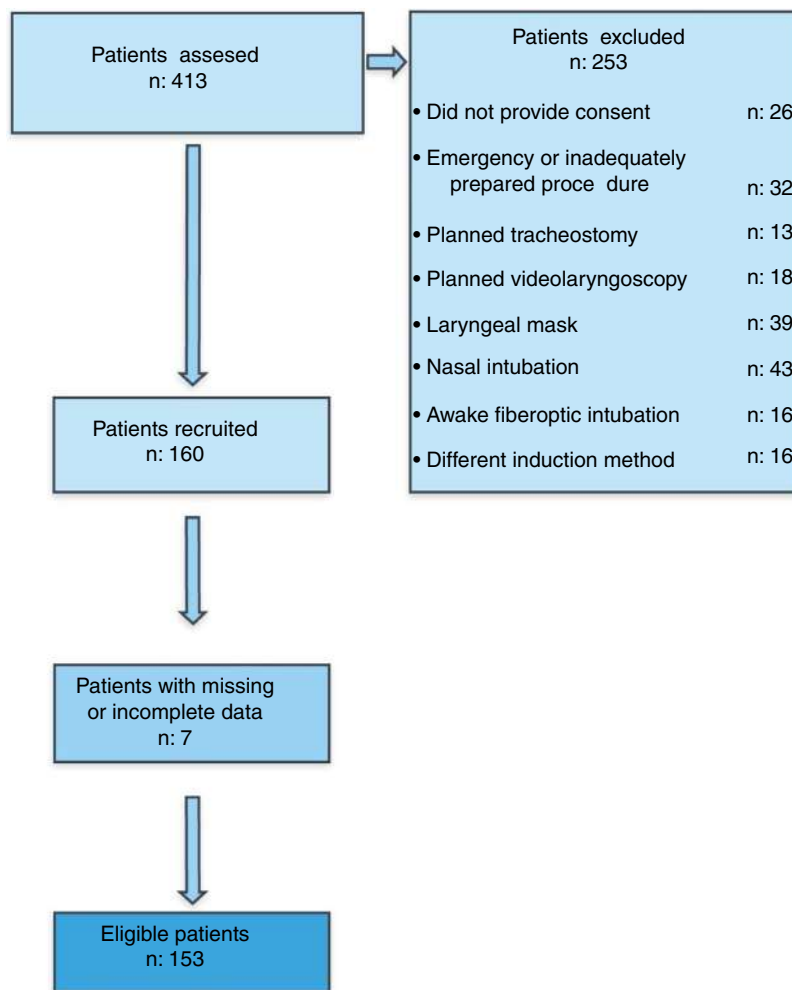


Figure 2 Patient recruitment flow diagram.

is also not useful for the evaluation of the dynamic structures of central airway changes that are related to posture and breathing.<sup>17</sup> We examined a highly selective population with head and neck pathologies; therefore, we could not replicate the originally described efficacy of the TMHT in this study.

When all tests were evaluated, the AUC comparison revealed that the only statistically significant difference was between the SPIDS and Modified Mallampati Tests. However, it should be noted that these two models have different methodologies and therefore predict airway difficulty in different ways. The SPIDS is a multivariate test, and the Modified Mallampati Test is a single assessment tool. In this study, a Mallampati score >2 showed 82% sensitivity, 78% specificity, 56% PPV and 93% NPV. However, although it is well integrated in clinical practice and a widely used test in Europe and North America, we are not able to recommend the Modified Mallampati Test as a stand-alone tool. The Modified Mallampati Test addresses only a limited part of the overall assessment of the airway, and there is substantial variability in the reported accuracy among the studies with poor discriminative power when the test is used alone.<sup>18</sup>

In this study, 50 patients had an SPIDS score of 10 points due to pathological conditions associated with diffi-

cult intubations. The majority of the pathological conditions associated with difficult intubations included facial bone fractures, neck masses, large thyroid tissues, deviated tracheas, obstructive sleep apnea syndrome, soft tissue stiffness due to diabetes mellitus or rheumatologic diseases, ankylosing spondylitis, cervical disc hernia, cervical rheumatism, oral cavity masses, vocal cord masses and tongue tumors. In patients with these pathologies and additional risk factors leading to a SPIDS score >10, the odds ratio of observing a difficult intubation is calculated to be 17.5. The odds ratio rises to 36.2 when the SPIDS score is >20. This proves that a proper airway evaluation may be incomplete without an assessment of the old anesthetic records.<sup>18</sup> Thus, questioning the patient's own experience with previous surgical interventions requiring airway management should be considered an important aspect of airway evaluation which is a mandatory element of SPIDS.

The relationship between multiple airway measures and difficult intubations has been previously evaluated, and several models have been proposed. Considerable disagreement in the assessments of the risk factors may decrease the value of these models.<sup>5,8,10</sup> The "Simplified Airway Risk Index" (SARI) model is one of these models and was first described by El-Ganzouri et al.<sup>8</sup> In a study that included

26 departments and 64273 participants from Denmark, no significant difference was found in the predictive accuracy between centers using SARI and those who were not.<sup>19</sup> To our knowledge, the SPIDS has not been compared to other single airway assessment tests, and this study performed this comparison.

An airway assessment test is also expected to be practical and useful.<sup>9</sup> Therefore, in our daily clinical practice, using the SPIDS should not have a negative effect on time management. However, the calculation of the total score may appear to be protracted, time-consuming and complicated due to the need to evaluate several aspects of an airway. Although we did not measure the required mean time for using SPIDS, hypothetically, a possible delay caused by SPIDS may hinder the integration of this test into clinical use. An airway assessment test should have high sensitivity and specificity and minimal false positive and false negative values. The SPIDS slightly improved the predictive accuracy of preoperative airway assessment and its performance in predicting airway difficulty was found to be as efficient as those of the other tests evaluated in this study. But it is important that in SPIDS, a total score strictly above 10 obligates the anesthesiologist to plan for a difficult airway management strategy. Providing the anesthesiologist with a numeric score in case of an existing difficult airway can be considered a highlight of SPIDS. This numeric score may reduce the subjective evaluation of the airway and the plan of the airway management and may even reduce adverse events. Having a judiciously decided airway management plan before starting the induction of anesthesia may decrease airway related morbidity and mortality. Unfortunately, we did not evaluate the clinical benefits of using SPIDS in this study. This information may be examined in future studies.

### Limitations of the study

The most challenging part of this study was recruiting a large number of patients with head and neck pathologies. We chose to focus only on head and neck surgeries, leading to a small number of patients evaluated. Undoubtedly, assessing the SPIDS in a more homogenous group would have been more ideal. However, despite the limited number of patients, we were able to overcome our main limitation. Therefore, determining the adequacy of the SPIDS in predicting airway difficulty in a limited time frame was only feasible in a heterogeneous group. The small number of patients we enrolled in this study prevented us from being able to generalize the results to the general population. The SPIDS should be examined in other at-risk groups, such as pregnant or obese individuals.

SPIDS apparently demands more time than any simple airway measurement test. However, we did not measure the time required to implement the SPIDS and this should be considered as a limitation.

Neuromuscular monitoring and muscle relaxation measurements were not routinely performed, and sufficient levels of muscle relaxation were not confirmed with any device to standardize the effect of the neuromuscular blocking agent. Nonobjective monitoring of the neuromuscular block can distort Cormack-Lehane visualization. To standardize the level of muscle relaxation, an equal amount of

neuromuscular blocking drug per kg of the patient's weight was administered, and each patient was intubated after two and a half minutes. Cross-checking of the Cormack-Lehane grading and IDS could have provided more accurate results, but the limited number of trained staff for the study prevented us from performing these steps. However, we recruited investigators with a minimum of seven years of experience in anesthesia to decrease interobserver variability.

### Future insights

The development of new technologies and more advanced methods such as the Ultrasound (US) imaging assessment of the airway, 3D printing and dynamic CT scans may have the potential to provide comprehensive knowledge of an airway.<sup>17,20</sup> This study, however, aimed to assess the ability of the SPIDS and some other conventional airway assessment tests in predicting intubation difficulty. Although recent advances in airway assessment methods have been included in difficult airway situations, they may not replace the tests examined in this study due to their complexity and availability.

### Conclusion

The SPIDS has been found to be as efficient as the other single airway assessment tests examined in this study and it also provides us with a useful numeric score. Additionally, when compared to other conventional single airway assessment tests, the SPIDS examines and evaluates different aspects and features of an airway in an organized and guided manner. Therefore, although it showed no superiority to the other tests, the SPIDS might be an alternative approach that is helpful for improving our ability to predict airway difficulty. The SPIDS may be a comprehensive, noninvasive, with no procedural costs, although it is time-consuming and complex. However, it is clear that we are still in need of additional technologies for more accurate predictions of a difficult airway and a safer anesthesia practice.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### References

1. Xu Z, Ma W, Hester DL, Jiang Y. Anticipated and unanticipated difficult airway management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31:96–103.
2. Nørskov AK, Rosenstock CV, Wetterslev J, et al. Diagnostic accuracy of anaesthesiologists' prediction of difficult airway management in daily clinical practice: a cohort study of 188 064 patients registered in the Danish Anaesthesia Database. *Anaesthesia*. 2015;70:272–81.
3. Iseli TA, Iseli CE, Golden JB, et al. Outcomes of intubation in difficult airways due to head and neck pathology. *Ear Nose Throat J*. 2012;91:E1–5.
4. Cook TM, Woodall N, Frerk C. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Diffi-


- cult Airway Society. Part 1: anaesthesia; Fourth National Audit Project. *Br J Anaesth*. 2011;106:617–31.
5. Nørskov AK, Rosenstock CV, Lundstrøm LH. Lack of national consensus in preoperative airway assessment. *Dan Med J*. 2016;63, pii: A5278.
  6. Etezadi F, Ahangari A, Shokri H, et al. Thyromental height: a new clinical test for prediction of difficult laryngoscopy. *Anesth Analg*. 2013;117:1347–51.
  7. L'Hermite J, Nouvellon E, Cuvillon P, et al. The Simplified Predictive Intubation Difficulty Score: a new weighted score for difficult airway assessment. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:1003–9.
  8. El-Ganzouri AR, McCarthy RJ, Tuman KJ, et al. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index. *Anesth Analg*. 1996;82:1197–204.
  9. Selvi O, Kahraman T, Senturk O, et al. Evaluation of the reliability of preoperative descriptive airway assessment tests in prediction of the Cormack-Lehane score: a prospective randomized clinical study. *J Clin Anesth*. 2017;36:21–6.
  10. Arné J, Descoins P, Fusciardi J, et al. Preoperative assessment for difficult intubation in general and ENT surgery: predictive value of a clinical multivariate risk index. *Br J Anaesth*. 1998;80:140–6.
  11. Ahmad I, Keane O, Muldoon S. Enhancing airway assessment of patients with head and neck pathology using virtual endoscopy. *Indian J Anaesth*. 2017;61:782–6.
  12. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. A practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118:251–70.
  13. Roth D, Pace NL, Lee A, et al. Airway physical examination tests for detection of difficult airway management in apparently normal adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD008874.
  14. Badheka JP, Doshi PM, Vyas AM, et al. Comparison of upper lip bite test and ratio of height to thyromental distance with other airway assessment tests for predicting difficult endotracheal intubation. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20:3–8.
  15. Shobha D, Adiga M, Rani DD, et al. Comparison of upper lip bite test and ratio of height to thyromental distance with other airway assessment tests for predicting difficult endotracheal intubation. *Anesth Essays Res*. 2018;12:124–9.
  16. Rao KVN, Dhatchinamoorthi D, Nandhakumar A, et al. Validity of thyromental height test as a predictor of difficult laryngoscopy: a prospective evaluation comparing modified Mallampati score, interincisor gap, thyromental distance, neck circumference, and neck extension. *Indian J Anaesth*. 2018;62:603–8.
  17. Bala S, Bhaskar. Newer airway assessment techniques: a view on their utility. *Indian J Anaesth*. 2017;61:779–81.
  18. Hung O, Law JA, Morris I, et al. Airway assessment before intervention: what we know and what we do. *Anesth Analg*. 2016;122:1752–4.
  19. Nørskov AK, Wetterslev J, Rosenstock CV, et al. Effects of using the simplified airway risk index vs. usual airway assessment on unanticipated difficult tracheal intubation – a cluster randomized trial with 64,273 participants. *Br J Anaesth*. 2016;116:680–9.
  20. Lages N, Vieira D, Dias J, et al. Ultrasound guided airway access. *Rev Bras Anesthesiol*. 2018;68:624–32.



## ESTUDOS CLÍNICOS

# Eficácia do escore simplificado preditivo de dificuldade de intubação e da altura tireoentoniana em cirurgias de cabeça e pescoço: estudo observacional



Onur Selvi <sup>a,\*</sup>, Seda Tugce Kahraman<sup>b</sup>, Serkan Tulgar<sup>a</sup>, Ozgur Senturk<sup>a</sup>, Talat Ercan Serifsoy<sup>a</sup>, David Thomas<sup>a</sup>, Ayse Surhan Cinar<sup>b</sup> e Zeliha Ozer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Maltepe University Faculty of Medicine, Istambu, Turquia

<sup>b</sup> Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istambu, Turquia

Recebido em 8 de janeiro de 2019; aceito em 7 de junho de 2020

Disponível na Internet em 21 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Intubação difícil;  
Via aérea difícil;  
Avaliação das vias  
aéreas

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Neste estudo, avaliamos o valor preditivo de diferentes ferramentas de avaliação das vias aéreas, incluindo componentes do Escore Simplificado Preditivo de Intubação Difícil (ESPID), o próprio ESPID e a Medida da Altura Tireoentoniana (MATM), em intubações definidas como difíceis pelo Escore de Dificuldade de Intubação (EDI) em um grupo de pacientes com patologia de cabeça e pescoço.

**Método:** Incluímos no estudo 153 pacientes submetidos a cirurgia de cabeça e pescoço. Coletamos os resultados do Teste de Mallampati Modificado (TMM), Distância Tireoentoniana (DTM), Razão Altura/Distância Tireoentoniana (RADTM), MATM, amplitude máxima de movimentação da cabeça e pescoço e da abertura da boca. Os ESPIDs foram calculados e os EDIs, determinados.

**Resultados:** Observamos intubação difícil em 25,4% dos pacientes. Os escores de ESPID > 10 tiveram sensibilidade de 86,27%, especificidade de 71,57% e valor preditivo negativo de 91,2% (VPN). O resultado da análise da curva de operação do receptor (curva ROC) para os testes de avaliação das vias aéreas e ESPID mostrou que o ESPID tinha a maior área sob a curva; no entanto, foi estatisticamente semelhante a outros testes, exceto para o TMM.

**Conclusões:** O presente estudo demonstra o uso prático do ESPID na previsão da dificuldade de intubação em pacientes com patologia de cabeça e pescoço. O desempenho do ESPID na predição de via aérea difícil mostrou-se tão eficiente quanto os demais testes avaliados neste estudo. O ESPID pode ser considerado ferramenta abrangente e detalhada para prever via aérea difícil.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [prostel@yahoo.com](mailto:prostel@yahoo.com) (O. Selvi).

**KEYWORDS**

Difficult intubation;  
Difficult airway;  
Airway assessment

## Effectiveness of simplified predictive intubation difficulty score and thyromental height in head and neck surgeries: an observational study

**Abstract**

**Background and objectives:** In this study, we aimed to investigate the predictive value of different airway assessment tools, including parts of the Simplified Predictive Intubation Difficulty Score (SPIDS), the SPIDS itself and the Thyromental Height Test (TMHT), in intubations defined as difficult by the Intubation Difficulty Score (IDS) in a group of patients who have head and neck pathologies.

**Methods:** One hundred fifty-three patients who underwent head and neck surgeries were included in the study. The Modified Mallampati Test (MMT) result, Thyromental Distance (TMD), Ratio of the Height/Thyromental Distance (RHTMD), TMHT, maximum range of head and neck motion, and mouth opening were measured. The SPIDSs were calculated, and the IDSs were determined.

**Results:** A total of 25.4% of the patients had difficult intubations. SPIDS scores > 10 had 86.27% sensitivity, 71.57% specificity and 91.2% Negative Predictive Value (NPV). The results of the Receiver Operating Curve (ROC) analysis for the airway screening tests and SPIDS revealed that the SPIDS had the highest area under the curve; however, it was statistically similar to other tests, except for the MMT.

**Conclusions:** The current study demonstrates the practical use of the SPIDS in predicting intubation difficulty in patients with head and neck pathologies. The performance of the SPIDS in predicting airway difficulty was found to be as efficient as those of the other tests evaluated in this study. The SPIDS may be considered a comprehensive, detailed tool for predicting airway difficulty.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A intubação difícil pode aumentar as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas a anestesia e sua incidência é relatada em 0,5% a 10% dos pacientes.<sup>1</sup> Na prática clínica diária, a proporção de intubação difícil não prevista varia de 75% a 93%, o que ressalta a extensão em que ocorre dificuldade inesperada no manejo das vias aéreas.<sup>2</sup> A existência de patologia de cabeça e pescoço e de outros fatores de risco para intubação difícil podem impedir o êxito na intubação. A maior incidência de intubação difícil foi descrita em pacientes com patologia de cabeça e pescoço em comparação à população normal.<sup>3</sup> Manter a via aérea com segurança nesse grupo de pacientes representa um desafio que, quando não enfrentado adequadamente, pode levar a consequências fatais.<sup>4</sup> Por isso, prever a presença de via aérea difícil tem extrema importância na prática clínica do anestesiológico. No entanto, não há correlação entre o que é conhecido e o que é aplicado na prática clínica, e a avaliação das vias aéreas depende, em grande parte, do julgamento pessoal do anestesiológico.<sup>5</sup> Por esse motivo, há estudos em desenvolvimento para identificar um método prático de avaliação das vias aéreas que seja de rápida execução e tenha alto grau de concordância entre observadores. Etezadi et al. sugerem que a Medida da Altura Tireomentaliana (MATM) é um teste único confiável com valor preditivo alto.<sup>6</sup> No entanto, nenhuma medida considerada isoladamente é aceita como padrão-ouro, uma vez que vários elementos da via aérea influenciam o grau de dificuldade do seu manejo. A American Society of Anesthesiologists (ASA) sugere que múltiplas características das vias aéreas devam ser

consideradas durante a avaliação no pré-operatório.<sup>7</sup> Combinações de várias características e medidas das vias aéreas têm sido usadas para estabelecer índices de risco multivariados para a previsão de intubação difícil.<sup>8</sup> O Escore Simplificado Preditivo de Intubação Difícil (ESPID) é um dos vários testes multivariados propostos.<sup>7</sup>

O objetivo do presente estudo foi medir os valores preditivos do ESPID e avaliar a utilidade do MATM em antecipar a dificuldade das vias aéreas.

**Métodos**

Este estudo prospectivo e observacional foi realizado entre Maio de 2016 e Dezembro de 2017 na Maltepe University Faculty of Medicine e Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. A aprovação do Comitê de Ética Institucional foi obtida antes do início do estudo, e o consentimento informado por escrito foi obtido durante a visita pré-anestésica para a inclusão dos dados neste estudo. O estudo foi registrado em [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov) com o número de ID NCT03320278. As diretrizes do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) foram seguidas e aplicadas neste estudo observacional. Foram incluídos no estudo todos os pacientes das clínicas de cirurgia plástica e Otorrinolaringológica (ORL) que foram submetidos a procedimento cirúrgico para tratamento de patologia de cabeça e pescoço durante o período em que o estudo foi realizado. A **tabela 1** descreve a relação das cirurgias incluídas no estudo. Foram convidados a participar do estudo somente os pacientes avaliados por pessoal



**Tabela 1** Relação das cirurgias e patologias

Cirurgia de tireoide	35
Dissecção cervical	28
Laringectomia	18
Cirurgia para massa tumoral cervical	22
Cirurgia de tumor de língua	12
Fratura maxilofacial	28
Massa submandibular	5
Tumor de nasofaringe	2
Pólipo de corda vocal	2
Tumor endolaríngeo	1
Total	153

treinado. Foram excluídos do estudo os pacientes com idade inferior a 18 anos, que não forneceram consentimento, pacientes submetidos a procedimento de emergência, intubação nasal ou submetidos a intubação realizada com fibroscópio enquanto conscientes. Também foram excluídos os pacientes que receberam agentes de indução anestésica diferentes daqueles definidos no protocolo. Excluímos também os pacientes submetidos a traqueostomia planejada, a videolaringoscopia planejada e os pacientes nos quais foi empregada máscara laríngea. Os prontuários de sete pacientes foram considerados como apresentando dados incompletos devido à discrepância na documentação do caso ou falta de informação.

## Desfechos

Para a medida do desfecho primário, avaliamos o desempenho do ESPID para prever intubação difícil em um grupo de pacientes apresentando patologia de cabeça e pescoço e, portanto, com maior probabilidade de apresentar via aérea difícil. Para a medida do desfecho secundário, comparamos a capacidade preditiva de intubação difícil do MATM em relação aos outros testes de avaliação única que compõem o ESPID. O Escore de Dificuldade de Intubação (EDI) foi o índice que usamos para determinar a dificuldade de intubação. A pontuação total do EDI superior a cinco indica intubação difícil.

## Medidas

Durante a avaliação pré-anestésica dos pacientes, foram anotados nos formulários de avaliação pré-anestésica altura, idade, peso, escores ASA, escores do teste de Mallampati modificado, medidas dos ângulos de movimento da cabeça e pescoço e qualquer patologia da via aérea associada a intubação difícil. A distância tireomentoniana, a altura tireomentoniana e os valores de abertura da boca dos pacientes foram medidos com um medidor de profundidade (ASIMETO® Electronic Depth Gage, 0–6'' / 0–150 mm) digitalmente na sala de espera pré-operatória por enfermeiros treinados em anestesia.

Na sala de cirurgia, as intubações foram realizadas por um dos dois anestesiológicos participantes. O tamanho apropriado da lâmina foi determinado de acordo com o peso e altura do paciente. A maioria das intubações foi realizada com lâmina Macintosh n° 4. O uso da lâmina Macintosh n° 5

foi escolhido apenas em alguns pacientes com estatura elevada, com excesso de peso, ou ambos, com o objetivo de evitar a avaliação incorreta da via aérea que poderia afetar o valor do EDI. Essa decisão foi baseada na comparação da distância da linha média dos incisivos superiores ao ângulo da mandíbula com o comprimento da lâmina Macintosh selecionada. Seguindo o contorno da face, a lâmina foi posicionada com a ponta direcionada para o marco anatômico, ou seja, o ângulo da mandíbula. A lâmina Macintosh n° 5 era escolhida quando o comprimento da lâmina Macintosh n° 4 fosse inadequadamente curto de acordo com essa medida.

Todo o equipamento para manejo da via aérea difícil foi preparado com antecedência e foi seguido protocolo padrão para o manejo de via aérea difícil quando se constatava que a via aérea do paciente assim exigia. Um vídeo laringoscópio portátil McGRATH® (Aircraft Medical, UK) foi usado como a opção de resgate nos casos de intubação difícil. Nenhum paciente apresentou falha de intubação traqueal.

Após a intubação, os anestesiológicos registravam o escore da classificação de Cormack-Lehane (c-L) e calculavam as informações necessárias para completar o EDI e determinar a dificuldade de intubação de forma padronizada. O relaxamento muscular foi obtido com 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> de brometo de rocurônio. Finalmente, todas as pontuações foram registradas nos formulários de estudo do paciente.

### Teste de Mallampati Modificado (TMM)

A avaliação possui quatro classes, portanto, com pontuação entre 1 e 4 pontos. Escores de Mallampati 3 e 4 são considerados preditivos de intubação difícil. Pede-se ao paciente emitir um som ‘‘a’’ sem fonação durante a abertura da boca, e as estruturas faríngeas são visualizadas com a cabeça em leve extensão.<sup>9</sup>

### Distância Tireomentoniana (DTM)

A distância entre a borda inferior do mento mandibular e a protrusão da tireoide é medida em linha reta, mantendo-se a cabeça em posição totalmente estendida. Em pacientes adultos, a distância tireomentoniana curta (DTM ≤ 6,5 cm) foi correlacionada com a dificuldade de intubação por meio de laringoscopia direta.<sup>9</sup>

### Razão de Altura/Distância Tireomentoniana (RADTM)

É calculada a razão entre a altura e a distância tireomentoniana, ambas medidas em centímetros. Valor de RADTM ≥ 25 é considerado um dos fatores de risco no ESPID.<sup>7</sup>

### Medida da Altura Tireomentoniana (MATM)

A técnica foi proposta por Etzadi et al. para prever a dificuldade de intubação. Altura tireomentoniana inferior a 50 mm é associada à intubação difícil. O MATM é considerado um sinal de alerta para a existência de intubação difícil. A distância entre a borda anterior do mento e a borda anterior da cartilagem tireoide é medida com um medidor de profundidade digital. O paciente é posicionado em decúbito dorsal e a boca deve permanecer fechada.<sup>6</sup>

### Escore de Dificuldade de Intubação (EDI)

O EDI inclui sete parâmetros, resultando em uma determinação progressiva e quantitativa da complexidade da intubação (tabela 2). O EDI é calculado imediatamente

**Tabela 2** Escore de Dificuldade de Intubação (EDI)

Parâmetros	Escore
Número de tentativas > 1	1 ponto por tentativa
Número de operadores > 1	1 ponto por operador
Número de técnicas alternativas	1 ponto por técnica
Classificação de Cormack-Lehane	Grau 1 = 0 ponto Grau 2 = 1 ponto Grau 3 = 2 pontos Grau 4 = 3 pontos
Força usada na Laringoscopia	Normal = 0 ponto Aumentada = 1 ponto
Pressão na Laringe	Não aplicada = 0 ponto Aplicada = 1 ponto
Mobilidade da corda vocal	Abdução = 0 ponto Adução = 1 ponto
Escore Total = soma dos escores	EID > 5 Dificuldade de intubação de moderada a alta

EDI, Escore de Dificuldade de Intubação.

**Tabela 3** Escore Simplificado Preditivo de Intubação Dificil (ESPID)

Fatores de risco	Pontos dos "escores simplificados"
<i>Doenças associadas a intubação difícil</i>	
Não	0
Sim	10
<i>Abertura da boca</i>	
≥ 3,5 cm	0
< 3,5 cm	10
<i>RADTM</i>	
< 25 cm	0
≥ 25 cm	10
<i>Máxima amplitude de movimento da cabeça e pescoço</i>	
≥ 80°	0
< 80°	5
<i>TMM</i>	
Classe 1	0
Classe 2	10
Classe 3	15
Classe 4	25
Total Possível	55

RADTM, Razão entre Altura e Distância Tiromentoniana; TMM, Teste de Mallampati Modificado.

após a intubação. A pontuação pode, então, ser usada para comparar a dificuldade da intubação em várias circunstâncias, isolando as variáveis de interesse. Pontuação total maior do que cinco corresponde a uma intubação difícil.<sup>7</sup>

### Escore Simplificado Descritivo de Intubação Dificil (ESPID)

Os detalhes do ESPID são fornecidos na [tabela 3](#). A pontuação máxima pode ser 55, e uma pontuação total < 10 corres-

ponde a uma intubação difícil. Para o cálculo da pontuação ESPID, são necessários os seguintes parâmetros.<sup>7</sup>

1. História de patologia ou condições existentes que possam estar relacionadas a uma intubação difícil, como apneia obstrutiva do sono, malformações faciais e luxação cervical, sendo pontuados como "sim" ou "não".
2. Abertura da boca: Solicita-se ao paciente que abra totalmente a boca e a distância máxima entre os incisivos ou, nos pacientes edêntulos, o espaço entre as gengivas é medida em centímetros. O valor de corte é definido como 3,5 cm.
3. Medida da amplitude máxima de movimento da cabeça e pescoço: os pacientes são solicitados a flexionar e estender completamente a cabeça e o pescoço. O ângulo entre a ponte do nariz em flexão e extensão é medido com um medidor de ângulo.
4. Teste de Mallampati modificado. Todos os testes de avaliação das vias aéreas foram realizados na visita pré-operatória e no período pré-operatório por equipe experiente e treinada.

Para evitar viés, quatro anestesiólogistas seniores com um mínimo de sete anos de experiência e dois enfermeiros anestesistas participaram do estudo. O anestesiólogista que realizou as intubações desconhecia os resultados dos testes de medida pré-operatórios, exceto o escore de Mallampati e os ângulos de flexão-extensão da cabeça e pescoço. Todas as intubações foram realizadas três minutos após a aplicação do bloqueio neuromuscular. Fio guia foi introduzido previamente em todos os tubos de intubação. Além disso, antes do começo do estudo, os enfermeiros anestesistas foram instruídos sobre como realizar corretamente as medições das vias aéreas e como completar os dados nos formulários do estudo.

### Estatística

O cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado para as comparações das curvas ROC e 126 pacientes foram necessários para detectar a diferença de pelo menos 0,200 entre as áreas sob as curvas ROC, assumindo-se níveis alfa = 0,05 e 1-beta = 0,80. Cento e cinquenta e três pacientes elegíveis foram consecutivamente inscritos neste estudo observacional durante o período de tempo em que o estudo foi conduzido. Os prontuários dos pacientes com inconsistências e dados incompletos foram eliminados antes do início do estudo estatístico. As análises estatísticas foram realizadas usando o NCSS (do inglês, *Number Cruncher Statistical System*). Os dados descritivos foram apresentados por meio da média, mediana, primeiro Quartil (Q1), terceiro Quartil (Q3), frequência, taxa, valores mínimo e máximo. As comparações de parâmetros dos dois grupos mostrando distribuição normal foram analisadas usando testes-*t* de Student. O teste *U* de Mann-Whitney foi usado para os parâmetros que não apresentaram distribuição normal. Os valores de corte para os parâmetros foram determinados avaliando a sensibilidade, especificidade, Valor Preditivo Positivo (PPV), Valor Preditivo Negativo (NPV), precisão, índice de Youden e razão de chances. Análises e curvas de Características de Operação do Receptor (curva ROC) foram

**Tabela 4** Características e dados demográficos dos pacientes

Número de pacientes segundo a classificação de estado físico ASA	n
I	65
II	62
III	23
IV	3
	Média ± DP (Min–Max)
Idade (anos)	48,6 ± 15,6 (19–85)
Peso (kg)	74,2 ± 13,6 (39–107)
Altura (cm)	168,3 ± 7,1 (152–190)
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26,20 ± 4,78 (14,35–45,45)

ASA, American Society of Anesthesiologists; IMC, Índice de Massa Corporal.

realizadas para determinar e delinear a capacidade diagnóstica dos parâmetros. O método DeLong foi usado para a comparação das áreas abaixo da curva ROC (AuROCs). O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

Inicialmente, foram avaliados 413 pacientes potencialmente elegíveis para o estudo. Cento e cinquenta e três pacientes (45 mulheres, 108 homens, com idades entre 19–85 anos) foram finalmente incluídos no estudo. O diagrama de fluxo apresenta as informações sobre o recrutamento do estudo e os dados ausentes. Os parâmetros demográficos e as características dos participantes são apresentados na [tabela 4](#). Trinta e nove (25,0%) pacientes foram considerados como sendo grupo de intubação difícil devido à pontuação do EDI > 5. A [tabela 5](#) apresenta a relação entre os dados demográficos e intubação difícil (EDI > 5). Os pacientes no grupo de intubação difícil apresentaram maior pontuação ASA, peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC) e idade em comparação ao grupo de intubação fácil (respectivamente,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ).

**Tabela 5** Dados demográficos e intubação difícil (EDI > 5)

	Intubação difícil EDI		p
	EDI ≤ 5 (n = 114) Média ± DP	EDI > 5 (n = 39) Média ± DP	
Idade (anos)	46,30 ± 16,2	55,3 ± 11,40	0,00172 <sup>a,c</sup>
Peso (kg)	71,9 ± 12,8	80,7 ± 13,8	0,00037 <sup>a,d</sup>
Altura (cm)	169,0 ± 7,04	166,0 ± 7,00	0,03584 <sup>a,c</sup>
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	25,5 ± 4,18	29,26 ± 5,15	0,00001 <sup>b,d</sup>
Classe ASA (Mediana)	1,61 ± 0,72 (1,00)	2,21 ± 0,77 (2,00)	0,00003 <sup>b,d</sup>

ASA, American Society of Anesthesiologists; IMC, Índice de Massa Corporal.

<sup>a</sup> Teste *t* de Student.

<sup>b</sup> Teste *U* de Mann Whitney.

<sup>c</sup>  $p < 0,05$

<sup>d</sup>  $p < 0,01$ .

As comparações entre MATM, DTM, RADTM, ESPID e EDI de acordo com a dificuldade de intubação são apresentadas na [tabela 6](#).

Os resultados do teste de avaliação diagnóstica e os resultados da análise da curva ROC, incluindo os valores de sensibilidade, especificidade, PPV e NPV para diferentes valores de corte de ESPID, MATM, DTM, RADTM e Mallampati modificado > 2 são mostrados na [tabela 7](#). Os resultados da análise ROC para os testes de avaliação das vias aéreas e ESPID são mostrados na [tabela 8](#) e na [figura 1](#). A comparação da área abaixo da curva (AuROC) entre cada teste é apresentada na [tabela 9](#) ([fig. 2](#)).

## Discussão

Este estudo prospectivo, realizado em um grupo de pacientes com patologia de cabeça e pescoço, revelou que o ESPID apresenta melhor desempenho como índice preditivo quando comparado a outras ferramentas de avaliação das vias aéreas. O ESPID apresentou desempenho significativamente superior (sensibilidade de 86%, PPV de 60%) no presente estudo quando comparado ao estudo original que relatou o escore pela primeira vez (sensibilidade de 65%, PPV de 14%). Em pacientes com patologia de cabeça e pescoço, o ESPID foi capaz de identificar corretamente maior número de indivíduos que realmente apresentaram intubação difícil. Um terço da população de nosso estudo era formado por pacientes apresentando uma ou mais patologias relacionadas a intubação difícil. Acreditamos que nossos resultados foram melhores quando comparados ao estudo original, que incluiu a população geral, devido aos dados demográficos dos pacientes recrutados no presente estudo.<sup>7</sup>

O ESPID foi projetado para identificar fatores de risco para intubação difícil, usando uma “pontuação ponderada” com base em fatores de risco ajustados que preveem dificuldade de intubação. O ESPID consiste em quatro medidas diferentes: abertura da boca, DTM, extensão e flexão máximas da cabeça e pescoço e escore de Mallampati.<sup>7</sup> Uma vez que a maioria desses testes já é avaliada como parte de nossa consulta pré-anestésica padrão, o tempo total gasto no ESPID não afetou significativamente o tempo que os pacientes permaneceram em nossa clínica. No entanto,

**Tabela 6** Comparação entre MATM, DTM, RADTM, ESPID e EDI segundo a dificuldade de intubação

Teste	EDI ≤ 5 (n = 114) Mediana (Q1, Q3)	EDI > 5 (n = 39) Mediana (Q1, Q3)	p
DTM	8,62 (7,75–9,4)	6,38 (5,9–7,21)	< 0,001 <sup>a</sup>
Altura/DTM	20,06 (17,74–22,14)	25,66 (23,36–27,2)	< 0,001 <sup>a</sup>
MATM	5,2 (4,7–5,72)	3,81 (3,3–4,32)	< 0,001 <sup>a</sup>
ESPID	10 (0–15)	30 (25–50)	< 0,001 <sup>a</sup>

RADTM, Razão entre Altura e Distância Tireomentoniana, ou Altura/DTM; ESPID, Escore Simplificado Preditivo de Intubação Difícil; EDI, Escore de Dificuldade de Intubação; DTM, Distância Tireomentoniana; MATM, Medida da Altura Tireomentoniana.

Teste U de Mann-Whitney

<sup>a</sup> p < 0,01.

**Tabela 7** Resultados estatísticos para os testes diagnósticos e ESPID usados na predição de intubação difícil segundo o EDI

Teste	Valor de corte	Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)	PPV (95% IC)	NPV (95% IC)	Precisão	Índice Youden	Razão de chances
DTM	≤7,27	82,05 (66,5–92,5)	86,84 (79,2–92,4)	68,1 (52,9–80,9)	93,4 (86,9–97,3)	0,856	0,689	30,171
DTM	≤6,5	41,18 (27,6–55,8)	96,08 (90,3–98,9)	84,0 (63,9–95,5)	76,6 (68,3–83,6)	0,778	0,373	22,947
Altura/DTM	>23,25	79,49 (63,5–90,7)	88,60 (81,3–93,8)	70,5 (54,8–83,2)	92,7 (86,0–96,8)	0,863	0,681	27,679
Altura/DTM	≥25	47,06 (32,9–61,5)	95,10 (88,9–98,4)	82,8 (64,2–94,2)	78,2 (69,9–85,1)	0,791	0,422	19,782
MATM	≤4,38	82,05 (66,5–92,5)	79,82 (71,3–86,8)	58,2 (44,1–71,3)	92,9 (85,8–97,1)	0,804	0,619	18,087
MATM	<5	80,39 (66,9–90,2)	64,71 (54,6–73,9)	53,2 (41,5–64,7)	86,8 (77,1–93,5)	0,699	0,451	11,228
ESPID	>20	79,49 (63,5–90,7)	90,35 (83,4–95,1)	73,8 (58,0–86,1)	92,8 (86,3–96,8)	0,876	0,698	36,284
ESPID	>10	86,27 (73,7–94,3)	71,57 (61,8–80,1)	60,3 (48,1–71,5)	91,2 (82,8–96,4)	0,765	0,578	17,500
TMM	>2	82,05 (66,5–92,5)	78,07 (69,4–85,3)	56,1 (42,4–69,3)	92,7 (85,6–97,0)	0,791	0,601	16,274

ESPID, Escore Simplificado Preditivo de Intubação Difícil (ESPID); EDI, Escore de Dificuldade de Intubação; DTM, Distância Tireomentoniana; MATM, Medida da Altura Tireomentoniana; TMM, Teste de Mallampati modificado; VPP, Valor Preditivo Positivo; VPN, Valor Preditivo Negativo.

**Tabela 8** Resultados das análises da Curva Característica de Operação do Receptor (curva ROC) dos testes de avaliação da via aérea e do ESPID

Teste	Área	Erro padrão	95% IC	p
DTM	0,856	0,040	0,791–0,908	< 0,001 <sup>a</sup>
Altura/DTM	0,851	0,041	0,784–0,903	< 0,001 <sup>a</sup>
MATM	0,820	0,058	0,750–0,878	< 0,001 <sup>a</sup>
ESPID	0,878	0,038	0,815–0,925	< 0,001 <sup>a</sup>
TMM	0,823	0,039	0,753–0,880	< 0,001 <sup>a</sup>

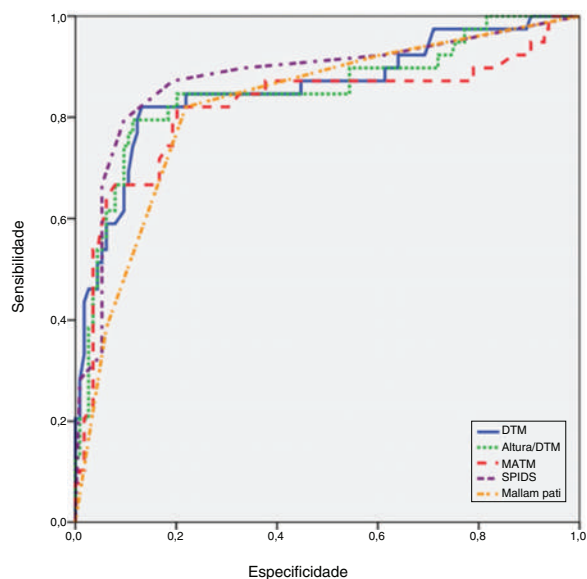
ESPID, Escore Simplificado Preditivo de Intubação Difícil; DTM, Distância Tireomentoniana; MATM, Medida da Altura Tireomentoniana; TMM, Teste de Mallampati Modificado

<sup>a</sup> p < 0,01.

inevitavelmente, o ESPID requer mais tempo para que se realize o teste completo.

Optamos por avaliar esse teste em pacientes com patologia de cabeça e pescoço porque o ESPID foi desenvolvido utilizando o índice de risco de referência desenvolvido por Arne et al.<sup>10</sup> Esse método foi desenvolvido e validado

primeiro em pacientes de cirurgia geral e otorrinolaringológica. Além disso, acreditamos que pacientes otorrinolaringológicos e pacientes com patologia das vias aéreas superiores podem constituir o mais adequado grupo de pacientes para avaliar a precisão do ESPID, pois nesse grupo há alto risco de dificuldade no manejo das vias aéreas.



**Figura 1** Curva Característica de Operação do Receptor dos testes de avaliação da via aérea e do ESPID.

Quarenta por cento dos casos de vias aéreas difíceis no 4º Projeto de Auditoria Nacional (NAP4 – do inglês 4<sup>th</sup> *National Audit Project*) estavam relacionados a doenças envolvendo a cabeça, pescoço ou traqueia e, infelizmente, 70% desses casos resultaram em obstrução de via aérea.<sup>11</sup> Em pacientes com patologia de cabeça e pescoço, procedimento cirúrgico de emergência para acesso às vias aéreas pode ser o único método de tratamento quando ocorre falha na intubação. Em alguns casos, mesmo esse procedimento pode não prevenir complicações das vias aéreas associadas ao óbito.<sup>4</sup> Portanto, a avaliação do ESPID nesse grupo de pacientes nos pareceu razoável e válida.

O ESPID é superior aos testes que medem somente um parâmetro porque requer comunicação entre o examinador e o paciente e combina alguns testes de via aérea empregados isoladamente. As perguntas existentes no ESPID levam à identificação da presença de patologias ou problemas que podem estar associados à intubação difícil, como apneia obstrutiva do sono, malformações faciais e luxação cervical. An American Society of Anesthesiologists (ASA) também recomenda a avaliação pré-operatória das vias aéreas do paciente e pondera 11 variáveis anatômicas que, combinadas aos fatores de risco das vias aéreas para intubação difícil, resultam de forma inquestionável, em maior precisão diagnóstica.<sup>5,12</sup> No entanto, embora a combinação de dois ou mais testes de triagem possa ter maior valor preditivo positivo, essa precisão é obtida ao custo de sensibilidade reduzida e de maior incidência de previsões falso negativas.<sup>8</sup> Um resultado falso negativo pode expor os pacientes a riscos perioperatórios aumentados e hipóxia, e um resultado falso positivo pode levar a procedimentos desnecessários e a execução de técnicas alternativas menos custo-efetivas. Uma revisão recente de 133 estudos com 844.206 participantes avaliou testes de triagem à beira leito e considerou-os não adequados para a detecção de via aérea difícil imprevisível, uma vez que essa condição não foi detectada em grande número de indivíduos que apresentaram via aérea difícil.<sup>13</sup>

Embora o MATM e outros testes de vias aéreas que fazem parte do ESPID avaliados neste estudo não mostraram vantagem estatística sobre os outros, não se pode dizer que sejam métodos sólidos e confiáveis para prever a dificuldade de intubação. Nestes testes, a DTM é uma ferramenta de avaliação amplamente estudada, sendo a  $DTM \leq 6,5$  cm considerada fator de risco no ESPID. Neste estudo, os resultados da análise da AuROC mostraram que a DTM é uma ferramenta eficaz em outros testes de avaliação das vias aéreas (*Odds Ratio* –  $OR = 22,9$ ). No entanto, diferentes estudos usaram valores de corte distintos para esse teste controverso, que variaram entre 6 e 8 cm.<sup>9</sup> Assim, outro método foi proposto, o RADTM, que utiliza a altura do paciente e as proporções corporais em conjunto com o DTM. Vários estudos compararam o RADTM com outros testes de avaliação de via aérea isoladamente, sendo descrito como o melhor teste de predição aplicado isoladamente e tendo um valor de corte  $\geq 23,5$ .<sup>14,15</sup> Nosso estudo mostrou que o RADTM apresentou sensibilidade de 47%, especificidade de 95%, 83% de PPV e 78% de NPV, que foram inferiores aos resultados obtidos em estudos anteriores. Por isso, acreditamos que  $RADTM \geq 25$ , e não  $RADTM \geq 23,5$  deva ser considerado um fator de risco no cálculo do ESPID. As análises da AuROC em nosso estudo mostraram que o RADTM é tão eficiente quanto os outros testes de avaliação aplicados isoladamente.

O MATM também foi analisado neste estudo, pois, anteriormente havia sido proposto em vários estudos como um promissor teste de via aérea aplicado isoladamente, com alta sensibilidade e especificidade com base em exames da via aérea.<sup>16</sup> Etezadi et al. sugeriram o MATM pela primeira vez.<sup>6</sup> Valores de MATM menores do que 5 cm podem indicar uma laringe excessivamente caudal e anterior, que é correlacionada com laringoscopia difícil. No entanto, outras patologias das vias aéreas que causam distorções ou estenoses podem não ser diagnosticadas com a aplicação do MATM. Analogamente a outros testes de avaliação de via aérea aplicados isoladamente, o MATM não revela patologias de vias aéreas inferiores. O MATM também não é útil para avaliar as alterações dinâmicas das estruturas centrais das vias aéreas relacionadas à postura e à respiração.<sup>17</sup> Examinamos uma população específica com patologia de cabeça e pescoço; portanto, no presente estudo nós não conseguimos reproduzir a eficácia originalmente descrita para o MATM.

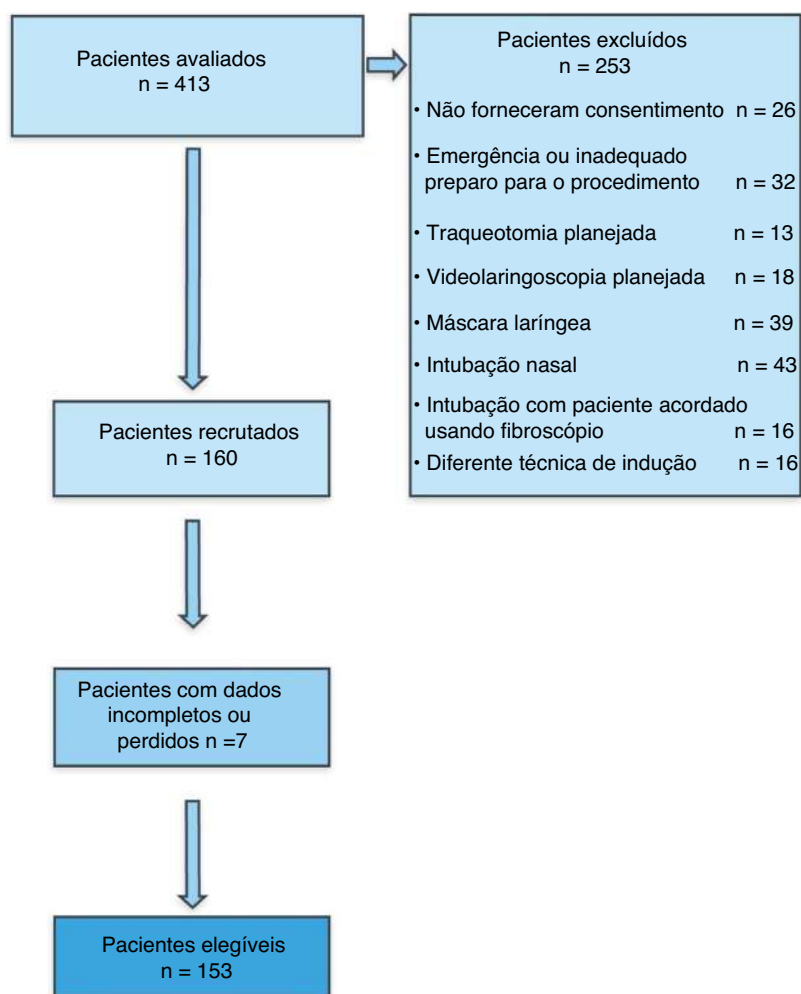
Quando todos os testes foram avaliados, a comparação da AuROC revelou que a única diferença estatisticamente significativa foi entre o ESPID e o teste de Mallampati. No entanto, deve-se observar que esses dois escores têm metodologias diferentes e, portanto, predizem a presença de via aérea difícil de formas diferentes. O ESPID é um teste multivariado, e o teste de Mallampati é uma ferramenta única de avaliação. Neste estudo, Mallampati com escore  $> 2$  mostrou sensibilidade de 82%, especificidade de 78%, VPP de 56% e VPN de 93%. No entanto, embora o teste de Mallampati seja frequentemente implantado na prática clínica e amplamente utilizado na Europa e na América do Norte, não podemos recomendá-lo como ferramenta de uso isolado. O teste de Mallampati aborda apenas uma parte limitada da avaliação geral das vias aéreas, e há importante variabilidade na precisão relatada entre os estudos com baixo poder discriminativo quando o teste é usado sozinho.<sup>18</sup>

**Tabela 9** Comparação da Área Sob a Curva (ROC) dos Testes Diagnósticos

Testes	Diferença entre as áreas	Erro padrão	p
DTM – Altura/DTM	0,005	0,010	0,597
DTM – MATM	0,036	0,025	0,142
DTM – ESPID	0,022	0,046	0,638
DTM – TMM	0,033	0,049	0,498
Altura/DTM – MATM	0,031	0,026	0,242
Altura/DTM – ESPID	0,027	0,044	0,538
Altura/DTM – TMM	0,028	0,048	0,563
MATM – ESPID	0,058	0,055	0,292
MATM – TMM	0,003	0,055	0,959
ESPID – TMM	0,055	0,026	0,037 <sup>a</sup>

ESPID, Escore Simplificado Preditivo de Intubação Difícil; DTM, Distância Tireomentoniana; MATM, Medida da Altura Tireomentoniana; TMM, Teste de Mallampati Modificado

<sup>a</sup>  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significante.

**Figura 2** Diagrama de fluxo de recrutamento dos pacientes.

Neste estudo, 50 pacientes tiveram um escore ESPID de 10 pontos devido a condições patológicas associadas à intubação difícil. A maioria dessas condições incluíram fraturas de ossos da face, massas na região cervical, hipertrofia do parênquima tireoidiano, desvio de traqueia, síndrome da apneia obstrutiva do sono, rigidez de tecidos moles devido

a diabetes *mellitus* ou doenças reumáticas, espondilite anquilosante, hérnia de disco cervical, reumatismo cervical, massas na cavidade oral, massas nas cordas vocais e tumores da língua. Nos pacientes com essas condições clínicas e fatores de risco adicionais que levam a um escore ESPID > 10, a razão de chances de observar uma intubação difícil é

calculada em 17,5. A razão de chances sobe para 36,2 quando o escore ESPID é acima de 20. Isso prova que uma avaliação adequada das vias aéreas pode ser incompleta sem a análise da história anestésica pregressa do paciente.<sup>18</sup> Portanto, indagar a experiência do paciente nas intervenções cirúrgicas anteriores que necessitaram do manejo da via aérea deve ser considerado um aspecto importante dentro da avaliação da via aérea, que é, por sua vez, um elemento obrigatório do ESPID.

A relação entre múltiplas medidas das vias aéreas e intubação difícil foi avaliada anteriormente, e vários modelos foram propostos. Discordâncias consideráveis nas avaliações dos fatores de risco podem diminuir o mérito desses modelos.<sup>5,8,10</sup> O modelo *Simplified Airway Risk Index* (SARI) é um desses modelos e foi descrito pela primeira vez por El-Ganzouri et al.<sup>8</sup> Em um estudo que incluiu 26 departamentos e 64.273 participantes da Dinamarca, nenhuma diferença significativa foi encontrada na acurácia preditiva entre os centros que usam o SARI e os que não usam.<sup>19</sup> Do que sabemos, o ESPID não foi comparado a outros testes de avaliação de via aérea usados sozinhos, e este estudo fez essa comparação.

Espera-se que um teste de avaliação da via aérea também seja prático e útil.<sup>9</sup> Assim, durante a atividade clínica diária, o uso do ESPID não deve ter um efeito negativo no gerenciamento do tempo. Entretanto, o cálculo da pontuação total pode parecer demorado e complicado devido à necessidade de avaliar vários aspectos da via aérea. Embora não tenhamos medido o tempo médio necessário para aplicar o ESPID, hipoteticamente, um possível atraso causado pelo ESPID pode dificultar a implantação do teste na prática clínica. Um teste de avaliação das vias aéreas deve ter alta sensibilidade e especificidade e valores mínimos de falso positivo e falso negativo. O ESPID melhorou ligeiramente a acurácia preditiva da avaliação pré-operatória da via aérea e seu desempenho em prever via aérea difícil foi tão eficiente quanto a de outros testes avaliados neste estudo. Mas é importante que, no ESPID, uma escore total estritamente acima de 10 obrigue o anesthesiologista a planejar uma estratégia de manejo de via aérea difícil. Fornecer ao anesthesiologista uma pontuação numérica quando da existência de via aérea difícil pode ser considerado uma qualidade do ESPID. Tal escore numérico pode reduzir a avaliação subjetiva e o plano para o manejo da via aérea, podendo até reduzir eventos adversos. Decidir com critério o plano de manejo da via aérea antes de iniciar a indução da anestesia pode diminuir a morbidade e mortalidade relacionada ao controle da via aérea. Infelizmente, não avaliamos os benefícios clínicos do uso de ESPID neste estudo. Essas informações podem ser examinadas em estudos futuros.

### Limitações do estudo

A parte mais desafiadora deste estudo foi recrutar um grande número de pacientes com patologia de cabeça e pescoço. Optamos por focar apenas nas cirurgias de cabeça e pescoço, o que ocasionou o pequeno número de pacientes estudados. Certamente, a avaliação do ESPID em um grupo mais homogêneo teria sido ideal. No entanto, apesar do limitado número de pacientes, conseguimos superar nossa principal limitação. Portanto, determinar a adequação do ESPID em

prever via aérea difícil em um período de tempo limitado só foi viável estudando um grupo heterogêneo. O pequeno número de pacientes incluídos neste estudo impediu-nos de generalizar os resultados para a população em geral. O ESPID deve ser examinado em outros grupos de risco, como gestantes ou indivíduos obesos.

ESPID aparentemente demanda mais tempo do que qualquer teste simples de avaliação da via aérea. No entanto, não medimos o tempo necessário para a realização do ESPID e isso deve ser considerado uma limitação.

O monitoramento neuromuscular e as medidas de relaxamento muscular não foram realizados rotineiramente, e níveis suficientes de relaxamento muscular não foram confirmados com nenhum dispositivo para padronizar o efeito do agente bloqueador neuromuscular. O monitoramento não objetivo do bloqueio neuromuscular pode distorcer a visualização de Cormack-Lehane. Para padronizar o nível de relaxamento muscular, uma quantidade igual de bloqueador neuromuscular por kg de peso do paciente foi administrada, e cada paciente foi intubado após dois minutos e meio. A verificação cruzada da classificação Cormack-Lehane e do EDI poderia ter fornecido resultados mais precisos, mas o número limitado de funcionários treinados para o estudo nos impediu de realizar essas etapas. No entanto, recrutamos pesquisadores com um mínimo de sete anos de experiência em anestesia para diminuir a variabilidade entre observadores.

### Perspectivas futuras

O desenvolvimento de novas tecnologias e métodos mais avançados, como avaliação de imagem por Ultrassom (US) da via aérea, impressão 3D e tomografia computadorizada dinâmica, pode ter o potencial de fornecer um conhecimento abrangente da via aérea.<sup>17,20</sup> Este estudo, entretanto, teve como objetivo avaliar a capacidade do ESPID e de alguns outros testes convencionais de avaliação da via aérea em prever a dificuldade de intubação. Embora recentes avanços dos métodos de avaliação da via aérea tenham sido incorporados no manejo da via aérea difícil, eles podem não substituir os testes examinados neste estudo devido à sua complexidade e disponibilidade.

### Conclusão

O ESPID foi considerado tão eficiente quanto os outros testes isolados de avaliação de via aérea examinados neste estudo e ele também nos forneceu uma pontuação numérica útil. Além disso, quando comparado a outros testes convencionais de avaliação de via aérea aplicados isoladamente, o ESPID examina e avalia diferentes aspectos e características da via aérea de maneira organizada e guiada. Portanto, embora não tenha mostrado superioridade em relação aos outros testes, o ESPID pode ser um método alternativo útil para melhorar nossa capacidade de prever a via aérea difícil. O ESPID pode ser considerado abrangente, não invasivo, sem custos associados ao procedimento, embora seja demorado e complexo. No entanto, está claro que ainda precisamos de tecnologias adicionais para previsão mais precisa de via aérea difícil levando a uma prática anestésica mais segura.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Xu Z, Ma W, Hester DL, Jiang Y. Anticipated and unanticipated difficult airway management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31:96–103.
- Nørskov AK, Rosenstock CV, Wetterslev J, et al. Diagnostic accuracy of anaesthesiologists' prediction of difficult airway management in daily clinical practice: a cohort study of 188 064 patients registered in the Danish Anaesthesia Database. *Anaesthesia*. 2015;70:272–81.
- Iseli TA, Iseli CE, Golden JB, et al. Outcomes of intubation in difficult airways due to head and neck pathology. *Ear Nose Throat J*. 2012;91:E1–5.
- Cook TM, Woodall N, Frerk C. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society Part 1: anaesthesia; Fourth National Audit Project. *Br J Anaesth*. 2011;106:617–31.
- Nørskov AK, Rosenstock CV, Lundstrøm LH. Lack of national consensus in preoperative airway assessment. *Dan Med J*. 2016;63, pii: A5278.
- Etezadi F, Ahangari A, Shokri H, et al. Thyromental height: a new clinical test for prediction of difficult laryngoscopy. *Anesth Analg*. 2013;117:1347–51.
- L'Hermite J, Nouvellon E, Cuvillon P, et al. The Simplified Predictive Intubation Difficulty Score: a new weighted score for difficult airway assessment. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:1003–9.
- El-Ganzouri AR, McCarthy RJ, Tuman KJ, et al. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index. *Anesth Analg*. 1996;82:1197–204.
- Selvi O, Kahraman T, Senturk O, et al. Evaluation of the reliability of preoperative descriptive airway assessment tests in prediction of the Cormack-Lehane score: A prospective randomized clinical study. *J Clin Anesth*. 2017;36:21–6.
- Arné J, Descoins P, Fusciardi J, et al. Preoperative assessment for difficult intubation in general and ENT surgery: predictive value of a clinical multivariate risk index. *Br J Anaesth*. 1998;80:140–6.
- Ahmad I, Keane O, Muldoon S. Enhancing airway assessment of patients with head and neck pathology using virtual endoscopy. *Indian J Anaesth*. 2017;61:782–6.
- Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. A practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118:251–70.
- Roth D, Pace NL, Lee A, et al. Airway physical examination tests for detection of difficult airway management in apparently normal adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD008874.
- Badheka JP, Doshi PM, Vyas AM, et al. Comparison of upper lip bite test and ratio of height to thyromental distance with other airway assessment tests for predicting difficult endotracheal intubation. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20:3–8.
- Shobha D, Adiga M, Rani DD, et al. Comparison of Upper Lip Bite Test and Ratio of Height to Thyromental Distance with Other Airway Assessment Tests for Predicting Difficult Endotracheal Intubation. *Anesth Essays Res*. 2018;12:124–9.
- Rao KVN, Dhatchinamoorthi D, Nandhakumar A, et al. Validity of thyromental height test as a predictor of difficult laryngoscopy: A prospective evaluation comparing modified Mallampati score, interincisor gap, thyromental distance, neck circumference, and neck extension. *Indian J Anaesth*. 2018;62:603–8.
- Bala S, Bhaskar. Newer airway assessment techniques: A view on their utility. *Indian J Anaesth*. 2017;61:779–81.
- Hung O, Law JA, Morris I, et al. Airway Assessment Before Intervention: What We Know and What We Do. *Anesth Analg*. 2016;122:1752–4.
- Nørskov AK, Wetterslev J, Rosenstock CV, et al. Effects of using the simplified airway risk index vs. usual airway assessment on unanticipated difficult tracheal intubation – a cluster randomized trial with 64,273 participants. *Br J Anaesth*. 2016;116:680–9.
- Lages N, Vieira D, Dias J, et al. Ultrasound guided airway access. *Rev Bras Anesthesiol*. 2018;68:624–32.





CLINICAL RESEARCH

**Effect of pre-administered flurbiprofen axetil on the EC50 of propofol during anesthesia in unstimulated patients: a randomized clinical trial**



Jing Ma, Mian Peng, Fei Wang, Lei Chen, Zong-Ze Zhang, Yan-Lin Wang \*

Zhongnan Hospital of Wuhan University, Department of Anesthesiology, Wuhan, China

Received 2 November 2018; accepted 8 August 2020

Available online 9 October 2020

**KEYWORDS**

Flurbiprofen axetil;  
NSAIDs;  
Median effective  
concentration;  
Propofol

**Abstract**

*Background and objectives:* Preoperative use of flurbiprofen axetil (FA) is extensively adopted to modulate the effects of analgesia. However, the relationship between FA and sedation agents remains unclear. In this study, we aimed to investigate the effects of different doses of FA on the median Effective Concentration (EC50) of propofol.

*Methods:* Ninety-six patients (ASA I or II, aged 18–65 years) were randomly assigned into one of four groups in a 1:1:1:1 ratio. Group A (control group) received 10 mL of Intralipid, and groups B, C and D received 0.5 mg.kg<sup>-1</sup>, 0.75 mg.kg<sup>-1</sup> and 1 mg.kg<sup>-1</sup> of FA, respectively, 10 minutes before induction. The depth of anesthesia was measured by the Bispectral Index (BIS). The “up-and-down” method was used to calculate the EC50 of propofol. During the equilibration period, if BIS ≤ 50 (or BIS > 50), the next patient would receive a 0.5 μg.mL<sup>-1</sup>-lower (or -higher) propofol Target-Controlled Infusion (TCI) concentration. The hemodynamic data were recorded at baseline, 10 minutes after FA administration, after induction, after intubation and 15 minutes after intubation.

*Results:* The EC50 of propofol was lower in Group C (2.32 μg.mL<sup>-1</sup>, 95% Confidence Interval [95% CI] 1.85–2.75) and D (2.39 μg.mL<sup>-1</sup>, 95% CI 1.91–2.67) than in Group A (2.96 μg.mL<sup>-1</sup>, 95% CI 2.55–3.33) ( $p=0.023$ ,  $p=0.048$ , respectively). There were no significant differences in the EC50 between Group B (2.53 μg.mL<sup>-1</sup>, 95% CI 2.33–2.71) and Group A ( $p>0.05$ ). There were no significant differences in Heart Rate (HR) among groups A, B and C. The HR was significantly lower in Group D than in Group A after intubation (66 ± 6 vs. 80 ± 10 bpm,  $p<0.01$ ) and 15 minutes after intubation (61 ± 4 vs. 70 ± 8 bpm,  $p<0.01$ ). There were no significant differences among the four groups in Mean Arterial Pressure (MAP) at any time point. The MAP of the four groups was significantly lower after induction, after intubation, and 15 minutes after intubation than at baseline ( $p<0.05$ ).

\* Corresponding author.

E-mail: [wyl181101@sina.com](mailto:wyl181101@sina.com) (Y. Wang).

**PALAVRAS-CHAVE**

Flurbiprofeno axetil;  
AINE;  
Concentração efetiva  
mediana;  
Propofol

**Conclusion:** High-dose FA ( $0.75 \text{ mg.kg}^{-1}$  or  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) reduces the EC50 of propofol, and  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  FA reduces the HR for adequate anesthesia in unstimulated patients. Although this result should be investigated in cases of surgical stimulation, we suggest that FA pre-administration may reduce the propofol requirement when the depth of anesthesia is measured by BIS.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Efeito da pré-administração de flurbiprofeno axetil na CE50 do propofol durante anestesia em pacientes não estimulados: estudo clínico randomizado

**Resumo**

**Justificativa e objetivos:** A administração pré-operatória de Flurbiprofeno Axetil (FA) é amplamente usada para a modulação da analgesia. No entanto, a relação entre FA e fármacos sedativos permanece obscura. Neste estudo, nosso objetivo foi investigar os efeitos de diferentes doses de FA na Concentração Efetiva mediana (CE50) do propofol.

**Métodos:** Noventa e seis pacientes (ASA I ou II, com idades de 18–65 anos) foram alocados aleatoriamente em quatro grupos na proporção de 1:1:1:1. Dez minutos antes da indução, o Grupo A (grupo controle) recebeu 10 mL de Intralipid, enquanto os grupos B, C e D receberam FA na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ;  $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$  e  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , respectivamente. A profundidade da anestesia foi medida pelo Índice Bispectral (BIS). O método *up-and-down* foi usado para calcular a CE50 do propofol. Durante o período de equilíbrio, se o valor do BIS fosse  $\leq 50$  ou  $\text{BIS} > 50$ , o próximo paciente tinha a infusão de propofol ajustada para uma concentração alvo-controlada  $0,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  inferior ou superior, respectivamente. Os dados hemodinâmicos foram registrados no início do estudo, 10 minutos após a administração de FA, após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação.

**Resultados:** A CE50 do propofol foi menor no Grupo C ( $2,32 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , Intervalo de Confiança de 95% [95% IC]  $1,85\text{--}2,75$ ) e D ( $2,39 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% IC  $1,91\text{--}2,67$ ) do que no Grupo A ( $2,96 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; 95% IC  $2,55\text{--}3,33$ ) ( $p=0,023$ ,  $p=0,048$ , respectivamente). Não houve diferenças significantes na CE50 entre o Grupo B ( $2,53 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% IC  $2,33\text{--}2,71$ ) e o Grupo A ( $p>0,05$ ). Não houve diferenças significantes na Frequência Cardíaca (FC) entre os grupos A, B e C. A FC foi significativamente menor no grupo D do que no grupo A após a intubação ( $66 \pm 6$  vs.  $80 \pm 10$  bpm,  $p<0,01$ ) e 15 minutos após a intubação ( $61 \pm 4$  vs.  $70 \pm 8$  bpm,  $p<0,01$ ). Não houve diferenças significantes entre os quatro grupos na Pressão Arterial Média (PAM) em qualquer momento. A PAM dos quatro grupos foi significativamente menor após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação do que na linha de base ( $p<0,05$ ).

**Conclusão:** FA em altas doses ( $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$  ou  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) reduz a CE50 do propofol, e  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de FA reduz a FC durante níveis adequados de anestesia em pacientes não estimulados. Embora esse resultado deva ser investigado na presença de estimulação cirúrgica, sugerimos que a pré-administração de FA pode reduzir a necessidade de propofol durante anestesia cuja profundidade seja monitorada pelo BIS.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

**Introduction**

Flurbiprofen Axetil (FA) is an injectable nonselective Cyclooxygenase (COX) inhibitor that is a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID).<sup>1</sup> Preoperative use of FA has been extensively adopted to achieve significantly lower postoperative pain scores<sup>2–4</sup> and earlier recovery of bowel motility.<sup>5,6</sup> Additionally, some anesthetists administer FA before induction due to the ability of FA to prevent pain induced by propofol injection.<sup>7,8</sup>

Several studies have indicated that NSAIDs can decrease the amplitudes of pain-related potentials and vigilance

in humans<sup>9–11</sup> and regulate Electroencephalographic (EEG) activity in rats.<sup>12</sup> Recently, it was found that FA attenuates postoperative emergence agitation by reducing neuronal Prostaglandin (PG) synthesis.<sup>13</sup> In addition, FA has been reported to increase the hypnotic effects of remifentanyl in patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones.<sup>14</sup> Taken together, these results suggest that FA may alter the level of sedation by affecting the pharmacodynamics of general anesthetics during general anesthesia.

Propofol is a sedative-hypnotic agent that is widely used in general anesthesia. Few studies have explored the influ-

ence of FA on the median Effective Concentration (EC50) of propofol. In this study, we sought to determine the effects of preoperative administration of intravenous FA on propofol EC50 in unstimulated patients.

## Methods

This study was approved by the research ethics committee of Zhongnan Hospital of Wuhan University. With written informed consent, we performed a prospective, double-blind study.

## Patients

Ninety-six patients who were ASA (American Society of Anesthesiologists) I or II, aged 18–65 years, and scheduled to undergo elective operation were included. The exclusion criteria included (1) The use of NSAIDs or sedative hypnotics within the preceding 24 hours; (2) A history of allergy to any NSAID; (3) Peptic ulcer disease; (4) Clinically significant cardiac, respiratory, hepatic or renal disease; (5) Central nervous system or psychiatric disorders; (6) Coagulopathy; (7) Known difficulty in intubation; (8) Obesity (body mass index  $>30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) or (9) Hypovolemia.

## Randomization and blinding

A randomization list was generated on a computer using permuted blocks of twelve before assignment, and 96 patients were assigned consecutively to one of four groups based on an assigned number: Group A (control group), Group B ( $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  FA group), Group C ( $0.75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  FA group) and Group D ( $1.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  FA group). Patients were allocated in a 1:1:1:1 ratio. The randomization list was locked by the third author (F.W.), who was not involved in patient treatment or statistical analysis.

Prior to administration, a 10 mL treatment syringe containing either the lipid emulsion or the appropriate dosage of FA was loaded by the fifth author (Z.Z.) who was blind to allocation and statistical analysis and then dispensed to the operating room. If the volume of FA to be administered was  $<10 \text{ mL}$ , 0.9% isotonic saline was added to a total volume of 10 mL so that syringes were identical in appearance.

The randomization list and intervention assignment schedule were also blinded to the patients, the staff administering patient treatment (J.M. and M.P.), the statistical analyst (L. C.), and the nurses in the operating room.

## Monitor and anesthesia

No sedative hypnotics were used within the preceding 24 hours. Upon the arrival of the patient in the operating room, an 18-gauge venous cannula was inserted, and then 500 mL of acetated Ringer's solution was administered. Electrocardiogram, Heart Rate (HR), noninvasive blood pressure, and pulse oximetry were all monitored by a Philips Intellivue MP40 monitor, and the depth of anesthesia was measured by the Bispectral Index (BIS) (Model A-2000, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA).<sup>15,16</sup>

Patients in Group A (control group) received 10 mL of lipid emulsion (Intralipid, Terumo, Tokyo, Japan) as a placebo 10 minutes before induction. Patients in groups B, C and D received FA (Tide Pharmaceutical Co Limited, Beijing, China) at  $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $0.75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  and  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , respectively. Intralipid and FA were injected intravenously over 1 minute.

A prefilled propofol Target-Controlled Infusion (TCI) syringe (Diprivan 1%, Astra Zeneca, UK) was administered via a Diprifusor TCI pump (Graseby 3500, Graseby Medical Limited, Herts, UK), and remifentanyl was administered via a Graseby 3400 infusion pump. The initial concentration of propofol was set at  $3.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , and then  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  was set as the incremental or decremental concentration step for the next patient.

After 10 minutes of administration of Intralipid or FA, anesthesia was induced by an intravenous infusion of propofol TCI to achieve a target BIS between 40 and 50 along with an intravenous injection of remifentanyl ( $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Intubation was performed following muscle relaxation facilitated with vecuronium ( $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). After intubation, the propofol infusion rates were immediately regulated according to the target concentration for the individual patient and then maintained for 15 minutes (equilibration period) to eliminate the effect of remifentanyl and allow the effect-site concentration to decrease and stabilize at the target level.<sup>18</sup> Ventilation was adjusted to maintain the End-Tidal Carbon Dioxide Concentration ( $E_T\text{CO}_2$ ) between 30 and 35 mmHg. During the equilibration period, the patients were unstimulated, and no surgical preparation was permitted.

The BIS was followed at all times. The "up-and-down" method<sup>17</sup> was used to calculate the EC50 of propofol for each group. During the equilibration period, if the  $\text{BIS} \leq 50$ , the next patient would receive a  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  lower concentration of propofol TCI. In contrast, if the  $\text{BIS} > 50$ , the next patient would receive a  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  higher concentration of propofol TCI. However, if the  $\text{BIS} < 40$  or  $> 60$ , the concentration of propofol was immediately decreased or increased to prevent over-sedation or intra-anesthesia awareness. Patients with  $\text{BIS} < 40$  or  $> 60$  were considered lost to follow-up, and the next patient would receive a  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  lower (if  $\text{BIS} < 40$ ) or higher (if  $\text{BIS} > 60$ ) concentration, respectively, of propofol TCI.

The hemodynamic data were recorded at baseline, 10 minutes after FA administration, after anesthesia induction, after intubation and 15 minutes after intubation.

## Statistical analysis

Determination of the EC50 of propofol was performed according to the equation  $\log \text{CE}_{50} = (\sum X_i + dA)/N$ , where  $X_i$  denotes the cumulated log dose levels for the  $N$  nominal sample size trials,  $d$  denotes the log dose interval (0.1), and  $A$  is a tabulated value, the numeric value of which depends on the difference between the numbers of successful and unsuccessful trials. The nominal sample size is the number of patients, beginning with the first pair of patients with unlike responses. A run of ( $>50$ ,  $<50$ ,  $>50$ ) has a nominal sample size of two.<sup>17</sup> To determine the Standard Error (SE) of the estimated EC50 in each group, EC50 was determined in subgroups of consecutively studied patients, with each subgroup containing a nominal sample size of two. For

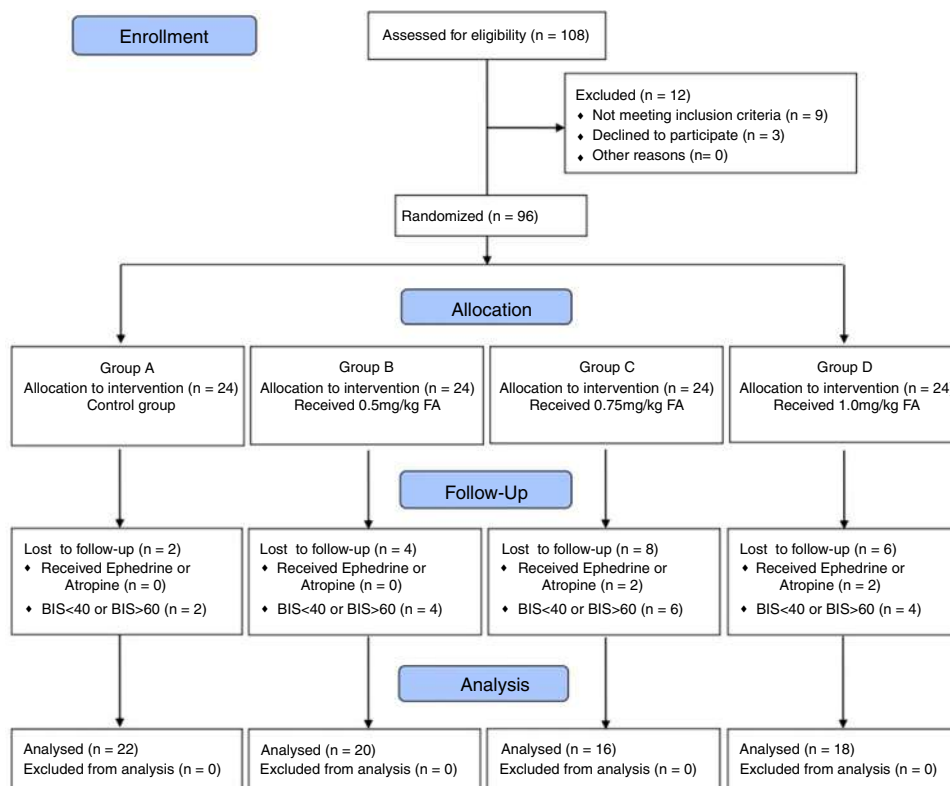


Figure 1 Consort flow diagram of the recruitment process.

each small series, EC50 was calculated from the equation  $\log CE_{50} = Xf + dk$ , where  $Xf$  is the final plasma concentration level,  $d$  is the log dose interval (0.1), and  $k$  is a tabulated value.<sup>17</sup>

The fourth author (C.L.), who was blinded to the grouping, performed the statistical analyses. Data were analysed with SPSS (Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL). The EC50 results are expressed as the mean and 95% Confidence Interval (95% CI). The demographic and hemodynamic data are expressed as the mean  $\pm$  Standard Deviation (SD). Intergroup differences in EC50 were compared by one-way analysis of variance (ANOVA). Demographic variables were compared among groups using ANOVA and the  $\chi^2$  test. The hemodynamic data were analysed by repeated measures ANOVA for differences among groups and unpaired  $t$ -tests for differences within each group.

## Results

Ninety-six patients agreed to be included in the study and were randomized; of these patients, 16 (2 in Group A, 4 in Group B, 6 in Group C, and 4 in Group D) were lost to follow-up because of BIS < 40 or > 60, and 4 patients (2 in Group C and 2 in Group D) suffered from sustained hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg) or bradycardia (heart rate < 50 bpm) and received ephedrine or atropine, resulting in termination of the study in these patients (Fig. 1). There were no significant differences in the baseline demographics or clinical characteristics of the patients in different groups (Table 1).

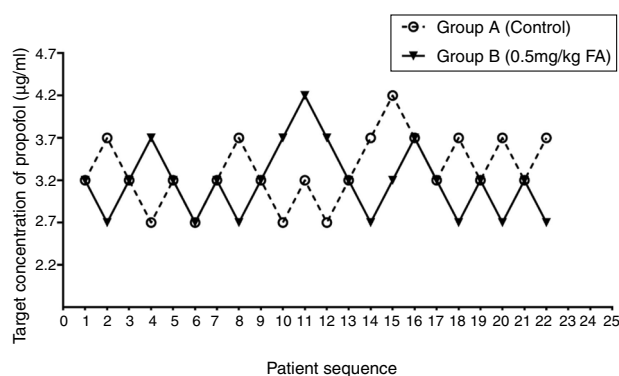


Figure 2 Individual target concentration of propofol based on the up-and-down sequence. The initial concentration was set at  $3.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , and  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  was set as the concentration step for either increment or decrement in the next patient according to the Bispectral Index (BIS) of the previous patient.

The individual target concentrations of propofol sequences used in Group A and Group B are shown in Fig. 2, which demonstrates how the target concentration of each patient was selected based on the "up-and-down" method. The initial concentration of propofol was set at  $3.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , and a positive response (a prior patient with BIS  $\leq 50$ ) led to a  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  decrease in the propofol target concentration in the next patient and vice versa. EC50 was calculated by isotonic regression estimators with adjustment for the Pooled Adjacent-Violator Algorithm (PAVA) in each group. The EC50 of propofol was lower in groups C ( $2.32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,

**Table 1** Patients demographics and clinical characteristics baseline.

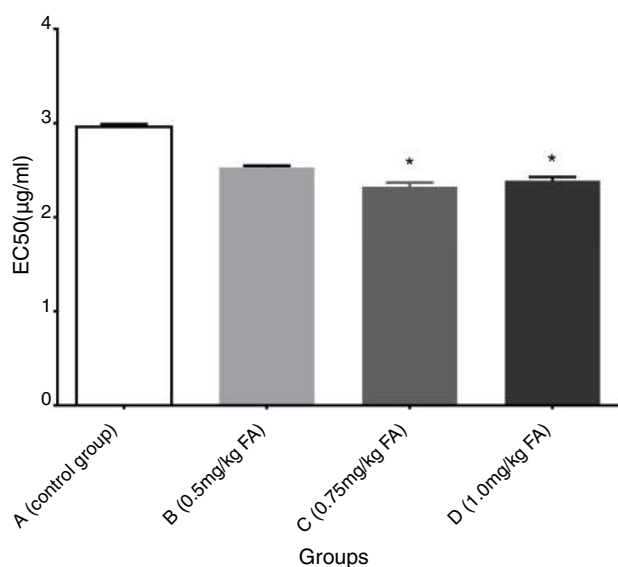
Characteristic	Group A (n = 22)	Group B (n = 20)	Group C (n = 16)	Group D (n = 18)	p-values
Age (years)	44.7 ± 10.7	41.1 ± 12.9	38.9 ± 11.7	40.7 ± 11.1	NS
Gender (M/F)	12/10	10/10	7/9	10/8	NS
Height (cm)	166.7 ± 5.5	164.5 ± 6.3	165.3 ± 5.5	166.0 ± 5.3	NS
Weight (kg)	61.5 ± 12.5	61.1 ± 9.8	61.5 ± 9.1	58.2 ± 11.6	NS
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	22.3 ± 3.3	23.1 ± 3.7	22.8 ± 4.1	22.0 ± 3.9	NS
ASA (I/II)	19/3	17/3	12/4	16/2	NS
Intubation attempts	1 (100%) 2 (0%) 3 (0%)	1 (100%) 2 (0%) 3 (0%)	1 (95%) 2 (5%) 3 (0%)	1 (100%) 2 (0%) 3 (0%)	NS
BIS (baseline)	95.8 ± 2.0	97.2 ± 1.8	96.8 ± 1.4	97.2 ± 1.4	NS
HR (bpm)	74 ± 10	78 ± 10	78 ± 9	75 ± 11	NS
MAP (mmHg)	88 ± 9	94 ± 15	87 ± 13	89 ± 14	NS

Values are expressed as mean ± SD.

Group A, Control Group; Group B, 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> FA group; Group C, 0.75 mg.kg<sup>-1</sup> FA group; Group D, 1.0 mg.kg<sup>-1</sup> FA group.

NS, Not Significant; BMI, Body Mass Index; BIS, Bispectral Index; HR, Heart Rate; MAP, Mean Arterial Pressure.

Variables were compared among groups using one-way analysis of variance and  $\chi^2$  test.

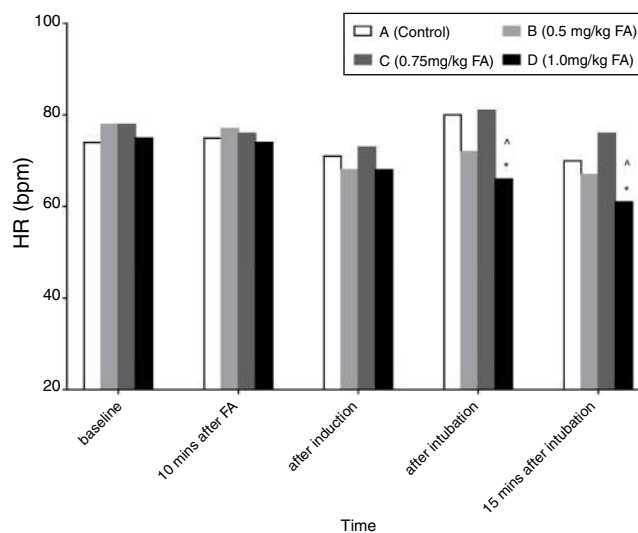


**Figure 3** Median Effect Concentration (EC50) of propofol required to obtain a Bispectral Index (BIS = 50). \* $p < 0.05$ , compared to Group A.

95% CI 1.85–2.75) and D (2.39  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 1.91–2.67) than in Group A (2.96  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 2.55–3.33) ( $p = 0.023$ ,  $p = 0.048$ , respectively). There were no significant differences between Group B (2.53  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 2.33–2.71) and Group A (Fig. 3).

The Heart Rates (HRs) of groups A, B and C were similar at all time points. The HR was significantly lower in Group D after intubation and 15 minutes after intubation than at baseline ( $p < 0.01$ ). There were no significant differences in HR among the four groups at baseline, 10 minutes after FA and after induction. The HR was significantly lower in Group D than in Group A after intubation (66 ± 6 bpm vs. 80 ± 10 bpm,  $p < 0.01$ ) and 15 minutes after intubation (61 ± 4 bpm vs. 70 ± 8 bpm,  $p < 0.001$ ) (Table 2, Fig. 4).

There were no significant differences in Mean Arterial Pressure (MAP) among the four groups at any time point. At



**Fig. 4** Heart Rate (HR) at baseline, 10 minutes after administration of FA, after induction of anaesthesia, after intubation, and 15 minutes after intubation in 4 groups. \* $p < 0.01$ , compared to Group A;  $\wedge p < 0.01$ , compared to baseline.

10 minutes after FA, the MAPs of the four groups were similar to measurements obtained at baseline. In each group, the MAP after induction was significantly lower compared with baseline ( $p < 0.05$ ), and it was the same after intubation, or 15 minutes after intubation ( $p < 0.05$ ) (Table 2, Fig. 5).

## Discussion

This study found that while pre-administration of 0.75 mg.kg<sup>-1</sup> or 1 mg.kg<sup>-1</sup> FA changed the EC50 of propofol that was necessary to reduce BIS values to 50, 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> FA had no effect. Few studies have explored the influence of FA on the EC50 or sedation level of propofol. FA may change the sedation level by reducing the synthesis of neuronal inflammatory factors, including Prostaglandin (PG). Indeed, the influence of COX inhibitors on the sedation

**Table 2** The mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) of four groups.

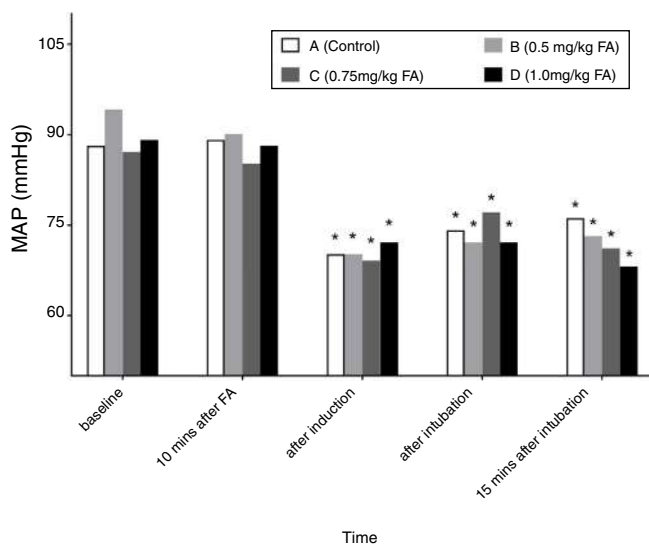
Item		Group A (n = 22)	Group B (n = 20)	Group C (n = 16)	Group D (n = 18)
Baseline	MAP (mmHg)	88 ± 9	94 ± 15	87 ± 13	89 ± 14
	HR (bpm)	74 ± 10	78 ± 10	78 ± 9	75 ± 11
10 min after FA	MAP (mmHg)	89 ± 10	90 ± 31	85 ± 13	88 ± 13
	HR (bpm)	75 ± 10	77 ± 13	76 ± 11	74 ± 10
After induction	MAP (mmHg)	70 ± 7 <sup>a</sup>	70 ± 13 <sup>a</sup>	69 ± 8 <sup>a</sup>	72 ± 11 <sup>a</sup>
	HR (bpm)	71 ± 9	68 ± 9	73 ± 8	68 ± 6
After intubation	MAP (mmHg)	74 ± 13 <sup>a</sup>	72 ± 12 <sup>a</sup>	77 ± 13 <sup>a</sup>	72 ± 12 <sup>a</sup>
	HR (bpm)	80 ± 10	72 ± 12	81 ± 9	66 ± 6 <sup>a</sup>
15 min after intubation	MAP (mmHg)	76 ± 10 <sup>a</sup>	73 ± 10 <sup>a</sup>	71 ± 10 <sup>a</sup>	68 ± 5 <sup>a</sup>
	HR (bpm)	70 ± 8	67 ± 7	76 ± 8	61 ± 4 <sup>a</sup>

Values are expressed as mean ± SD.

Group A, Control Group; Group B, 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> FA group; Group C, 0.75 mg.kg<sup>-1</sup> FA group; Group D, 1.0 mg.kg<sup>-1</sup> FA group.

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  compared to baseline in each group.

Variables were analyzed by repeated measures one-way analysis of variance for differences among groups and unpaired *t*-test for differences within each group.



**Figure 5** Mean Arterial Pressure (MAP) at baseline 10 minutes after administration of FA, after induction of anesthesia, after intubation, and 15 minutes after intubation in the 4 study groups. \* $p < 0.01$  compared to baseline in each group.

level has been previously described. It has been found that COX inhibitors modulate electrocortical activity in rats.<sup>12</sup> Another study<sup>10</sup> reported that azapropazone (one type of NSAID) reduced the  $\alpha$ ,  $\delta$  and  $\theta$  frequency bands of spontaneous EEG. Another study found that FA attenuated postoperative emergence agitation by reducing neuronal PG synthesis.<sup>13</sup>

FA may influence sedative-hypnotic receptors, which are potential targets of propofol. It is well known that gamma-aminobutyric acid type A receptors (GABA<sub>A</sub>Rs) have been extensively investigated as molecular targets for propofol.<sup>19</sup> It has been shown that GABA<sub>A</sub>Rs-mediated pain behaviour after acute formalin treatment was abolished by the cyclooxygenase inhibitor indomethacin,<sup>20</sup> and we suggest that FA may change the sedation level of propofol by affecting GABA<sub>A</sub>Rs. In addition, Transient Receptor

Potential Vanilloid Subfamily 1 (TRPV1) is known to be modulated by propofol in a biphasic manner: it is activated at low clinically relevant concentrations and inhibited at higher concentrations,<sup>21,22</sup> indicating that the effects of pain of injection and anaesthetic potency depend on the Central Nervous System (CNS) distribution of the TRPA1 receptor and the concentration of propofol. NSAIDs are a novel class of potent and reversible direct agonists of TRPA1,<sup>23</sup> and it is therefore reasonable to propose that FA may influence the hypnotic effects of propofol by affecting TRPA1. However, both hypotheses require further study for validation.

FA may enhance the effects of propofol by changing its free concentration. The free fraction of propofol after intravenous administration is only 1.2%–1.7%,<sup>24</sup> and FA may increase the free propofol concentration to enhance the effect of sedation by competitively binding to albumin.<sup>25</sup> In addition, although up to 50% of propofol is bound to erythrocytes,<sup>26</sup> FA has no effect on the area under the concentration-time curve for acetazolamide (one type of diuretic) in erythrocytes,<sup>27</sup> and the influence of FA on lipid-soluble agents (such as propofol) bound to erythrocytes will require further investigation. A higher free propofol concentration leads to deeper sedation and more obvious side effects (such as decreased HR).

This study also found that MAP was significantly lower after induction, after intubation, and 15 minutes after intubation than at baseline in each group, and the HR was significantly lower in patients in Group D than in those in Group A both after intubation and 15 minutes after intubation. These decreases in MAP are caused by the cardiovascular side effects of propofol.<sup>30</sup> The HR significantly decreased during the equilibration period of propofol in Group D but not in groups A, B and C. We assume that (1) The overall incidence of bradycardia was lower than that of hypotension caused by propofol (4.8% vs. 15.7%) and that bradycardia and hypotension were not commonly associated.<sup>31</sup> HR variations require larger sample sizes for confirmation. (2) FA may change the free concentration of propofol to enhance its effects,<sup>24,25</sup> and 1 mg.kg<sup>-1</sup> FA may result in a higher free concentration of propofol than 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> or 0.75 mg.kg<sup>-1</sup>, leading to a decrease in HR.

Our study has some limitations. First, we only evaluated cases of no stimulation, and cases of surgical stimulation remain to be investigated. Second, the accuracy of the Marsh model remains controversial in Chinese people. It has been shown that the using the TCI system with propofol pharmacokinetic parameters of the Marsh model could lead to initial overshoot and an underestimation of the measured plasma propofol concentration in Chinese people.<sup>28</sup> Conversely, another study reported that the control of depth of anesthesia was good in all patients who underwent an upper abdominal surgical operation, and the predictive performance of the 'Diprifusor' target-controlled infusion system was considered acceptable for clinical purposes in Chinese patients.<sup>29</sup> Last, FA has some potential adverse effects, such as drug-induced kidney or liver damage, gastrointestinal bleeding and thrombocytopenia. High dose FA induced adverse effects remain to be investigated in the future.

## Conclusion

In summary, high-dose FA reduced HR and the EC50 of propofol for adequate anesthesia in unstimulated patients. Although cases of surgical stimulation remain to be investigated, we suggest that administering FA before induction may reduce the propofol requirement when the depth of anesthesia is measured by BIS.

## Conflicts of interest

We declare that we have no financial or personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence our work.

## References

- Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, leukotriene B4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain*. 1997;73:339–45.
- Wang K, Luo J, Zheng L, et al. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2017;31:852–60.
- Xiang X, Yuan X, Lian Y, et al. Effect of oxycodone hydrochloride combined with flurbiprofen axetil for intravenous patient-controlled analgesia in lower abdominal patients: a randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9911.
- Wang J, Li H, Ma H, et al. Effect of preemptive flurbiprofen axetil and tramadol on transurethral resection of the prostate under spinal anesthesia. *Pain Res Treat*. 2016;2016:3942040.
- Wallstrom A, Frisman GH. Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2014;23:24–44.
- Xu Y, Tan Z, Chen J, et al. Intravenous flurbiprofen axetil accelerates restoration of bowel function after colorectal surgery. *Can J Anaesth*. 2008;55:414–22.
- Zhang L, Zhu J, Xu L, et al. Efficacy and safety of flurbiprofen axetil in the prevention of pain on propofol injection: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:995–1002.
- Ueki R, Tanimoto M, Tataru T, et al. Emulsion of flurbiprofen axetil reduces propofol injection pain due to a decrease in free propofol concentration. *J Anesth*. 2007;21:325–9.
- Kobal G, Hummel C, Nuernberg B, et al. Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters. *Agents Actions*. 1990;29:342–59.
- Lotsch J, Mohammadian P, Hummel T, et al. Effects of azapropazone on pain-related brain activity in human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:545–52.
- Horne JA. Aspirin and nonfebrile waking oral temperature in healthy men and women: links with SWS changes? *Sleep*. 1989;12:516–21.
- Wallenstein MC. Differential effects of prostaglandin synthetase inhibitors on EEG in rat. *Eur J Pharmacol*. 1985;111:201–9.
- Geng W, Hong W, Wang J, et al. Flurbiprofen axetil enhances analgesic effects of sufentanil and attenuates postoperative emergence agitation and systemic proinflammation in patients undergoing tangential excision surgery. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:601083.
- Yang YG, Hu LH, Chen H, et al. Target-controlled infusion of remifentanyl with or without flurbiprofen axetil in sedation for extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones: a prospective, open-label, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:161.
- Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95:1151–9.
- Glass PS, Bloom M, Kears L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:836–47.
- Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev*. 1991;15:47–50.
- Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, et al. Low and moderate remifentanyl infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesth Analg*. 2007;104:325–31.
- Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Res*. 2018;7:123.
- Jang IJ, Davies AJ, Akimoto N, et al. Acute inflammation reveals GABAA receptor-mediated nociception in mouse dorsal root ganglion neurons via PGE2 receptor 4 signaling. *Physiol Rep*. 2017;5–8.
- Ton HT, Phan TX, Abramyan AM, et al. Identification of a putative binding site critical for general anesthetic activation of TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:3762–7.
- Woll KA, Skinner KA, Gianti E, et al. Sites contributing to TRPA1 activation by the anesthetic propofol identified by photoaffinity labeling. *Biophys J*. 2017;113:2168–72.
- Hu H, Tian J, Zhu Y, et al. Activation of TRPA1 channels by fenamate nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pflugers Arch*. 2010;459:579–92.
- Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;18.
- Ogata K, Takamura N, Tokunaga J, et al. Dosage plan of a flurbiprofen injection product using inhibition of protein binding by lipid emulsion in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60:15–20.
- Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47:35–42.
- Sweeney KR, Chapron DJ, Antal EJ, et al. Differential effects of flurbiprofen and aspirin on acetazolamide disposition in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27:866–9.
- Chi X, Pan J, Cai J, et al. Pharmacokinetic analysis of propofol target-controlled infusion models in chinese patients with hepatic insufficiency. *Med Sci Monit*. 2018;24:6925–33.

29. Li YH, Xu JH, Yang JJ, et al. Predictive performance of 'Diprifusor' TCI system in patients during upper abdominal surgery under propofol/fentanyl anesthesia. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6:43-8.
30. Aggarwal S, Goyal VK, Chaturvedi SK, et al. A comparative study between propofol and etomidate in patients under general anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016;66:237-41.





## ESTUDOS CLÍNICOS

# Efeito da pré-administração de flurbiprofeno axetil na CE50 do propofol durante anestesia em pacientes não estimulados: estudo clínico randomizado



Jing Ma, Mian Peng, Fei Wang, Lei Chen, Zong-Ze Zhang e Yan-Lin Wang \*

Zhongnan Hospital of Wuhan University, Department of Anesthesiology, Wuhan, China

Recebido em 2 de novembro de 2018; aceito em 8 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 22 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Flurbiprofeno axetil;  
AINE;  
Concentração efetiva  
mediana;  
Propofol

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A administração pré-operatória de Flurbiprofeno Axetil (FA) é amplamente usada para a modulação da analgesia. No entanto, a relação entre FA e fármacos sedativos permanece obscura. Neste estudo, nosso objetivo foi investigar os efeitos de diferentes doses de FA na Concentração Efetiva mediana (CE50) do propofol.

**Métodos:** Noventa e seis pacientes (ASA I ou II, com idades de 18–65 anos) foram alocados aleatoriamente em quatro grupos na proporção de 1:1:1:1. Dez minutos antes da indução, o Grupo A (grupo controle) recebeu 10 mL de Intralipid, enquanto os grupos B, C e D receberam FA na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; 0,75 mg.kg<sup>-1</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente. A profundidade da anestesia foi medida pelo Índice Bispectral (BIS). O método *up-and-down* foi usado para calcular a CE50 do propofol. Durante o período de equilíbrio, se o valor do BIS fosse  $\leq 50$  ou BIS  $> 50$ , o próximo paciente tinha a infusão de propofol ajustada para uma concentração alvo-controlada 0,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  inferior ou superior, respectivamente. Os dados hemodinâmicos foram registrados no início do estudo, 10 minutos após a administração de FA, após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação.

**Resultados:** A CE50 do propofol foi menor no Grupo C (2,32  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , Intervalo de Confiança de 95% [95% IC] 1,85–2,75) e D (2,39  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% IC 1,91–2,67) do que no Grupo A (2,96  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ; 95% IC 2,55–3,33) ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,048$ , respectivamente). Não houve diferenças significantes na CE50 entre o Grupo B (2,53  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% IC 2,33–2,71) e o Grupo A ( $p > 0,05$ ). Não houve diferenças significantes na Frequência Cardíaca (FC) entre os grupos A, B e C. A FC foi significativamente menor no grupo D do que no grupo A após a intubação ( $66 \pm 6$  vs.  $80 \pm 10$  bpm,  $p < 0,01$ ) e 15 minutos após a intubação ( $61 \pm 4$  vs.  $70 \pm 8$  bpm,  $p < 0,01$ ). Não houve diferenças significantes entre os quatro grupos na Pressão Arterial Média (PAM) em qualquer momento. A PAM dos quatro grupos foi significativamente menor após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação do que na linha de base ( $p < 0,05$ ).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [wyl181101@sina.com](mailto:wyl181101@sina.com) (Y. Wang).

**KEYWORDS**

Flurbiprofen axetil;  
NSAIDs;  
Median effective  
concentration;  
Propofol

**Conclusão:** FA em altas doses ( $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$  ou  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) reduz a CE50 do propofol, e  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de FA reduz a FC durante níveis adequados de anestesia em pacientes não estimulados. Embora esse resultado deva ser investigado na presença de estimulação cirúrgica, sugerimos que a pré-administração de FA pode reduzir a necessidade de propofol durante anestesia cuja profundidade seja monitorada pelo BIS.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

### Effect of pre-administered flurbiprofen axetil on the EC50 of propofol during anesthesia in unstimulated patients: a randomized clinical trial

**Abstract**

**Background and objectives:** Preoperative use of flurbiprofen axetil (FA) is extensively adopted to modulate the effects of analgesia. However, the relationship between FA and sedation agents remains unclear. In this study, we aimed to investigate the effects of different doses of FA on the median Effective Concentration (EC50) of propofol.

**Methods:** Ninety-six patients (ASA I or II, aged 18–65 years) were randomly assigned into one of four groups in a 1:1:1:1 ratio. Group A (control group) received 10 mL of Intralipid, and groups B, C and D received  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ,  $0.75 \text{ mg.kg}^{-1}$  and  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  of FA, respectively, 10 minutes before induction. The depth of anesthesia was measured by the Bispectral Index (BIS). The “up-and-down” method was used to calculate the EC50 of propofol. During the equilibration period, if  $\text{BIS} \leq 50$  (or  $\text{BIS} > 50$ ), the next patient would receive a  $0.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ -lower (or-higher) propofol Target-Controlled Infusion (TCI) concentration. The hemodynamic data were recorded at baseline, 10 minutes after FA administration, after induction, after intubation, and 15 minutes after intubation.

**Results:** The EC50 of propofol was lower in Group C ( $2.32 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% Confidence Interval [95% CI] 1.85–2.75) and D ( $2.39 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 1.91–2.67) than in Group A ( $2.96 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 2.55–3.33) ( $p = 0.023$ ,  $p = 0.048$ , respectively). There were no significant differences in the EC50 between Group B ( $2.53 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 2.33–2.71) and Group A ( $p > 0.05$ ). There were no significant differences in Heart Rate (HR) among groups A, B and C. The HR was significantly lower in Group D than in Group A after intubation ( $66 \pm 6$  vs.  $80 \pm 10$  bpm,  $p < 0.01$ ) and 15 minutes after intubation ( $61 \pm 4$  vs.  $70 \pm 8$  bpm,  $p < 0.01$ ). There were no significant differences among the four groups in Mean Arterial Pressure (MAP) at any time point. The MAP of the four groups was significantly lower after induction, after intubation, and 15 minutes after intubation than at baseline ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** High-dose FA ( $0.75 \text{ mg.kg}^{-1}$  or  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) reduces the EC50 of propofol, and  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  FA reduces the HR for adequate anesthesia in unstimulated patients. Although this result should be investigated in cases of surgical stimulation, we suggest that FA pre-administration may reduce the propofol requirement when the depth of anesthesia is measured by BIS.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

O Flurbiprofeno Axetil (FA) é droga parenteral, inibidora não seletiva da Ciclo-oxigenase (COX), pertencente à classe dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE).<sup>1</sup> FA no pré-operatório foi amplamente utilizado para obtenção de escores significativamente mais baixos de dor pós-operatória<sup>2-4</sup> e recuperação mais precoce da motilidade intestinal.<sup>5,6</sup> Além disso, alguns anestesistas administram FA antes da indução devido à sua propriedade de prevenir a dor induzida pela injeção de propofol.<sup>7,8</sup>

Vários estudos em humanos sugeriram que AINEs podem diminuir as amplitudes dos potenciais relacionados à dor e à consciência<sup>9-11</sup> e regular a atividade Eletroencefalográfica (EEG) em ratos.<sup>12</sup> Recentemente, foi descoberto que o FA atenua a agitação pós-operatória associada ao

despertar da anestesia por meio da redução da síntese de Prostaglandina (PG) neuronal.<sup>13</sup> Além disso, foi relatado que o FA potencializa os efeitos hipnóticos do remifentanil em pacientes com cálculos pancreáticos submetidos a litotripsia extracorpórea por ondas de choque.<sup>14</sup> Quando analisados em conjunto, esses resultados sugerem que, durante a anestesia geral, o FA possa alterar o nível de sedação, atuando na farmacodinâmica dos anestésicos gerais.

O propofol é um fármaco com efeito sedativo e hipnótico amplamente utilizado em anestesia geral. Poucos estudos exploraram a influência do FA na Concentração Efetiva mediana (CE50) do propofol. Neste estudo, procuramos determinar os efeitos da administração intravenosa pré-operatória de FA na CE50 do propofol em pacientes não estimulados.

## Métodos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do *Zhongnan Hospital da Wuhan University*. Realizamos o estudo prospectivo duplo-cego após obtenção por escrito do consentimento informado.

## Pacientes

Foram incluídos no estudo 96 pacientes com estado físico I ou II da ASA (American Society of Anesthesiologists), idade variando entre 18 e 65 anos, agendados para cirurgia eletiva. Os critérios de exclusão incluíam (1) O uso de AINEs ou sedativos hipnóticos nas últimas 24 horas; (2) História de alergia a qualquer AINE; (3) Úlcera péptica; (4) Doença cardíaca, respiratória, hepática ou renal clinicamente importante; (5) Distúrbios do sistema nervoso central ou psiquiátricos; (6) Alterações da coagulação (7) Dificuldade conhecida de intubação; (8) Obesidade (índice de massa corporal > 30 kg.m<sup>-2</sup>) ou (9) Hipovolemia.

## Randomização e processo cego

Antes da alocação dos pacientes, uma lista de randomização foi gerada com auxílio de computador usando blocos permutados de doze, e 96 pacientes foram distribuídos de forma consecutiva para um dos quatro grupos com base em um número atribuído: Grupo A (grupo controle), Grupo B (grupo FA administrado na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), Grupo C (grupo FA administrado na dose de 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>) e Grupo D (grupo FA administrado na dose de 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>). Os pacientes foram alocados na proporção de 1:1:1:1. A lista de randomização foi conservada pelo terceiro autor (F.W.), que não estava envolvido no tratamento do paciente ou na análise estatística.

Antes da administração, a seringa de 10 mL empregada na intervenção era preparada contendo emulsão lipídica ou a dosagem apropriada de FA pelo quinto autor (Z.Z.Z.), que desconhecia a alocação e a análise estatística. A seringa era então encaminhada para a sala de cirurgia. Se o volume de FA a ser administrado fosse menor do que 10 mL, era adicionada solução salina isotônica a 0,9% para completar o volume total de 10 mL e para que as seringas apresentassem aparência idêntica.

Os pacientes, a equipe que administrava a intervenção ao paciente (J.M. e M.P.), o responsável pela análise estatística (L.C.) e os enfermeiros na sala de cirurgia eram cegos para a lista de randomização e a sequência de atribuição das intervenções.

## Monitorização e anestesia

Nenhum sedativo hipnótico foi usado nas 24 horas anteriores ao procedimento. Após a chegada do paciente à sala de cirurgia, uma cânula venosa de calibre 18 foi inserida e, em seguida, foram administrados 500 mL de solução de Ringer acetato. Eletrocardiograma, Frequência Cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso foram monitorizados empregando-se o monitor Philips Intellivue MP40. A profundidade da anestesia foi medida pelo Índice

Bispectral (BIS) (Modelo A-2000, Aspect Medical Systems, Natick, MA, EUA).<sup>15,16</sup>

Os pacientes do Grupo A (grupo controle) receberam 10 mL de emulsão lipídica (Intralipid, Terumo, Tóquio, Japão) como placebo 10 minutos antes da indução. Os pacientes dos grupos B, C e D receberam FA (Tide Pharmaceutical Co Limited, Pequim, China) nas doses de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; 0,75 mg.kg<sup>-1</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente. Intralipid e FA foram injetados por via intravenosa durante 1 minuto.

A infusão alvo-controlada de propofol (TCI) foi injetada usando seringa previamente preparada (Diprivan 1%, Astra Zeneca, Reino Unido) empregando bomba Diprifusor TCI (Graseby 3500, Graseby Medical Limited, Herts, Reino Unido). Remifentanil foi administrado por meio de uma bomba de infusão Graseby 3400. A concentração inicial de propofol foi ajustada para 3,2 µg.mL<sup>-1</sup> e, em seguida, 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> foi definido como o valor de concentração a ser aumentado ou reduzido para o próximo paciente.

Após 10 minutos de administração de Intralipid ou FA, a anestesia foi induzida com o objetivo de atingir o valor de BIS entre 40 e 50 por meio da infusão TCI intravenosa de propofol associada a injeção intravenosa de remifentanil na dose de 1 µg.kg<sup>-1</sup>. A intubação foi realizada após relaxamento muscular obtido com administração de vecurônio na dose de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>. Após a intubação, a velocidade de infusão do propofol foi imediatamente regulada obedecendo à concentração-alvo para cada paciente e então mantida por 15 minutos (período de equilíbrio) para eliminar o efeito do remifentanil e permitir a diminuição da concentração no local de efeito e a estabilização do nível da concentração-alvo.<sup>18</sup> A ventilação foi ajustada para manter a Concentração Expirada final de Dióxido de Carbono (E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub>) entre 30 e 35 mmHg. Durante o período de equilíbrio, os pacientes não foram estimulados e nenhum preparo cirúrgico foi permitido.

O valor do BIS foi acompanhado em todos os momentos. Nos quatro grupos do estudo, o método *up-and-down*<sup>17</sup> foi usado para calcular a CE50 do propofol. Durante o período de equilíbrio, se o BIS fosse menor ou igual a 50, o próximo paciente recebia uma concentração-alvo de propofol 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> menor. Em contraste, se o BIS fosse maior do que 50, o próximo paciente recebia uma concentração-alvo de propofol 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> maior. No entanto, se o BIS fosse menor do que 40 ou maior do que 60, a concentração de propofol era imediatamente diminuída ou aumentada para evitar o excesso de sedação ou despertar durante a anestesia. Pacientes com BIS < 40 ou > 60 foram considerados perda de acompanhamento, e o próximo paciente recebia uma concentração de propofol TCI 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> menor (se BIS < 40) ou 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> maior (se BIS > 60), respectivamente.

Os dados hemodinâmicos foram registrados no início do estudo, 10 minutos após a administração de FA, após a indução da anestesia, após a intubação e 15 minutos após a intubação.

## Análise estatística

A determinação da CE50 do propofol foi realizada de acordo com a equação,  $\log CE50 = (\sum Xi + dA) / N$ , em que Xi denota o log dos níveis de dose acumulados para o tamanho nominal N da amostra dos ensaios, d denota o log de intervalo de

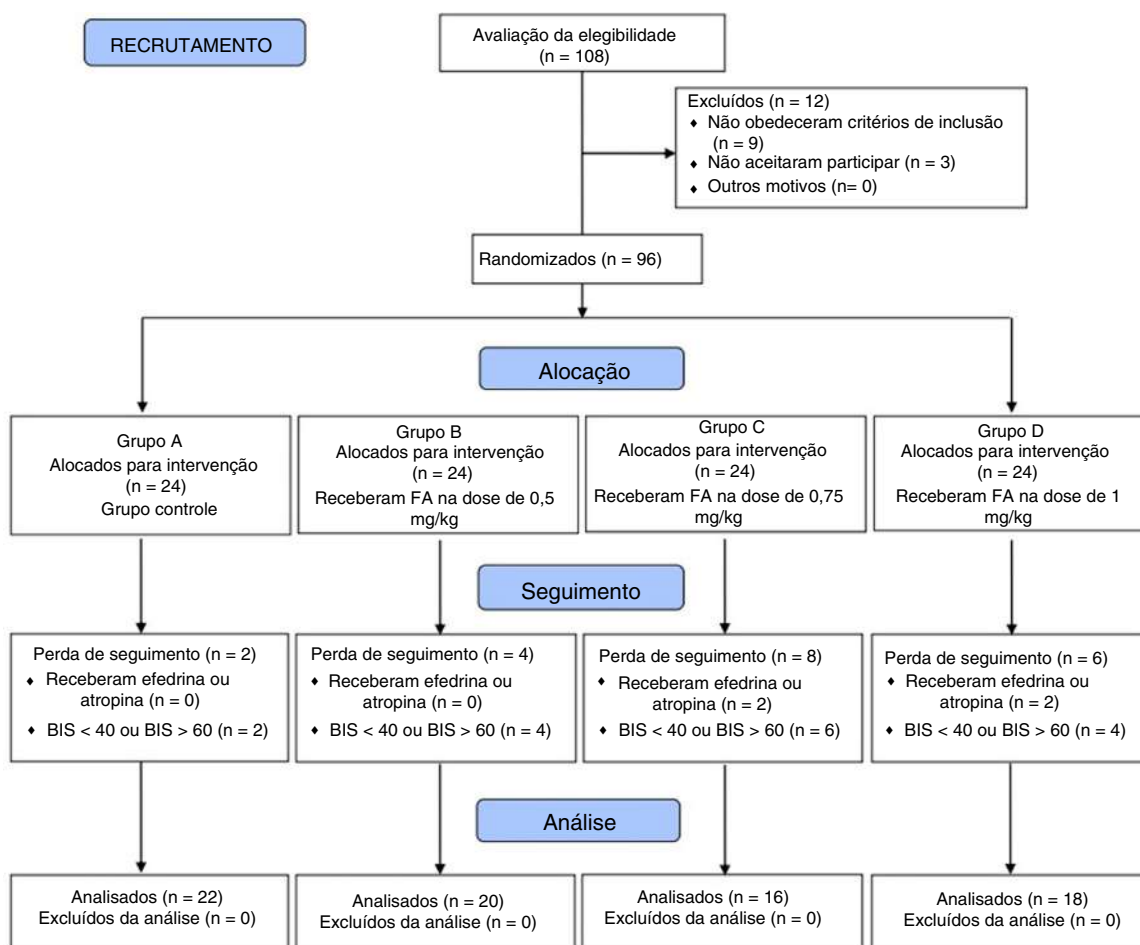


Figura 1 Processo de recrutamento – Diagrama de fluxo Consort.

dose (0,1) e A é um valor tabulado numérico que depende da diferença entre o número de ensaios bem e mal sucedidos. O tamanho nominal da amostra é o número de pacientes, começando com o primeiro par de pacientes com respostas diferentes. Uma sequência de ( $> 50$ ;  $< 50$ ;  $> 50$ ) tem um tamanho nominal de amostra de dois.<sup>17</sup> Para determinar o Erro Padrão (EP) da CE50 estimada em cada grupo, a CE50 foi determinada em subgrupos de pacientes estudados consecutivamente, com cada subgrupo contendo um tamanho nominal de amostra de dois. Para cada pequena série, a CE50 foi calculada a partir da equação,  $\log CE50 = Xf + dk$  em que Xf é o nível de concentração plasmática final, d é o log do intervalo de dose (0,1) e k é um valor tabulado.<sup>17</sup>

O quarto autor (C.L.), que desconhecia a distribuição dos pacientes nos grupos, realizou as análises estatísticas. Os dados foram analisados com SPSS (Versão 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Os resultados de CE50 foram expressos como média e Intervalo de Confiança de 95% (95% IC). Os dados demográficos e hemodinâmicos foram expressos como média  $\pm$  Desvio Padrão (DP). As diferenças intergrupos na CE50 foram comparadas por análise de variância unidirecional (ANOVA). As variáveis demográficas foram comparadas entre os grupos usando ANOVA e o teste  $\chi^2$ . Os dados hemodinâmicos foram analisados por ANOVA de medidas repetidas para diferenças entre os grupos e testes-t não pareados para diferenças dentro de cada grupo.

## Resultados

Noventa e seis pacientes aceitaram participar do estudo e foram randomizados. Desses pacientes, 16 (2 no Grupo A, 4 no Grupo B, 6 no Grupo C e 4 no Grupo D) foram perdidos durante o acompanhamento devido a BIS  $< 40$  ou  $> 60$ , e quatro pacientes (2 no Grupo C e 2 no Grupo D) apresentaram período de hipotensão (pressão arterial sistólica  $< 90$  mm Hg) ou bradicardia (frequência cardíaca  $< 50$  bpm) e receberam efedrina ou atropina, o que determinou a interrupção do estudo nesses pacientes (fig. 1). Os quatro grupos não mostraram diferenças significantes quanto aos dados demográficos de linha de base ou às características clínicas dos pacientes (tabela 1).

A figura 2 mostra as sequências das concentrações-alvo individuais de propofol observadas no Grupo A e no Grupo B. A figura 2 ilustra como a concentração-alvo de cada paciente foi selecionada com base no método "up-and-down". A concentração-alvo inicial de propofol foi definida em  $3,2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , e quando a resposta positiva era observada no paciente precedente (BIS  $\leq 50$ ), a concentração-alvo de propofol no paciente seguinte era diminuída em  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e vice-versa. Para cada grupo, a CE50 foi calculada usando estimadores de regressão isotônica, ajustados para o algoritmo dos blocos violadores adjacentes, PAVA (do inglês, Pool-Adjacent-Violators Algorithm). A CE50 do propofol foi

**Tabela 1** Parâmetros clínicos e demográficos dos pacientes na linha de base

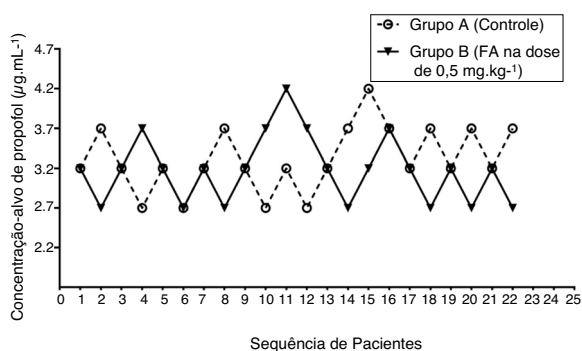
Parâmetros	Grupo A (n = 22)	Grupo B (n = 20)	Grupo C (n = 16)	Grupo D (n = 18)	p
Idade (anos)	44,7 ± 10,7	41,1 ± 12,9	38,9 ± 11,7	40,7 ± 11,1	NS
Gênero (M/F)	12/10	10/10	7/9	10/8	NS
Altura (cm)	166,7 ± 5,5	164,5 ± 6,3	165,3 ± 5,5	166,0 ± 5,3	NS
Peso (kg)	61,5 ± 12,5	61,1 ± 9,8	61,5 ± 9,1	58,2 ± 11,6	NS
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	22,3 ± 3,3	23,1 ± 3,7	22,8 ± 4,1	22,0 ± 3,9	NS
ASA (I/II)	19/3	17/3	12/4	16/2	NS
Tentativas de intubação	1 (100%) 2 (0%) 3 (0%)	1 (100%) 2 (0%) 3 (0%)	1 (95%) 2 (5%) 3 (0%)	1 (100%) 2 (0%) 3 (0%)	NS
BIS (linha de base)	95,8 ± 2,0	97,2 ± 1,8	96,8 ± 1,4	97,2 ± 1,4	NS
FC (bpm)	74 ± 10	78 ± 10	78 ± 9	75 ± 11	NS
PAM (mmHg)	88 ± 9	94 ± 15	87 ± 13	89 ± 14	NS

Valores são expressos como média ± DP.

Grupo A, Grupo Controle; Grupo B, dose de FA = 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo C, dose de FA = 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo D, dose de FA = 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>.

NS, não significativo; IMC, índice de massa corporal; BIS, Índice Bispectral; FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média.

Comparação das variáveis entre grupos usando análise de variância univariada e teste  $\chi^2$ .

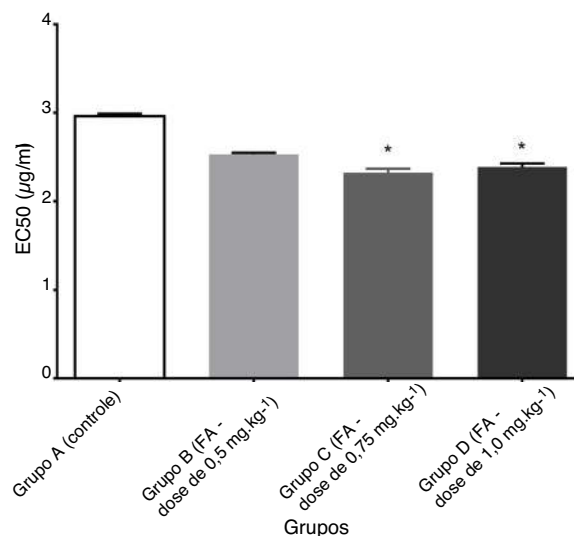


**Figura 2** Concentração-alvo de propofol individual com base na sequência para cima e para baixo. A concentração inicial foi definida em 3,2 µg.mL<sup>-1</sup> e 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> foi estabelecido como o valor do incremento ou redução na concentração-alvo de propofol no paciente seguinte de acordo com o Índice Bispectral (BIS) do paciente precedente.

menor nos grupos C (2,32 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 1,85–2,75) e D (2,39 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 1,91–2,67) do que no grupo A (2,96 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 2,55–3,33) ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,048$ , respectivamente). Não houve diferenças significantes entre o grupo B (2,53 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 2,33–2,71) e o Grupo A (fig. 3).

Os valores da Frequência Cardíaca (FC) observada nos grupos A, B e C foram semelhantes em todos os momentos. A FC foi significativamente menor no Grupo D após a intubação e 15 minutos após a intubação do que no início do estudo ( $p < 0,01$ ). Não houve diferenças significantes na FC entre os quatro grupos no início do estudo, 10 minutos após o FA e após a indução. A FC foi significativamente menor no Grupo D do que no Grupo A após a intubação (66 ± 6 bpm vs. 80 ± 10 bpm,  $p < 0,01$ ) e 15 minutos após a intubação (61 ± 4 bpm vs. 70 ± 8 bpm,  $p < 0,001$ ) (tabela 2, fig. 4).

Não houve diferenças significantes na Pressão Arterial Média (PAM) entre os quatro grupos em qualquer momento. Aos 10 minutos após FA, as PAMs dos quatro grupos foram semelhantes às medidas obtidas no início do estudo. Em cada grupo, a PAM após a indução foi significativamente menor em



**Figura 3** Concentração Efetiva Média (EC50) de propofol necessária para obter Índice Bispectral (BIS) = 50. \* $p < 0,05$ , em comparação com o Grupo A.

comparação com a linha de base ( $p < 0,05$ ), e foi a mesma após a intubação ou 15 minutos após a intubação ( $p < 0,05$ ) (tabela 2, fig. 5).

## Discussão

Este estudo mostrou que, embora a pré-administração de FA nas doses de 0,75 mg.kg<sup>-1</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup> tenha modificado a CE50 do propofol necessária para reduzir os valores do BIS para 50, o uso de FA na dose 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> não mostrou tal efeito. Poucos estudos examinaram a influência do FA na CE50 ou no nível de sedação do propofol. FA pode alterar o nível de sedação ao reduzir a síntese de fatores inflamatórios neuronais, incluindo Prostaglandina (PG). Na verdade, a influência dos inibidores da COX no nível de sedação foi descrita anteriormente. Estudo em ratos mostrou que os

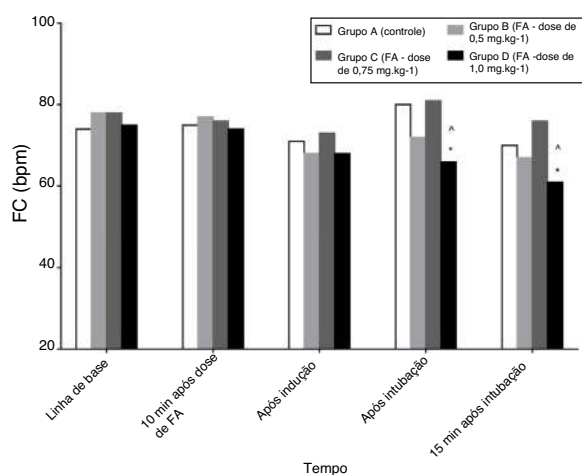
**Tabela 2** Pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca nos quatro grupos

Item	Grupo A(n=22)	Grupo B(n=20)	Grupo C(n=16)	Grupo D(n=18)
<i>Linha de base</i>				
PAM (mmHg)	88 ± 9	94 ± 15	87 ± 13	89 ± 14
FC (bpm)	74 ± 10	78 ± 10	78 ± 9	75 ± 11
<i>10 min após FA</i>				
PAM (mmHg)	89 ± 10	90 ± 31	85 ± 13	88 ± 13
FC (bpm)	75 ± 10	77 ± 13	76 ± 11	74 ± 10
<i>Após indução</i>				
PAM (mmHg)	70 ± 7 <sup>a</sup>	70 ± 13 <sup>a</sup>	69 ± 8 <sup>a</sup>	72 ± 11 <sup>a</sup>
FC (bpm)	71 ± 9	68 ± 9	73 ± 8	68 ± 6
<i>Após intubação</i>				
PAM (mmHg)	74 ± 13 <sup>a</sup>	72 ± 12 <sup>a</sup>	77 ± 13 <sup>a</sup>	72 ± 12 <sup>a</sup>
FC (bpm)	80 ± 10	72 ± 12	81 ± 9	66 ± 6 <sup>a</sup>
<i>15 min após intubação</i>				
PAM (mmHg)	76 ± 10 <sup>a</sup>	73 ± 10 <sup>a</sup>	71 ± 10 <sup>a</sup>	68 ± 5 <sup>a</sup>
FC (bpm)	70 ± 8	67 ± 7	76 ± 8	61 ± 4 <sup>a</sup>

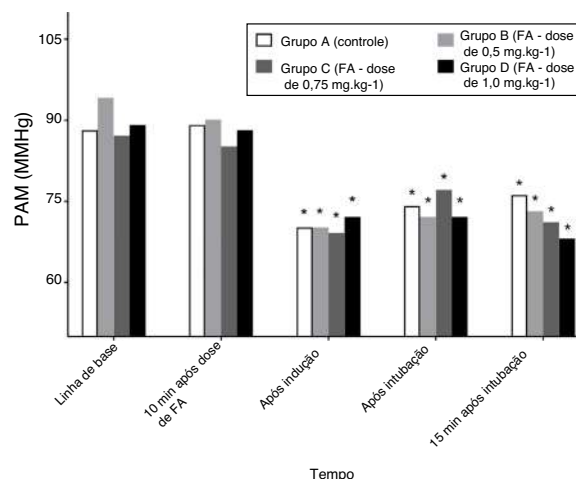
Valores expressos com média ± DP.

Grupo A, Grupo Controle; Grupo B, dose de FA de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo C, dose de FA de 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo D, dose de FA de 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>.  
<sup>a</sup>  $p < 0,05$  comparado com o valor de linha de base em cada grupo.

As diferenças entre os grupos foram analisadas usando a análise de variância univariada para medidas repetidas e as diferenças dentro de cada grupo foram analisadas empregando-se o teste  $t$  não pareado.



**Figura 4** Frequência Cardíaca (FC) basal, 10 minutos após a administração de FA, após a indução da anestesia, após a intubação e 15 minutos após a intubação nos quatro grupos.\* $p < 0,01$ , comparado ao Grupo A; <sup>^</sup> $p < 0,01$ , em comparação com a linha de base.



**Figura 5** Pressão Arterial Média (PAM) basal, 10 minutos após a administração de FA, após a indução da anestesia, após a intubação e 15 minutos após a intubação nos quatro grupos.\* $p < 0,01$ , comparado à linha de base em cada grupo.

inibidores da COX modulam a atividade elétrica encefálica.<sup>12</sup> Outro estudo<sup>10</sup> relatou que a azapropazona (fármaco da classe dos AINEs) reduziu as bandas de frequência  $\alpha$ ,  $\delta$  e  $\theta$  durante registro espontâneo do EEG. Outro estudo revelou que o FA atenuou a agitação do despertar pós-operatório, reduzindo a síntese neuronal de PG.<sup>13</sup>

O FA pode ter efeito nos receptores hipnóticos sedativos, que são alvos potenciais do propofol. O Receptor do Ácido Gama-Aminobutírico tipo A (RGABA<sub>A</sub>) foi extensivamente estudado como alvo molecular do propofol.<sup>19</sup> Foi demonstrado que o comportamento de dor mediado pelo RGABA<sub>A</sub> após o tratamento agudo com formalina foi eliminado pela indometacina, fármaco inibidor da ciclo-oxigenase.<sup>20</sup>

Sugerimos que o FA ao atuar no GABA<sub>A</sub> possa modificar o nível de sedação produzido pelo propofol. Além disso, sabe-se que o receptor de potencial Transitório Vaniloide subtipo 1 (TRPV1) é modulado pelo propofol de maneira bifásica: ele é ativado em concentrações clinicamente relevantes baixas e inibido em concentrações mais altas,<sup>21,22</sup> indicando que os efeitos da dor durante injeção e a potência do anestésico dependem da distribuição do receptor TRPA1 no Sistema Nervoso Central (SNC) e da concentração de propofol. Os AINEs são uma nova classe de agonistas diretos potentes e reversíveis do TRPA1<sup>23</sup> e, portanto, é razoável propor que o FA possa influenciar os efeitos hipnóticos do propofol ao agir no TRPA1. No entanto, ambas as hipóteses necessitam de estudos adicionais para serem validadas.

O FA pode aumentar os efeitos do propofol, alterando a concentração de propofol livre. A fração de propofol livre após a administração intravenosa é de apenas 1,2–1,7%.<sup>24</sup> O FA, ao ligar-se competitivamente à albumina, pode aumentar a concentração de propofol livre e aumentar o efeito sedativo do propofol.<sup>25</sup> Além disso, embora até 50% do propofol ligue-se a hemácias,<sup>26</sup> o FA não tem efeito sobre a área sob a curva concentração-tempo para acetazolamida (um tipo de diurético) em hemácias,<sup>27</sup> e o efeito do FA na ligação de agentes lipossolúveis (como o propofol) a hemácias necessita de investigação adicional. A maior concentração de propofol livre ocasiona sedação mais profunda e efeitos colaterais mais nítidos (como diminuição da FC).

Neste estudo, observamos também que, após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação, a PAM apresentou valores significativamente menores do que os valores da linha de base em todos os grupos. A FC foi significativamente menor nos pacientes do Grupo D do que no Grupo A após a intubação e 15 minutos após a intubação. As reduções da PAM são relacionadas aos efeitos colaterais cardiovasculares do propofol.<sup>30</sup> A FC diminuiu significativamente durante o período de equilíbrio do propofol no grupo D, mas não nos grupos A, B e C. Assumimos que: (1) A incidência geral de bradicardia causada pelo propofol foi menor do que de hipotensão (4,8% vs. 15,7%) e que bradicardia e hipotensão em geral não estão associadas.<sup>31</sup> Amostras maiores são necessárias para confirmar as variações da FC. (2) O FA pode alterar a concentração de propofol livre aumentando seus efeitos,<sup>24,25</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup> de FA pode resultar em concentração livre de propofol maior do que 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> ou 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>, o que ocasiona redução da FC.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, avaliamos apenas indivíduos sem a presença de estimulação cirúrgica, e esse fator, a estimulação cirúrgica, ainda precisa ser estudado. Em segundo lugar, a precisão do modelo de Marsh é controversa entre os indivíduos de etnia chinesa. Foi demonstrado que o uso do sistema TCI com os parâmetros farmacocinéticos de propofol do modelo de Marsh pode levar a superestimação inicial e uma subestimação da medida da concentração plasmática de propofol em indivíduos chineses.<sup>28</sup> Por outro lado, outro estudo relatou que o controle adequado da profundidade da anestesia em todos os pacientes que foram submetidos a cirurgia do abdômen superior e o desempenho preditivo do sistema de infusão alvo-controlado "Diprifusor" foram considerados aceitáveis para fins clínicos nos pacientes de etnia chinesa.<sup>29</sup> Por último, o FA apresenta alguns efeitos adversos potenciais, como lesão renal ou hepática, sangramento gastrointestinal e trombocitopenia. Efeitos adversos induzidos por altas doses de FA ainda precisam ser estudados no futuro.

## Conclusão

Em resumo, o FA em altas doses reduziu a FC e a CE50 do propofol em pacientes anestesiados adequadamente e não submetidos a estímulos. Sugerimos que a administração de FA antes da indução pode reduzir a necessidade de propofol quando a profundidade da anestesia é medida pelo BIS, embora os pacientes sob estímulo cirúrgico ainda precisem ser estudados.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter relações financeiras ou pessoais com outros indivíduos ou organizações que possam influenciar de forma inadequada o presente trabalho.

## Referências

1. Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E<sub>2</sub>, leukotriene B<sub>4</sub>, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain*. 1997;73:339–45.
2. Wang K, Luo J, Zheng L, et al. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2017;31:852–60.
3. Xiang X, Yuan X, Lian Y, et al. Effect of oxycodone hydrochloride combined with flurbiprofen axetil for intravenous patient-controlled analgesia in lower abdominal patients: A randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9911.
4. Wang J, Li H, Ma H, et al. Effect of preemptive flurbiprofen axetil and tramadol on transurethral resection of the prostate under spinal anesthesia. *Pain Res Treat*. 2016;2016:3942040.
5. Wallstrom A, Frisman GH. Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2014;23:24–44.
6. Xu Y, Tan Z, Chen J, et al. Intravenous flurbiprofen axetil accelerates restoration of bowel function after colorectal surgery. *Can J Anaesth*. 2008;55:414–22.
7. Zhang L, Zhu J, Xu L, et al. Efficacy and safety of flurbiprofen axetil in the prevention of pain on propofol injection: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:995–1002.
8. Ueki R, Tanimoto M, Tataru T, et al. Emulsion of flurbiprofen axetil reduces propofol injection pain due to a decrease in free propofol concentration. *J Anesth*. 2007;21:325–9.
9. Kobal G, Hummel C, Nuernberg B, et al. Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters. *Agents Actions*. 1990;29:342–59.
10. Lotsch J, Mohammadian P, Hummel T, et al. Effects of azapropazone on pain-related brain activity in human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:545–52.
11. Horne JA. Aspirin and nonfebrile waking oral temperature in healthy men and women: links with SWS changes? *Sleep*. 1989;12:516–21.
12. Wallenstein MC. Differential effects of prostaglandin synthetase inhibitors on EEG in rat. *Eur J Pharmacol*. 1985;111:201–9.
13. Geng W, Hong W, Wang J, et al. Flurbiprofen Axetil Enhances Analgesic Effects of Sufentanil and Attenuates Postoperative Emergence Agitation and Systemic Proinflammation in Patients Undergoing Tangential Excisional Surgery. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:601083.
14. Yang YG, Hu LH, Chen H, et al. Target-controlled infusion of remifentanyl with or without flurbiprofen axetil in sedation for extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones: a prospective, open-label, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:161.
15. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95:1151–9.
16. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:836–47.

17. Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991;15:47–50.
18. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, et al. Low and moderate remifentanyl infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesth Analg.* 2007;104:325–31.
19. Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Res.* 2018;7:123.
20. Jang IJ, Davies AJ, Akimoto N, et al. Acute inflammation reveals GABAA receptor-mediated nociception in mouse dorsal root ganglion neurons via PGE2 receptor 4 signaling. *Physiol Rep.* 2017;5–8.
21. Ton HT, Phan TX, Abramyan AM, et al. Identification of a putative binding site critical for general anesthetic activation of TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:3762–7.
22. Woll KA, Skinner KA, Gianti E, et al. Sites Contributing to TRPA1 Activation by the Anesthetic Propofol Identified by Photoaffinity Labeling. *Biophys J.* 2017;113:2168–72.
23. Hu H, Tian J, Zhu Y, et al. Activation of TRPA1 channels by fenamate nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pflugers Arch.* 2010;459:579–92.
24. Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018 July:18.
25. Ogata K, Takamura N, Tokunaga J, et al. Dosage plan of a flurbiprofen injection product using inhibition of protein binding by lipid emulsion in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60:15–20.
26. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:35–42.
27. Sweeney KR, Chapron DJ, Antal EJ, et al. Differential effects of flurbiprofen and aspirin on acetazolamide disposition in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:866–9.
28. Chi X, Pan J, Cai J, et al. Pharmacokinetic Analysis of Propofol Target-Controlled Infusion Models in Chinese Patients with Hepatic Insufficiency. *Med Sci Monit.* 2018;24:6925–33.
29. Li YH, Xu JH, Yang JJ, et al. Predictive performance of 'Diprifusor' T.C.I. system in patients during upper abdominal surgery under propofol/fentanyl anesthesia. *Zhejiang Univ Sci J.B.* 2005;6:43–8.
30. Aggarwal S, Goyal VK, Chaturvedi SK, et al. A comparative study between propofol and etomidate in patients under general anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66:237–41.





SCIENTIFIC ARTICLE

## Comparison between subarachnoid morphine and femoral nerve block for analgesia after knee ligament reconstruction: a randomized clinical trial<sup>☆</sup>



Joana Zulian Fiorentin <sup>a,b,c,\*</sup>, Alexandre Vieira Martins<sup>a,b</sup>,  
Juan Manuel Vélez Cañola<sup>a,b</sup>, Linda Cecilia Gutierrez<sup>a</sup>, Fábio Perches<sup>a,b</sup>,  
Thiago Mamôru Sakae<sup>d</sup>, Sérgio Bernardo Tenório<sup>c,e</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitário Cajuru, Serviço de Anestesiologia, Curitiba, PR, Brazil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Cajuru, Departamento de Residência Médica, Curitiba, PR, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Curitiba, PR, Brazil

<sup>d</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Florianópolis, SC, Brazil

<sup>e</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Received 12 March 2019; accepted 14 August 2019

Available online 18 September 2020

### KEYWORDS

Acute pain;  
Anterior cruciate  
ligament  
reconstruction;  
Femoral nerve block;  
Spinal anesthesia

### Abstract

**Background and objectives:** There are no consensus of the ideal technique to provide analgesia in knee ligament reconstructions. The aim of this study was to compare the intensity of postoperative pain in these patients under different modalities of analgesia.

**Method:** Randomized and controlled clinical trial of patients undergoing reconstruction of the Anterior Cruciate Ligament (ACL) with flexor tendons between December 2013 and 2014. All patients underwent spinal anesthesia and rescue analgesia with tramadol. The groups C, M, R0,375 and R0,25 was compared with only the previously described technique, subarachnoid morphine (100 µg), or Femoral Nerve Block (BNF) with 25 mL of 0.375% ropivacaine and 0.25%, respectively. Pain intensity at 6, 12 and 24 hours, age, sex, rescue analgesia, adverse reactions and satisfaction were evaluated.

**Results:** Among the 83 eligible patients, a predominance of males (85.7%) was observed, between 28 and 31 years. The group C requested more opioid (27.3%) than the other groups, without significance when compared. There were no significant differences in pain intensity at 6, 12 and 24 hours. There was a higher incidence of urinary retention in the M group (23.8%) than in the R0,375 (0%) and prolonged quadriceps motor block in the R0,375 group (30%) than in the M and C groups (0%), with statistical significance ( $p < 0.05$ ).

<sup>☆</sup> This study was performed at Hospital Universitário Cajuru, Curitiba, Paraná.

\* Corresponding author.

E-mail: [joanafiorentin@yahoo.com.br](mailto:joanafiorentin@yahoo.com.br) (J.Z. Fiorentin).

**PALAVRAS-CHAVE**

Dor aguda;  
Reconstrução do  
ligamento cruzado  
anterior;  
Bloqueio do nervo  
femoral;  
Anestesia espinal

**Conclusion:** There was no difference in the intensity of postoperative pain in patients submitted to ACL reconstruction with flexor tendons under the analgesic modalities evaluated, despite the predominance of urinary retention in the M group and motor block in the R0,375 group.

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

### Comparação entre morfina subaracnoidea e bloqueio do nervo femoral para analgesia após reconstrução ligamentar de joelho: estudo clínico randomizado

**Resumo**

**Justificativa e objetivos:** Não há consenso sobre qual é a técnica ideal para prover analgesia em reconstruções ligamentares de joelho. Objetivou-se comparar a intensidade da dor pós-operatória desses pacientes sob diferentes modalidades de analgesia.

**Método:** Ensaio clínico randomizado e controlado de pacientes submetidos à reconstrução do Ligamento Cruzado Anterior (LCA) com tendões flexores entre Dezembro de 2013 e 2014. Todos os pacientes foram submetidos a raqui-anestesia e analgesia de resgate com tramadol. Comparou-se os grupos C, M, R0,375 e R0,25, aos quais ofereceu-se apenas a técnica anteriormente descrita, morfina subaracnoidea (100 µg) ou Bloqueio de Nervo Femoral (BNF) com 25 mL de ropivacaína 0,375% e 0,25%, respectivamente. Avaliou-se intensidade da dor em 6, 12 e 24 horas, idade, sexo, analgesia de resgate, reações adversas e satisfação.

**Resultados:** Dentre os 83 pacientes elegíveis, observou-se predomínio do sexo masculino (85,7%), entre 28 e 31 anos. O grupo C solicitou mais opioide (27,3%) do que os demais grupos, sem significância quando comparados. Não houve diferenças significativas na intensidade da dor em 6, 12 e 24 horas. Houve maior incidência de retenção urinária no grupo M (23,8%) do que no R0,375(0%) e de bloqueio motor prolongado do quadríceps no grupo R0,375 (30%) do que nos grupos M e C (0%), com significância estatística ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** Não houve diferença na intensidade da dor pós-operatória nos pacientes submetidos à reconstrução de LCA com tendões flexores sob as modalidades analgésicas avaliadas, apesar do predomínio de retenção urinária no grupo M e bloqueio motor no grupo R0,375.

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

**Introduction**

Anterior Cruciate Ligament (ACL) reconstruction involves replacement of the native ligament with autograft and the most common grafts harvested for the procedure are patellar and flexors tendons.<sup>1</sup>

Although there is dispute over the issue, when comparing the patellar tendon to the flexor tendon graft, some authors have reported that using the latter was associated to lower surgical morbidity, which may contribute to lower intensity postoperative pain.<sup>1</sup>

Adding a supplementary analgesia technique is recommended based on the evidence of pain associated with the incision of the suprapatellar and meniscal capsules, the infrapatellar fat pad and the sites of graft insertion and harvesting.<sup>2</sup>

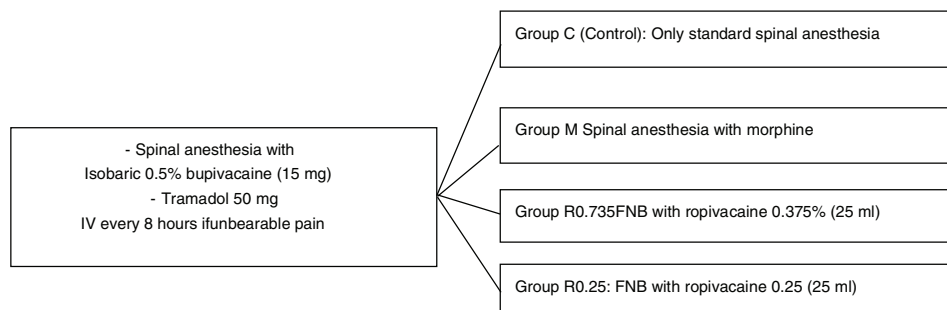
The femoral nerve block at the inguinal region is suggested to provide analgesia to the skin incision, to the graft insertion at the tibia<sup>3</sup> and, due to the possibility of local anesthetic dispersion to the obturator nerve, the femoral nerve block analgesia could be superior to that provided by using intrathecal morphine.<sup>4</sup> Despite easy execution, morphine administration is associated with undesirable side effects.<sup>4,5</sup>

There is disagreement in the literature regarding what postoperative analgesia technique would be ideal for this group of patients. Our study aimed to assess the intensity of postoperative pain in patients submitted to ACL reconstruction with flexor tendons, comparing intravenous opioid analgesia with the administration of intrathecal morphine and Femoral Nerve Block (FNB), using different concentrations of ropivacaine.

**Methods**

A randomized controlled clinical trial was carried out with the main objective of assessing the intensity of postoperative pain in patients submitted to ACL reconstruction with flexor tendon graft, at Hospital Universitário Cajuru in Curitiba/PR, between December 2013 and December 2014. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR (opinion 495,780) and registered on [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov). There are no financial, personal, academic, institutional, political or religious conflicts of interest.

Postoperative pain intensity was assessed 6, 12, and 24 hours postoperatively using the visual numeric scale (VNS), ranging between 0 and 10 and according to inten-



**Figure 1** Interventions according to the study groups.

sity, classified as mild (VNS 1–2), moderate (VNS 3–6) and intense (VNS 8–10). We also assessed patient age and gender, need for postoperative rescue opioids, occurrence of adverse events, occurrence of patient falls, and patient satisfaction with the technique offered.

The study included patients between 18 and 65 years of age and physical status ASA class I and II. We excluded from the analysis patients with neurological deficit of the operated limb, diabetics, coagulopathy, infection at puncture sites and when there were changes in relation to the initially proposed surgical technique.

To calculate the minimum sample size, we used OpenEpi 3.0 software, which requires mean and standard deviation values of the analyzed variable between two separate groups. Guirro et al.<sup>6</sup> studied the intensity of pain in ACL reconstruction surgery and compared patients submitted to spinal anesthesia with FNB associated with spinal anesthesia. They found minimum values of VNS of 2 and maximum of 4, with no statistically significant difference between the groups. Based on their findings we decided to use the variables described –VNS of 2.0 and 4.0 with Standard Deviation of  $SD = 2.0$ . Adopting an alpha error of 0.05 and beta of 0.2 (80% power), we found 16 patients ( $n = 16$ ) as the minimum sample size per group.

To account for the possible loss of participants, we decided to randomize a total of 95 research protocols. The principal investigator was responsible for identifying each protocol sequentially, according to the four study groups. Subsequently, they were folded and placed in envelopes, which were sealed, mixed, and only then randomly numbered from 1 to 95. The envelope seal was only broken after the patient signed the consent form.

All groups were equally submitted to mild sedation with midazolam and fentanyl, spinal anesthesia with 15 mg of isobaric bupivacaine and adjuvant drugs in the perioperative period – ketoprofen 100 mg, dipyron 2 g, dexamethasone 4 mg and ondansetron 4 mg – and in the postoperative period – ketoprofen 100 mg every 12 hours, dipyron 1 g every 6 hours, tramadol 50 mg every 8 hours if pain was refractory to medications, and ondansetron 4 mg in the Presence of Nausea or Vomiting (PONV).

Group C (Control) was offered only the technique described above. Group M had intrathecal 100 mcg morphine added to spinal anesthesia. Groups R0.375 and R0.25 had spinal anesthesia associated to FNB using 25 mL of 0.375% and 0.25% ropivacaine, respectively (Fig. 1).

Patients belonging to groups R0.375 and R0.25 were submitted to FNB before spinal anesthesia to reduce the risk of inadvertent administration of intraneural local anesthetic. With the patient in supine position and after antisepsis, FNB was performed using the perivascular inguinal technique, aiming the femoral nerve 1 to 2 cm lateral to the palpation of the femoral artery pulse. A short bevel needle and peripheral nerve stimulator set with a stimulus intensity between 1 and 1.2 mA was used, aiming for persistent rectus femoris muscle contractions and patellar twitch, after reducing the intensity of the stimulus (0.6 to 0.3 mA), without exerting pressure on the needle, and then proceeding with the administration of local anesthetic.

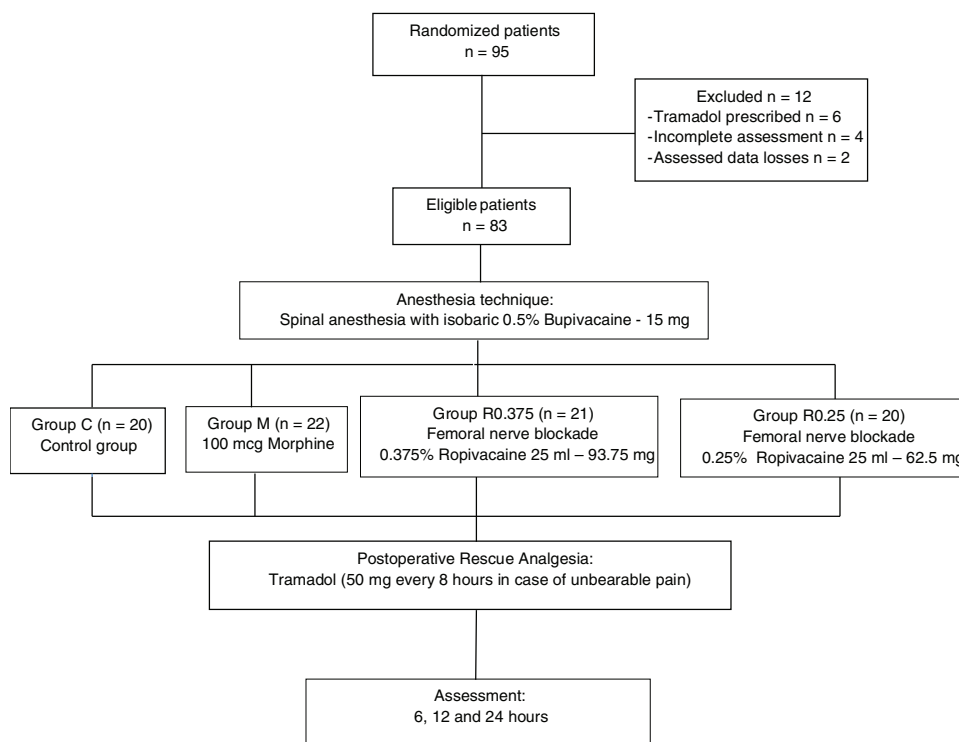
Since 2008, orthopedic knee group surgeons at our hospital have used the technique of anatomical ACL reconstruction with flexor tendon grafts, which reproduces the anatomy of the native ligament, with adequate biomechanical function and rare cases of surgical revision to date. Incisions are made in the proximal third of the tibia, 2 cm medial and inferior to the anterior tuberosity. The semitendinosus and gracilis tendons are dissected with a tendon stripper at the level of their insertion. Occasionally, debridement and/or partial meniscectomies are associated. ACL remnants are carefully identified and debrided from anatomical insertion sites, therefore minimizing the possibility of tunnel positioning mismatch, by direct visualization of insertion sites.<sup>7</sup>

Assessments were performed at 6, 12 and 24 hours post-operatively by one of the study investigators. Initially, we tried to blind the investigators, but we had to discontinue it due to incompatibility with the team's routine.

Quantitative variable results are described by means, medians, standard deviations, minimum and maximum values. Qualitative variables are described by frequencies and percentages.

VNS results from each group were compared using Kruskal-Wallis or Kolmogorov-Smirnov non-parametric tests. The Wald test was used for comparisons between groups. Chi-square tests were used to compare pain intensity and gender, and the Kolmogorov-Smirnov or ANOVA tests were used to compare medians and means.

Data were analyzed using the IBM SPSS v.20 software. Level of significance adopted was 95% ( $p < 0.05$ ).



**Figure 2** Study design.

## Results

Of the 95 patients submitted to ACL reconstruction using flexor tendon graft during the study period, 12 were excluded due to failure in any of the study phases (Fig. 2).

The mean age of the 83 patients eligible for the study ranged from 28 to 31 years, with a predominance of males (mean of 85.7%), with no difference between groups.

Group C presented higher postoperative opioid consumption when compared to groups M, R0.375 and R0.25 – 27.2% vs. 14.2%, 10% and 5%, respectively – however, there was no statistically significant difference (Table 1). In every group, tramadol was requested only once, between 8 and 14 hours postoperatively, and the dose did not surpass 50 mg. These patients were excluded from pain-related analyses, due to possible interference by the intravenous opioid on the variable, and possibly not reflecting the pain associated with the analgesic technique initially proposed. Thus, sample size of group C, M, R0.375 and R0.25 was reduced to 16, 18, 18 and 19 patients, respectively.

The assessment performed 6 hours after anesthesia showed both motor and sensorial functions were similarly reversed in the contralateral limb in all groups, demonstrating full recovery from spinal anesthesia. There was no statistically significant difference in the incidence of pain among all groups at 6, 12, and 24-hour assessments.

Pain intensity assessed by VNS varied in all groups between 0.3 to 1.2 at 6 hours, 1.5 to 2.4 at 12 hours and 2.2 to 2.7 at 24 hours from the initiation of the procedure, with no statistically significant difference among groups (Table 2). As for the classification of pain intensity as mild, moderate and severe, there was a predominance of mild

pain in all groups, with no statistically significant difference when groups were compared.

Groups C, M, R0.375 and R0.25 presented adverse events in 13.6%, 33.3%, 35% and 15% of the cases, respectively, with no statistically significant difference among groups. Among adverse events investigated, urinary retention, prolonged motor blockade of the quadriceps muscles, and nausea and vomiting were observed. No patient falls, itching, respiratory depression, local hematoma or paresthesia during the postoperative period were reported.

The incidence of urinary retention (defined as absence of diuresis in 18 to 24 hours) was 13.6%, 23.8%, 0% and 5%, in groups C, M, R0.375 and R0.25, respectively. Higher incidence of urinary retention was observed in group M when compared to group R0.375 ( $p = 0.048$ ), as described in Table 3.

Prolonged quadriceps muscle motor block (defined by decreased muscle strength 18 to 24 hours after FNB) was reported in the R0.375 group (30%), and was statistically higher than in the groups C ( $p = 0.07$ ) and M ( $p = 0.009$ ), as shown in Table 4.

Nausea or vomiting occurred only in group M (10%), with no statistical significance when groups were compared.

All patients reported being satisfied with the anesthetic and analgesia technique used.

## Discussion

In this study, the analgesia modalities offered to patients submitted to ACL reconstruction with flexor tendon graft showed similar postoperative pain control results. Nonethe-

**Table 1** Postoperative opioids consumption.

Rescue opioid	Group				Group comparison	p
	C	M	R0.37	R0.25		
No	16 72.7%	18 85.7%	18 90.0%	19 95.0%	C × M C × R0.37	0.303 0.170
Yes	6 27.3%	3 14.3%	2 10.0%	1 5.0%	C × R0.25 M × R0.37	0.083 0.676
Total	22	21	20	20	M × R0.25 R0.37 × R0.25	0.337 0.556

Chi-Square Test.

<sup>a</sup>p < 0.05.**Table 2** Pain intensity assessed 6, 12, and 24 hours using visual numeric scale.

	Group	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD	p
EVN 6h	C	16	0.9	0	0	4	1.3	0.296
	M	18	0.7	0.5	0	2	0.8	
	R0.37	18	0.3	0	0	2	0.7	
	R0.25	19	1.2	0	0	6	1.9	
EVN 12h	C	16	1.8	2	0	5	1.5	0.345
	M	18	1.5	1	0	7	1.7	
	R0.37	18	2.4	2	0	7	1.9	
	R0.25	19	1.9	2	0	6	1.7	
EVN 24h	C	16	2.5	2	0	7	1.9	0.645
	M	18	2.2	2	0	6	1.6	
	R0.37	18	2.7	3	0	6	1.7	
	R0.25	19	2.6	2	0	7	1.7	

SD, Standard Deviation.

Kruskal-Wallis non-parametric Test.

<sup>a</sup>p < 0.05.**Table 3** Incidence of urinary retention.

Urinary retention	Group				Group comparison	p
	C	M	R0.37	R0.25		
Absent	19 86.4%	16 76.2%	20 100.0%	19 95.0%	C × M C × R0.37	0.457 0.233
Present	3 13.6%	5 23.8%	0 0.0%	1 5.0%	C × R0.25 M × R0.37	0.608 0.048 <sup>a</sup>
Total	22	21	20	20	M × R0.25 R0.37 × R0.25	0.184 1

Chi-Square Test.

<sup>a</sup>p < 0.05.

less, there was a higher incidence of urinary retention in group M and prolonged motor block in group R0.375.

A review that assessed 48,000 patients submitted to ACL reconstruction in the US, between 2004 and 2009, showed predominance of males (63.4%) with the majority of patients within the 10 and 29-year old age range,<sup>8</sup> similar to our results.

A study that assessed patients undergoing ACL reconstruction with patellar and flexor tendon grafts, under spinal anesthesia associated or not with FNB (20 mL of 0.5% ropivacaine), also did not report a significant difference in the mean pain intensity assessed by the VNS at 6-hour (2.1

vs. 2.5), 12-hour (3.9 vs. 3.2) and 24-hour (2.4 vs. 2.3) assessments.<sup>6</sup>

The randomized clinical trial performed by Harbell et al.<sup>9</sup> in patients submitted to ACL reconstruction under general anesthesia compared analgesia provided by FNB (20–30 mL of 0.5% ropivacaine) versus FNB associated with sciatic nerve block (20–30 mL of 0.5% ropivacaine), and found greater intensity of pain in the first group (VNS equal to 7 vs. 5;  $p = 0.002$ ), longer stay in the recovery room (128.2 vs. 103.1 minutes;  $p = 0.006$ ) and higher opioid consumption during the stay at the operating room area (31.8 vs. 19.8 mg of morphine;  $p < 0.001$ ), but with no difference in subse-

**Table 4** Incidence of prolonged quadriceps muscle motor block.

Quadriceps motor blockade	Group				Group Comparison	p
	C	M	R0.37	R0.25		
Absent	22 100.0%	21 100.0%	14 70.0%	18 90.0%	C × M C × R0.37	1 0.007 <sup>a</sup>
Present	0 0.0%	0 0.0%	6 30.0%	2 10.0%	C × R0.25 M × R0.37	0.221 0.009 <sup>a</sup>
Total	22	21	20	20	M × R0.25 R0.37 × R0.25	0.232 0.235

Chi-square Test.

<sup>a</sup>  $p < 0.05$ .

quent assessments, up to 72 hours postoperatively. In our study, spinal anesthesia duration may have concealed possible differences in analgesia in the initial postoperative hours.

Performing FNB with 40 mL of 0.5% ropivacaine has been associated with 100%, 90% and 85% success for the femoral, obturator and lateral femoral cutaneous nerves, respectively. FNB has been more effective than intrathecal morphine to provide analgesia in hip, femur and knee surgeries in evaluations performed up to 16 hours postoperatively, although the effects have been assessed as more consistent in the morphine group.<sup>4</sup>

A systematic review that compared FNB to multimodal analgesia in patients submitted to ACL reconstruction showed no significant differences between groups for the scores of pain and hospital length of stay.<sup>10</sup>

A study comparing FNB with spinal anesthesia alone found that FNB was associated with better pain control in the first 12 hours after ACL reconstruction with patellar and flexor tendon grafts, rendering FNB as an option for analgesia in this population, as long as patients are oriented on risk of falls.<sup>6</sup>

Frost et al.<sup>11</sup> compared FNB using 0.25% bupivacaine with a placebo group in patients submitted to ACL reconstruction with flexor tendon graft. The authors observed postoperative pain reduction only during the night after the surgery, with no evidence of clinical significance, and no support to the recommendation of FNB for providing ACL postoperative analgesia.

A randomized, double-blind trial that submitted patients to general anesthesia and FNB (20 mL of 0.75% ropivacaine) associated or not with infiltration of the donor-site space and the surgical incision (40 mL of 0.25% ropivacaine) showed a significant decrease in pain intensity assessed by VNS (4.2 to 2.3 in the first hour; 2.8 to 1.3 in the sixth hour) and decrease of rescue doses of fentanyl (58 to 35  $\mu$ g) and morphine (10 to 6 mg) in the first 6 hours postoperatively, without a difference after this period.<sup>12</sup>

Likewise, a reduction in opioid consumption was found postoperatively in a prospective cohort, but without reduction in pain intensity and functional difference after 6 months.<sup>13</sup> Such findings confirm studies that have suggested the graft harvesting site as responsible for the greatest pain intensity. The donor-site of the flexor tendon is innervated by the tibial and obturator nerves.<sup>3</sup>

Kristensen et al.<sup>14</sup> randomized 60 patients who underwent ACL reconstruction with flexor tendon grafts and

compared FNB versus local infiltration (20 mL of 0.2% ropivacaine), associated with intra-articular administration of local anesthetics, and showed no difference in pain intensity and opioid consumption up to 48 hours postoperatively.

We observed higher occurrence of urinary retention in group M (23.8%), similarly to the incidence reported in the literature between 17.3% to 29.9% of urinary retention related to neuraxial morphine administration, regardless of the dose administered.<sup>15</sup> However, this finding can occur in any group, as a result of autonomic block related to spinal anesthesia.<sup>16</sup>

Statistically significant prolonged quadriceps motor block was shown in the R0.375 group (30%) when compared to groups in which FNB was not performed, with no patient falls reported. A similar study of patients submitted to 0.5% bupivacaine FNB described the occurrence of quadriceps transient motor paralysis in 80.8%, leading to the fall of 2 patients while walking (7.7%).<sup>6</sup> Because it is less lipophilic, ropivacaine penetrates less into myelinated motor fibers, resulting in less motor block when compared to bupivacaine.<sup>17</sup>

Fonseca et al.<sup>4</sup> evaluated the 3-in-1 FNB technique and described that using 40 mL of 0.5% ropivacaine produced motor block that lasted  $9.9 \pm 3.54$  hours. A meta-analysis described that the quadriceps maximal voluntary isometric contraction at the first postoperative hour was reduced in 79.4% of patients undergoing FNB.<sup>3</sup>

A systematic review carried out by Swank<sup>10</sup> assessed quadriceps isokinetic and functional muscle tests of patients submitted to FNB versus multimodal anesthesia for ACL reconstruction. The review found greater motor deficit in the early postoperative period (without apparent clinical or functional relevance), however, with conflicting results at 6 months.

A cohort study that assessed children and adolescents undergoing ACL reconstruction showed a significant isokinetic deficit in knee extension and flexion strength 6 months postoperatively in the group submitted to FNB, with a four times less likely return to sports in 6 months.<sup>18</sup>

A retrospective study of adults undergoing ACL reconstruction with patellar tendon graft that compared FNB with 0.5% bupivacaine (20–30 mL), followed by 10 mL hourly infusion of 0.1% bupivacaine for 40 hours versus no FNB, showed lower strength of extension and higher functional deficit of the knee at 6 months, however, without differences regarding the return to sport.<sup>19</sup>

A study that assessed patients undergoing ACL reconstruction under general anesthesia, compared FNB versus Adductor Canal Block (ACB) guided by US with 0.5% ropivacaine (20 mL) and showed no difference in postoperative analgesia, although, in the latter, there was preservation of the quadriceps muscle strength.<sup>20</sup>

Despite the absence of analgesic superiority, one meta-analysis that compared analgesia conferred by ACB to FNB and to control group showed a reduction in the maximum voluntary isometric contraction in 26.2% of patients submitted to saphenous nerve block, possibly related to more proximal blocks (mid-thigh).<sup>3</sup>

Motor block resulting from FNB can directly influence the performance of early physiotherapy, whereas intrathecal morphine poorly controls dynamic pain,<sup>21</sup> factors that can negatively interfere with rehabilitation.

Many services still perform FNB or ACB as an isolated technique of choice to provide analgesia for knee surgeries, however, its indication in this surgical modality should be reviewed. The unavailability of ultrasound at the time of the beginning of the study made it impossible to perform purely sensory blocks.

There is no consensus in the literature regarding the ideal technique for controlling postoperative pain in ACL reconstruction with flexor tendon graft. Thus, each technique should be evaluated individually, in order to reduce pain, postoperative opioid consumption and patient morbidity.

## Final remarks

The intensity of pain related to ACL reconstruction with flexor tendon graft was similar in all groups, but higher incidence of urinary retention was observed in the intrathecal morphine group and more motor block in the FNB group with 0.375% ropivacaine.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgment

We would like to thank all fellow anesthesiologists and orthopedic surgeons at Hospital Universitário Cajuru for making the study possible.

## References

- Pinheiro A, Sousa CV. Lesão do ligamento cruzado anterior: apresentação clínica, diagnóstico e tratamento. *Rev Port Ortop Traum.* 2015;23:320–9.
- Law BKY, Yung PSH, Ho EPY, et al. Review of knee arthroscopy performed under local anesthesia. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2009;1:1–3.
- Sehmbi H, Brull R, Shah UJ, et al. Evidence basis for regional anesthesia in ambulatory arthroscopic knee surgery and anterior cruciate ligament reconstruction: part II: adductor canal nerve block—a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2019;128:223–38.
- Fonseca NM, Ruzi RA, Ferreira FX, et al. Analgesia pós-operatória em cirurgia ortopédica: estudo comparativo entre o bloqueio do plexo lombar por via perivascular inguinal (3 em 1) com ropivacaina e analgesia subaracnoidea com morfina. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53:188–97.
- Bujedo BM, Santos SG, Aspiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag.* 2012;8:177–92.
- Guiro UBP, Tambara EM, Munhoz FR. Femoral nerve block: assessment of postoperative analgesia in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013;63:483–91.
- Luzo MVM, Franciozi CES, Resende Fc, et al. Ligamento cruzado anterior – artigo de atualização. *Rev Bras Ortop.* 2016;51:385–95.
- Leathers MP, Merz A, Wong J, et al. Trends and demographics in anterior cruciate ligament reconstruction in the United States. *J Knee Surg.* 2015;28:390–4.
- Harbell MW, Cohen JM, Kolodzie K, et al. Combined preoperative femoral and sciatic nerve blockade improves analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Anesth.* 2016;33:68–74.
- Swank KR, Di Bartola AC, Everhart JS, et al. The effect of femoral nerve block on quadriceps strength in anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *Arthroscopy.* 2017;33:1082–91.
- Frost S, Grossfeld S, Kirkley A, et al. The efficacy of femoral nerve block in pain reduction for outpatient hamstring anterior cruciate ligament reconstruction: a double-blind, prospective, randomized trial. *Arthroscopy.* 2000;16:243–8.
- Faun P, Lund B, Christiansen SE, et al. Analgesic effect of hamstring block after anterior cruciate ligament reconstruction compared with placebo: a prospective randomized trial. *Arthroscopy.* 2015;31:63–8.
- Lefevre N, Klouche S, Pamphilis O, et al. Peri-articular local infiltration analgesia versus femoral nerve block for postoperative pain control following anterior cruciate ligament reconstruction: prospective, comparative, non-inferiority study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102:873–7.
- Kristensen PK, Pfeiffer-Jensen M, Storm JO, et al. Local infiltration analgesia is comparable to femoral nerve block after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring tendon graft: a randomised controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22:317–23.
- Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2005;95:584–91.
- Imbelloni LE, Beato L. Comparação entre raqui-anestesia, bloqueio combinado raqui-peridural e raqui-anestesia contínua para cirurgias de quadril em pacientes idosos. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52:316–25.
- Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaine: a review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anaesth.* 2011;55:104–10.
- Luo TD, Ashraf A, Dahm DL, et al. Femoral nerve block is associated with persistent strength deficits at 6 months after anterior cruciate ligament reconstruction in pediatric and adolescent patients. *Am J Sports Med.* 2014;43:331–6.
- Krych A, Arutyunyan G, Kuzma S, et al. Adverse effect of femoral nerve blockade on quadriceps strength and function after ACL reconstruction. *J Knee Surg.* 2015;28:83–8.
- Abdallah FW, Whelan DB, Chan VW, et al. Adductor canal block provides noninferior analgesia and superior quadriceps strength compared with femoral nerve block in anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology.* 2016;124:1053–64.
- Oliveira AS, Torres HP. O papel dos bloqueios anestésicos no tratamento da dor de origem cancerosa. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53:654–62.



ARTIGO CIENTÍFICO

## Comparação entre morfina subaracnoidea e bloqueio do nervo femoral para analgesia após reconstrução ligamentar de joelho: estudo clínico randomizado



Joana Zulian Fiorentin <sup>a,b,c,\*</sup>, Alexandre Vieira Martins<sup>a,b</sup>,  
Juan Manuel Vélez Cañola<sup>a,b</sup>, Linda Cecilia Gutierrez<sup>a,b</sup>, Fábio Perches<sup>a,b</sup>,  
Thiago Mamôru Sakae<sup>d</sup> e Sérgio Bernardo Tenório<sup>c,e</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitário Cajuru, Serviço de Anestesiologia, Curitiba, PR, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Cajuru, Departamento de Residência Médica, Curitiba, PR, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Curitiba, Paraná, Brasil

<sup>d</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul), Florianópolis, SC, Brasil

<sup>e</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 12 de março de 2019; aceito em 13 de agosto de 2019

Disponível na Internet em 5 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Dor aguda;  
Reconstrução do  
ligamento cruzado  
anterior;  
Bloqueio do nervo  
femoral;  
Anestesia espinal

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Não há consenso sobre qual é a técnica ideal para prover analgesia em reconstruções ligamentares de joelho. Objetivou-se comparar a intensidade da dor pós-operatória desses pacientes sob diferentes modalidades de analgesia.

**Método:** Ensaio clínico randomizado e controlado de pacientes submetidos à reconstrução do ligamento cruzado anterior com tendões flexores entre dezembro de 2013 e 2014. Todos os pacientes foram submetidos a raqui-anestesia e analgesia de resgate com tramadol. Compararam-se os grupos C, M, R0,375 e R0,25; aos quais se ofertou apenas a técnica anteriormente descrita, morfina subaracnoidea (100 µg) ou bloqueio de nervo femoral com 25 mL de ropivacaína 0,375% e 0,25%, respectivamente. Avaliou-se intensidade da dor em 6, 12 e 24 horas, idade, sexo, analgesia de resgate, reações adversas e satisfação.

**Resultados:** Entre os 83 pacientes elegíveis, observou-se predomínio do sexo masculino (85,7%) entre 28 e 31 anos. O Grupo C solicitou mais opioide (27,3%) do que os demais grupos, sem significância quando comparados. Não houve diferenças significativas na intensidade da dor em 6, 12 e 24 horas. Houve maior incidência de retenção urinária no Grupo M (23,8%) do que no R0,375 (0%) e de bloqueio motor prolongado do quadríceps no Grupo R0,375 (30%) do que nos Grupos M e C (0%), com significância estatística ( $p < 0,05$ ).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [joanaflorentin@yahoo.com.br](mailto:joanaflorentin@yahoo.com.br) (J.Z. Fiorentin).



**KEYWORDS**

Acute pain;  
Anterior cruciate  
ligament  
reconstruction;  
Femoral nerve block;  
Spinal anesthesia

**Conclusão:** Não houve diferença na intensidade da dor pós-operatória nos pacientes submetidos à reconstrução de ligamento cruzado anterior com tendões flexores sob as modalidades analgésicas avaliadas, apesar do predomínio de retenção urinária no Grupo M e bloqueio motor no Grupo R0,375.

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

### Comparison between subarachnoid morphine and femoral nerve block for analgesia after knee ligament reconstruction: a randomized clinical trial

**Abstract**

**Background and objectives:** There is no consensus of the ideal technique to provide analgesia in knee ligament reconstructions. The aim of this study was to compare the intensity of postoperative pain in these patients under different modalities of analgesia.

**Method:** Randomized and controlled clinical trial of patients undergoing reconstruction of the anterior cruciate ligament (ACL) with flexor tendons between December 2013 and 2014. All patients underwent spinal anesthesia and rescue analgesia with tramadol. The Groups C, M, R0,375 and R0,25 were compared with only the previously described technique, subarachnoid morphine (100 µg) or femoral nerve block with 25 mL of 0.375% ropivacaine and 0.25%, respectively. Pain intensity at 6, 12 and 24 hours, age, sex, rescue analgesia, adverse reactions and satisfaction were evaluated.

**Results:** Among the 83 eligible patients, a predominance of males (85.7%) was observed, between 28 and 31 years. The Group C requested more opioid (27.3%) than the other groups, without significance when compared. There were no significant differences in pain intensity at 6, 12 and 24 hours. There was a higher incidence of urinary retention in the Group M (23.8%) than in the R0,375 (0%) and prolonged quadriceps motor block in the R0,375 Group (30%) than in the M and C Groups (0%), with statistical significance ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There was no difference in the intensity of postoperative pain in patients submitted to anterior cruciate ligament reconstruction with flexor tendons under the analgesic modalities evaluated, despite the predominance of urinary retention in the M Group and motor block in the R0,375 Group.

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

**Introdução**

A reconstrução cirúrgica do ligamento cruzado anterior (LCA) consiste na substituição do ligamento nativo por um autoenxerto, os tendões patelar e flexores são os mais comumente usados.<sup>1</sup>

Apesar de ser um tema controverso, alguns autores relatam que o uso de enxerto dos tendões flexores, quando comparado ao enxerto do tendão patelar, relaciona-se à redução da morbidade cirúrgica, pode contribuir para uma menor intensidade de dor pós-operatória.<sup>1</sup>

Considera-se associar alguma técnica analgésica complementar devido à evidência de dor à incisão das cápsulas suprapatelar e meniscal, do coxim gorduroso infrapatelar e do local de inserção e retirada do enxerto.<sup>2</sup>

Postula-se que a abordagem do nervo femoral na região inguinal confira analgesia à região da incisão cutânea, à inserção tibial do enxerto<sup>3</sup> e, pela possibilidade de dispersão de anestésico local até o nervo obturatório, poderia superar a analgesia da morfina administrada no espaço subaracnóideo.<sup>4</sup> Apesar da fácil execução, a administração da morfina associa-se a efeitos colaterais indesejáveis.<sup>4,5</sup>

Há divergências na literatura quanto à técnica ideal para o controle da dor pós-operatória desse grupo de pacientes. O objetivo deste trabalho foi avaliar a intensidade da dor pós-operatória dos pacientes submetidos à reconstrução de LCA com tendões flexores e comparar a analgesia endovenosa com opioide à administração de morfina subaracnóidea e ao bloqueio do nervo femoral (BNF) com ropivacaína em diferentes concentrações.

**Métodos**

Fez-se um ensaio clínico, randomizado e controlado cujo enfoque principal foi avaliar a intensidade da dor pós-operatória dos pacientes submetidos à reconstrução de LCA com enxerto dos tendões flexores, no Hospital Universitário Cajuru em Curitiba/PR, entre dezembro de 2013 e dezembro de 2014. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), parecer 495.780, e registrado no *ClinicalTrials.gov*. Não há conflitos de interesse de caráter financeiro, pessoal, acadêmico, institucional, político ou religioso.

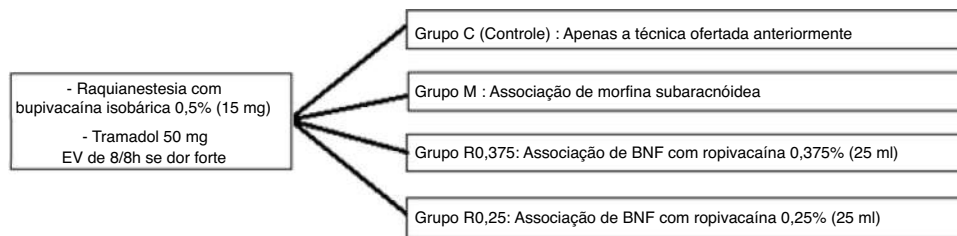


Figura 1 Intervenções realizadas conforme os grupos em estudo.

Avaliou-se a intensidade da dor pós-operatória em 6, 12 e 24 horas do pós-operatório por meio da escala visual numérica (EVN) entre 0 e 10 e conforme a intensidade leve (EVN 1-2), moderada (EVN 3-6) e intensa (EVN 8-10), idade, sexo, necessidade de opioide de resgate no pós-operatório, reações adversas, ocorrência de quedas e satisfação do paciente quanto à técnica proposta.

Foram incluídos os pacientes entre 18 e 65 anos e estado físico I e II, conforme classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Excluiu-se da análise os pacientes com déficit neurológico do membro operado, diabéticos, coagulopatas, com sinais de infecção nos sítios de punção e alterações da técnica cirúrgica inicial.

Para o cálculo do tamanho amostral mínimo usou-se o *software* OpenEpi 3.0, que solicita valores referentes à média e ao desvio-padrão da variável analisada em dois grupos distintos. Com base no estudo feito por Guirro et al.,<sup>6</sup> que avaliou a intensidade da dor em reconstruções de LCA e comparou o grupo submetido apenas a raquianestesia ao grupo em que se associou a raquianestesia ao BNF, evidenciou-se EVN aproximada mínima de 2 e máxima de 4, sem diferença estatisticamente significativa quando comparados. Dessa forma, optou-se por usar as variáveis descritas – EVN de 2,0 e de 4,0 (DP 2,0). Adotou-se erro alfa de 0,05 e beta de 0,2 (poder de 80%) e o cálculo do tamanho amostral mínimo por grupo foi de 16 pacientes (n = 16).

Prevenido a ocorrência de possíveis perdas, optou-se por randomizar 95 protocolos de pesquisa. O pesquisador principal foi responsável por identificar cada protocolo sequencialmente, conforme os quatro grupos em estudo. Posteriormente, os protocolos foram dobrados e colocados em envelopes, que foram lacrados, misturados e somente então enumerados de 1 até 95, de forma aleatória, sendo violados somente após o paciente assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os grupos foram igualmente submetidos à sedação leve com midazolam e fentanil, raquianestesia com 15 mg de bupivacaína isobárica e fármacos adjuvantes no perioperatório – cetoprofeno 100 mg, dipirona 2 g, dexametasona 4 mg e ondasetrona 4 mg – e no pós-operatório – cetoprofeno 100 mg a cada 12 horas, dipirona 1 g a cada 6 horas, tramadol 50 mg a cada 8 horas se dor refratária às medicações e ondasetrona 4 mg se náuseas ou vômitos (N/V) ocorressem.

Ao Grupo C (Controle) ofertou-se apenas a técnica anteriormente descrita; ao Grupo M acrescentou-se morfina subaracnóidea (100 mcg); aos grupos R0,375 e R0,25

associou-se BNF com 25 mL de ropivacaína 0,375% e 0,25%, respectivamente (fig. 1).

Os pacientes pertencentes aos Grupos R0,375 e R0,25 foram submetidos ao BNF antes da raquianestesia, reduzindo-se o risco de administração inadvertida de anestésico local intraneural. Posicionados em decúbito dorsal, fez-se antisepsia e procedeu-se ao bloqueio por meio da técnica inguinal perivascular, abordando-se o nervo femoral 1 a 2 cm lateral à palpação do pulso da artéria femoral. Usou-se agulha de bisel curto e estimulador de nervo periférico com intensidade entre 1 e 1,2 mA, buscou-se atividade motora do músculo reto femoral através de elevação da patela, que se manteve após redução da intensidade do estímulo (0,6 a 0,3 mA), sem exercer pressão sobre a agulha, procedeu-se à administração do anestésico local.

Os ortopedistas do grupo do joelho usam, desde 2008, a técnica de reconstrução anatômica do LCA com o uso dos tendões flexores, que reproduz a anatomia nativa do ligamento, com uma função biomecanicamente satisfatória e raros casos de revisão cirúrgica até então. As incisões são feitas no terço proximal da tibia, 2 cm medial e inferior à tuberosidade anterior. Os tendões semitendíneo e grácil são dissecados com extrator de tendão (*stripper*) no nível de sua inserção. Ocasionalmente, associam-se meniscectomias parciais e/ou desbridamento. Os cotos do LCA são cuidadosamente identificados e desbridados dos pontos anatômicos de inserção, minimizando-se, assim, a possibilidade de erro de posicionamento dos túneis por meio da visualização direta dos sítios de inserção.<sup>7</sup>

As avaliações foram feitas em 6, 12 e 24 horas do pós-operatório por algum dos pesquisadores do estudo. Inicialmente, tentou-se cegar esses avaliadores, o que foi descontinuado devido à incompatibilidade com a rotina da equipe.

Os resultados obtidos de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, desvios-padrão, valores mínimos e máximos. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais.

Os resultados obtidos de cada grupo através da EVN foram comparados pelos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis ou Kolmogorov-Smirnov. Empregou-se o teste de Wald para comparação dos grupos. Usaram-se os testes qui-quadrado para comparar intensidade da dor e gênero e de Kolmogorov-Smirnov ou Anova para comparar medianas e médias.

Os dados foram analisados com o *software* IBM SPSS v.20. O nível de significância adotado foi de 95% ( $p < 0,05$ ).

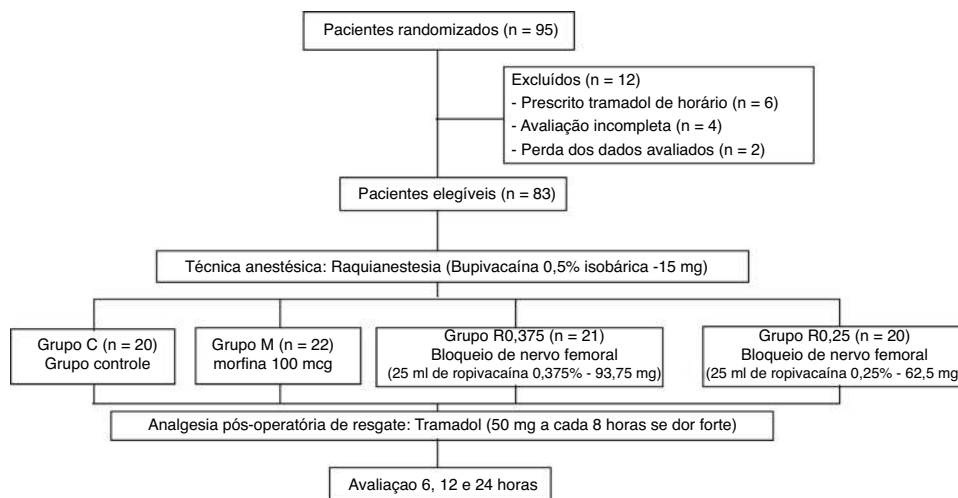


Figura 2 Delineamento do estudo.

## Resultados

Dos 95 pacientes submetidos à reconstrução de LCA com o uso de tendões flexores no período proposto, 12 foram excluídos por falha em alguma das etapas da pesquisa (fig. 2).

A média de idade dos 83 pacientes elegíveis ao estudo variou entre 28 e 31 anos, com predomínio do sexo masculino (média de 85,7%), sem diferença entre os grupos.

O Grupo C usou mais opioide no pós-operatório quando comparado aos grupos M, R0,375 e R0,25 – 27,2% vs. 14,2%, 10% e 5%, respectivamente –, porém sem significância estatística (tabela 1). Em todos os grupos, o tramadol foi solicitado apenas uma vez, entre 8 e 14 horas do pós-operatório, não se excedendo a dose de 50 mg. Esses pacientes foram excluídos das análises relacionadas à dor devido à possível interferência do opioide endovenoso nessa variável, podendo não refletir a dor relacionada à técnica analgésica inicialmente proposta, o que reduziu a amostra do Grupo C, M, R0,375 e R0,25 para 16, 18, 18 e 19 pacientes, respectivamente.

Na avaliação feita 6 horas após a anestesia, a mobilidade e a sensibilidade do membro contralateral estavam igualmente preservadas em todos os grupos, o que demonstrou o término da raquianestesia. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de dor entre todos os grupos nas avaliações de 6, 12 e 24 horas.

A intensidade de dor através da EVN variou, em todos os grupos, entre 0,3 e 1,2 em 6 horas; 1,5 e 2,4 em 12 horas e 2,2 e 2,7 em 24 horas do início do procedimento, sem diferença estatisticamente significativa ao comparar os grupos (tabela 2). Quanto à intensidade de dor leve, moderada e intensa, observou-se predomínio de dor leve em todos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa quando comparados.

Os grupos C, M, R0,375 e R0,25 apresentaram reações adversas em 13,6%; 33,3%; 35% e 15%, respectivamente, sem diferenças estatísticas entre os grupos. Entre as reações adversas pesquisadas, observou-se a ocorrência de retenção urinária, bloqueio motor prolongado da musculatura do quadríceps e N/V. Nenhum paciente apresentou queda, prurido,

depressão respiratória, hematoma local ou parestesia no pós-operatório.

A incidência de retenção urinária (definida como ausência de diurese em 18 a 24 horas) foi de 13,6%; 23,8%; 0% e 5%, nos grupos C, M, R0,375 e R0,25, respectivamente. Observou-se maior incidência no Grupo M quando comparado ao Grupo R0,375 ( $p = 0,048$ ), conforme descrito na tabela 3.

Bloqueio motor prolongado da musculatura do quadríceps (definido pela redução da força muscular 18 a 24 horas após o BNF) foi evidente no Grupo R0,375 (30%) e estatisticamente maior do que nos grupos C ( $p = 0,07$ ) e M ( $p = 0,009$ ); conforme demonstrado na tabela 4.

A queixa de N/V ocorreu apenas nos pacientes pertencentes ao Grupo M (10%), sem significância estatística ao comparar os grupos.

Todos os pacientes referiram estar satisfeitos com as técnicas anestésica e analgésica empregadas.

## Discussão

As modalidades de analgesia ofertadas nesta pesquisa aos pacientes submetidos à reconstrução de LCA com tendões flexores foram semelhantes no controle da dor pós-operatória, porém observou-se predomínio de retenção urinária no Grupo M e bloqueio motor prolongado no Grupo R0,375.

Uma revisão avaliou 48 mil pacientes submetidos a reconstrução de LCA nos Estados Unidos entre 2004 e 2009, e evidenciou predomínio do sexo masculino (63,4%) e da faixa entre 10 e 29 anos,<sup>8</sup> o que corroborou com os dados apresentados.

Um estudo que avaliou pacientes submetidos a reconstrução de LCA com enxerto dos tendões patelar e flexores, sob raquianestesia associada ou não ao BNF (20 mL de ropivacaína 0,5%), também não evidenciou diferença significativa na intensidade média da dor através da EVN nas avaliações de 6 horas (2,1 vs. 2,5), 12 horas (3,9 vs. 3,2) e 24 horas (2,4 vs. 2,3).<sup>6</sup>

Um ensaio clínico randomizado feito por Harbell et al.<sup>9</sup> em pacientes submetidos à reconstrução cirúrgica do LCA sob anestesia geral comparou a analgesia ofertada pelo

**Tabela 1** Uso de opioide no pós-operatório

Opioide de resgate	Grupo				Comparação dos grupos	Valor de $p^a$
	C	M	R0,37	R0,25		
Não	16	18	18	19	C × M	0,303
	72,7%	85,7%	90,0%	95,0%	C × R0,37	0,170
Sim	6	3	2	1	C × R0,25	0,083
	27,3%	14,3%	10,0%	5,0%	M × R0,37	0,676
Total	22	21	20	20	M × R0,25	0,337
					R0,37 × R0,25	0,556

Teste de qui-quadrado.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

**Tabela 2** Intensidade da dor conforme EVN em 6, 12 e 24 horas

	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	Valor de $p^a$
EVN 6h	C	16	0,9	0	0	4	1,3	0,296
	M	18	0,7	0,5	0	2	0,8	
	R0,37	18	0,3	0	0	2	0,7	
	R0,25	19	1,2	0	0	6	1,9	
EVN 12h	C	16	1,8	2	0	5	1,5	0,345
	M	18	1,5	1	0	7	1,7	
	R0,37	18	2,4	2	0	7	1,9	
	R0,25	19	1,9	2	0	6	1,7	
EVN 24h	C	16	2,5	2	0	7	1,9	0,645
	M	18	2,2	2	0	6	1,6	
	R0,37	18	2,7	3	0	6	1,7	
	R,025	19	2,6	2	0	7	1,7	

Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

**Tabela 3** Ocorrência de retenção urinária

Retenção urinária	Grupo				Comparação dos grupos	Valor de $p$
	C	M	R 0,37	R 0,25		
Ausente	19	16	20	19	C × M	0,457
	86,4%	76,2%	100,0%	95,0%	C × R0,37	0,233
Presente	3	5	0	1	C × R0,25	0,608
	13,6%	23,8%	0,0%	5,0%	M × R0,37	0,048 <sup>a</sup>
Total	22	21	20	20	M × R0,25	0,184
					R0,37 × R0,25	1

Teste de qui-quadrado.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

BNF (20-30 mL de ropivacaína 0,5%) vs. BNF associado ao bloqueio do nervo ciático (20-30 mL de ropivacaína 0,5%) e evidenciou maior intensidade de dor no primeiro grupo (EVN de 7 vs. 5;  $p = 0,002$ ); maior permanência na sala de recuperação (128,2 vs. 103,1 minutos;  $p = 0,006$ ) e maior consumo de opioides durante a permanência no centro cirúrgico (equivalente a 31,8 vs. 19,8 mg de morfina;  $p < 0,001$ ); porém sem diferença nas avaliações subsequentes, até 72 horas do pós-operatório. Na atual pesquisa, a duração da raquianestesia pode ter ocultado possíveis diferenças na analgesia nas primeiras horas do pós-operatório.

Há descrição de sucesso anestésico do BNF com 40 mL de ropivacaína 0,5% sobre os nervos femoral, obturatório

e cutâneo lateral da coxa em 100%, 90% e 85%, respectivamente. Esse bloqueio mostrou-se mais efetivo do que a morfina subaracnóidea para conferir analgesia em cirurgias de quadril, fêmur e joelho nas avaliações feitas em até 16 horas do pós-operatório, porém os efeitos foram considerados mais constantes no grupo da morfina.<sup>4</sup>

Uma revisão sistemática que comparou o BNF à analgesia multimodal em reconstruções de LCA demonstrou não haver diferença significativa no escore da dor e no tempo de alta hospitalar entre os grupos.<sup>10</sup>

Um estudo demonstrou que, quando comparado à raqui-anestesia isolada, o BNF esteve associado ao melhor

Tabela 4 Ocorrência de bloqueio motor prolongado do quadríceps

Bloqueio motor do quadríceps	Grupo				Comparação dos grupos	Valor de p
	C	M	R 0,37	R 0,25		
Ausente	22 100,0%	21 100,0%	14 70,0%	18 90,0%	C × M C × R 0,37	1 0,007 <sup>a</sup>
Presente	0 0,0%	0 0,0%	6 30,0%	2 10,0%	C × R 0,25 M × R 0,37	0,221 0,009 <sup>a</sup>
Total	22	21	20	20	M × R 0,25 R 0,37 × R 0,25	0,232 0,235

Teste de qui-quadrado.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

controle da dor nas primeiras 12 horas do pós-operatório de reconstruções de LCA com o uso de enxerto dos tendões patelar e flexores, tornando-se uma opção para analgesia nessa população desde que se permaneça atento à possibilidade de queda.<sup>6</sup>

Frost et al.<sup>11</sup> compararam o BNF com bupivacaína 0,25% ao grupo placebo em reconstrução de LCA com tendões flexores e observaram redução da dor pós-operatória apenas na noite da cirurgia, sem evidência de significância clínica, e não apoiaram o BNF para conferir analgesia ao procedimento em questão.

Um estudo randomizado e duplo-cego que submeteu os pacientes à anestesia geral e BNF (20 mL de ropivacaína 0,75%) associado ou não à infiltração do sítio de retirada do enxerto e da incisão cirúrgica (40 mL de ropivacaína 0,25%) evidenciou significativa redução na intensidade de dor conforme EVN (4,2 para 2,3 na 1<sup>a</sup> hora; 2,8 para 1,3 na 6<sup>a</sup> hora) e na dose do fentanil (58 para 35 µg) e da morfina (10 para 6 mg) de resgate nas primeiras 6 horas do pós-operatório, sem diferença após esse período.<sup>12</sup>

De forma semelhante, uma coorte prospectiva demonstrou redução do consumo de opioide no pós-operatório, porém sem redução da intensidade da dor e sem diferença funcional em 6 meses.<sup>13</sup> Tais achados corroboram os dados de estudos que consideram ser o sítio de retirada do enxerto o local responsável pela maior intensidade de dor, correspondendo, no caso dos tendões flexores, aos nervos tibial e obturatório.<sup>3</sup>

Kristensen et al.<sup>14</sup> randomizaram 60 pacientes submetidos à reconstrução de LCA com tendões flexores, comparando BNF vs. infiltração local (20 mL de ropivacaína 0,2%) associados à administração de AL intra-articular, e não evidenciaram diferença quanto à intensidade da dor e ao consumo de opioide em até 48 horas do pós-operatório.

Observou-se maior ocorrência de retenção urinária no Grupo M (23,8%), o que foi ao encontro dos dados encontrados na literatura, que descrevem incidência de retenção urinária relacionada à administração de morfina no neuroeixo entre 17,3 a 29,9%, sem relação com a dose administrada.<sup>15</sup> Entretanto, esse achado pode ocorrer em todos os grupos, como consequência do bloqueio autonômico relacionado à raquianestesia.<sup>16</sup>

Bloqueio motor prolongado da musculatura do quadríceps foi evidente no Grupo R0,375 (30%) e estatisticamente significativo quando comparado aos grupos em que o BNF não foi feito; não foram evidenciadas quedas. Um trabalho correlato descreve a ocorrência de paralisia motora transitória

do quadríceps em 80,8% dos pacientes submetidos ao BNF com bupivacaína 0,5%, o que levou dois pacientes (7,7%) à queda ao deambular.<sup>6</sup> Por ser menos lipofílica, a ropivacaína penetra menos nas fibras motoras mielinizadas e acarreta menor bloqueio motor quando comparada à bupivacaína.<sup>17</sup>

Fonseca et al.<sup>4</sup> avaliaram o BNF 3 em 1 e descreveram que a duração do bloqueio motor conferido por 40 mL de ropivacaína 0,5% foi de  $9,9 \pm 3,54$  horas. Uma metanálise descreveu redução da contração isométrica voluntária máxima do quadríceps na primeira hora do pós-operatório em 79,4% dos pacientes submetidos ao BNF.<sup>3</sup>

Uma revisão sistemática feita por Swank<sup>10</sup> avaliou dados relacionados aos testes isocinéticos e funcionais da musculatura do quadríceps em pacientes submetidos ao BNF versus anestesia multimodal para reconstrução de LCA e evidenciou maior déficit motor no pós-operatório precoce (sem relevância clínica ou funcional aparente), porém com resultados conflitantes em 6 meses.

Um estudo de coorte que avaliou crianças e adolescentes submetidas à reconstrução de LCA evidenciou déficit isocinético significativo na força de extensão e flexão do joelho seis meses após o procedimento no grupo submetido ao BNF, com propensão quatro vezes menor para retorno aos esportes em 6 meses.<sup>18</sup>

Um estudo retrospectivo de adultos submetidos à reconstrução do LCA com enxerto do tendão patelar que comparou o BNF com bupivacaína 0,5% (20-30 mL), seguido de 10 mL.h<sup>-1</sup> de bupivacaína 0,1% por 40 horas vs. ausência do BNF, evidenciou menor força de extensão e maior déficit funcional do joelho em 6 meses, porém sem diferenças quanto ao retorno ao esporte.<sup>19</sup>

Um estudo que avaliou os pacientes submetidos à reconstrução de LCA sob anestesia geral comparou BNF vs. BCA guiados por ultrassom, com ropivacaína 0,5% (20 mL), demonstrou não haver diferença na analgesia pós-operatória, porém no último preservou-se a força muscular do quadríceps.<sup>20</sup>

Apesar da ausência da superioridade analgésica, uma metanálise que comparou a analgesia conferida pelo bloqueio do canal adutor (BCA) ao BNF e ao grupo controle evidenciou redução da contração isométrica voluntária máxima em 26,2% dos pacientes submetidos ao bloqueio do nervo safeno, possivelmente relacionado à realização de bloqueios mais proximais (meio da coxa).<sup>3</sup>

O bloqueio motor decorrente do BNF pode influenciar diretamente a feita de fisioterapia precoce, enquanto a administração subaracnóidea de morfina é pouco eficaz no

controle da dor dinâmica,<sup>21</sup> fatores que podem interferir negativamente na reabilitação.

Muitos serviços ainda usam o BNF ou o BCA como técnica isolada de eleição para conferir analgesia em cirurgias de joelho, porém deve-se rever sua indicação nessa modalidade cirúrgica. A indisponibilidade da ultrassonografia na época de início da pesquisa impossibilitou a feitura de bloqueios puramente sensitivos.

Não há consenso na literatura quanto à técnica ideal para o controle da dor pós-operatória em reconstruções de LCA com enxerto de tendões flexores. Dessa forma, deve-se avaliar cada técnica de forma individualizada, a fim de reduzir a dor, o consumo de opioides no pós-operatório e a morbidade dos pacientes.

## Conclusão

A intensidade de dor relacionada a reconstruções de LCA com enxerto de tendões flexores foi semelhante entre os grupos, porém observou-se mais retenção urinária no grupo em que se administrou morfina subaracnoídea e mais bloqueio motor no grupo em que se fez o BNF com ropivacaína 0,375%.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

A todos os colegas anestesiológicos e ortopedistas do Hospital Universitário Cajuru, que propiciaram a realização deste trabalho.

## Referências

1. Pinheiro A, Sousa CV. Lesão do ligamento cruzado anterior: apresentação clínica, diagnóstico e tratamento. *Rev Port Ortop Traum.* 2015;23:320–9.
2. Law BKY, Yung PSH, Ho EPY, et al. Review of knee arthroscopy performed under local anesthesia. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2009;1:1–3.
3. Sehmbi H, Brull R, Shah UJ, et al. Evidence basis for regional anesthesia in ambulatory arthroscopic knee surgery and anterior cruciate ligament reconstruction: part II: adductor canal nerve block—a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2019;128:223–38.
4. Fonseca NM, Ruzi RA, Ferreira FX, et al. Analgesia pós-operatória em cirurgia ortopédica: estudo comparativo entre o bloqueio do plexo lombar por via perivascular inguinal (3 em 1) com ropivacaína e analgesia subaracnoídea com morfina. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53:188–97.
5. Bujedo BM, Santos SG, Aspiazua AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag.* 2012;8:177–92.
6. Guirro UBP, Tambara EM, Munhoz FR. Femoral nerve block: assessment of postoperative analgesia in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013;63:483–91.
7. Luzo MVM, Franciozi CES, Resende FC, et al. Ligamento cruzado anterior – artigo de atualização. *Rev Bras Ortop.* 2016;51:385–95.
8. Leathers MP, Merz A, Wong J, et al. Trends and demographics in anterior cruciate ligament reconstruction in the United States. *J Knee Surg.* 2015;28:390–4.
9. Harbell MW, Cohen JM, Kolodzie K, et al. Combined preoperative femoral and sciatic nerve blockade improves analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Anesth.* 2016;33:68–74.
10. Swank KR, Di Bartola AC, Everhart JS, et al. The effect of femoral nerve block on quadriceps strength in anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *Arthroscopy.* 2017;33:1082–91.
11. Frost S, Grossfeld S, Kirkley A, et al. The efficacy of femoral nerve block in pain reduction for outpatient hamstring anterior cruciate ligament reconstruction: a double-blind, prospective, randomized trial. *Arthroscopy.* 2000;16:243–8.
12. Faun P, Lund B, Christiansen SE, et al. Analgesic effect of hamstring block after anterior cruciate ligament reconstruction compared with placebo: a prospective randomized trial. *Arthroscopy.* 2015;31:63–8.
13. Lefevre N, Klouche S, Pamphilis O, et al. Peri-articular local infiltration analgesia versus femoral nerve block for postoperative pain control following anterior cruciate ligament reconstruction: Prospective, comparative, non-inferiority study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102:873–7.
14. Kristensen PK, Pfeiffer-Jensen M, Storm JO, et al. Local infiltration analgesia is comparable to femoral nerve block after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring tendon graft: a randomised controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22:317–23.
15. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2005;95:584–91.
16. Imbelloni LE, Beato L. Comparação entre raquianestesia, bloqueio combinado raqui-peridural e raquianestesia contínua para cirurgias de quadril em pacientes idosos. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52:316–25.
17. Kuthiala G, Chaudhary G, Ropivacaine: a review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anaesth.* 2011;55:104–10.
18. Luo TD, Ashraf A, Dahm DL, et al. Femoral nerve block is associated with persistent strength deficits at 6 months after anterior cruciate ligament reconstruction in pediatric and adolescent patients. *Am J Sports Med.* 2014;43:331–6.
19. Krych A, Arutyunyan G, Kuzma S, et al. Adverse effect of femoral nerve blockade on quadriceps strength and function after ACL reconstruction. *J Knee Surg.* 2015;28:83–8.
20. Abdallah FW, Whelan DB, Chan VW, et al. Adductor canal block provides noninferior analgesia and superior quadriceps strength compared with femoral nerve block in anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology.* 2016;124:1053–64.
21. Oliveira AS, Torres HP. O papel dos bloqueios anestésicos no tratamento da dor de origem cancerosa. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53:654–62.



CLINICAL RESEARCH

**Propofol-ketamine versus dexmedetomidine-ketamine  
for sedation during upper gastrointestinal endoscopy  
in pediatric patients: a randomized clinical trial**



Akram M. Amer \*, Azza M. Youssef, Hala S. El-Ozairy, Ahmed M. El-Hennawy

Ain-Shams University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Abbasia, Cairo, Egypt

Received 16 January 2019; accepted 26 August 2020

Available online 29 September 2020

**KEYWORDS**

Dexmedetomidine;  
Propofol;  
Sedation;  
Endoscopy;  
Pediatrics

**Abstract**

*Background and objectives:* Day-case pediatric sedation is challenging. Dexmedetomidine is a sedative analgesic that does not induce respiratory depression. We compared dexmedetomidine to propofol when it was added to ketamine for sedation during pediatric endoscopy, regarding recovery time and hemodynamic changes.

*Methods:* We enrolled 120 patients (2–7 years in age) and randomly assigned them into two groups. Each patient received intravenous (IV) ketamine at a dose of  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in addition to either propofol ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) or dexmedetomidine ( $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The recovery time was compared. Hemodynamics, oxygen saturation, need for additional doses, postoperative complications and endoscopist satisfaction were monitored.

*Results:* There was no significant difference in hemodynamics between the groups. The Propofol-Ketamine (P-K) group showed significantly shorter recovery times than the Dexmedetomidine-Ketamine (D-K) group (21.25 and 29.75 minutes, respectively,  $p < 0.001$ ). The P-K group showed more oxygen desaturation. Eleven and 6 patients experienced  $\text{SpO}_2 < 92\%$  in groups P-K and D-K, respectively. A significant difference was noted regarding the need for additional doses; 10% of patients in the D-K group needed one extra dose, and 5% needed two extra doses, compared to 25% and 20% in the P-K group, respectively ( $p = 0.001$ ). The P-K group showed less post-procedure nausea and vomiting. No statistically significant difference between both groups regarding endoscopist satisfaction.

\* Corresponding author.

E-mail: [akram.amer@med.asu.edu.eg](mailto:akram.amer@med.asu.edu.eg) (A.M. Amer).

**PALAVRAS-CHAVE**

Dexmedetomidina;  
Propofol;  
Sedação;  
Endoscopia;  
Pediatria

**Conclusions:** The P-K combination was associated with a shorter recovery time in pediatric upper gastrointestinal endoscopy, while the D-K combination showed less need for additional doses.

**Registration number:** Clinical trials.gov (NCT02863861).

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Propofol-cetamina versus dexmedetomidina-cetamina para sedação durante endoscopia digestiva alta em pacientes pediátricos: estudo clínico randomizado

#### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A sedação ambulatorial pediátrica é um desafio. A dexmedetomidina é um analgésico sedativo que não induz à depressão respiratória. Comparamos a dexmedetomidina ao propofol quando associados à cetamina para sedação durante endoscopia pediátrica, quanto ao tempo de recuperação e às alterações hemodinâmicas.

**Métodos:** Foram recrutados 120 pacientes (2–7 anos de idade) que foram aleatoriamente alocados em dois grupos. Cada paciente recebeu cetamina intravenosa (IV) na dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup>, além de propofol (1 mg.kg<sup>-1</sup>) ou dexmedetomidina (0,5 µg.kg<sup>-1</sup>). Comparamos o tempo de recuperação. A hemodinâmica, saturação de oxigênio, necessidade de doses adicionais, complicações pós-operatórias e satisfação do endoscopista foram monitoradas.

**Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à hemodinâmica. O grupo Propofol-Cetamina (P-C) apresentou tempos de recuperação significativamente mais curtos do que o grupo Dexmedetomidina-Cetamina (D-C) (21,25 e 29,75 minutos, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Observou-se frequência maior de dessaturação de oxigênio no grupo P-C. Onze e 6 pacientes apresentaram SpO<sub>2</sub> < 92% nos grupos P-C e D-C, respectivamente. Uma diferença significativa foi observada em relação à necessidade de doses adicionais; 10% dos pacientes no grupo D-C precisaram de uma dose extra e 5% precisaram de duas doses extras, em comparação com 25% e 20% no grupo P-C, respectivamente ( $p = 0,001$ ). O grupo P-C apresentou menos náuseas e vômitos após o procedimento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à satisfação do endoscopista.

**Conclusões:** A combinação P-C foi associada a tempo mais curto de recuperação na endoscopia digestiva alta pediátrica, enquanto a combinação D-C mostrou menor necessidade de doses adicionais.

**Número de registro:** Clinical trials.gov (NCT02863861).

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

## Introduction

Sedation of children for day-case procedures is often challenging, as these procedures require patient immobility for variable durations. A perfect sedative regimen must provide rapid and reliable onset of sedation, maintain patent airway, ensure adequate spontaneous ventilation, maintain cardiovascular stability, and promote a smooth and predictable emergence.<sup>1</sup>

Combinations of propofol, benzodiazepines and opioids are frequently used for sedation. Opioids are usually added in painful procedures because benzodiazepines and propofol do not have any analgesic effect. However, opioid administration can lead to excessive sedation and some side effects.<sup>2</sup>

Propofol (non-opioid, non-barbiturate, short-acting anesthetic agent) is popular in ambulatory anesthesia because of its rapid induction and recovery times. However, its side

effects, particularly cardiopulmonary depression, apnea and hypoventilation, have attracted attention to the search for alternatives.<sup>3</sup>

Ketamine can be an alternative to opioids because it provides good analgesia even at low doses, sparing the respiratory and cardiovascular adverse effects of opioids.<sup>2</sup> Unfortunately, its side effects (increased salivation, nausea, nightmares, delirium, and excitation) do not make it favorable as a single agent.

The past few years have carried increased interest in dexmedetomidine (a selective alpha-2 receptor agonist) in both anesthesia and intensive care. This alpha-2 receptor agonist has been used as the drug of choice for sedation in pediatric patients because of its lack of respiratory depressive effects, adequate sedative and analgesic action, and favorable antiarrhythmic effects.<sup>1</sup>

The primary outcome of this study was to compare the recovery time when using propofol-ketamine combination



compared to dexmedetomidine-ketamine combination in sedating pediatric patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy.

Secondary outcomes included hemodynamic complications, oxygen saturation, postoperative complications, and endoscopist satisfaction.

## Methods

After acquiring local medical ethics committee approval (FMASU R12/2016) and informed written consent from the parent or guardian, we enrolled 120 patients in this prospective, randomized study. The patients were of ASA (American Society of Anesthesiologists) physical status I–II, aged 2–7 years and scheduled for elective diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. The procedure was performed as a day-case procedure in the pediatric endoscopy unit in a pediatric hospital. The study was carried out in the period between September 2016 and December 2016 and registered with Clinical trials.gov (ref: NCT02863861).

Exclusion criteria included significant cardiovascular disease, hypertension, glaucoma, increased intracranial tension, psychosis, neurological disease, vomiting, known allergy to any of the study drugs, and parent or guardian refusal.

All included patients were instructed to fast for at least 8 hours (clear fluid was allowed up to 2 hours before the procedure with a maximum volume of 50 mL), had a secured venous access, and received 10 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> of lactated Ringer's solution. Patients were premedicated with intravenous metoclopramide (0.1 mg.kg<sup>-1</sup>), and 2–3 puffs of lidocaine spray (10%, 10 mg/puff) were applied to the posterior pharynx to diminish the gag reflex during endoscopy.

After applying standard monitors (non-invasive blood pressure, 5-lead ECG and pulse oximetry), patients were randomly and evenly assigned to one of two groups (60 patients each) using a computer-generated list: group P-K (propofol-ketamine group) and group D-K (dexmedetomidine-ketamine group).

Randomization was performed using a computerized random number generator (Random Allocation Software; Version 1.0, May 2004). The allocation sequence was generated by a statistician who did not participate in the study except for the randomization and statistical analysis; as the patients' OR list was sent to him, he then performed the computer-generated random allocation, which was concealed in sequentially numbered, opaque, sealed envelopes, each with a patient's name on it, to be opened just before the procedure.

**Group P-K:** Patients in this group received intravenous ketamine at a dose of 1 mg.kg<sup>-1</sup> in addition to intravenous propofol (1 mg.kg<sup>-1</sup>) for induction with added doses of intravenous propofol (1 mg.kg<sup>-1</sup>) when needed.

**Group D-K:** Patients in this group received intravenous ketamine at a dose of 1 mg.kg<sup>-1</sup> in addition to intravenous dexmedetomidine (0.5 µg.kg<sup>-1</sup>) for induction with additional doses of intravenous dexmedetomidine (0.5 µg.kg<sup>-1</sup>) when required.

All patients were allowed to breath spontaneously 3 L.min<sup>-1</sup> oxygen supplementations through a nasal catheter.

The same endoscopist performed all procedures with the patients in the left lateral position.

The sedation protocol was planned to maintain a Ramsay sedation score (RSS) of  $\geq 5$  (1, Anxious and agitated; 2, Cooperative, tranquil, oriented; 3, Responds only to verbal commands; 4, Asleep with brisk response to light stimulation; 5, Asleep without response to light stimulation; 6, Non-responsive).<sup>4</sup> The RSS was assessed every 5 minutes until the end of the procedure. If the sedation score was not achieved before the start of endoscopy or fell below 5 at any moment during the procedure, additional bolus of the study drug was given. The need for additional doses was recorded as well as the total dose given.

Hemodynamic variables including Heart Rate (HR), Mean Arterial Pressure (MAP), Respiratory Rate (RR) and Oxygen Saturation (SpO<sub>2</sub>) were recorded: at the baseline (before the administration of study drugs), after the induction of sedation, and every 5 minutes until the end of the procedure.

The incidence of significant hypotension (defined as: systolic arterial pressure  $\leq 70$  mmHg plus twice the age in years or MAP  $< 43$  mmHg and associated with clinical signs of altered peripheral perfusion; cold, pale, clammy, and mottled skin, associated with an increase in capillary refill time  $> 2$  seconds);<sup>5</sup> and significant bradycardia (defined as: HR  $< 60$  beats.min<sup>-1</sup>) or respiratory depression (oxygen saturation less than 92%) was recorded.

In cases of significant hypotension, the patient was treated initially with an intravenous (IV) fluid bolus of 10 mL.kg<sup>-1</sup> normal saline, and if the condition persisted, the patient was given 0.1–0.3 mg.kg<sup>-1</sup> IV ephedrine, which was repeated every 3–5 minutes until the blood pressure was normalized. Significant bradycardia was treated, when needed, with IV atropine 0.02 mg.kg<sup>-1</sup>.

If oxygen saturation dropped below 92%, the rate of nasal oxygen was increased to a rate of 5–6 L.min<sup>-1</sup>, and if desaturation persisted, the patient was ventilated manually with 100% oxygen via a pediatric anesthesia circuit (Mapleson F [Jackson-Rees modification of Ayre's T-piece]).

Criteria for abortion of the endoscopy was included; persistent significant hypotension/ bradycardia/desaturation not responding to all emergency measures mentioned and hence patient would need resuscitation, the endoscopist's evaluation to the procedure as being impossible despite additional top up doses as planned. This would have necessitated aborting the procedure and/or changing the anesthesia plan. In such case the patient was excluded from the study and replaced by another.

After completion of the procedure, patients were transferred to the Post-Anesthesia Care Unit (PACU), and the modified Aldrete score was assessed every 5 minutes. Patients were discharged from the PACU when they reached a modified Aldrete score  $\geq 9$  (Table 1).<sup>6</sup> Recovery time, defined as the time from the end of the procedure until achieving a modified Aldrete score  $\geq 9$ , was recorded. The incidence of complications such as shivering, nausea, vomiting, apnea, and desaturation was recorded.

Post-procedure agitation was recorded using a 4-point scale (1: calm, 2: not calm, but easily calmed, 3: moderately agitated or restless, 4: combative, excited or disoriented).<sup>7</sup> Grades 1 and 2 were considered favorable, while grade 3 and 4 indicated agitation.

**Table 1** Modified Aldrete score.<sup>6</sup>

<b>Activity</b>	
Able to move 4 extremities voluntarily or on command	2
Able to move 2 extremities voluntarily or on command	1
Unable to move extremities voluntarily or on command	0
<b>Respiration</b>	
Able to breathe deeply and cough freely	2
Dyspnea or limited breathing	1
Apneic	0
<b>Circulation</b>	
Blood pressure $\pm$ 20% of the pre-anesthetic level	2
Blood pressure $\pm$ 20% to 49% of the pre-anesthetic level	1
Blood pressure $\pm$ 50% of the pre-anesthetic level	0
<b>Consciousness</b>	
Fully awake	2
Arousable on calling	1
Not responding	0
<b>O<sub>2</sub> saturation</b>	
Able to maintain O <sub>2</sub> saturation > 92% on room air	2
Needs O <sub>2</sub> inhalation to maintain O <sub>2</sub> saturation > 90%	1
O <sub>2</sub> saturation < 90% even with O <sub>2</sub> supplementation	0
<b>Total score</b>	10

Endoscopist satisfaction was obtained at the end of the procedure by his evaluation of the easiness of the procedure using a three-point scale (1: easy, 2: adequate, and 3: impossible).<sup>8</sup>

Data were collected by an anesthetist (intraoperatively) and recovery nurse (in the PACU) not participating in the study.

### Statistical analysis

The data collected were analyzed with statistical program SPSS (version 22.0 Chicago, Illinois, USA). Numerical data are presented as the mean (standard deviation) or median (range) while categorical data are presented as the number of cases (percentage). Between-group comparisons of numerical variables were performed by the independent sample *t*-test, or Mann-Whitney test as appropriate, while those of categorical variables were performed by the Chi-square test. For all tests, a *p* (probability) value < 0.05 was considered statistically significant.

Calculation of the sample size was determined based on the recovery time as the primary outcome of this study, with an  $\alpha$  error of 0.05, and power of the study of 0.8 and  $\beta$  of 0.2 with a time difference of 10 minutes.<sup>9–11</sup>

### Results

Of the 132 patients assessed for eligibility, we enrolled 120 pediatric patients (54 males and 66 females) in this randomized prospective study. The participants' ages ranged from two to seven years; in addition, they exhibited ASA physical status I–II, and were scheduled for elective diagnostic upper gastrointestinal endoscopy (Fig. 1). No significant difference was found between the two groups regarding sex, ASA physical status, age, weight, and time of procedure (Table 2).

Regarding hemodynamic and RR changes, there was no significant difference in the HR, MAP, and RR between the two groups during the procedure. Although the HR and MAP tended to decrease in both groups after induction, this finding proved to be statistically insignificant (Fig. 2).

Although no significant difference was noticed between the two groups regarding oxygen saturation at the baseline, after induction, after 5 minutes, or at the end of the procedure, patients in the P-K group experienced lower mean oxygen saturation than the D-K group, however, this was found to be statistically non-significant. Eleven patients (18.33%) in the P-K group experienced desaturation ( $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ ) compared to 6 patients (10%) in the D-K group ( $p = 0.418$ ). Of the 11 patients who experienced desaturation, 6 in the P-K group responded to increased oxygen flow, while 5 required manual ventilation. In the D-K group, 3 of 6 patients responded to increased flow through the nasal cannula, and the other 3 required manual ventilation with a pediatric anesthesia circuit. Manual ventilation necessitated discontinuation of the procedure and removal of the endoscope (in both groups) until the patient was stabilized.

During the procedure time (lasting  $5.6 \pm 1.9$  min in the P-K group and  $5.7 \pm 2.2$  min in the D-K group), a statistically significant difference was noted regarding the need for additional doses of study drugs to achieve an RSS of  $\geq 5$  ( $p = 0.001$ ); 15 (25%) patients in the P-K group needed one extra dose, and 12 (20%) patients needed two extra doses. In the D-K group, 6 (10%) patients needed one extra dose, and 3 (5%) patients needed two extra doses. No patient in any group required more than two extra doses.

The total dose of propofol used in group P-K was 1,788 mg (average,  $1.98 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  per patient), whereas the total dose of dexmedetomidine used in group D-K was 531  $\mu\text{g}$  (average,  $0.59 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  per patient), with more additional doses needed in the P-K group.

The recovery time was significantly shorter in the P-K group than in the D-K group ( $p < 0.001$ ). The average recovery time was 21.25 minutes (range of 15–40 min) in the P-K group and 29.75 minutes (range of 20–45 min) in the D-K group.

Regarding post-procedure complications, 2 patients in the P-K group experienced nausea and vomiting compared to 4 patients in the D-K group, which was not statistically significant ( $p = 0.679$ ). None of the patients in either group showed agitation (score ranging between 1 and 2 in both groups).

No statistically significant difference was found between the groups in terms of endoscopist satisfaction ( $p = 0.232$ ); the procedure was easily performed in 39 (65%) and 45 (75%) patients in groups P-K and D-K, respectively, and adequately performed in the remaining percentage. Fortunately, no case was impossible to perform.

### Discussion

In this study, we compared P-K combination with a D-K combination in sedating pediatric patients during upper gastrointestinal endoscopy. Although the current practice is to give a loading dose of dexmedetomidine slowly over 10 minutes, to avoid its hemodynamic adverse effects, it is sometimes not feasible, especially in high turnover

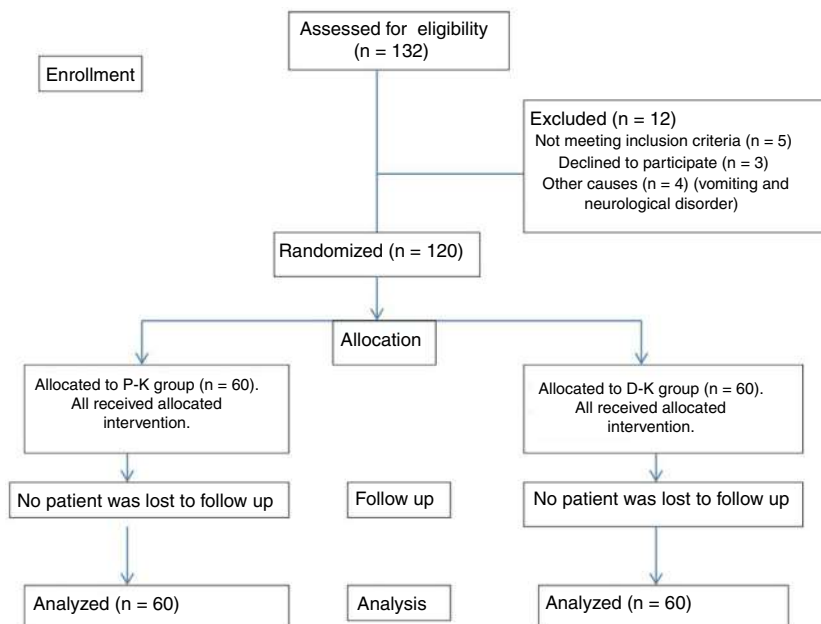


Figure 1 Consort flow diagram.

Table 2 Patient characteristics and procedural data.

	Group D-K (n = 60)	Group P-K (n = 60)	p-value
Sex, Male/Female, n (%)	30 (50%) / 30 (50%)	24 (40%) / 36 (60%)	0.505
ASA, I/II, n (%)	48 (80%) / 12 (20%)	42 (70%) / 18 (30%)	0.465
Age, years [mean $\pm$ SD (min–max)]	3.5 $\pm$ 1.6 (2–7)	4.25 $\pm$ 1.7 (2–7)	0.171
Weight, kg [mean $\pm$ SD (min–max)]	15 $\pm$ 4 (11–26)	17.3 $\pm$ 5.6 (10–32)	0.164
Time of procedure, minutes [mean $\pm$ SD (min–max)]	5.7 $\pm$ 2.2 (3–12)	5.6 $\pm$ 1.9 (3–10)	0.879

n, number; ASA, American Society of Anesthesiologists; SD, Standard Deviation; min, minimum; max, maximum; kg, kilogram.

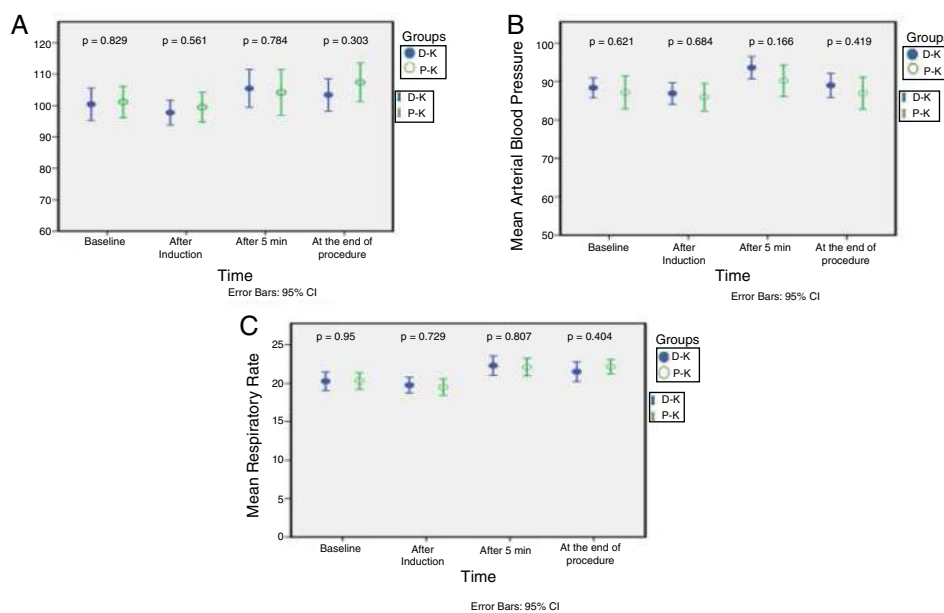


Figure 2 Hemodynamic and RR changes over time during the procedure in the 2 study groups. A, mean HR changes; B, MAP changes; C, mean RR changes.

pediatric anesthesia. A rapid bolus of dexmedetomidine ( $0.25\text{--}0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) was shown to be clinically tolerated without hemodynamic compromise.<sup>12</sup>

We added ketamine to dexmedetomidine so that the sympathetic activation associated with ketamine could minimize the biphasic hemodynamic changes associated with dexmedetomidine administration.<sup>10</sup> Propofol was combined with ketamine to antagonize its nauseating effect, in addition to the beneficial synergistic sedative effects of combining the two drugs.

The primary outcome of this study was to compare the recovery time between the two groups, which may affect the rapid turnover in pediatric day cases. We found a statistically significant difference in the recovery time, being shorter in the P-K group than in the D-K group by about 8.5 minutes per case, which accounted for about 85 minutes in average of 10 cases/day. This affected the number of cases performed per day, and also affected the number of caregivers in the PACU.

This longer recovery time reported with dexmedetomidine compared to propofol may be attributed to the difference in the pharmacokinetic profile between the two drugs. The elimination half-life of dexmedetomidine in healthy volunteers is about 2.1–3.1 hours, however, in propofol it is about 40 minutes, whether after a bolus dose or short-term infusion for less than 8 hours.

Canpolat and colleagues<sup>10</sup> compared Ketamine associated to Propofol (KP) or Dexmedetomidine (KD) in 60 pediatric patients undergoing burn dressing. A longer recovery time was observed in the KD group ( $36.6 \pm 10.6$  min) than in the KP group ( $27.7 \pm 9.7$  min). Although dexmedetomidine was found to be associated with longer recovery times,<sup>8,11,13,14</sup> few studies showed contradictory results.<sup>15,16</sup> Krouk and co-workers compared dexmedetomidine-ketamine to midazolam-ketamine in pediatric patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. They found shorter recovery time and more hemodynamic stability in the dexmedetomidine group.<sup>16</sup>

In our study, we found the incidence of oxygen desaturation was higher in the P-K group than in the D-K group. Although statistically non-significant, this may give dexmedetomidine some advantage regarding respiratory safety and airway protection, especially in patients susceptible to respiratory adverse events. The P-K group, on the other hand, showed a lower incidence of post-procedure nausea and vomiting.

The incidence of respiratory adverse events makes up a considerable percentage (5.5%) of the complications of sedation in children.<sup>17</sup> This percentage increases to 65.7% of reported complications associated with pediatric Esophago-Gastro-Duodenoscopy (EGD). Young age, higher ASA, female sex, and IV sedation have been identified as the main risk factors.<sup>18</sup>

Some studies have reported that dexmedetomidine does not affect RR, SpO<sub>2</sub>, or End-Tidal Carbon Dioxide (ETCO<sub>2</sub>).<sup>19</sup> However, respiratory complications have been reported with large and rapid initial loading doses.<sup>20</sup> Propofol, on the other hand, may decrease ventilation, inhibit pharyngeal and laryngeal reflexes, and cause temporary apnea.<sup>21</sup> However, these are not constant outcomes.<sup>22</sup>

Mogahed and Salama compared Ketamine-Dexmedetomidine (KD) to ketamine-propofol (KP) in

sedating children undergoing upper gastrointestinal endoscopy.<sup>23</sup> They found no significant difference between both groups in SpO<sub>2</sub>. The older age group in their study (2–12 years) compared to ours (2–7 years), with respiratory adverse events being more frequent in younger age group. Also, in their study, they used higher doses of ketamine in both groups ( $34.6 \pm 2.9$  mg in group KD and  $29.2 \pm 1.9$  mg in group KP), being added in the top-up doses, unlike our study as we used ketamine in induction dose only. The higher dose of ketamine may account for the lower incidence of respiratory depression in their study.

Although we found no statistically significant difference between the groups in term of endoscopist satisfaction, the procedure was more easily performed in the D-K group with fewer additional doses needed. Differing from our results, endoscopist satisfaction was recorded to be significantly higher in patients receiving dexmedetomidine due to the decreased incidence of movement and gag reflex during non-invasive procedures.<sup>24</sup>

When dexmedetomidine was compared to propofol in the sedation of children undergoing magnetic resonance imaging,<sup>25</sup> both drugs prevented undesired movement in most of the children. Propofol provided more rapid rates of induction, recovery, and discharge but dexmedetomidine better preserved the MAP and RR and did not cause any desaturation.

There are conflicting results regarding dexmedetomidine hemodynamic effects.<sup>26,27</sup> Hypotension and bradycardia have been reported, particularly with large bolus doses, in patients suffering from cardiac problems and in patients given an initial dose in less than 10 minutes.<sup>20</sup> Hypotension and bradycardia have also been reported when propofol infusion is used as a single agent to achieve satisfactory sedation.<sup>17,22</sup>

In our study, although arterial blood pressure and HR decreased after dexmedetomidine and propofol injection, the decrease was found to be statistically insignificant. These decreases could have been minimized because of the addition of ketamine, the use of different dose regimens, and differences in the nature of the procedures.

This study has several limitations including: absence of ETCO<sub>2</sub> recordings, which we did not include because of its arguable accuracy with nasal cannula,<sup>28</sup> not measuring the total intervention time as the favorable faster induction and recovery characteristics of propofol may be compromised by the higher incidence of respiratory adverse events that may necessitate removal of the endoscope for manual ventilation.

Additionally, measuring the total financial cost in both groups might have added an advantage to one of the groups. We (the investigators) were not blinded to the drug used (propofol and dexmedetomidine having different colors), which may have created some bias. To mend this, all the people who collected the data were blinded to the study, so was the endoscopist.

In conclusion, the P-K combination was associated with a significantly shorter recovery time in pediatric patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy and is thus suitable for short diagnostic procedures. The D-K combination, on the other hand, showed less need for additional doses, which makes it a better choice for longer procedures.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## References

- Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:435–9.
- Celik N, Bombacı E, Colakoğlu S, et al. Comparison of haemodynamic effects of propofol-ketamine and propofol-fentanyl anaesthesia. *J Kartal Training Res Hospital.* 2000;11:801–4.
- Chang P, Warren D, Joubert G, et al. Use of propofol sedation in paediatric emergency department. *J Paediatr Child Health.* 2003;8:511–2.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone–alphadolone. *BMJ.* 1974;22:656–9.
- Mogane P. Is blood pressure measurement important in children? *South African Family practice.* 2013;55:s36–39.
- Ringland R, Early S. Conscious sedation: documenting the procedure. *J Emerg Nurs.* 1997;23:611–7.
- Aono J, Ueda W, Mamiya K, et al. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology.* 1997;87:1298–300.
- Tosun Z, Aksu R, Guler G, et al. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:983–8.
- Yağan Ö, Karakahya RH, Taş N, et al. Comparison of dexmedetomidine versus ketamine-propofol combination for sedation in cataract surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2015;43:84–90.
- Canpolat DG, Esmoğlu A, Tosun Z, et al. Ketamine-propofol vs ketamine-dexmedetomidine combinations in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *J Burn Care Res.* 2012;33:718–22.
- Hasanin AS, Sira AM. Dexmedetomidine versus propofol for sedation during gastrointestinal endoscopy in paediatric patients. *Egypt J Anaesth.* 2014;30:21–6.
- Dawes J, Myers D, Gorges M, et al. Identifying a rapid bolus dose of dexmedetomidine (ED 50) with acceptable hemodynamic outcomes in children. *Paediatr Anaesth.* 2014;24:1260–7.
- Ravipati P, Reddy PN, Kumar C, et al. Dexmedetomidine decreases the requirement of ketamine and propofol during burns debridement dressings. *Indian J Anesth.* 2014;58:138–42.
- Fang H, Yang L, Wang X, et al. Clinical efficacy of dexmedetomidine versus propofol in children undergoing magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Inter J Clin Experimental Med.* 2015;8:11881–9.
- Vázquez Reta JA, Jiménez Ferrer MC, Colunga Sánchez A, et al. Midazolam versus dexmedetomidine for sedation for upper gastro-intestinal endoscopy. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76:13–8.
- Koruk S, Mirak A, Gul R, et al. Dexmedetomidine-Ketamine and Midazolam-Ketamine combinations for sedation in pediatric patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized prospective study. *J Anesth.* 2010;24:858–63.
- Malviya S, Voepel Lewis T, Eldevik OP, et al. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth.* 2000;84:743–8.
- Thakkar K, El Serag HB, Mattek N, et al. Complications of pediatric EGD: a 4-year experience in PEDS-CORI. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2007;65:213–21.
- Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000;90:699–705.
- Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs.* 2000;59:263–8.
- Dial S, Silver P, Bock K, et al. Pediatric sedation for procedures titrated to desired degree of immobility results in unpredictable depth of sedation. *Pediatr Emerg Care.* 2001;17:414–20.
- Usher AG, Kearney RA, Tsui BC. Propofol total intravenous anesthesia for MRI in children. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:23–8.
- Mogahed MM, Salama ER. A comparison of Ketamine-Dexmedetomidine versus Ketamine-Propofol for sedation in children during upper gastrointestinal endoscopy. *J Anesth Clin Res.* 2017;8:785–90.
- Demiraran Y, Korkut E, Tamer A, et al. The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: A prospective, randomized study. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:25–9.
- Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg.* 2006;103:63–7.
- Tomar GS, Singh F, Ganguly S, et al. Is dexmedetomidine better than propofol and fentanyl combination in minor day care procedures? A prospective randomized double-blind study. *Indian J Anaesth.* 2015;59:359–64.
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382–94.
- Ortega R, Connor C, Kim S, et al. Monitoring ventilation with capnography. *N Engl J Med.* 2012;367:e27.



## ESTUDOS CLÍNICOS

# Propofol-cetamina *versus* dexmedetomidina-cetamina para sedação durante endoscopia digestiva alta em pacientes pediátricos: estudo clínico randomizado



Akram M. Amer \*, Azza M. Youssef, Hala S. El-Ozairy e Ahmed M. El-Hennawy

Ain-Shams University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology, Intensive Care, and Pain Management. Abbasia, Cairo, Egito

Recebido em 16 de janeiro de 2019; aceito em 26 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 5 de dezembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Dexmedetomidina;  
Propofol;  
Sedação;  
Endoscopia;  
Pediatria

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A sedação ambulatorial pediátrica é um desafio. A dexmedetomidina é um analgésico sedativo que não induz à depressão respiratória. Comparamos a dexmedetomidina ao propofol quando associados à cetamina para sedação durante endoscopia pediátrica, quanto ao tempo de recuperação e às alterações hemodinâmicas.

**Métodos:** Foram recrutados 120 pacientes (2–7 anos de idade) que foram aleatoriamente alocados em dois grupos. Cada paciente recebeu cetamina IV na dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup>, além de propofol (1 mg.kg<sup>-1</sup>) ou dexmedetomidina (0,5 µg.kg<sup>-1</sup>). Comparamos o tempo de recuperação. A hemodinâmica, saturação de oxigênio, necessidade de doses adicionais, complicações pós-operatórias e satisfação do endoscopista foram monitoradas.

**Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à hemodinâmica. O grupo Propofol-Cetamina (P-C) apresentou tempos de recuperação significativamente mais curtos do que o grupo Dexmedetomidina-Cetamina (D-C) (21,25 e 29,75 minutos respectivamente,  $p < 0,001$ ). Observou-se frequência maior de dessaturação de oxigênio no grupo P-C. Onze e 6 pacientes apresentaram SpO<sub>2</sub> < 92% nos grupos P-C e D-C, respectivamente. Uma diferença significativa foi observada em relação à necessidade de doses adicionais; 10% dos pacientes no grupo D-C precisaram de uma dose extra e 5% precisaram de duas doses extras, em comparação com 25% e 20% no grupo P-C, respectivamente ( $p = 0,001$ ). O grupo P-C apresentou menos náuseas e vômitos após o procedimento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à satisfação do endoscopista.

**Conclusões:** A combinação P-C foi associada a tempo mais curto de recuperação na endoscopia digestiva alta pediátrica, enquanto a combinação D-C mostrou menor necessidade de doses adicionais.

**Número de registro:** Clinical trials.gov (NCT02863861).

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

\* Autor para correspondência.

E-mail: [akram.amer@med.asu.edu.eg](mailto:akram.amer@med.asu.edu.eg) (A.M. Amer).

**KEYWORDS**

Dexmedetomidine;  
Propofol;  
Sedation;  
Endoscopy;  
Pediatrics

**Propofol-ketamine versus dexmedetomidine-ketamine for sedation during upper gastrointestinal endoscopy in pediatric patients: a randomized clinical trial****Abstract**

*Background and objectives:* Day-case pediatric sedation is challenging. Dexmedetomidine is a sedative analgesic that does not induce respiratory depression. We compared dexmedetomidine to propofol when it was added to ketamine for sedation during pediatric endoscopy, regarding recovery time and hemodynamic changes.

*Methods:* We enrolled 120 patients (2–7 years in age) and randomly assigned them into two groups. Each patient received intravenous (iv) ketamine at a dose of 1 mg.kg<sup>-1</sup> in addition to either propofol (1 mg.kg<sup>-1</sup>) or dexmedetomidine (0.5 µg.kg<sup>-1</sup>). The recovery time was compared. Hemodynamics, oxygen saturation, need for additional doses, postoperative complications and endoscopist satisfaction were monitored.

*Results:* There was no significant difference in hemodynamics between the groups. The Propofol-Ketamine (P-K) group showed significantly shorter recovery times than the Dexmedetomidine-Ketamine (D-K) group (21.25 and 29.75 minutes respectively,  $p < 0.001$ ). The P-K group showed more oxygen desaturation. Eleven and six patients experienced SpO<sub>2</sub> < 92% in groups P-K and D-K, respectively. A significant difference was noted regarding the need for additional doses; 10% of patients in the D-K group needed one extra dose, and 5% needed two extra doses, compared to 25% and 20% in the P-K group, respectively ( $p = 0.001$ ). The P-K group showed less post-procedure nausea and vomiting. No statistically significant difference between both groups regarding endoscopist satisfaction.

*Conclusions:* The P-K combination was associated with a shorter recovery time in pediatric upper gastrointestinal endoscopy, while the D-K combination showed less need for additional doses.

*Registration number:* Clinical trials.gov (NCT02863861).

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Realizar a sedação de crianças para procedimentos ambulatoriais costuma ser um desafio, pois esses procedimentos exigem imobilidade do paciente por períodos variáveis. Idealmente uma técnica de sedação deve fornecer início rápido e confiável dos efeitos, manter as vias aéreas patentes, garantir ventilação espontânea adequada, manter a estabilidade cardiovascular e ser acompanhada de despertar suave e previsível.<sup>1</sup>

Combinações de propofol, benzodiazepínicos e opioides são frequentemente usadas para sedação. Opioides geralmente são adicionados em procedimentos dolorosos porque os benzodiazepínicos e o propofol não proporcionam analgesia. No entanto, a administração de opioides pode causar sedação excessiva e alguns efeitos colaterais.<sup>2</sup>

Propofol (agente anestésico de curta ação não opioide e não barbitúrico) é popular em anestesia ambulatorial devido ao tempo rápido de indução e de recuperação. No entanto, apresenta efeitos colaterais, principalmente depressão cardiopulmonar, apneia e hipoventilação, que têm estimulado a busca por técnicas alternativas.<sup>3</sup>

A cetamina pode ser uma opção para substituir os opioides porque fornece boa analgesia mesmo em baixas doses, sem os efeitos adversos respiratórios e cardiovasculares dos opioides.<sup>2</sup> Infelizmente, seus efeitos colaterais (aumento da salivagem, náuseas, pesadelos, delírio e excitação) não favorecem seu uso como agente único.

Nos últimos anos, aumentou o interesse no emprego da dexmedetomidina (agonista seletivo do receptor alfa-2), tanto em anestesia quanto em terapia intensiva. Esse agonista do receptor alfa-2 tem sido empregado como o medicamento de escolha para sedação em pacientes pediátricos devido a ausência de efeito depressor respiratório, a adequada ação sedativa e analgésica, além de apresentar efeitos antiarrítmicos favoráveis.<sup>1</sup>

O desfecho primário deste estudo foi comparar a combinação de propofol-cetamina com a combinação de dexmedetomidina-cetamina quanto ao tempo de recuperação de pacientes pediátricos submetidos a sedação para endoscopia digestiva alta.

Os desfechos secundários incluíram complicações hemodinâmicas, saturação de oxigênio, complicações pós-operatórias e satisfação do endoscopista.

**Métodos**

Depois de obter a aprovação do comitê de ética médica local (FMASU R12/2016) e consentimento informado por escrito dos pais ou responsáveis, recrutamos 120 pacientes para este estudo prospectivo e randomizado. Os pacientes apresentavam estado físico ASA I–II, com idade de 2 a 7 anos, e indicação de endoscopia digestiva alta diagnóstica eletiva. O procedimento foi realizado em regime ambulatorial na unidade de endoscopia pediátrica de um hospital pediátrico. O estudo foi realizado no período entre Setembro de 2016 e

Dezembro de 2016 e registrado no *Clinical trials.gov* (ref: NCT02863861).

Os critérios de exclusão incluíram doença cardiovascular importante, hipertensão, glaucoma, aumento da pressão intracraniana, psicose, doença neurológica, vômito, alergia conhecida a qualquer um dos medicamentos do estudo e recusa dos pais ou responsáveis.

Todos os pacientes incluídos foram orientados a respeitar jejum de pelo menos 8 horas (líquido claro foi permitido até 2 horas antes do procedimento com volume máximo de 50 mL), foram submetidos a acesso venoso e receberam  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  de solução de Ringer com lactato. Os pacientes foram pré-medicados com metoclopramida intravenosa ( $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) e 2–3 puffs de lidocaína spray (10%,  $10 \text{ mg/puff}$ ) foi aplicado na faringe posterior para diminuir o reflexo de vômito durante a endoscopia.

Após a instalação da monitorização padrão (pressão arterial não invasiva, ECG de 5 derivações e oximetria de pulso), os pacientes foram aleatoriamente e uniformemente alocados para um dos dois grupos (60 pacientes cada) usando uma lista gerada por computador: Grupo P-C (grupo de Propofol-Cetamina) e grupo D-C (grupo Dexmedetomidina-Cetamina).

A randomização foi realizada usando um gerador computadorizado de números aleatórios (Random Allocation Software; Versão 1.0, Maio de 2004). A sequência de alocação foi gerada por um estatístico que não participou do estudo, exceto para a randomização e análise estatística; quando recebeu a lista dos pacientes do centro cirúrgico, realizou alocação aleatória gerada por computador, que foi ocultada em envelopes numerados sequencialmente, opacos e selados, cada um com o nome de um paciente, para serem abertos pouco antes do procedimento.

Grupo P-C: Os pacientes deste grupo receberam cetamina intravenosa na dose de  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , além de propofol intravenoso ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) para indução com adição de doses de propofol intravenoso ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) quando necessário.

Grupo D-C: Os pacientes deste grupo receberam cetamina intravenosa na dose de  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , além de dexmedetomidina intravenosa ( $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) para indução com doses adicionais de dexmedetomidina intravenosa ( $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) quando necessários.

Todos os pacientes foram mantidos em respiração espontânea com suplemento de oxigênio de  $3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$  por meio de um cateter nasal. O mesmo endoscopista realizou todos os procedimentos com os pacientes em decúbito lateral esquerdo.

O protocolo de sedação foi planejado para manter um escore de sedação de Ramsay (RSS)  $\geq 5$  (1, Ansioso e agitado; 2, Cooperativo, tranquilo, orientado; 3, Responde somente a ordem verbal; 4, Adormecido com resposta instantânea a estímulo luminoso; 5, Dormindo sem resposta a estímulo luminoso; 6, Não responsivo).<sup>4</sup> O RSS foi avaliado a cada 5 minutos até o final do procedimento. Se a pontuação de sedação não fosse atingida antes do início da endoscopia ou, se em qualquer momento durante o procedimento o RSS atingisse valor abaixo de 5, um bolus suplementar do medicamento em estudo era administrado. A necessidade de doses suplementares foi registrada, bem como a dose total administrada.

Variáveis hemodinâmicas, que incluíram a Frequência Cardíaca (FC) e Pressão Arterial Média (PAM), e Frequência

Respiratória (RR) e Saturação de Oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ) foram registradas nos seguintes momentos: linha de base (antes da administração dos medicamentos do estudo), após a indução da sedação e a cada 5 minutos até o final do procedimento.

Foram registradas as incidências de hipotensão importante (definida como: pressão arterial sistólica  $\leq 70 \text{ mmHg}$  mais duas vezes a idade em anos ou PAM  $< 43 \text{ mmHg}$  e associada a sinais clínicos de perfusão periférica alterada; pele fria, pálida, úmida e manchada, associada a um aumento em tempo de enchimento capilar  $> 2$  segundos);<sup>5</sup> bradicardia significativa (definida como: FC  $< 60$  batimentos por minuto) e depressão respiratória (saturação de oxigênio menor que 92%).

Nos casos de hipotensão importante, inicialmente o paciente era tratado com um bolus de fluido IV de  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  de solução salina normal e, se a hipotensão persistisse, o paciente recebia efedrina intravenosa na dose de  $0,1\text{--}0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , repetida a cada 3–5 minutos até que a pressão arterial se normalizasse. Bradicardia significativa foi tratada, quando necessário, com atropina intravenosa na dose de  $0,02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

Se a saturação de oxigênio caísse abaixo de 92%, a taxa de oxigênio nasal era aumentada para uma taxa de  $5\text{--}6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , e se a dessaturação persistisse, o paciente era ventilado manualmente com oxigênio a 100% por meio de um circuito de anestesia pediátrica (Mapleson F [T de Ayres com modificação de Jackson-Rees]).

Os critérios para interrupção da endoscopia incluíam: hipotensão/bradicardia/dessaturação significativa persistente não respondendo a todas as medidas de emergência mencionadas e, portanto, determinando a ressuscitação do paciente, avaliação do procedimento pelo endoscopista como sendo impossível, apesar da administração das doses suplementares conforme planejado. Isso exigiria a interrupção do procedimento e/ou alteração do plano de anestesia. Nesse caso, o paciente era excluído do estudo e substituído por outro.

Após o término do procedimento, os pacientes eram transferidos para a Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA), e o escore de Aldrete modificado era avaliado a cada 5 minutos. Os pacientes recebiam alta da SRPA quando o escore de Aldrete modificado era  $\geq 9$  (tabela 1).<sup>6</sup> Registramos o tempo de recuperação, definido como o intervalo de tempo decorrido entre o término do procedimento até o momento em que o escore de Aldrete modificado era  $\geq 9$ . Foi registrada a incidência de complicações como tremores, náuseas, vômitos, apneia e dessaturação.

Agitação pós-procedimento foi avaliada usando uma escala de 4 níveis (1: calmo, 2: não calmo, mas facilmente acalmado, 3: moderadamente agitado ou inquieto, 4: agressivo, excitado ou desorientado).<sup>7</sup> Os níveis 1 e 2 eram considerados adequados, enquanto os níveis 3 e 4 indicavam agitação.

A satisfação do endoscopista foi obtida ao final do procedimento ao avaliar a facilidade na execução do procedimento usando uma escala de três níveis (1: fácil, 2: adequado e 3: impossível).<sup>8</sup>

Os dados foram coletados por um anestesista (no intraoperatório) e uma enfermeira de recuperação (na SRPA) que não participaram do estudo.



**Tabela 1** Pontuação de Aldrete modificada<sup>6</sup>

<b>Atividade</b>	
Capaz de mover 4 extremidades voluntariamente ou no comando	2
Capaz de mover 2 extremidades voluntariamente ou no comando	1
Incapaz de mover as extremidades voluntariamente ou no comando	0
<b>Respiração</b>	
Capaz de respirar profundamente e tossir livremente	2
Dispneia ou respiração limitada	1
Apneico	0
<b>Circulação</b>	
Pressão arterial $\pm$ 20% do nível pré-anestésico	2
Pressão arterial $\pm$ 20% a 49% do nível pré-anestésico	1
Pressão arterial $\pm$ 50% do nível pré-anestésico	0
<b>Consciência</b>	
Totalmente acordado	2
Responde a estímulo verbal	1
Não responde	0
<b>Saturação de O<sub>2</sub></b>	
Capaz de manter a saturação de O <sub>2</sub> > 92% no ar ambiente	2
Necessita inalação de O <sub>2</sub> para manter a saturação de O <sub>2</sub> > 90%	1
Saturação de O <sub>2</sub> < 90% mesmo com suplementação de O <sub>2</sub>	0
<b>Pontuação total</b>	<b>10</b>

## Análise estatística

Os dados coletados foram analisados com o programa estatístico SPSS (versão 22.0 Chicago, Illinois, EUA). Os dados numéricos são apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo), enquanto os dados categóricos são apresentados como número de casos (porcentagem). Conforme apropriado, as comparações entre grupos das variáveis numéricas foram realizadas pelo teste-*t* de amostra independente ou teste de Mann-Whitney, enquanto o teste do Qui-Quadrado foi empregado para as comparações das variáveis categóricas. Para todos os testes, um valor de *p* (probabilidade) < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

O cálculo do tamanho da amostra foi determinado baseando-se no tempo de recuperação como desfecho primário do estudo, com um erro  $\alpha$  de 0,05 e poder do estudo de 0,8 e  $\beta$  de 0,2 para uma diferença de tempo de 10 minutos.<sup>9-11</sup>

## Resultados

Dos 132 pacientes avaliados quanto à elegibilidade, 120 pacientes pediátricos (54 meninos e 66 meninas) participaram neste estudo prospectivo randomizado. A idade dos participantes variou entre dois e sete anos. Os participantes apresentavam estado físico ASA I–II e foram programados para endoscopia digestiva alta diagnóstica eletiva (fig. 1). Não foi encontrada diferença significativa entre os dois

grupos em relação ao sexo, estado físico ASA, idade, peso e tempo do procedimento (tabela 2).

Em relação às alterações hemodinâmicas e FR, durante o procedimento não foi observada diferença significativa na FC, PAM e FR entre os dois grupos. Embora a FC e a PAM tendam a diminuir em ambos os grupos após a indução, esse achado não foi estatisticamente significativo (fig. 2).

Embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada entre os dois grupos em relação à saturação de oxigênio na linha de base, após a indução, após 5 minutos, ou ao término do procedimento, os pacientes do grupo P-C apresentaram saturação média de oxigênio menor do que o grupo D-C, mas considerado não estatisticamente significativo. Onze pacientes no grupo P-C (18,33%) apresentaram dessaturação ( $SpO_2 \leq 92\%$ ) na comparação com seis pacientes no grupo D-C (10%) ( $p=0,418$ ). No grupo P-C, dos onze pacientes em que se observou dessaturação, seis responderam ao aumento do fluxo de oxigênio, enquanto cinco necessitaram de ventilação manual. No grupo D-C, três dos seis pacientes responderam ao aumento do fluxo através da cânula nasal e os outros três necessitaram de ventilação manual com circuito de anestesia pediátrica. A ventilação manual exigiu a interrupção do procedimento e a remoção do endoscópio (em ambos os grupos) até que o paciente estivesse estabilizado.

Durante o tempo do procedimento (com duração de  $5,6 \pm 1,9$  min no grupo P-C e  $5,7 \pm 2,2$  min no grupo D-C), uma diferença estatisticamente significativa foi observada em relação à necessidade de doses adicionais dos medicamentos avaliados no estudo para atingir um  $RSS \geq 5$  ( $p=0,001$ ); 15 (25%) pacientes no grupo P-C precisaram de uma dose suplementar e 12 (20%) pacientes precisaram de duas doses suplementares. No grupo D-C, 6 (10%) pacientes precisaram de uma dose suplementar e 3 (5%) pacientes precisaram de duas doses suplementares. Nenhum paciente nos dois grupos necessitou de mais de duas doses suplementares.

A dose total de propofol administrada no grupo P-C foi de 1788 mg (média  $1,98 \text{ mg.kg}^{-1}$  por paciente), enquanto a dose total de dexmedetomidina administrada no grupo D-C foi 531  $\mu\text{g}$  (média  $0,59 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  por paciente), com mais doses suplementares necessárias no grupo P-C.

O tempo de recuperação foi significativamente menor no grupo P-C do que no grupo D-C ( $p < 0,001$ ). O tempo médio de recuperação foi de 21,25 minutos (variação de 15–40 min) no grupo P-C e 29,75 minutos (variação de 20–45 min) no grupo D-C.

Em relação às complicações pós-procedimento, dois pacientes do grupo P-C e quatro pacientes do grupo D-C apresentaram náuseas e vômitos, o que não foi estatisticamente significativo ( $p=0,679$ ). Nenhum dos pacientes nos dois grupos apresentou agitação (pontuação variando entre 1 e 2 em ambos os grupos).

Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos em termos de satisfação do endoscopista ( $p=0,232$ ). O procedimento foi facilmente realizado em 39 (65%) e 45 (75%) pacientes dos grupos P-C e D-C, respectivamente, e realizado de forma satisfatória no percentual restante. Felizmente, o procedimento foi possível de ser realizado em todos os pacientes.

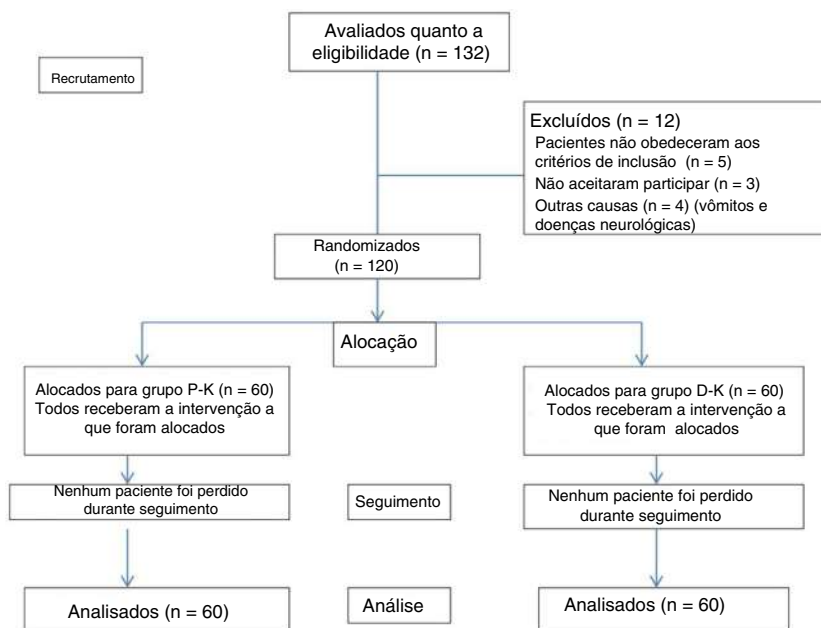


Figura 1 Diagrama de fluxo do Consort.

Tabela 2 Características dos pacientes e dados do procedimento

	Grupo D-C (n = 60)	Grupo P-C (n = 60)	p
Sexo, masculino/feminine, n (%)	30 (50%) / 30 (50%)	24 (40%) / 36 (60%)	0,505
ASA I/II, n (%)	48 (80%) / 12 (20%)	42 (70%) / 18 (30%)	0,465
Idade, anos [média ± DP (mín-máx)]	3,5 ± 1,6 (2–7)	4,25 ± 1,7 (2–7)	0,171
Peso, kg [média ± DP (mín-máx)]	15 ± 4 (11–26)	17,3 ± 5,6 (10–32)	0,164
Tempo do procedimento, minutos [média ± DP (mín-máx)]	5,7 ± 2,2 (3–12)	5,6 ± 1,9 (3–10)	0,879

n, número; ASA, American Society of Anesthesiologists; DP, Desvio Padrão; min, mínimo; max, máximo; kg, quilograma.

## Discussão

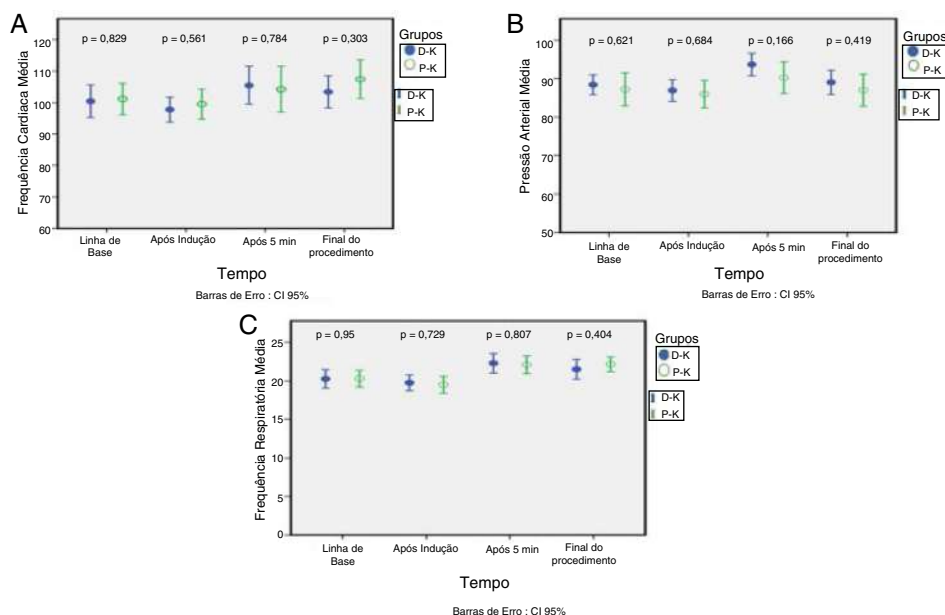
Neste estudo, comparamos a combinação de P-C com a combinação de D-C para sedação de pacientes pediátricos durante endoscopia digestiva alta. Embora a prática atual seja administrar uma dose de ataque de dexmedetomidina lentamente ao longo de 10 minutos para evitar efeitos hemodinâmicos adversos, em certas situações clínicas essa prática é inviável, especialmente em anestesia pediátrica de alta rotatividade. Foi demonstrado que um bolus rápido de dexmedetomidina (0,25–0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) é clinicamente tolerado sem comprometimento hemodinâmico.<sup>12</sup>

Combinamos a cetamina com dexmedetomidina para que a ativação simpática associada à cetamina pudesse minimizar as alterações hemodinâmicas bifásicas associadas à administração de dexmedetomidina.<sup>10</sup> Propofol foi combinado com cetamina para antagonizar o efeito nauseante da cetamina, além de aproveitar os efeitos sedativos sinérgicos benéficos da combinação dos dois medicamentos.

O desfecho primário deste estudo foi comparar o tempo de recuperação nos dois grupos, por ser uma variável que pode afetar a rápida rotatividade em casos pediátricos. Encontramos uma diferença estatisticamente significativa no tempo de recuperação, sendo mais curto no grupo P-C do que no grupo D-C em cerca de 8,5 minutos por caso, o que, para a média de 10 endoscopias realizadas por dia, representa aproximadamente 85 minutos. Isso influenciou tanto o número de atendimentos realizados por dia como o número de profissionais de saúde na SRPA.

Esse tempo de recuperação mais longo relatado com dexmedetomidina em comparação com propofol pode ser atribuído à diferença existente no perfil farmacocinético entre os medicamentos. A meia-vida de eliminação da dexmedetomidina em voluntários saudáveis é de aproximadamente 2,1–3,1 horas, enquanto no propofol ela é de cerca de 40 minutos, seja após uma dose em bolus ou infusão de curto prazo inferior a 8 horas.

Canpolat et al.<sup>10</sup> compararam a Cetamina associada ao Propofol (CP) ou Dexmedetomidina (CD) em 60 pacien-



**Figura 2** Alterações hemodinâmicas e da frequência respiratória ao longo do tempo durante o procedimento nos 2 grupos de estudo. A, variações das médias da frequência cardíaca; B, variação da pressão arterial média; C, variações das médias da frequência respiratória.

tes pediátricos submetidos a curativos para queimaduras. Tempo de recuperação mais longo foi observado no grupo C-D ( $36,6 \pm 10,6$  min) comparado ao observado no grupo C-P ( $27,7 \pm 9,7$  min). Embora a dexmedetomidina tenha sido associada a tempos de recuperação mais prolongados,<sup>8,11,13,14</sup> alguns estudos mostraram resultados contraditórios.<sup>15,16</sup> Krouk et al. compararam a associação dexmedetomidina-cetamina com midazolam-cetamina em pacientes pediátricos submetidos à litotripsia extracorpórea por ondas de choque. Eles encontraram tempo de recuperação mais curto e maior estabilidade hemodinâmica no grupo que recebeu dexmedetomidina.<sup>16</sup>

Em nosso estudo, encontramos incidência de dessaturação de oxigênio maior no grupo P-C do que no grupo D-C. Embora não estatisticamente significativa, esse achado pode dar à dexmedetomidina alguma vantagem em relação à segurança respiratória e proteção das vias aéreas, especialmente em pacientes suscetíveis a eventos adversos respiratórios. O grupo P-C, por outro lado, apresentou menor incidência de náuseas e vômitos pós-procedimento.

A incidência de eventos adversos respiratórios representa uma porcentagem considerável (5,5%) das complicações da sedação em crianças.<sup>17</sup> O percentual aumenta para 65,7% das complicações descritas como associadas à Endoscopia Digestiva Alta (EDA). Idade jovem, maior classificação do estado físico ASA, sexo feminino e sedação intravenosa foram identificados como os principais fatores de risco.<sup>18</sup>

Alguns estudos relataram que a dexmedetomidina não afeta a FR, a SpO<sub>2</sub> ou o dióxido de carbono expirado final (ETCO<sub>2</sub>).<sup>19</sup> No entanto, complicações respiratórias foram relatadas com dose de ataque inicial alta e administrada rapidamente.<sup>20</sup> O propofol, por outro lado, pode diminuir a ventilação, inibir os reflexos faríngeos e laringeos e causar

apneia temporária.<sup>21</sup> No entanto, esses resultados não são constantes.<sup>22</sup>

Mogahed e Salama compararam a Cetamina-Dexmedetomidina (CD) à Cetamina-Propofol (CP) para sedação de crianças a serem submetidas a endoscopia digestiva alta.<sup>23</sup> Não encontraram nenhuma diferença significativa entre os dois grupos quanto a SpO<sub>2</sub>. Naquele estudo, a faixa etária estudada foi mais ampla (2 a 12 anos) em comparação com o presente estudo (2 a 7 anos), e os autores observaram eventos adversos respiratórios mais frequentes na faixa etária mais jovem. Além disso, eles usaram doses maiores de cetamina em ambos os grupos ( $34,6 \pm 2,9$  mg no grupo CD e  $29,2 \pm 1,9$  mg no grupo CP), sendo a cetamina também usada nas doses suplementares, diferentemente do nosso estudo, em que usamos a cetamina somente para indução. A dose mais alta de cetamina pode ser responsável pela menor incidência de depressão respiratória observada no estudo de Mogahed e Salama.

Embora não tenhamos encontrado nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de satisfação do endoscopista, o procedimento foi realizado mais facilmente no grupo D-C, com necessidade de menos doses suplementares. Diferentemente de nossos resultados, a satisfação do endoscopista foi registrada como significativamente maior em pacientes que receberam dexmedetomidina devido à redução na incidência de movimentos e de reflexo de vômito durante procedimentos não invasivos.<sup>24</sup>

Quando a dexmedetomidina foi comparada ao propofol na sedação de crianças submetidas à ressonância magnética,<sup>25</sup> os dois fármacos preveniram movimentos indesejados na maioria das crianças. O propofol proporcionou indução, recuperação e alta mais rápidas, mas a dexmedetomidina conservou melhor a PAM e a FR e não causou qualquer dessaturação.

Há resultados contraditórios em relação aos efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina.<sup>26,27</sup> Hipotensão e bradicardia foram relatadas, em especial com administração de doses elevadas em bolus, nos pacientes com cardiopatia e em pacientes em que a dose inicial foi administrada em menos de 10 minutos.<sup>20</sup> Hipotensão e bradicardia também foram descritas quando a infusão de propofol foi usada como agente único para obter sedação satisfatória.<sup>17,22</sup>

Em nosso estudo, embora a pressão arterial e a FC tenham diminuído após a injeção de dexmedetomidina e propofol, a redução não foi estatisticamente significativa. As diminuições poderiam ter sido minimizadas pela adição de cetamina, o uso de diferentes esquemas de dosagem e diferenças na natureza dos procedimentos.

Este estudo tem várias limitações, a saber: ausência de registros de ETCO<sub>2</sub>, que não incluímos no estudo pela precisão discutível com o uso de cânula nasal,<sup>28</sup> e não medimos o tempo total de intervenção, uma vez que as características favoráveis de indução e recuperação mais rápidas do propofol podem ser comprometidas pela maior incidência de eventos adversos respiratórios que podem exigir a remoção do endoscópio para ventilação manual.

Além disso, a avaliação do custo financeiro total em ambos os grupos poderia ter acrescentado uma vantagem para um dos grupos. Os pesquisadores não eram cegos para a droga usada (propofol e dexmedetomidina apresentam cores diferentes), o que pode ter criado algum viés. Para compensar isso, todas as pessoas que coletaram os dados não tinham conhecimento do estudo, assim como o endoscopista.

Em conclusão, a combinação CP foi associada a um tempo de recuperação significativamente menor em pacientes pediátricos submetidos à endoscopia digestiva alta e é, portanto, adequada para procedimentos diagnósticos curtos. A combinação CD, por outro lado, apresentou menor necessidade de doses suplementares, o que a torna uma escolha melhor para procedimentos mais prolongados.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:435–9.
- Celik N, Bombaci E, Colakoglu S, et al. Comparison of haemodynamic effects of propofol-ketamine and propofol-fentanyl anaesthesia. *J Kartal Training Res Hospital*. 2000;11:801–4.
- Chang P, Warren D, Joubert G, et al. Use of propofol sedation in paediatric emergency department. *J Paediatr Child Health*. 2003;8:511–2.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone–alphadolone. *BMJ*. 1974;22:656–9.
- Mogane P. Is blood pressure measurement important in children? *South African Family practice*. 2013;55:s36–9.
- Ringland R, Early S. Conscious sedation: documenting the procedure. *J Emerg Nurs*. 1997;23:611–7.
- Aono J, Ueda W, Mamiya K, et al. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology*. 1997;87:1298–300.
- Tosun Z, Aksu R, Guler G, et al. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:983–8.
- Yağan Ö, Karakahya RH, Taş N, et al. Comparison of dexmedetomidine versus ketamine-propofol combination for sedation in cataract surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015;43:84–90.
- Canpolat DG, Esmagolu A, Tosun Z, et al. Ketamine-propofol vs ketamine-dexmedetomidine combinations in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *J Burn Care Res*. 2012;33:718–22.
- Hasanin AS, Sira AM. Dexmedetomidine versus propofol for sedation during gastrointestinal endoscopy in paediatric patients. *Egypt J Anaesth*. 2014;30:21–6.
- Dawes J, Myers D, Gorges M, et al. Identifying a rapid bolus dose of dexmedetomidine (ED 50) with acceptable hemodynamic outcomes in children. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:1260–7.
- Ravipati P, Reddy PN, Kumar C, et al. Dexmedetomidine decreases the requirement of ketamine and propofol during burns debridement dressings. *Indian J Anesth*. 2014;58:138–42.
- Fang H, Yang L, Wang X, et al. Clinical efficacy of dexmedetomidine versus propofol in children undergoing magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Inter J Clin Experimental Med*. 2015;8:11881–9.
- Vázquez Reta JA, Jiménez Ferrer MC, Colunga Sánchez A, et al. Midazolam versus dexmedetomidine for sedation for upper gastro-intestinal endoscopy. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:13–8.
- Koruk S, Mirak A, Gul R, et al. Dexmedetomidine-Ketamine and Midazolam-Ketamine combinations for sedation in pediatric patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized prospective study. *J Anesth*. 2010;24:858–63.
- Malviya S, Voepel Lewis T, Eldevik OP, et al. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth*. 2000;84:743–8.
- Thakkar K, El Serag HB, Mattek N, et al. Complications of pediatric EGD: a 4-year experience in PEDS-CORI. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;65:213–21.
- Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000;90:699–705.
- Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263–8.
- Dial S, Silver P, Bock K, et al. Pediatric sedation for procedures titrated to desired degree of immobility results in unpredictable depth of sedation. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17:414–20.
- Usher AG, Kearney RA, Tsui BC. Propofol total intravenous anesthesia for MRI in children. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:23–8.
- Mogahed MM, Salama ER. A comparison of Ketamine-Dexmedetomidine versus Ketamine-Propofol for sedation in children during upper gastrointestinal endoscopy. *J Anesth Clin Res*. 2017;8:785–90.
- Demiraran Y, Korkut E, Tamer A, et al. The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: A prospective, randomized study. *Can J Gastroenterol*. 2007;21:25–9.
- Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg*. 2006;103:63–7.
- Tomar GS, Singh F, Ganguly S, et al. Is dexmedetomidine better than propofol and fentanyl combination in minor day care procedures? A prospective randomized double-blind study. *Indian J Anaesth*. 2015;59:359–64.
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382–94.
- Ortega R, Connor C, Kim S, et al. Monitoring ventilation with capnography. *N Engl J Med*. 2012;367:e27.



EXPERIMENTAL TRIALS

# Autophagy activation attenuates the neurotoxicity of local anesthetics by decreasing caspase-3 activity in rats



Xing Xue<sup>a</sup>, Ying Lv<sup>b</sup>, Yufang Leng<sup>id a,\*</sup>, Yan Zhang<sup>a</sup>

<sup>a</sup> The First Hospital of Lanzhou University, Department of Anaesthesiology, Lanzhou, China

<sup>b</sup> Gansu Agricultural University, College of Resources and Environmental Sciences, Lanzhou, China

Received 23 October 2018; accepted 18 April 2020

Available online 9 November 2020

## KEYWORDS

Neurotoxicity;  
Autophagy;  
Local anesthetics;  
Apoptosis

## Abstract

**Background and objectives:** The mechanisms by which local anesthetics cause neurotoxicity are very complicated. Apoptosis and autophagy are highly coordinated mechanisms that maintain cellular homeostasis against stress. Studies have shown that autophagy activation serves as a protective mechanism *in vitro*. However, whether it also plays the same role *in vivo* is unclear. The aim of this study was to explore the role of autophagy in local anesthetic-induced neurotoxicity and to elucidate the mechanism of neurotoxicity in an intrathecally injected rat model.

**Methods:** Eighteen healthy adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups. Before receiving an intrathecal injection of 1% bupivacaine, each rat received an intraperitoneal injection of vehicle or rapamycin (1 mg.kg<sup>-1</sup>) once a day for 3 days. The pathological changes were examined by Haematoxylin and Eosin (HE) staining. Apoptosis was analysed by TdT-mediated dUTP Nick-End Labelling (TUNEL) staining. Caspase-3, Beclin1 and LC3 expression was examined by Immunohistochemical (IHC) staining. Beclin1 and LC3 expression and the LC3-II/LC3-I ratio were detected by western blot analysis.

**Results:** After bupivacaine was injected intrathecally, pathological damage occurred in spinal cord neurons, and the levels of apoptosis and caspase-3 increased. Enhancement of autophagy with rapamycin markedly alleviated the pathological changes and decreased the levels of apoptosis and caspase-3 while increasing the expression of LC3 and Beclin1 and the ratio of LC3-II to LC3-I.

\* Corresponding author.

E-mail: lengyf@lzu.edu.cn (Y. Leng).

**PALAVRAS-CHAVE**

Neurotoxicidade;  
Autofagia;  
Anestésicos locais;  
Apoptose

**Conclusions:** Enhancement of autophagy decreases caspase-3-dependent apoptosis and improves neuronal survival *in vivo*. Activation of autophagy may be a potential therapeutic strategy for local anaesthetic-induced neurotoxicity.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### A ativação autofágica atenua a neurotoxicidade dos anestésicos locais ao diminuir a atividade da caspase-3 em ratos

#### Resumo

**Introdução e objetivos:** Os mecanismos de neurotoxicidade dos anestésicos locais são complexos. A apoptose e a autofagia são mecanismos altamente organizados que mantêm a homeostase celular durante o estresse. Estudos revelam que a ativação da autofagia atua como mecanismo de proteção *in vitro*. Não está claro se a autofagia também desempenha essa função *in vivo*. O objetivo deste estudo foi analisar o papel da autofagia na neurotoxicidade induzida por anestésico local e esclarecer o mecanismo dessa neurotoxicidade utilizando um modelo de injeção intratecal em ratos.

**Métodos:** Dezoito ratos Sprague-Dawley machos adultos saudáveis foram divididos aleatoriamente em três grupos. Antes de receber a injeção intratecal de bupivacaína a 1%, cada rato recebeu injeção intraperitoneal de veículo ou rapamicina ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) uma vez ao dia durante 3 dias. As alterações patológicas foram examinadas por coloração com Hematoxilina e Eosina (HE). A apoptose foi analisada por coloração com o método dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) mediado por TdT. A expressão de caspase-3, Beclin1 e LC3 foram examinadas por coloração Imunohistoquímica (IHQ). A expressão de Beclin1 e LC3 e a razão LC3-II/LC3-I foram detectadas por análise de *western blot*.

**Resultados:** Após a injeção intratecal de bupivacaína, ocorreu lesão patológica nos neurônios da medula espinhal e os níveis de apoptose e caspase-3 aumentaram. A ativação da autofagia causada pela rapamicina mitigou de forma expressiva as alterações patológicas e diminuiu os níveis de apoptose e caspase-3, aumentando a expressão de LC3 e Beclin1 e a razão LC3-II/LC3-I.

**Conclusões:** O aumento da autofagia diminui a apoptose dependente da caspase-3 e melhora a sobrevivência neuronal *in vivo*. A ativação da autofagia pode ser uma estratégia terapêutica potencial para a neurotoxicidade induzida por anestésicos locais.

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

## Introduction

Local anesthetics produce reversible regional loss of sensation and have been used to relieve acute and chronic pain. In general, they are accepted as safe. However, studies have shown that local anesthetics administered intrathecally may induce cell swelling, atrophy, edema, axonal degeneration, the appearance of myelin ovoid's, and macrophage infiltration,<sup>1</sup> and continuous application of not only high concentrations but also normal clinical doses<sup>2</sup> of local anesthetics can cause neurotoxicity.<sup>3-5</sup> Although the potential neurotoxicity of local anesthetics has been investigated for many years, the mechanisms by which they induce neuronal injury are not fully understood. Therefore, it is necessary to identify these mechanisms to develop effective clinical strategies with which to prevent adverse outcomes after local anesthetic administration.

Studies have shown that bupivacaine may induce neurotoxicity primarily through apoptosis and autophagy.<sup>6</sup> Apoptosis has been suggested to be one of the main

contributors to neuronal injury in different models of neurodegenerative disorders.<sup>7</sup> For example, strong evidence of neuronal apoptosis has been observed in numerous animal models.<sup>8</sup> In recent years, autophagy has been proposed as an important intracellular degradation system that delivers cytoplasmic constituents to lysosomes and helps to maintain a balance between synthesis and degradation.<sup>9-11</sup> Increases in the numbers of autophagosomes have been observed in the context of a variety of physiological and pathological conditions in the nervous system.<sup>12,13</sup> Although the autophagy pathway is a stress adaptation pathway that promotes cell survival under most circumstances, a growing number of studies have demonstrated that it can trigger cell injury.<sup>6</sup> However, many studies have indicated that apoptosis and autophagy have a complicated relationship; for example, autophagy can precede apoptosis and play a protective role.<sup>14</sup> It can also promote apoptosis under some circumstances.<sup>15</sup> Therefore, the contribution of autophagy to cell survival remains controversial.

Studies have shown that autophagy activation serves as a protective mechanism *in vitro*.<sup>16</sup> However, whether it also

plays the same role *in vivo* is unclear. The present study was designed to investigate the role of autophagy and its relationship to apoptosis *in vivo*. Bupivacaine, an amide-type local anesthetic, is widely used in clinics and has been found to be potentially neurotoxic when applied to neural tissues at clinical concentrations in animal and cellular models.<sup>17</sup> Rapamycin (RAP), a lipophilic macrolide antibiotic, enhances autophagy by inhibiting mammalian target of RAP (mTOR), helps maintain normal cellular metabolism, and exhibits neuroprotective properties.<sup>18</sup> In the current study, we examined bupivacaine-induced neurotoxicity in an intrathecally injected rat model. The principal aim was to investigate bupivacaine-induced apoptosis and autophagy *in vivo* and to elucidate the underlying mechanism.

## Materials and methods

This *in vivo* study was approved by the Ethics Committee of the First Hospital of Lanzhou University, and the procedures were carried out according to routine animal care guidelines. Healthy adult male Sprague-Dawley rats (180–220 g) were supplied by the Centre of Experimental Animals at Lanzhou University. The rats were housed in separate cages with freely available food and water until the time of testing in temperature-controlled rooms (20–24 °C, relative humidity 50–60%) on a 12-hours light/12-hours dark cycle (light from 6:00 AM to 6:00 PM).

## Groups and treatments

Eighteen rats were randomly divided into three groups: the vehicle treatment group (Group A, n=6), the bupivacaine treatment group (Group B, n=6) and the RAP treatment group (Group C, n=6). In group A, all experimental rats received the same volume of vehicle. In Group B, each rat was intrathecally injected with 1% bupivacaine. In Group C, each rat was intraperitoneally injected with 1 mg.kg<sup>-1</sup> RAP (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A., diluted with DMSO) once a day for 3 days and was then intrathecally injected with 1% bupivacaine.

## Intrathecal injection of bupivacaine

After 2% isoflurane inhalation, the rats were placed in a prone position to achieve optimal flexion of the lumbar spine. A 27G needle attached to a 100 µL syringe (KL-34, Hamilton Medical, Inc., Reno, NV, USA) was inserted into the midline of the lumbar 4–5 (L4–5) intervertebral space, and 1% bupivacaine (0.25 µL.g<sup>-1</sup>) was injected. A tail-flick indicated the entrance of the syringe into the intrathecal space. The rats were then observed for paralysis of the hind limbs, which was indicative of spinal blockade.

## Spinal cord section specimens

The rats from each group were sacrificed 6 hours following the aforementioned anesthesia, and the spinal cords were rapidly collected. A section of the tissue from each rat was frozen in liquid nitrogen and stored at -70 °C until further use.

## Histological observation

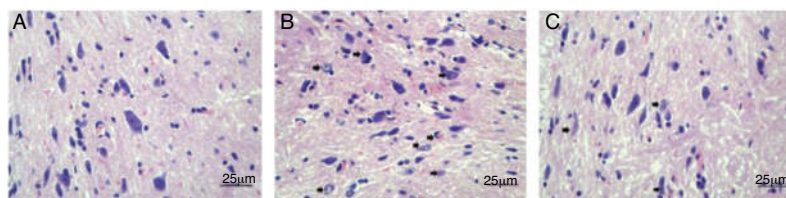
The spinal tissue was stained using a standard Haematoxylin and Eosin (HE) procedure. A pathologist blinded to the experimental procedure analysed the slices under a light microscope (400×). The extent of apoptosis was determined using a TdT-mediated dUTP Nick-End Labelling (TUNEL) kit as indicated by the kit instructions (Xiang Sheng Biotech Co., Ltd., Shanghai, China). After the tissues were stained, they were washed three times and analysed under a light microscope (400×). The optical density was quantified using Image-Pro Plus version 7.0 (Media Cybernetics, Rockville, MD).

## Immunohistochemical (IHC) staining

The expression of caspase-3, Light Chain 3 (LC3) and Beclin1 was measured by IHC staining. The samples were first washed in PBS (Ph 7.4) three times for 5 minutes each and boiled in 0.1% trisodium citrate for 15 minutes for antigen retrieval. Next, the sections were incubated with blocking reagent (3% milk and 5% fetal bovine serum; Absin Bioscience Inc., Shanghai, China) for 1 hour at room temperature and further incubated with anti-caspase-3 (1:500 dilution; Abcam, Cambridge, UK), anti-LC3 (1:200 dilution, Sigma, USA) and anti-Beclin1 (1:500 dilution, Sigma, St. Louis, MO, USA) antibodies at 4 °C overnight. Finally, after washing with PBS (pH 7.4), the tissues were exposed to a biotinylated anti-rabbit Immunoglobulin G (IgG) antibody (1:1000 dilution; Beyotime, Fuzhou, China) and a streptavidin peroxidase complex (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA). After the slides were sealed, the sections were imaged with a confocal microscope. The optical density was quantified using Image-Pro Plus version 7.0 (Media Cybernetics, Rockville, MD).

## Western blot analysis

Western blot analysis was employed to determine the protein levels of LC3 and Beclin1 and the ratio of LC3-II to LC3-I. Equal amounts of protein (approximately 30 µg) were loaded into the lanes of 10% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gels and subjected to gel electrophoresis. The separated proteins were then transferred to nitrocellulose membranes. The membranes were blocked with 5% nonfat dried milk in Tris-buffered saline with Tween 20 (137 mM sodium chloride, 20 mM Tris, 0.1% Tween 20; Absin Bioscience Inc., Shanghai, China) for 1 hour at room temperature and then incubated with primary antibodies specific to LC3 (1:1000 dilution; Biosynthesis Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China), Beclin1 (1:200 dilution; Biosynthesis Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China), and β-actin (1:1000 dilution; Beijing Biosynthesis Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China) diluted in Tris-buffered saline with Tween 20 overnight at 4 °C. The membranes were then incubated with goat-anti-mouse IgG secondary antibodies conjugated to alkaline phosphatase (1:1000 dilution; Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) for 1 hour at room temperature, and the reactive bands were detected after incubation with nitroblue tetrazolium and 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate (Sigma, St. Louis, MO, USA) for



**Figure 1** Pathological changes in the spinal cord neurons of the rats were examined by HE is staining (magnification, 400 $\times$ ). (A) shows the normal structures of spinal cord neurons. In Group B (B), the numbers of spinal cord neurons were reduced, the neurons were shrunken and darkly stained, and the nuclei were condensed (black arrow). In addition, the tissues seemed disorderly and irregularly arranged. In Group C (C), the pathological changes were attenuated.

5 minutes. The band densities were scanned with an imaging densitometer (GS-800, Bio-Rad, USA), and the optical density was quantified using Image-Pro Plus version 7.0 (Media Cybernetics, Rockville, MD) with normalization to  $\beta$ -actin.

### Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 software (IBM SPSS, Armonk, NY). The data are presented as the mean  $\pm$  standard deviation. The significance of the differences ( $p$ -value) was evaluated by one-way ANOVA, and multiple-group comparisons were performed using Dunnett's tests,  $p < 0.05$  was considered to indicate statistical significance.

## Results

### Pathological changes

Under light microscopy, the spinal cord neurons of the rats from group A were uniformly distributed with normal morphology, clear Nissl bodies, and intact cell membranes; in addition, the neural fibres of the white matter were arranged in an orderly manner, and the intercellular matrix was uniform (Fig. 1A). However, after bupivacaine injection, the numbers of spinal cord neurons were reduced, the neurons were shrunken and darkly stained, and the nuclei were condensed. Moreover, the tissues seemed disorderly and irregularly arranged (Fig. 1B). After RAP administration, the pathological changes were significantly alleviated (Fig. 1C). These findings indicated that the rat models were successfully developed.

### Apoptotic changes

The results showed that neuronal apoptosis in the spinal cord differed among the groups. The apoptosis ratio was higher in Group B than in Group A ( $p < 0.05$ ) and lower in Group C than in Group B ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

### Changes in caspase-3

The expression of caspase-3 was observed by IHC staining under an ordinary optical microscope; the caspase-3-positive neurons were stained brown. The results showed that the expression of caspase-3 was higher in group B than

in Group A ( $p < 0.05$ ) and lower in Group C than in Group B ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

### Changes in LC3 and Beclin1

IHC staining was performed to investigate changes in LC3 and Beclin1. Under an ordinary optical microscope, the neurons that were positive for these proteins were stained brown. The LC3 and Beclin1 levels were higher in Group B than in Group A ( $p < 0.05$ ) and noticeably lower in Group C than in Group B ( $p < 0.05$ ) (Figs. 4 and 5).

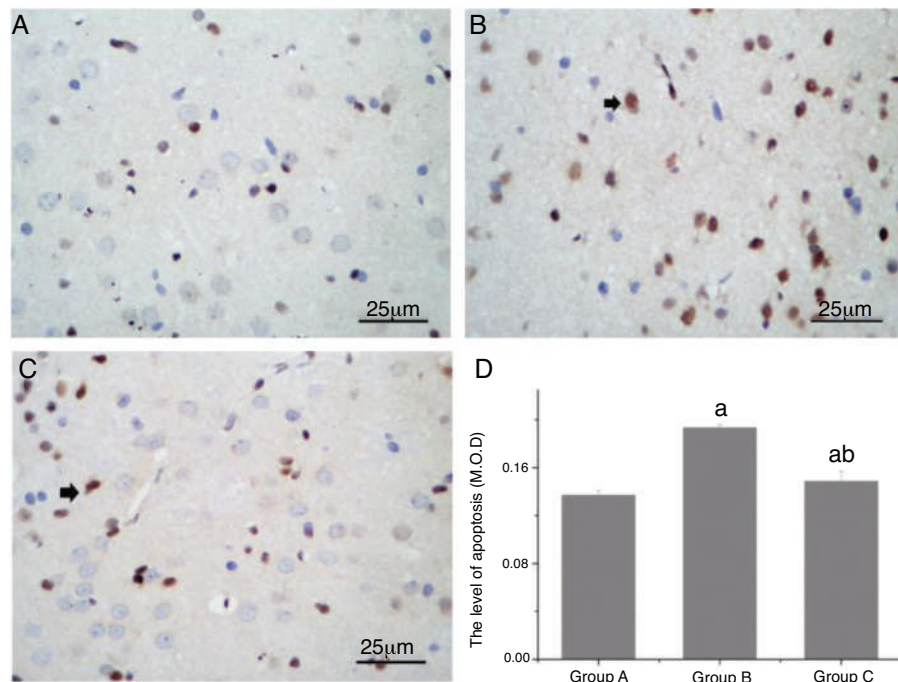
To further determine the levels of autophagy, we performed western blot analysis to measure Beclin1 levels and the LC3-II/LC3-I ratio, and the results indicated that these parameters were altered by bupivacaine injection. Compared with those in Group A, the Beclin1 levels and the LC3-II/LC3-I ratio were noticeably increased in Group B ( $p < 0.05$ ); in addition, compared with those in Group B, the Beclin1 levels and the LC3-II/LC3-I ratio were further increased in Group C ( $p < 0.05$ ). These results were consistent with the immunohistochemistry results (Fig. 6).

## Discussion

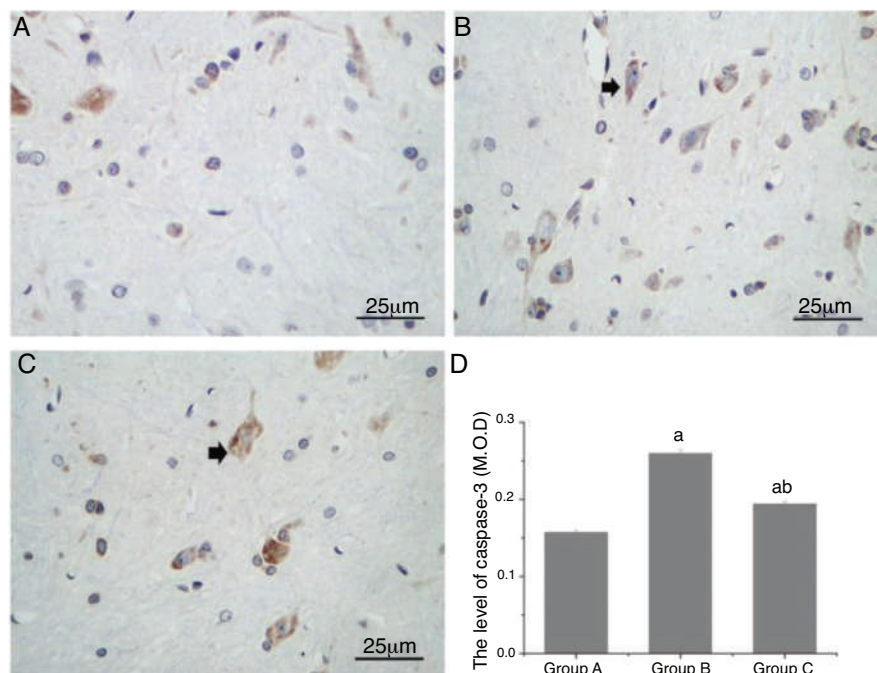
In this experiment, we found that bupivacaine induced caspase-3-mediated neuronal apoptosis and activated autophagy. Furthermore, RAP regulated the bupivacaine-induced apoptosis and autophagy. These results suggest that autophagy inhibits bupivacaine-induced apoptosis, and that autophagy enhancement is neuroprotective against bupivacaine-induced neurotoxicity. Thus, manipulation of autophagy may be an alternative approach for prevention of bupivacaine-induced neuronal damage.

Apoptosis is typically accompanied by cell morphological changes<sup>19</sup> and is a critical pathway in morphological and pathological processes.<sup>20</sup> HE staining is a basic observation method commonly used in biological and medical studies; pathological diagnoses made with the aid of HE staining are very valuable and can serve as the foundations for clinical diagnoses.<sup>21</sup> In the present study, morphological changes occurred in the spinal cord neurons of rats 6 hours after intrathecal bupivacaine injection. In addition, bupivacaine injection reduced the numbers of spinal cord neurons. However, RAP administration significantly alleviated these pathological changes. The data suggest that pre-administration of RAP significantly improves neurologic scores and increases neuronal survival in rats subjected to bupivacaine treatment.





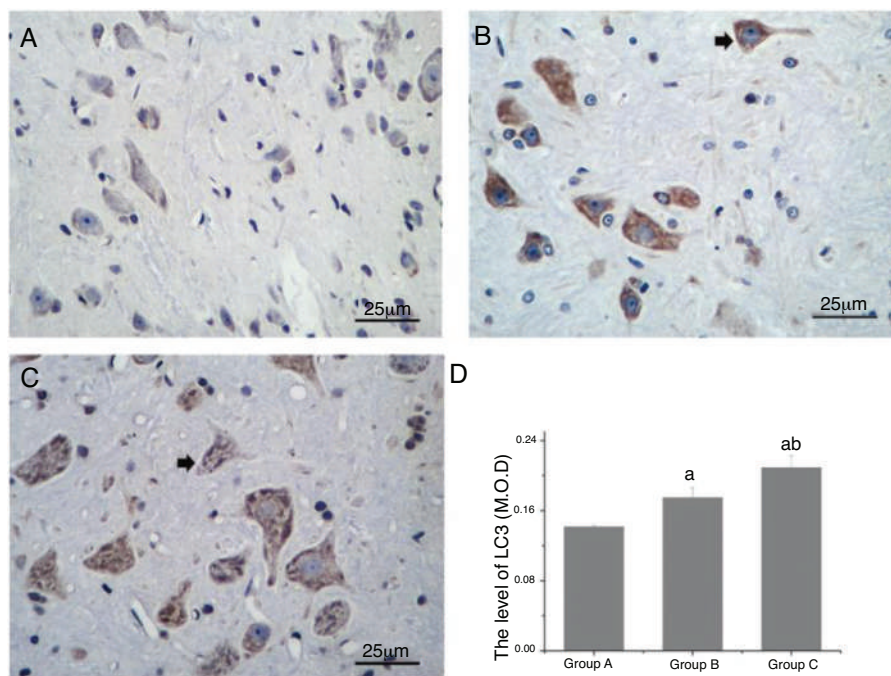
**Figure 2** Comparison of the levels of apoptosis in the spinal cord neurons of the rats. (A, B, and C) show apoptotic changes (black arrow) in the spinal cord neurons of the rats as measured by TUNEL staining (magnification, 400×). (D) shows the quantitative comparison of the levels of apoptosis. M.O.D., Mean Optical Density; a,  $p < 0.05$  compared with Group A; b,  $p < 0.05$  compared with Group B.



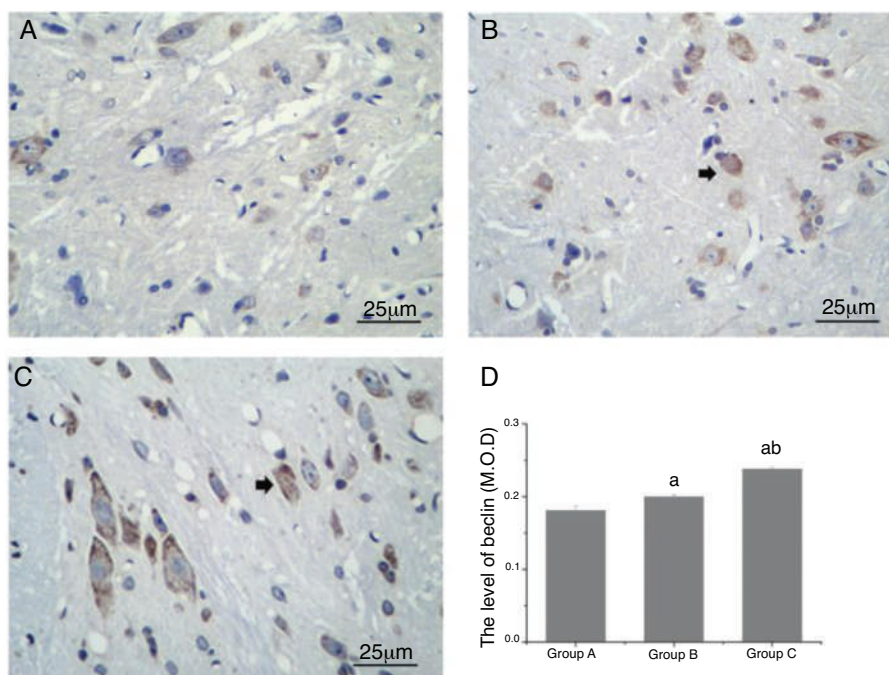
**Figure 3** Comparison of the expression of caspase-3 in the spinal cord neurons of the rats. (A, B and C) show the expression of caspase-3 (black arrow) as observed by IHC staining (magnification, 400×). (D) shows the quantitative comparison of the expression of caspase-3. M.O.D., Mean Optical Density; a,  $p < 0.05$  compared with Group A; b,  $p < 0.05$  compared with Group B.

Apoptosis is an evolutionarily conserved form of cell death that is essential for the development and maintenance of tissue homeostasis. Dysregulation of apoptosis has been

implicated in several pathological conditions, including neurodegenerative disorders.<sup>22</sup> Apoptosis is also a pathologic feature of amyotrophic lateral sclerosis, ischaemic brain



**Figure 4** Comparison of the levels of LC3 in the spinal cord neurons of the rats. (A, B and C) show changes in LC3 (black arrow) as observed by IHC staining (magnification, 400 $\times$ ). (D) shows the quantitative comparison of the levels of LC3. M.O.D., Mean Optical Density; a,  $p < 0.05$  compared with Group A; b,  $p < 0.05$  compared with Group B.

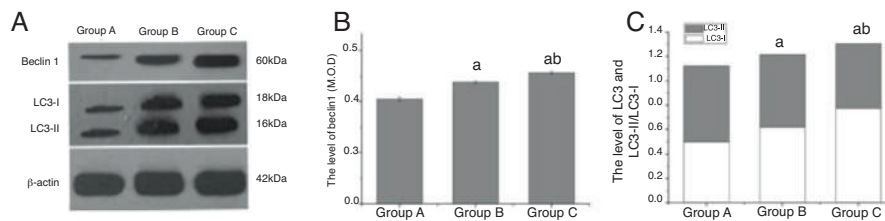


**Figure 5** Comparison of the levels of Beclin1 in the spinal cord neurons of the rats. (A, B and C) show changes in Beclin1 (black arrow) observed by IHC staining (magnification, 400 $\times$ ). (D) shows the quantitative comparison of the levels of Beclin1. M.O.D., Mean Optical Density; a,  $p < 0.05$  compared with Group A; b,  $p < 0.05$  compared with Group B.

injury, certain brain inflammatory diseases and Central Nervous System (CNS) infections.<sup>23,24</sup> In this study, the results showed that intrathecal injection of bupivacaine increased the apoptosis rates among spinal cord neurons, while administration of RAP significantly decreased the apoptosis rates.

These results imply that RAP prevents apoptotic neuronal death in rats.

Apoptosis can occur via a caspase-independent route or a route in which caspase is activated. It has been confirmed that caspases are essential for the execution of



**Figure 6** Comparison of the LC3 and Beclin1 levels and the LC3-I /LC3-II ratios in the spinal cord neurons of the rats. (A) shows the comparison of the levels of LC3 and Beclin1 as detected by western blotting. (B) shows the quantitative comparison of the levels of Beclin1. (C) shows the quantitative comparison of the LC3-I/LC3-II ratios. M.O.D., Mean Optical Density; a,  $p < 0.05$  compared with Group A; b,  $p < 0.05$  compared with Group B.

the apoptotic process;<sup>25</sup> specifically, caspase-3 is a frequently activated death protease that plays a pivotal role in the terminal or execution stage of apoptosis.<sup>26</sup> In the present study, the injection of bupivacaine significantly increased the expression of caspase-3; however, treatment with RAP significantly decreased the expression of caspase-3. These results suggest that bupivacaine induces caspase-3-mediated neuronal apoptosis. Furthermore, RAP pre-administration was able to regulate neuronal apoptosis via a caspase-3-dependent mechanism, consistent with the results of TUNEL staining. Taken together, these results indicate that RAP exerts a neuroprotective effect in rats treated with bupivacaine by inhibiting neuronal apoptosis.

Autophagy is the major pathway involved in long-lived protein and organelle degradation, cellular remodelling, and cellular survival during nutrient starvation.<sup>27</sup> Autophagy is also a normal physiological phenomenon that occurs at basal levels in most cells. Previous studies have shown that many neurological disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and epilepsy, are related to disruption of the autophagic process.<sup>9</sup> In addition, research has shown that LC3 and Beclin1 are two pacemakers in the autophagic cascade. LC3 is the mammalian equivalent of yeast Atg8. The two forms of LC3, LC3-I and its proteolytic derivative LC3-II (18 and 16 kDa, respectively), are localized in the cytosol and autophagosomal membranes, respectively. LC3-II can thus be used to estimate the abundance of autophagosomes prior to their destruction through fusion with lysosomes. Activation of autophagy in response to various stressors stimulates the conversion of LC3-I into LC3-II and upregulates LC3 expression. Beclin1, the mammalian orthologue of yeast Atg6, plays a critical role in autophagosome formation.<sup>19</sup> In the present study, the results showed that bupivacaine increased LC3 and Beclin1 protein levels; however, RAP administration attenuated these changes, indicating that autophagy was triggered by bupivacaine. Western blot analysis of Beclin1 and LC3 levels further confirmed the induction of autophagy; the results showed that bupivacaine increased the LC3II/LC3I ratio and Beclin1 levels, while RAP attenuated the bupivacaine-induced changes. These results imply that the enhancement of autophagy may be a protective mechanism for neuronal survival. This finding is consistent with the findings of a previous report demonstrating that autophagy is a mechanism that protects cells from the effects of necrosis and apoptosis.<sup>28</sup>

Autophagy and apoptosis are two types of cell death that occur through different mechanisms but are functionally linked; accumulating evidence has revealed that autophagy

and apoptosis may cooperate with, antagonize or assist each other, thus differentially influencing the fates of cells.<sup>7</sup> Autophagy and apoptosis may sometimes work toward the same outcome, while under different conditions, they may exhibit a different relationship. Research into this relationship may have significant influences on the prevention and treatment of many diseases.<sup>29</sup>

## Summary

The results of our study show that autophagy and apoptosis engage in cross-inhibitory interactions. In addition, the overall results suggest that improved neuronal survival due to significant reductions in neuronal apoptosis are mediated by caspase-3 and the activation of autophagy. Enhancement of autophagy is a protective process that may promote cell survival against neuronal apoptosis *in vivo*. However, the mechanisms that lead to overactivation of autophagy are still unclear; thus, further research is needed in the future.

## Conflicts of interest

The author(s) declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

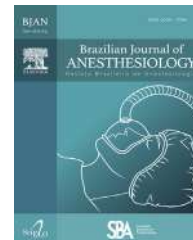
## Acknowledgements

This study was funded by the Gansu Province Health Industry Plan (China, project number: GSWSKY2017-18).

## References

1. Sakura S, Kirihara Y, Muguruma T, et al. The comparative neurotoxicity of intrathecal lidocaine and bupivacaine in rats. *Anesth Analg.* 2005;101:541–7.
2. Kato J, Konishi J, Yoshida H, et al. Cauda equina syndrome following combined spinal and epidural anesthesia: a case report. *Can J Anaesth.* 2011;58:638–41.
3. Komatsu T, Takenami T, Nara Y, et al. Epinephrine administered with lidocaine solution does not worsen intrathecal lidocaine neurotoxicity in rats. *Region Anesth Pain M.* 2013;38:140–4.
4. Wen X, Xu S, Liu H, et al. Neurotoxicity induced by bupivacaine via T-type calcium channels in SH-SY5Y cells. *Plos One.* 2013;8:e62942.
5. Hampl KF, Schneider MC, Drasner K. Toxicity of spinal local anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1999;12:559–64.

6. Jing CH, Wang L, Liu PP, et al. Autophagy activation is associated with neuroprotection against apoptosis via a mitochondrial pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*. 2012;213:144–53.
7. Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K, et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833:3448–59.
8. Carloni S, Girelli S, Scopa C, et al. Activation of autophagy and Akt/CREB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia. *Autophagy*. 2010;6:366–77.
9. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451:1069.
10. Nishida K, Taneike M, Otsu K. The role of autophagic degradation in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;78:73–9.
11. Kochergin IA, Zakharova MN. The role of autophagy in neurodegenerative diseases. *Neurochem J*. 2016;10:7–18.
12. Jung KT, Lim KJ. Autophagy: can it be a new experimental research method of neuropathic pain? *Korean J Pain*. 2015;28:229.
13. Wu HJ, Pu JL, Krafft PR, et al. The molecular mechanisms between autophagy and apoptosis: potential role in central nervous system disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2015;35:85–99.
14. Boya P, Gonzálezpolo RA, Casares N, et al. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;25:1025–40.
15. Codogno P, Meijer AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ*. 2005;12:1509–18.
16. Xiong J, Kong Q, Dai L, et al. Autophagy activated by tuberin/mTOR/p70S6K suppression is a protective mechanism against local anaesthetics neurotoxicity. *J Cell Mol Med*. 2017;21:579–87.
17. Li R, Ma H, Zhang X, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to local anesthetic bupivacaine-induced myotoxicity in mouse myoblasts. *Anesthesiology*. 2015;122:595–605.
18. Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*. 2000;290:1717–21.
19. Kabeya Y, Mizushima N, Yamamoto A, et al. LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation. *J Cell Sci*. 2004;117:2805–12.
20. Jänicke RU, Sprengart ML, Wati MR, et al. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis. *J Biol Chem*. 1998;273:9357–60.
21. Liu H, Zhu R, Liu C, et al. Evaluation of decalcification techniques for rat femurs using he and immunohistochemical staining. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–6.
22. Formichi P, Battisti C, Bianchi S, et al. Evidence of apoptosis via TUNEL staining in muscle biopsy from patients with mitochondrial encephalomyopathies. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2003;35:29–34.
23. Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR, et al. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. *Neuropharmacology*. 2002;42:829–36.
24. Park CJ, Park SA, Yoon TG, et al. Bupivacaine induces apoptosis via ROS in the Schwann cell line. *J Dent Res*. 2005;84:852–7.
25. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*. 1999;6:99–104.
26. Hartmann A, Hunot S, Michel PP, et al. Caspase-3: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:2875–80.
27. Liu C, Gao Y, Barrett J, et al. Autophagy and protein aggregation after brain ischemia. *J Neurochem*. 2010;115:68–78.
28. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword. *Science*. 2004;306:990–5.
29. Galluzzi L, Vicencio JM, Kepp O, et al. To die or not to die: that is the autophagic question. *Curr Mol Med*. 2008;8:78–91.



ESTUDOS EXPERIMENTAIS

## A ativação autofágica atenua a neurotoxicidade dos anestésicos locais ao diminuir a atividade da caspase-3 em ratos



Xing Xue<sup>a</sup>, Ying Lv<sup>b</sup>, Yufang Leng<sup>id a,\*</sup> e Yan Zhang<sup>a</sup>

<sup>a</sup> The First Hospital of Lanzhou University, Department of Anaesthesiology, Lanzhou, China

<sup>b</sup> Gansu Agricultural University, College of Resources and Environmental Sciences, Lanzhou, China

Recebido em 23 de outubro de 2018; aceito em 18 de abril de 2020

Disponível na Internet em 18 de novembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Neurotoxicidade;  
Autofagia;  
Anestésicos locais;  
Apoptose

### Resumo

**Introdução e objetivos:** Os mecanismos de neurotoxicidade dos anestésicos locais são complexos. A apoptose e a autofagia são mecanismos altamente organizados que mantêm a homeostase celular durante o estresse. Estudos revelam que a ativação da autofagia atua como mecanismo de proteção *in vitro*. Não está claro se a autofagia também desempenha essa função *in vivo*. O objetivo deste estudo foi analisar o papel da autofagia na neurotoxicidade induzida por anestésico local e esclarecer o mecanismo dessa neurotoxicidade utilizando um modelo de injeção intratecal em ratos.

**Métodos:** Dezoito ratos Sprague-Dawley machos adultos saudáveis foram divididos aleatoriamente em três grupos. Antes de receber a injeção intratecal de bupivacaína a 1%, cada rato recebeu injeção intraperitoneal de veículo ou rapamicina ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) uma vez ao dia durante 3 dias. As alterações patológicas foram examinadas por coloração com Hematoxilina e Eosina (HE). A apoptose foi analisada por coloração com o método dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) mediado por TdT. A expressão de caspase-3, Beclin1 e LC3 foram examinadas por coloração Imunohistoquímica (IHQ). A expressão de Beclin1 e LC3 e a razão LC3-II/LC3-I foram detectadas por análise de *western blot*.

**Resultados:** Após a injeção intratecal de bupivacaína, ocorreu lesão patológica nos neurônios da medula espinhal e os níveis de apoptose e caspase-3 aumentaram. A ativação da autofagia causada pela rapamicina mitigou de forma expressiva as alterações patológicas e diminuiu os níveis de apoptose e caspase-3, aumentando a expressão de LC3 e Beclin1 e a razão LC3-II/LC3-I.

\* Autor para correspondência.

E-mail: lengyf@lzu.edu.cn (Y. Leng).

**KEYWORDS**

Neurotoxicity;  
Autophagy;  
Local anesthetics;  
Apoptosis

**Conclusões:** O aumento da autofagia diminui a apoptose dependente da caspase-3 e melhora a sobrevivência neuronal *in vivo*. A ativação da autofagia pode ser uma estratégia terapêutica potencial para a neurotoxicidade induzida por anestésicos locais.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

### Autophagy activation attenuates the neurotoxicity of local anaesthetics by decreasing caspase-3 activity in rats

**Abstract**

**Background and objectives:** The mechanisms by which local anaesthetics cause neurotoxicity are very complicated. Apoptosis and autophagy are highly coordinated mechanisms that maintain cellular homeostasis against stress. Studies have shown that autophagy activation serves as a protective mechanism *in vitro*. However, whether it also plays the same role *in vivo* is unclear. The aim of this study was to explore the role of autophagy in local anaesthetic-induced neurotoxicity and to elucidate the mechanism of neurotoxicity in an intrathecally injected rat model.

**Methods:** Eighteen healthy adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups. Before receiving an intrathecal injection of 1% bupivacaine, each rat received an intraperitoneal injection of vehicle or rapamycin (1 mg.kg<sup>-1</sup>) once a day for 3 days. The pathological changes were examined by Haematoxylin and Eosin (HE) staining. Apoptosis was analysed by TdT-mediated dUTP Nick-End Labelling (TUNEL) staining. Caspase-3, Beclin1 and LC3 expression was examined by Immunohistochemical (IHC) staining. Beclin1 and LC3 expression and the LC3-II/LC3-I ratio were detected by western blot analysis.

**Results:** After bupivacaine was injected intrathecally, pathological damage occurred in spinal cord neurons, and the levels of apoptosis and caspase-3 increased. Enhancement of autophagy with rapamycin markedly alleviated the pathological changes and decreased the levels of apoptosis and caspase-3 while increasing the expression of LC3 and Beclin1 and the ratio of LC3-II to LC3-I.

**Conclusions:** Enhancement of autophagy decreases caspase-3-dependent apoptosis and improves neuronal survival *in vivo*. Activation of autophagy may be a potential therapeutic strategy for local anaesthetic-induced neurotoxicity.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Os anestésicos locais produzem perda reversível da sensibilidade regional e são usados para aliviar a dor aguda e crônica. Em geral, são considerados medicamentos seguros. No entanto, estudos revelam que os anestésicos locais administrados por via intratecal podem induzir ingurgitamento celular, atrofia, edema, degeneração axonal, aparecimento de ovóides de mielina e infiltração de macrófagos.<sup>1</sup> Além disso, o uso contínuo de anestésicos locais não apenas em altas concentrações, mas também em doses clínicas normais<sup>2</sup> pode causar neurotoxicidade.<sup>3-5</sup> Embora a neurotoxicidade potencial dos anestésicos locais tenha sido estudada por muitos anos, os mecanismos pelos quais os anestésicos locais induzem a lesão neuronal não foram completamente esclarecidos. Portanto, é necessário identificar esses mecanismos para estabelecer estratégias clínicas eficazes que previnam eventos adversos relacionados à administração de anestésico local.

Estudos demonstraram que a bupivacaína pode induzir neurotoxicidade principalmente por apoptose e autofagia.<sup>6</sup> A apoptose foi indicada como um dos principais contribuintes para a lesão neuronal em diversos modelos de

doenças neurodegenerativas.<sup>7</sup> Observaram-se, por exemplo, evidências robustas de apoptose neuronal em vários modelos animais.<sup>8</sup> Nos últimos anos, a autofagia foi proposta como um importante sistema de degradação intracelular que, ao oferecer material citoplasmático ao lisossomo, ajuda a manter o equilíbrio entre a síntese e a degradação.<sup>9-11</sup> Aumento no número de autofagossomos foi observado em diversas condições fisiológicas e patológicas no sistema nervoso.<sup>12,13</sup> Embora na maior parte das situações a via da autofagia seja uma via adaptativa ao estresse que promove a sobrevivência celular, um número crescente de estudos tem demonstrado que ela pode desencadear lesão celular.<sup>6</sup> No entanto, muitos estudos indicaram que a apoptose e autofagia mantêm uma relação complexa; por exemplo, a autofagia pode preceder a apoptose e desempenhar um papel protetor.<sup>14</sup> Também pode promover a apoptose em algumas circunstâncias.<sup>15</sup> Desta forma, a contribuição da autofagia para a sobrevivência celular permanece controversa.

Estudos têm mostrado que a ativação da autofagia funciona como um mecanismo de proteção *in vitro*.<sup>16</sup> Entretanto, não é claro se desempenha a mesma função *in vivo*. O presente estudo foi desenhado para pesquisar o papel da autofagia e sua relação com a apoptose *in vivo*.

A bupivacaína, um anestésico local do tipo amida, é amplamente usado na clínica e, em modelos animais e celulares, foi considerada potencialmente neurotóxica quando aplicada a tecidos neurais em concentrações clínicas.<sup>17</sup> O antibiótico macrolídeo lipofílico Rapamicina (RAP) aumenta a autofagia por inibir, em mamíferos, o alvo da RAP (mTOR), ajuda a manter o metabolismo celular normal e exibe propriedades neuroprotetoras.<sup>18</sup> No estudo atual, empregamos um modelo de rato submetido a injeção intratecal para examinar a neurotoxicidade induzida por bupivacaína. O objetivo principal foi investigar a apoptose e autofagia induzidas pela bupivacaína *in vivo* e elucidar o mecanismo subjacente.

## Métodos

Este estudo *in vivo* foi aprovado pelo Comitê de Ética do First Hospital of Lanzhou University, e os procedimentos realizados seguiram as diretrizes de rotina de cuidados com animais. Ratos Sprague-Dawley machos adultos saudáveis (180–220 g) foram fornecidos pelo *Centre of Experimental Animals of Lanzhou University*. Os ratos foram acomodados em gaiolas separadas no interior de salas com temperatura controlada (20–24 °C, umidade relativa 50–60%), ciclo de 12 horas de luz/12 horas de escuridão (luz das 6 h às 18 h) e com ração e água *ad libidum* até o momento do teste.

## Grupos e tratamentos

Dezoito ratos foram divididos aleatoriamente em três grupos: o grupo de tratamento com veículo (Grupo A, n = 6), o grupo de tratamento com bupivacaína (Grupo B, n = 6) e o grupo de tratamento com RAP (Grupo C, n = 6). No Grupo A, todos os ratos experimentais receberam o mesmo volume de veículo. No Grupo B, os ratos receberam injeção intratecal de bupivacaína a 1%. No Grupo C, os ratos receberam injeção intraperitoneal de RAP na dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup> (Sigma, St. Louis, MO, EUA, diluído com DMSO) uma vez ao dia por 3 dias e então receberam injeção intratecal de bupivacaína a 1%.

## Injeção intratecal de bupivacaína

Após inalação de isoflurano a 2%, os ratos foram colocados em posição prona para atingir a flexão ideal da coluna lombar. Uma agulha 27G conectada a uma seringa de 100 µL (KL-34, Hamilton Medical, Inc., Reno, NV, EUA) foi inserida na linha média do espaço intervertebral lombar 4–5 (L4–5) e bupivacaína a 1% (0,25 µL.g<sup>-1</sup>) foi injetada. Um movimento da cauda indicou a entrada da seringa no espaço intratecal. Os ratos foram então observados quanto à paralisia dos membros posteriores, o que era indicativo de bloqueio espinal.

## Amostras de secção da medula espinhal

Os ratos de cada grupo foram sacrificados 6 horas após a anestesia mencionada, e a medula espinhal foi rapidamente coletada. Uma secção do tecido de cada rato foi congelada em nitrogênio líquido e armazenada a -70 °C até uso posterior.

## Exame histológico

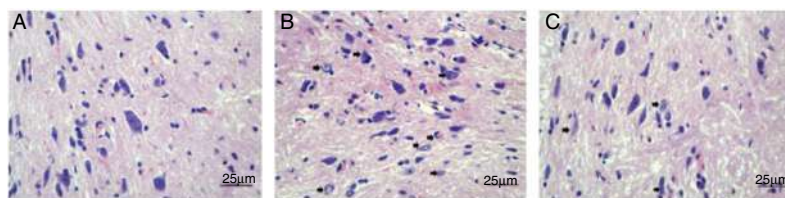
O tecido espinhal foi corado usando a técnica padrão de Hematoxilina e Eosina (HE). Um patologista cego para o procedimento experimental analisou as lâminas com microscópio de luz (400×). A extensão da apoptose foi determinada usando o método *dUTP Nick-End Labeling* (TUNEL) mediado por TdT conforme indicado nas instruções do kit (Xiang Sheng Biotech Co., Ltd., Shanghai, China). Após serem submetidos a coloração, os tecidos foram lavados três vezes e analisados com microscópio de luz (400×). A densidade óptica foi quantificada usando Image-Pro Plus versão 7.0 (Media Cybernetics, Rockville, MD).

## Coloração imunohistoquímica (IHQ)

A expressão de caspase-3, Cadeia leve 3 (LC3) e Beclin1 foram medidas por coloração IHQ. Primeiro, as amostras foram lavadas em solução PBS (do inglês, *Phosphate Buffered Saline*) (pH 7,4) três vezes por 5 minutos cada e fervidas em citrato trissódico a 0,1% por 15 minutos para recuperação do antígeno. Em seguida, as secções foram incubadas com reagente de bloqueio (leite a 3% e soro fetal bovino a 5%; Absin Bioscience Inc., Shanghai, China) por 1 hora em temperatura ambiente e posteriormente incubadas com anti-caspase-3 (diluição 1:500; Abcam, Cambridge, UK), anticorpos anti-LC3 (diluição 1:200, Sigma, EUA) e anti-Beclin1 (diluição 1:500, Sigma, St. Louis, MO, EUA) a 4 °C durante a noite. Finalmente, após a lavagem com PBS (pH 7,4), os tecidos foram expostos a um anticorpo biotilado anti-imunoglobulina G de coelho (IgG) (diluição 1:1000; Beyotime, Fuzhou, China) e um complexo de estreptavidina – peroxidase (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA). Depois de seladas as lâminas, as secções foram fotografadas com um microscópio confocal. A densidade óptica foi quantificada usando Image-Pro Plus versão 7.0 (Media Cybernetics, Rockville, MD).

## Análise de Western Blot

Empregou-se a análise de Western Blot para estabelecer os níveis de proteína de LC3 e Beclin1 e a proporção de LC3-II para LC3-I. Quantidades iguais de proteína (aproximadamente 30 µg) foram colocadas nas pistas de gel de dodecil sulfato de sódio–poliacrilamida a 10% e submetidas a eletroforese em gel. As proteínas separadas foram, então, transferidas para membranas de nitrocelulose. As membranas foram bloqueadas com 5% de leite em pó desnatado diluído em solução salina tamponada de Tris com Tween 20 (137 mM de cloreto de sódio, 20 mM de Tris; 0,1% de Tween 20; Absin Bioscience Inc., Shanghai, China) por 1 hora em temperatura ambiente seguido de incubação, realizada durante a noite a 4 °C, com anticorpos primários específicos para LC3 (diluição 1:1000; Biosynthesis Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China), Beclin I (diluição 1:200; Biosynthesis Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China) e β-actina (Diluição 1:1000; Beijing Biosynthesis Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China) diluída em solução salina tamponada de Tris com Tween 20. Então, membranas foram incubadas por 1 hora em temperatura ambiente com anticorpos secundários de cabra anti-IgG de camundongo conjugados



**Figura 1** Alterações patológicas nos neurônios da medula espinhal dos ratos foram examinadas após coloração HE (aumento, 400×). (A) Mostra as estruturas normais dos neurônios da medula espinhal. No Grupo B (B), o número de neurônios da medula espinhal diminuiu, os neurônios encolheram e assumiram coloração escura, e os núcleos apresentavam-se condensados (seta preta). Além disso, os tecidos pareciam desordenados e dispostos irregularmente. No Grupo C (C), as alterações patológicas foram atenuadas.

a fosfatase alcalina (diluição 1:1000; Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, EUA), e as bandas reativas foram detectadas após incubação por 5 minutos com nitroblue tetrazolium e 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato (Sigma, St. Louis, MO, EUA). As densidades das bandas foram escaneadas usando um densitômetro de imagem (GS-800, Bio-Rad, EUA), e a densidade óptica foi quantificada usando Image-Pro Plus versão 7.0 (Media Cybernetics, Rockville, MD) com normalização para  $\beta$ -actina.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software SPSS 20.0 (IBM SPSS, Armonk, NY). Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. A significância das diferenças (valor- $p$ ) foi avaliada por ANOVA unidirecional, e testes de Dunnett foram utilizados para realizar as comparações entre vários grupos;  $p < 0,05$  foi considerado para indicar significância estatística.

## Resultados

### Alterações patológicas

Sob microscopia de luz, os neurônios da medula espinhal dos ratos do grupo A estavam uniformemente distribuídos com morfologia normal, corpúsculos de Nissl claros e membranas celulares intactas; além disso, as fibras neurais da substância branca estavam dispostas de maneira ordenada e a matriz intercelular era uniforme (fig. 1A). No entanto, após a injeção de bupivacaína, o número de neurônios da medula espinhal foi reduzido, os neurônios encolheram, apresentavam coloração escura e núcleos com aspecto condensado. Além disso, os tecidos pareciam desorganizados e dispostos irregularmente (fig. 1B). Após a administração de RAP, as alterações patológicas diminuíram significativamente (fig. 1C). Esses achados indicaram que os modelos de ratos foram desenvolvidos com sucesso.

### Mudanças apoptóticas

Os resultados mostraram que a apoptose neuronal na medula espinhal diferiu entre os grupos. A taxa de apoptose foi maior no Grupo B do que no Grupo A ( $p < 0,05$ ) e menor no Grupo C do que no Grupo B ( $p < 0,05$ ) (fig. 2).

### Mudanças na caspase-3

A expressão da caspase-3 foi observada por coloração IHQ e microscopia óptica comum; os neurônios positivos para caspase-3 assumiram a cor marrom. Os resultados mostraram que a expressão da caspase-3 foi maior no Grupo B do que no Grupo A ( $p < 0,05$ ) e menor no Grupo C do que no Grupo B ( $p < 0,05$ ) (fig. 3).

### Mudanças em LC3 e Beclin1

A coloração IHQ foi realizada para investigar as alterações de LC3 e Beclin1. À microscopia óptica comum, os neurônios positivos para essas proteínas apresentavam coloração marrom. Os níveis de LC3 e Beclin1 foram maiores no Grupo B do que no Grupo A ( $p < 0,05$ ) e acentuadamente menores no Grupo C em relação ao Grupo B ( $p < 0,05$ ) (figs. 4 e 5).

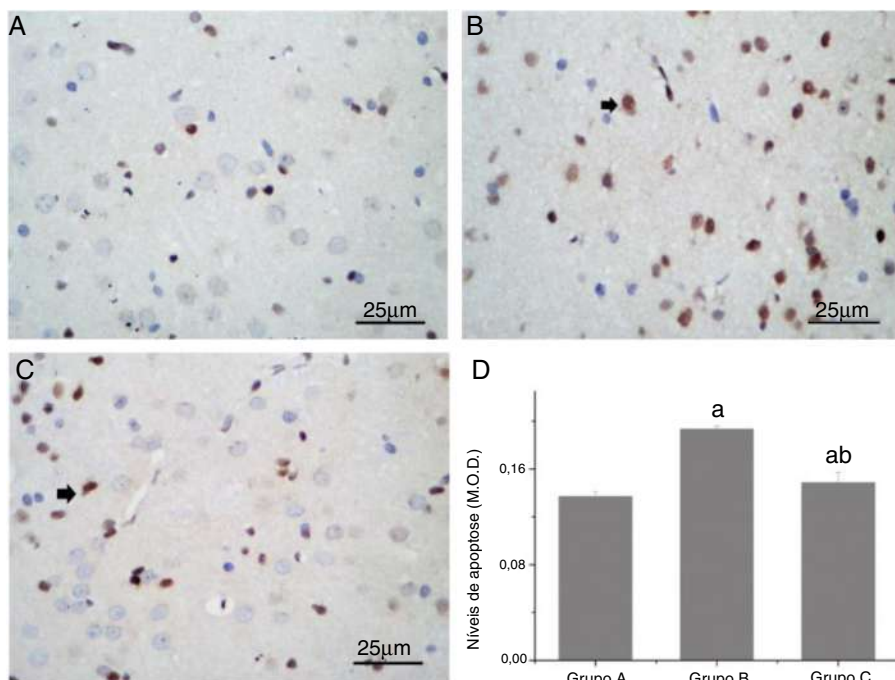
Para poder determinar de forma adicional os níveis de autofagia, realizamos análise de Western Blot para avaliar os níveis de Beclin1 e a razão LC3-II/LC3-I, e os resultados indicaram que esses parâmetros foram alterados pela injeção de bupivacaína. Os níveis de Beclin1 e a razão LC3-II/LC3-I aumentaram visivelmente no Grupo B comparados com os valores do Grupo A ( $p < 0,05$ ). Ademais, os níveis de Beclin1 e a razão LC3-II/LC3-I aumentaram ainda mais no Grupo C em comparação com os valores do Grupo B ( $p < 0,05$ ). Esses resultados foram consistentes com os resultados da imunohistoquímica (fig. 6).

## Discussão

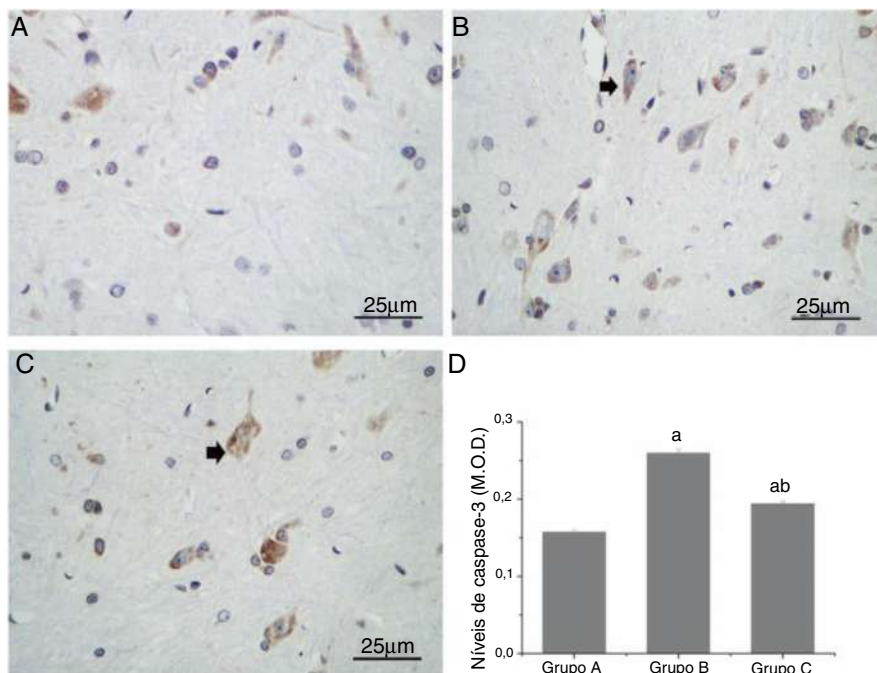
Neste estudo, observamos que a bupivacaína induziu a apoptose neuronal mediada por caspase-3 e a autofagia ativada. Além disso, a RAP regulou a apoptose e autofagia induzidas pela bupivacaína. Esses resultados sugerem que a autofagia inibe a apoptose induzida pela bupivacaína e que o aumento da autofagia é neuroprotetor contra a neurotoxicidade induzida pela bupivacaína. Assim, a manipulação da autofagia pode ser um meio alternativo para prevenir lesão neuronal induzida pela bupivacaína.

A apoptose caracteriza-se por alterações morfológicas celulares<sup>19</sup> e é uma via crítica nos processos morfológicos e patológicos.<sup>20</sup> A coloração por HE é um método básico de exame histológico comumente empregado em pesquisas biológicas e médicas. Os diagnósticos anátomo-patológicos feitos com o auxílio da coloração HE são muito valiosos e podem fundamentar diagnósticos clínicos.<sup>21</sup> No





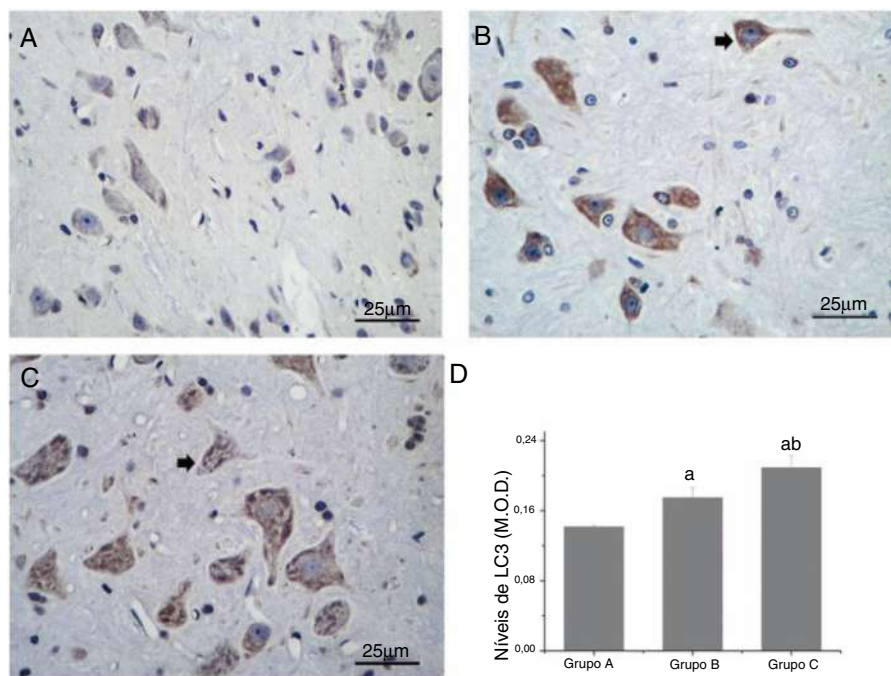
**Figura 2** Comparação dos níveis de apoptose nos neurônios da medula espinal de ratos. (A, B e C) mostram alterações apoptóticas (seta preta) nos neurônios da medula espinal dos ratos, conforme medido por coloração TUNEL (ampliação, 400×). (D) mostra a comparação quantitativa dos níveis de apoptose. M.O.D. (do inglês *Mean Optical Density*), Densidade Óptica Média; a,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo A; b,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo B.



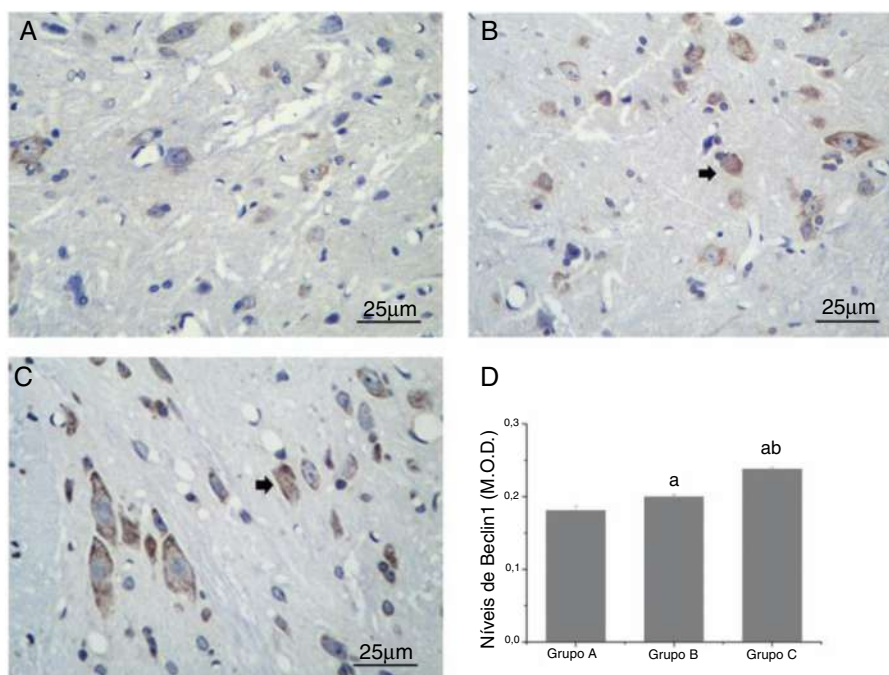
**Figura 3** Comparação da expressão da caspase-3 nos neurônios da medula espinal de ratos. (A, B e C) mostram a expressão da caspase-3 (seta preta), conforme observado pela coloração com IHQ (ampliação, 400×). (D) mostra a comparação quantitativa da expressão da caspase-3. M.O.D., Densidade Óptica Média; a,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo A; b,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo B.

presente estudo, alterações morfológicas ocorreram nos neurônios da medula espinal de ratos 6 horas após a injeção intratecal de bupivacaína. A injeção de bupivacaína também reduziu o número de neurônios da medula

espinal. No entanto, a administração de RAP mitigou significativamente as alterações patológicas. Os achados sugerem que a administração prévia de RAP melhora significativamente os escores neurológicos e aumenta a



**Figura 4** Comparação dos níveis de LC3 nos neurônios da medula espinal de ratos. (A, B e C) mostram mudanças em LC3 (seta preta) conforme observado pela coloração com IHQ (ampliação, 400 $\times$ ). (D) mostra a comparação quantitativa dos níveis de LC3. M.O.D., Densidade Óptica Média; a,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo A; b,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo B.

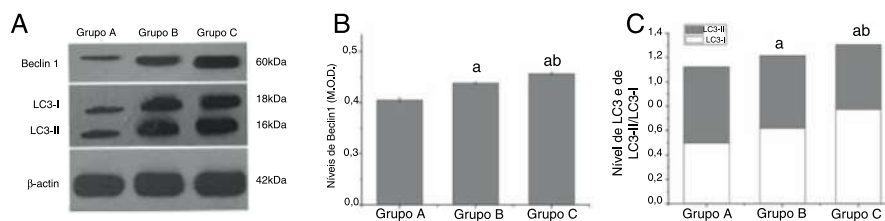


**Figura 5** Comparação dos níveis de Beclin1 nos neurônios da medula espinal de ratos. (A, B e C) mostram mudanças em Beclin1 (seta preta) observadas pela coloração com IHQ (ampliação, 400 $\times$ ). (D) mostra a comparação quantitativa dos níveis de Beclin1. M.O.D., Densidade Óptica Média; a,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo A; b,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo B.

sobrevida neuronal em ratos submetidos ao tratamento com bupivacaína.

A apoptose é um mecanismo de morte celular que se conservou durante o processo de evolução, e é crucial para o desenvolvimento e manutenção da homeostase tecidual. A

desregulação do apoptose é implicada em várias condições patológicas, incluindo distúrbios neurodegenerativos.<sup>22</sup> A apoptose também é uma característica anátomo-patológica da esclerose lateral amiotrófica, lesão cerebral isquêmica, certas doenças inflamatórias cerebrais e infecções do Sis-



**Figura 6** Comparação dos níveis de LC3 e Beclin1 e as razões LC3-I/LC3-II nos neurônios da medula espinal de ratos. (A) mostra a comparação dos níveis de LC3 e Beclin1 detectados por Western Blot. (B) mostra a comparação quantitativa dos níveis de Beclin1. (C) mostra a comparação quantitativa das razões LC3-I/LC3-II. M.O.D., Densidade Óptica Média; a,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo A; b,  $p < 0,05$  em comparação com o Grupo B.

tema Nervoso Central (SNC).<sup>23,24</sup> Neste estudo, os resultados revelaram que a injeção intratecal de bupivacaína aumentou a taxa de apoptose nos neurônios da medula espinal, enquanto a administração de RAP diminuiu significativamente a taxa de apoptose. Os resultados sugerem que RAP previne a morte neuronal apoptótica em ratos.

A apoptose pode ocorrer por uma via independente da caspase ou uma via com ativação da caspase. Foi demonstrado que as caspases são essenciais para a execução do processo de apoptose.<sup>25</sup> Especificamente, a caspase-3 é uma protease frequentemente ativada no processo de morte celular e que exerce um papel fundamental na fase terminal ou de execução da apoptose.<sup>26</sup> No presente estudo, a injeção da bupivacaína aumentou significativamente a expressão da caspase-3, enquanto a expressão da caspase-3 diminuiu significativamente com o tratamento com RAP. Os resultados sugerem que a bupivacaína induz apoptose neuronal mediada pela caspase-3. Além disso, a administração prévia de RAP foi capaz de regular a apoptose neuronal através de mecanismo dependente de caspase-3, consistente com os resultados obtidos com a coloração TUNEL. Analisados em conjunto, esses resultados apontam que a RAP tem efeito neuroprotetor em ratos tratados com bupivacaína ao inibir a apoptose neuronal.

A autofagia é a principal via envolvida na degradação de proteínas e organelas de longa duração, na remodelação celular e na sobrevivência celular durante a ausência de nutrientes.<sup>27</sup> A autofagia também é um mecanismo fisiológico normal que ocorre em níveis basais na maior parte das células. Estudos anteriores revelaram que diversas condições neurológicas, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e epilepsia, estão relacionados a modificações no processo autofágico.<sup>9</sup> Além disso, mostrou-se que LC3 e Beclin1 são dois marcadores na cascata autofágica. A LC3 nos mamíferos equivale à Atg8 nas leveduras. As duas formas de LC3, LC3-I e seu derivado proteolítico LC3-II (18 e 16 kDa, respectivamente), estão localizadas no citosol e nas membranas autofagossômicas, respectivamente. LC3-II pode, portanto, ser usado para estimar a proliferação de autofagossomos antes da sua destruição por meio da fusão com lisossomos. A ativação da autofagia em resposta a vários estressores estimula a conversão de LC3-I em LC3-II e regula positivamente a expressão de LC3. Nos mamíferos a Beclin1 é ortóloga à Atg6 das leveduras e desempenha um papel crítico na formação do autofagossomo.<sup>19</sup> No presente estudo, os resultados revelaram que a bupivacaína aumentou os níveis das proteínas LC3 e Beclin1; entretanto, a administração de RAP mitigou

essas alterações, indicando que a autofagia foi desencadeada pela bupivacaína. A análise de Western Blot dos níveis de Beclin1 e LC3 confirmou ainda a indução de autofagia. Os resultados mostraram que a bupivacaína aumentou a razão LC3II/LC3I e os níveis de Beclin1, enquanto a RAP atenuou as modificações induzidas pela bupivacaína. Esses resultados sugerem que o aumento da autofagia possa funcionar como mecanismo protetor para a sobrevivência neuronal. O achado é consistente com os resultados de estudo anterior que mostrou que a autofagia é um mecanismo que protege as células dos efeitos da necrose e apoptose.<sup>28</sup>

Autofagia e apoptose são dois tipos de morte celular que ocorrem por diferentes mecanismos, mas estão funcionalmente ligados. Evidências acumuladas revelam que autofagia e apoptose podem cooperar, antagonizar ou auxiliar uma à outra, e assim, influenciando diferencialmente o futuro das células.<sup>7</sup> A autofagia e a apoptose podem, às vezes, agir visando o mesmo resultado, embora, em condições diferentes, possam apresentar relação diferente. O estudo dessa relação pode influenciar de modo significativo a prevenção e o tratamento de diversas doenças.<sup>29</sup>

## Resumo

Os resultados deste estudo revelam que a autofagia e a apoptose estão envolvidas em interações de inibição cruzada. Além disso, os resultados globais sugerem que a sobrevivência neuronal melhorada devido a reduções significativas no apoptose neuronal é mediada pela caspase-3 e a ativação da autofagia. O aumento da autofagia é um processo protetor que pode promover a sobrevivência celular contra a apoptose neuronal *in vivo*. No entanto, os mecanismos que levam à hiperativação da autofagia ainda não foram esclarecidos; portanto, mais estudos são necessários no futuro.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse potenciais com relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

## Agradecimentos

Este estudo foi financiado pelo *Gansu Province Health Industry Plan* (China, número do projeto: GWSKY2017-18).

## Referências

1. Sakura S, Kirihara Y, Muguruma T, et al. The comparative neurotoxicity of intrathecal lidocaine and bupivacaine in rats. *Anesth Analg*. 2005;101:541–7.
2. Kato J, Konishi J, Yoshida H, et al. Cauda equina syndrome following combined spinal and epidural anesthesia: a case report. *Can J Anaesth*. 2011;58:638–41.
3. Komatsu T, Takenami T, Nara Y, et al. Epinephrine administered with lidocaine solution does not worsen intrathecal lidocaine neurotoxicity in rats. *Region Anesth Pain M*. 2013;38:140–4.
4. Wen X, Xu S, Liu H, et al. Neurotoxicity induced by bupivacaine via T-type calcium channels in SH-SY5Y cells. *Plos One*. 2013;8:e62942.
5. Hampl KF, Schneider MC, Drasner K. Toxicity of spinal local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 1999;12:559–64.
6. Jing CH, Wang L, Liu PP, et al. Autophagy activation is associated with neuroprotection against apoptosis via a mitochondrial pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*. 2012;213:144–53.
7. Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K, et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2013;1833:3448–59.
8. Carloni S, Girelli S, Scopa C, et al. Activation of autophagy and Akt/CREB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia. *Autophagy*. 2010;6:366–77.
9. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451:1069.
10. Nishida K, Taneike M, Otsu K. The role of autophagic degradation in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;78:73–9.
11. Kochergin IA, Zakharova MN. The role of autophagy in neurodegenerative diseases. *Neurochemical Journal*. 2016;10:7–18.
12. Jung KT, Lim KJ. Autophagy: can it be a new experimental research method of neuropathic pain? *Korean J Pain*. 2015;28:229.
13. Wu HJ, Pu JL, Krafft PR, et al. The molecular mechanisms between autophagy and apoptosis: potential role in central nervous system disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2015;35:85–99.
14. Boya P, Gonzálezpolo RA, Casares N, et al. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;25:1025–40.
15. Codogno P, Meijer AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ*. 2005;12:1509–18.
16. Xiong J, Kong Q, Dai L, et al. Autophagy activated by tuberin/mTOR/p70S6K suppression is a protective mechanism against local anaesthetics neurotoxicity. *J Cell Mol Med*. 2017;21:579–87.
17. Li R, Ma H, Zhang X, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to local anesthetic bupivacaine-induced myotoxicity in mouse myoblasts. *Anesthesiology*. 2015;122:595–605.
18. Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*. 2000;290:1717–21.
19. Kabeya Y, Mizushima N, Yamamoto A, et al. LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation. *J Cell Sci*. 2004;117:2805–12.
20. Jänicke RU, Sprengart ML, Wati MR, et al. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis. *J Biol Chem*. 1998;273:9357–60.
21. Liu H, Zhu R, Liu C, et al. Evaluation of decalcification techniques for rat femurs using he and immunohistochemical staining. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–6.
22. Formichi P, Battisti C, Bianchi S, et al. Evidence of apoptosis via TUNEL staining in muscle biopsy from patients with mitochondrial encephalomyopathies. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2003;35:29–34.
23. Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR, et al. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. *Neuropharmacology*. 2002;42:829–36.
24. Park CJ, Park SA, Yoon TG, et al. Bupivacaine induces apoptosis via ROS in the Schwann cell line. *J Dent Res*. 2005;84:852–7.
25. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*. 1999;6:99–104.
26. Hartmann A, Hunot S, Michel PP, et al. Caspase-3: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:2875–80.
27. Liu C, Gao Y, Barrett J, et al. Autophagy and protein aggregation after brain ischemia. *J Neurochem*. 2010;115:68–78.
28. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword. *Science*. 2004;306:990–5.
29. Galluzzi L, Vicencio JM, Kepp O, et al. To die or not to die: that is the autophagy question. *Curr Mol Med*. 2008;8:78–91.



EXPERIMENTAL TRIALS

**Effects of rocuronium, sugammadex and rocuronium-sugammadex complex on coagulation in rats**



Ismar Lima Cavalcanti<sup>a</sup>, Estêvão Luiz Carvalho Braga<sup>ID a,\*</sup>, Nubia Verçosa<sup>b</sup>, Alberto Schanaider<sup>b</sup>, Louis Barrucand<sup>b</sup>, Hans Donald de Boer<sup>c</sup>, Luiz Vane<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>c</sup> Martini Hospital Groningen, Groningen, Netherlands

<sup>d</sup> Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brazil

Received 4 September 2019; accepted 23 August 2020

Available online 16 October 2020

**KEYWORDS**

Sugammadex;  
Rocuronium;  
Blood coagulation

**Abstract**

**Background and objectives:** Sugammadex is an alternative pharmacological drug capable of reversing neuromuscular blockades without the limitations that are presented by anti-cholinesterase drugs. Coagulation disorders that are related to treatment with sugammadex were reported. The exact mechanism of the effects on coagulation are not fully understood. The objective of this research is to evaluate the effects of rocuronium, sugammadex and the rocuronium-sugammadex complex on coagulation in an experimental model in rats.

**Methods:** This is an experimental randomized animal study. Wistar rats were randomly assigned into the following groups: the Control Group; the Ssal Group – 0.5 mL of intravenous saline; the Sugammadex Group – intravenous sugammadex (100 mg kg<sup>-1</sup>); and the Rocuronium-Sugammadex Group – intravenous solution with rocuronium (3.75 mg kg<sup>-1</sup>) and sugammadex (100 mg kg<sup>-1</sup>). Anesthesia was performed by using isoflurane with controlled ventilation. Coagulation factors were measured 10 minutes after the end of the preoperative preparation and 30 minutes after the administration of the drugs in accordance with the chosen groups.

**Results:** Platelet counts, prothrombin times, and activated partial thromboplastin times were similar between the groups and between the moments within each group. There were reductions in the plasma fibrinogen levels between sample times 1 and 2 in the Rocuronium-Sugammadex group ( $p = 0.035$ ).

**Conclusions:** The rocuronium-sugammadex complex promoted reductions in plasma fibrinogen counts, although the levels were still within normal limits.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Corresponding author.

E-mails: [estbraga@hotmail.com](mailto:estbraga@hotmail.com) (E.L. Braga).

**PALAVRAS-CHAVE**

Sugamadex;  
Rocurônio;  
Coagulação sanguínea

## Efeitos do rocurônio, sugamadex e complexo rocurônio-sugamadex sobre a coagulação em ratos

### Resumo

**Introdução e objetivos:** O sugamadex é uma substância farmacológica alternativa capaz de reverter o bloqueio neuromuscular sem as limitações apresentadas pelos anticolinesterásicos. Entretanto, há relatos de transtornos de coagulação relacionados ao tratamento com sugamadex sem que mecanismos exatos de seus efeitos sobre a coagulação sejam totalmente compreendidos. O objetivo da presente pesquisa foi avaliar os efeitos de rocurônio, sugamadex e do complexo rocurônio-sugamadex sobre a coagulação em um modelo experimental com ratos.

**Métodos:** Este é um estudo randomizado experimental animal. Ratos Wistar foram aleatoriamente designados aos seguintes grupos: grupo controle; Grupo Ssal – 0,5 mL de solução salina intravenosa; Grupo sugamadex – sugamadex intravenoso ( $100 \text{ mg kg}^{-1}$ ); e Grupo rocurônio-sugamadex – solução intravenosa com rocurônio ( $3,75 \text{ mg kg}^{-1}$ ) e sugamadex ( $100 \text{ mg kg}^{-1}$ ). A anestesia foi realizada utilizando-se isoflurano com ventilação controlada. Os fatores de coagulação foram medidos 10 minutos após o final do preparo pré-operatório e 30 minutos após a administração de drogas de acordo com os grupos escolhidos.

**Resultados:** Contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada foram semelhantes entre os grupos e entre os momentos dentro de cada grupo. Houve redução nos níveis de fibrinogênio plasmático entre os tempos 1 e 2 no grupo rocurônio-sugamadex ( $p=0,035$ ).

**Conclusões:** O complexo rocurônio-sugamadex promoveu reduções na contagem de fibrinogênio plasmático, apesar de os níveis continuarem dentro dos limites normais.

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

## Introduction

A residual neuromuscular blockade is a practical problem in the field of clinical anesthesia and may lead to adverse clinical outcomes, such as increases in pulmonary complications in the postoperative period, including pneumonia, atelectasis, hypoxemia, and hypercapnia, which can result in increased morbidity and mortality.<sup>1,2</sup> Neuromuscular monitoring and the routine use of reversal drugs are key factors in preventing postoperative residual neuromuscular blockades.

Sugammadex, which is a type of drug in a class of selective neuromuscular binding agents, is a modified  $\gamma$ -cyclodextrin that encapsulates the neuromuscular blocking drug (rocuronium or vecuronium) and results in the reversal of rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block.<sup>3,4</sup> Sugammadex was developed as an alternative pharmacological drug that would be capable of reversing neuromuscular blockades without the limitations that are presented by anticholinesterase drugs. It was first introduced by the scientific community in 2002; since then, both animal and human studies have demonstrated the efficacy and tolerability of this drug.<sup>5,6</sup> Additionally, from the time that this drug was introduced, several adverse events that are related to the use of sugammadex, including coagulation disorders, have been reported.<sup>7–9</sup> *In vitro* experiments have demonstrated that sugammadex influences the effects of factor Xa in the coagulation pathway, which then leads to the inhibition of the prothrombin-to-thrombin conversion.<sup>10</sup> Furthermore, it may inhibit the production of factor Xa via the intrinsic pathway.<sup>10</sup> In human volunteers, it has been demonstrated that sugammadex at dosages of  $4 \text{ mg kg}^{-1}$  and

$16 \text{ mg kg}^{-1}$  resulted in moderate increases in prothrombin levels and activated partial thromboplastin times.<sup>10</sup> However, the exact mechanism for these effects on coagulation are not fully understood.

The aim of this study was to evaluate the effects of rocuronium, sugammadex, and the rocuronium-sugammadex complex on coagulation in rats.

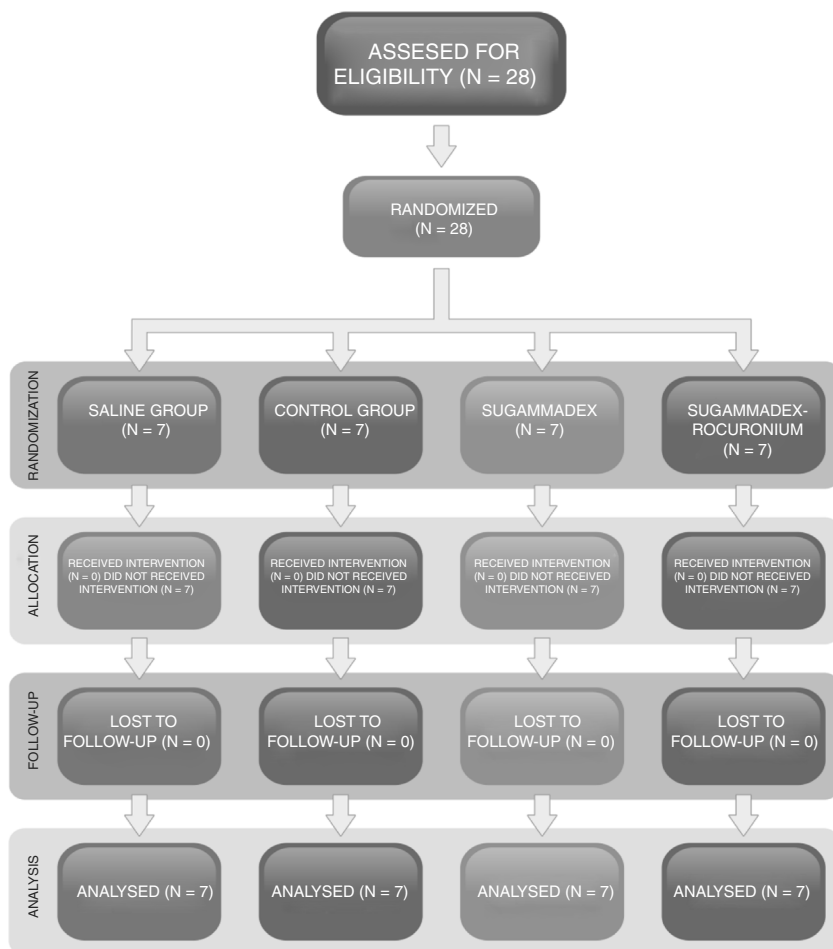
## Methods

The protocol and experimental procedures were approved by the Ethics Committee for Animal Experiments of the Botucatu Medical School – State University of São Paulo “Julio de Mesquita Filho” (UNESP).

Male Wistar rats ( $n=28$ ) weighing 300–500 g and provided by the Central Bioterium of Botucatu (UNESP) were included in the present study. The care of the animals in the study was performed according to the ARRIVE (Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments) statement.

## Experimental groups

In this study, the animals were randomly distributed into the following four groups (with seven animals in each group): the Control Group did not receive any anesthetic intervention; the Ssal Group received an administration of 0.5 mL IV saline without a drug infusion; the Sugammadex Group received an intravenous administration of  $100 \text{ mg kg}^{-1}$  sugammadex (equivalent to a human dose of  $16 \text{ mg kg}^{-1}$ )<sup>11</sup> in 0.5 mL saline; and the Rocuronium-Sugammadex Group



**Figure 1** Flow chart illustrating Wistar rats selection process.

received an intravenous administration of the combination of  $3.75 \text{ mg kg}^{-1}$  rocuronium (equivalent to a human dose of  $0.6 \text{ mg kg}^{-1}$ )<sup>11</sup> and  $100 \text{ mg kg}^{-1}$  sugammadex (equivalent to a human dose of  $16 \text{ mg kg}^{-1}$ )<sup>12</sup> in  $0.5 \text{ mL}$  saline (Fig. 1).

In all of the experimental groups, the rats were anesthetized in a closed container with a simultaneous flow of  $2 \text{ L min}^{-1}$  oxygen and 4% isoflurane during a time span of 5–10 minutes until the animals were unconscious. Thereafter, the trachea of each of the animals was intubated, and anesthesia was maintained with 1.5–3% isoflurane in oxygen with a flow of  $0.4 \text{ L min}^{-1}$ . Controlled mechanical pulmonary ventilation was performed with a Fan Rodent Ventilator model 683™ (Harvard Apparatus, Holliston, United States). Inhaled anesthesia and oxygen administration were performed by using the anesthesia machine known as the Ohmeda Excel 210 SE™ (Datex-Ohmeda, Madison, United States), and the vaporizer was calibrated from the Isotec 5, Ohmeda™ (Datex-Ohmeda, Madison, United States).

### Data collection

The collection of hemodynamic parameters and blood samples was performed at two different time points (sample time): T1 was obtained at 10 minutes after the end of the preoperative preparation, and T2 was obtained at

30 minutes after randomly selected treatments with sugammadex, sugammadex-rocuronium or saline infusions in the respective groups. Liver and kidney tissue samples were immediately collected after the end of the experiment, when all the animals were euthanized with deep inhalation anesthesia and intra-cardiac injections of  $4 \text{ mL}$  of 2.5% sodium thiopental. The team that collected data was blind throughout the survey.

### Experimental procedure

The following experimental sequences were conducted: 1 – Solid food fasting for 2 hours with free access to water; 2 – Weighing the animal; 3 – Induction of anesthesia by using 4% isoflurane in a closed container and spontaneous ventilation for 5–10 minutes; 4 – Tracheal intubation; 5 – Placement and fixation of the animals in a Claude Bernard device; 6 – Mechanical ventilation with a tidal volume of  $8 \text{ mL kg}^{-1}$  of oxygen and isoflurane in concentrations that were sufficient to complete anesthesia; 7 – Dissection and cannulation of the left jugular vein for the purpose of hydration ( $5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  of saline solution that was administered by the use of an infusion pump [Anne™ manufacturer]); 8 – Dissection and cannulation of the right carotid artery to monitor the Heart Rate (HR) and the Mean Arterial

Pressure (MAP); 9 – Waiting 10 minutes after the preoperative preparation; 10 – Measurements of hemodynamic and blood sampling parameters corresponding to time point T1. After the collection of arterial blood samples (2 mL), volume replacement was performed with 4 mL of intravenous saline; 11 – Infusion of the appropriate drugs in the specific groups in accordance with the study protocol; 12 – 30 minutes after the infusion of appropriate drugs, measurements of the same parameters of T1 that corresponded to time point T2; 13 – After the collection of arterial blood samples (2 mL), volume replacement was performed with 4 mL of intravenous saline; 14 – Animals euthanized; and 15 – End of the experiment.

### Blood sample and parameter collection procedures

HR and MAP data were obtained using a transducer known as the Datex angstrom model AS/3™ (Datex-Ohmeda, Madison, United States), which was attached to the carotid artery and allowed for the continuous monitoring of these data. The hematocrit data were obtained via blood sampling through the catheter, which was placed in the carotid artery, after which the collected blood was placed into two capillary tubes and transported to a microcentrifuge. The platelet counts were analyzed using fluorescence via an automatic flow cytometer (Beckman Coulter, São Paulo, Brazil). Prothrombin Time (PT), Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), and fibrinogen values were evaluated using the photometric method via an automated coagulation analyzer (MC-SMT100V, China).

### Statistical analysis

The Student *t*-test for two independent means and significance level 0.05 were used to calculate the difference between variables; *p*-values < 0.05 were accepted as significant. All of the samples were analyzed using the Wilcoxon test, which showed that all of the data were parametric. The data were normal distributed. For the independent variables, the Student's *t*-test was used to compare the data.

For the fibrinogen levels that did not exhibit homogeneity of the variances, the Kruskal-Wallis test was performed when comparing the groups at both of the sample time points, and the Wilcoxon comparison was used for the comparison of the moments in each group. The level of significance was regarded as  $p < 0.05$ .

### Results

The animals in the Rocuronium-Sugammadex Group exhibited higher weights than the animals in the other groups. However, the average weight remained within the pre-determined inclusion parameters (Table 1). There was a statistically significant difference between the Control and Rocuronium-Sugammadex groups ( $p = 0.003$ ).

The body temperature, heart rate and median arterial pressure values were similar among all the groups and at both sample time points within each group.

Hematocrit levels were similar among the groups. However, hematocrit levels exhibited statistically significant

differences between the two sample time points in all of the groups, except for the Sugammadex Group (Table 2).

Platelet counts were similar among the groups and between the sampling time points within each group (Table 3).

Prothrombin times were similar among the groups and between the sampling time points within each group (Table 4).

Activated partial thromboplastin times (s) were similar among the groups and between the sampling time points within each group (Table 5).

There was a statistically significant reduction in plasma fibrinogen levels between sampling time points 1 and 2 in the Rocuronium-Sugammadex Group ( $p = 0.035$ ). There were no statistically significant differences among the other groups (Table 6).

### Discussion

The main finding of this study was a reduction in the plasma fibrinogen levels between sampling time points 1 and 2 in the Rocuronium-Sugammadex Group.

In all of the groups that were examined, the weights of the animals were observed to be within the parameters of the inclusion criteria. None of the animals exhibited hypothermia, which could have influenced the pharmacodynamic effects of the neuromuscular blocking drugs.<sup>12</sup>

The reduction in hematocrit levels at the T2 time point could be partially explained by the reduction of blood cells as a result of blood sample collection procedures, followed by the volume replacements with saline, thus resulting in a dilution of the blood cells.<sup>13</sup>

The prothrombin time was used to evaluate the extrinsic pathway and the common pathway of coagulation (clotting factors II, V, VII, X, and fibrinogen).<sup>14</sup> Conceptually, the prothrombin time is increased in cases of deficiencies of fibrinogen or factors II, V, VII and X. Fibrinogen is a hexameric glycoprotein that is involved in the final stages of coagulation and the fibrin precursor manometers that are required for the formation of the platelet plug. Fibrinogen has a high molecular weight (number), is soluble in the plasma and is the active enzyme that mediates the thrombin-to-fibrin conversion.<sup>15</sup>

The present study demonstrated a reduction in plasma fibrinogen in the Rocuronium-Sugammadex Group. Although fibrinogen levels were reduced, they remained in the normal range, even without changes in the prothrombin time. The availability of fibrinogen is regulated through dynamic changes of synthesis and breakdown, in order to maintain coagulation function. Fibrinogen deficiency can lead to the dysfunctional polymerization of fibrin and can impair hemostasis, but the reduced levels of fibrinogen that were observed in this study did not lead to any bleeding in the preparations. However, hemodilution, hyperfibrinolysis, acidosis, and hypothermia may result from the depletion of fibrinogen availability and may consequently impair the coagulation process.<sup>14</sup>

Since no indications of acidosis or hypothermia and hyperfibrinolysis were present in the current study, it is assumed that the reduction of fibrinogen occurred as a result of hemodilution, due to the saline replacement of the blood



**Table 1** Body weights (g).

Groups	Mean	SD	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
C	365.7	23.7	343.8	387.6
Ssal	370	36.51	336.2	403.8
Sug	355.7	39.52	319.2	392.3
Roc-Sug	440	47.61	396	484

C, Control; Ssal, Saline; Sug, Sugammadex; Roc-Sug, Rocuronium-Sugammadex.  
C vs. Ssal,  $p=0.799$ ; C vs. Sug,  $p=0.577$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.003$ .

**Table 2** Hematocrit (%).

Groups	Mean	SD	95% Confidence Interval		$p$ (T1 vs. T2)	
			Lower	Upper		
C	T1	40.71	1.11	39.69	41.74	0.0001
	T2	38.00	0.58	37.47	38.53	
Ssal	T1	40.29	1.89	38.54	42.03	0.029
	T2	37.71	1.98	35.89	39.54	
Sug	T1	39.71	3.40	36.57	42.86	0.100
	T2	36.86	2.55	34.50	39.21	
Roc-Sug	T1	40.43	1.81	38.75	42.11	0.022
	T2	38.00	1.63	36.49	39.51	

C, Control; Ssal, Saline; Sug, Sugammadex; Roc-Sug, Rocuronium-Sugammadex.  
Time 1: C vs. Ssal,  $p=0.615$ ; C vs. Sug,  $p=0.474$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.728$ .  
Time 2: C vs. Ssal,  $p=1.0$ ; C vs. Sug,  $p=0.269$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=1.0$ .

**Table 3** Platelet counts ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ ).

Groups	Mean	SD	95% Confidence Interval		$p$ (T1 vs. T2)	
			Lower	Upper		
C	T1	589	77	517.6	660.5	0.543
	T2	509	113	404.9	613.8	
Ssal	T1	525	120	414.2	636.2	0.941
	T2	500	81	424.3	575.6	
Sug	T1	522	50	475.8	568.8	0.543
	T2	454	51	406.7	501.5	
Roc-Sug	T1	428	58	374.4	482.6	0.251
	T2	412	68	352.5	472.9	

C, Control; Ssal, Saline; Sug, Sugammadex; Roc-Sug, Rocuronium-Sugammadex.  
Time 1: C vs. Ssal,  $p=0.765$ ; C vs. Sug,  $p=0.573$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.479$ .  
Time 2: C vs. Ssal,  $p=0.765$ ; C vs. Sug,  $p=0.508$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.274$ .

volume that was collected for laboratory testing.<sup>13</sup> This may have led to a discrete hemodilution that may have promoted the reduction in fibrinogen levels. Therefore, the reduction in fibrinogen levels could be due to the methodological parameters of the study and not specifically because of the drugs that were examined.

The partial thromboplastin time corresponds to the time that it takes for the coagulation of recalcified plasma to occur in the presence of cephalin. The activated partial thromboplastin time is used to evaluate the efficiency of the intrinsic pathway of coagulation in the measurement of the formation of fibrin clots. A prolonged thromboplastin time indicates that one of the factors is presenting at a lower

value than the normal value, or that there is the presence of inhibitors, such as factors VIII, IX, XI, and XII (the intrinsic pathway) or factors II, V, and X (the common pathway).<sup>15</sup> The present study demonstrated that sugammadex did not change the activated partial thromboplastin time between the examined time points; therefore, after drug administration, the intrinsic coagulation pathway was preserved. Conversely, Rahe-Meyer et al.<sup>16</sup> demonstrated a transient (<1 hour) prolongation in the activated partial thromboplastin time after the administration of sugammadex. We can assume that this difference may be because our study was conducted in rats, whereas the research of Rahe-Meyer et al.<sup>16</sup> was performed in humans, and the time points of

**Table 4** Prothrombin times (s).

Groups		Mean	SD	95% Confidence Interval		p (T1 vs. T2)
				Lower	Upper	
C	T1	19.91	2.19	17.89	21.94	0.678
	T2	20.8	1.91	19.03	22.57	
Ssal	T1	17.66	1.48	16.29	19.03	0.782
	T2	18.6	1.13	17.55	19.65	
Sug	T1	20.11	1.74	18.51	21.72	0.950
	T2	20.59	1.99	18.75	22.42	
Roc-Sug	T1	18.77	2.87	16.11	21.43	0.805
	T2	19.97	3.73	16.85	23.09	

C, Control; Ssal, Saline; Sug, Sugammadex; Roc-Sug, Rocuronium-Sugammadex.  
 Time 1: C vs. Ssal,  $p=0.458$ ; C vs. Sug,  $p=0.928$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.565$ .  
 Time 2: C vs. Ssal,  $p=0.374$ ; C vs. Sug,  $p=0.593$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.490$ .

**Table 5** Activated partial thromboplastin times (s).

Groups		Mean	SD	95% Confidence Interval		p (T1 vs. T2)
				Lower	Upper	
C	T1	42.09	7.44	35.21	48.97	0.860
	T2	45.17	6.62	39.05	51.3	
Ssal	T1	37.34	11.06	27.11	47.58	0.493
	T2	44.43	8.25	36.79	52.06	
Sug	T1	41.43	3.47	38.13	44.56	0.313
	T2	46.97	8.50	39.11	54.83	
Roc-Sug	T1	31.91	11.41	21.36	42.46	0.946
	T2	28.83	13.26	16.56	41.09	

C, Control; Ssal, Saline; Sug, Sugammadex; Roc-Sug, Rocuronium-Sugammadex.  
 Time 1: C vs. Ssal,  $p=0.741$ ; C vs. Sug,  $p=0.928$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.467$ .  
 Time 2: C vs. Ssal,  $p=0.953$ ; C vs. Sug,  $p=0.942$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.235$ .

**Table 6** Plasma fibrinogen ( $\text{mg dL}^{-1}$ ).

Groups		Mean	SD	95% Confidence Interval		p (T1 vs. T2)
				Lower	Upper	
C	T1	250.7	59.89	206.0	295.0	0.660
	T2	237.8	42.49	206.3	269.3	
Ssal	T1	249.3	12.93	239.7	258.9	0.217
	T2	269.3	35.30	243.1	295.5	
Sug	T1	227.9	31.38	204.7	251.1	0.506
	T2	217.9	17.08	205.2	230.6	
Roc-Sug	T1	255.0	17.93	241.7	272.9	0.035
	T2	230.0	18.52	216.3	243.7	

C, Control; Ssal, Saline; Sug, Sugammadex; Roc-Sug, Rocuronium-Sugammadex.  
 Time 1: C vs. Ssal,  $p=0.952$ ; C vs. Sug,  $p=0.397$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.860$ .  
 Time 2: C vs. Ssal,  $p=0.189$ ; C vs. Sug,  $p=0.306$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0.685$ .

the measurements were different. Tas et al.<sup>17</sup> showed that the administration of sugammadex in rats shows no effects on PT, APTT and fibrinogen measurements, which were confirmed in this study.

A possible cause for the effect of sugammadex on the various coagulation assays has been previously described by Dirkmann et al.<sup>18</sup> and is explained by an apparent phospholipid-binding effect, thus suggesting that the anti-

coagulant effects of sugammadex are likely an *in vitro* artifact.<sup>18</sup>

An important question to be asked is whether these adverse effects are reproducible in clinical settings of increased risks of bleeding in the postoperative period. Raft et al.<sup>7</sup> studied the clinical courses of postoperative coagulation disorders (reoperation for hemostasis and evaluation of bleeding in dressings) in human subjects and demonstrated

that sugammadex was not associated with increased rates of bleeding. Meanwhile, Carron<sup>19</sup> claimed that definitive conclusions are not yet possible regarding bleeding risks in surgical patients receiving sugammadex. In a more recent *in vitro* study in healthy volunteers, it was suggested that suprathreshold doses of sugammadex are associated with moderate hypocoagulation in whole blood, which could be confirmed via tromboelastography.<sup>20</sup> The prediction that the hypothesis entails must then be tested, and this will require the gathering of human data.<sup>21</sup>

This study had some limitations. For example, due to the differences between species, it is not possible to extrapolate the results to humans. Moreover, in areas of clinical biochemistry, hematology and toxicology, there are considerable physiological variations between animal species, and even the positive results of this study may be due to methodological factors. In this study no viscoelasticity tests were used.

Further clinical studies are needed to not only investigate the overall influence of sugammadex on coagulation but also to examine the more specific influence of this drug on patients with coagulation disorders.

## Summary

In the present study on rats, the Rocuronium-Sugammadex complex group exhibited a reduction in plasma fibrinogen levels between sampling time points 1 and 2 in the Rocuronium-Sugammadex Group. However, the reduction in plasma fibrinogen levels remained within normal limits and did not lead to bleeding. Future clinical studies are needed in order to investigate the effects of sugammadex on coagulation.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, et al. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*. 2012;117:1234–44.
2. Baillard C. Incidence and complications of post operative residual paralysis. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28 Suppl. 2:S41–5.
3. Boonj LH, Van Egmond J, Driessen JJ, et al. *In vivo* animal studies with sugammadex. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl. 1:S38–44.
4. De Boer HD, Van Egmond J, Driessen JJ, et al. A new approach to anesthesia management in myasthenia gravis: reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2010;57:181–4.
5. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. *Drugs*. 2009;69:919–42.
6. Peeters PA, Van den Heuvel MW, Van Heumen E, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg kg<sup>-1</sup>) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. *Clin Drug Invest*. 2010;30:867–74.
7. Raft J, Belinga JFB, Jurkolow G, et al. Clinical evaluation of post-surgical bleeding after a sugammadex injection. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:714–7.
8. Tas N, Korkmaz H, Yagan O, et al. Effect of sugammadex on postoperative bleeding and coagulation parameters after septoplasty: a randomized prospective study. *Med Sci Monit*. 2015;21:2382–6.
9. Moon YJ, Kim SH, Kim JW, et al. Comparison of postoperative coagulation profiles and outcome for sugammadex versus pyridostigmine in 992 living donors after living-donor hepatectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0129.
10. De Kam PJ, Grobara P, Prohn M, et al. Effects of sugammadex on activated partial thromboplastin time and prothrombin time in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52:227–36.
11. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008;22:659–61.
12. Murata T, Kubodera T, Ohbayashi M, et al. Recurarization after sugammadex following a prolonged rocuronium infusion for induced hypothermia. *Can J Anaesth*. 2013;60:508–9.
13. Melo M, Dória G, Serafini M. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério central da Universidade Federal do Sergipe. *Scientia Plena*. 2012;8:1–6.
14. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth*. 2010;105:116–21.
15. Carlos MML, de Freitas PDFS. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Vet Bras*. 2007;1:49–55.
16. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology*. 2014;121:969–77.
17. Taş N, Yağan Ö, Noyan T, et al. Effect of low and high dose sugammadex on the coagulation and fibrinolytic system in rats. *Adv Anesthesiol*. 2015;2015:708915.
18. Dirkmann D, Britten MW, Pauling H, et al. Anticoagulant effect of sugammadex: just an *in vitro* artifact. *Anesthesiology*. 2016;124:1277–85.
19. Carron M. Bleeding risk in surgical patients receiving sugammadex: definitive conclusions are not yet possible. *Anesthesiology*. 2015;123:1212.
20. Lee IO, Kim YS, Chang HW, et al. *In vitro* investigation of the effects of exogenous sugammadex on coagulation in orthopedic surgical patients. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:56.
21. Franco NH. Animal experiments in biomedical research: a historical perspective. *Animals*. 2013;3:238–73.



## ESTUDOS EXPERIMENTAIS

# Efeitos do rocurônio, sugamadex e complexo rocurônio-sugamadex sobre a coagulação em ratos



Ismar Lima Cavalcanti<sup>a</sup>, Estêvão Luiz Carvalho Braga<sup>id a,\*</sup>, Nubia Verçosa<sup>b</sup>, Alberto Schanaider<sup>b</sup>, Louis Barrucand<sup>b</sup>, Hans Donald de Boer<sup>c</sup> e Luiz Vane<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Martini Hospital Groningen, Groningen, Países Baixos

<sup>d</sup> Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 4 de setembro de 2019; aceito em 23 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 23 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Sugamadex;  
Rocurônio;  
Coagulação sanguínea

### Resumo

**Introdução e objetivos:** O sugamadex é uma substância farmacológica alternativa capaz de reverter o bloqueio neuromuscular sem as limitações apresentadas pelos anticolinesterásicos. Entretanto, há relatos de transtornos de coagulação relacionados ao tratamento com sugamadex sem que mecanismos exatos de seus efeitos sobre a coagulação sejam totalmente compreendidos. O objetivo da presente pesquisa foi avaliar os efeitos do rocurônio, sugamadex e do complexo rocurônio-sugamadex sobre a coagulação em um modelo experimental com ratos.

**Métodos:** Este é um estudo randomizado experimental animal. Ratos Wistar foram aleatoriamente designados aos seguintes grupos: grupo controle; Grupo Ssal – 0,5 mL de solução salina intravenosa; Grupo sugamadex – sugamadex intravenoso (100 mg.kg<sup>-1</sup>); e Grupo rocurônio-sugamadex – solução intravenosa com rocurônio (3,75 mg.kg<sup>-1</sup>) e sugamadex (100 mg.kg<sup>-1</sup>). A anestesia foi realizada utilizando-se isoflurano com ventilação controlada. Os fatores de coagulação foram medidos 10 minutos após o final do preparo pré-operatório e 30 minutos após a administração de drogas de acordo com os grupos escolhidos.

**Resultados:** Contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada foram semelhantes entre os grupos e entre os momentos dentro de cada grupo. Houve redução nos níveis de fibrinogênio plasmático entre os tempos 1 e 2 no grupo rocurônio-sugamadex ( $p = 0,035$ ).

**Conclusões:** O complexo rocurônio-sugamadex promoveu reduções na contagem de fibrinogênio plasmático, apesar de os níveis continuarem dentro dos limites normais.

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

\* Autor para correspondência.

E-mail: [estbraga@hotmail.com](mailto:estbraga@hotmail.com) (E.L. Braga).

**KEYWORDS**

Sugammadex;  
Rocuronium;  
Blood coagulation

**Effects of rocuronium, sugammadex and rocuronium-sugammadex complex on coagulation in rats****Abstract**

**Background and objectives:** Sugammadex is an alternative pharmacological drug capable of reversing neuromuscular blockades without the limitations that are presented by anticholinesterase drugs. Coagulation disorders that are related to treatment with sugammadex were reported. The exact mechanism of the effects on coagulation are not fully understood. The objective of this research is to evaluate the effects of rocuronium, sugammadex and the rocuronium-sugammadex complex on coagulation in an experimental model in rats.

**Methods:** This is an experimental randomized animal study. Wistar rats were randomly assigned into the following groups: the Control Group; the Ssal Group – 0.5 mL of intravenous saline; the Sugammadex Group – intravenous sugammadex (100 mg.kg<sup>-1</sup>); and the Rocuronium-Sugammadex Group – intravenous solution with rocuronium (3.75 mg.kg<sup>-1</sup>) and sugammadex (100 mg.kg<sup>-1</sup>). Anesthesia was performed by using isoflurane with controlled ventilation. Coagulation factors were measured 10 minutes after the end of the preoperative preparation and 30 minutes after the administration of the drugs in accordance with the chosen groups.

**Results:** Platelet counts, prothrombin times and activated partial thromboplastin times were similar between the groups and between the moments within each group. There were reductions in the plasma fibrinogen levels between sample times 1 and 2 in the Rocuronium-Sugammadex group ( $p=0.035$ ).

**Conclusions:** The rocuronium-sugammadex complex promoted reductions in plasma fibrinogen counts, although the levels were still within normal limits.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

O bloqueio neuromuscular residual é um problema prático no campo da anestesia clínica que pode levar a desfechos clínicos adversos porque aumenta as complicações pulmonares no período pós-operatório, incluindo pneumonia, atelectasia, hipoxemia e hipercapnia, que podem levar a aumentos na morbidade e mortalidade.<sup>1,2</sup> O monitoramento neuromuscular e o uso rotineiro de drogas de reversão são fatores-chave na prevenção do bloqueio neuromuscular pós-operatório residual.

O sugamadex, que é uma droga da classe dos agentes seletivos de ligação neuromuscular, é uma  $\gamma$ -ciclodextrina modificada que envolve o bloqueador neuromuscular (rocurônio ou vecurônio) e leva à reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio ou vecurônio.<sup>3,4</sup> O sugamadex foi desenvolvido como uma substância farmacológica alternativa que seria capaz de reverter o bloqueio neuromuscular sem as limitações apresentadas pelos anticolinesterásicos. Foi inicialmente introduzido pela comunidade científica em 2002; desde então, estudos animais e humanos demonstraram a eficácia e tolerabilidade da droga.<sup>5,6</sup> Além disso, desde que a droga foi introduzida, houve notificação de vários eventos adversos relacionados ao uso do sugamadex, incluindo transtornos de coagulação.<sup>7-9</sup> Experimentos *in vitro* demonstraram que o sugamadex influencia os efeitos do fator Xa na via de coagulação, que então leva à inibição da conversão da protrombina em trombina.<sup>10</sup> Além disso, ele pode inibir a produção do fator Xa através da via intrínseca.<sup>10</sup> Em voluntários humanos, foi demonstrado que o sugamadex em

dosagens de 4 mg.kg<sup>-1</sup> e 16 mg.kg<sup>-1</sup> levou a aumentos moderados nos níveis de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada.<sup>10</sup> Entretanto, o mecanismo exato desses efeitos sobre a coagulação não está totalmente compreendido.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do rocurônio, sugamadex e do complexo rocurônio-sugamadex sobre a coagulação em ratos.

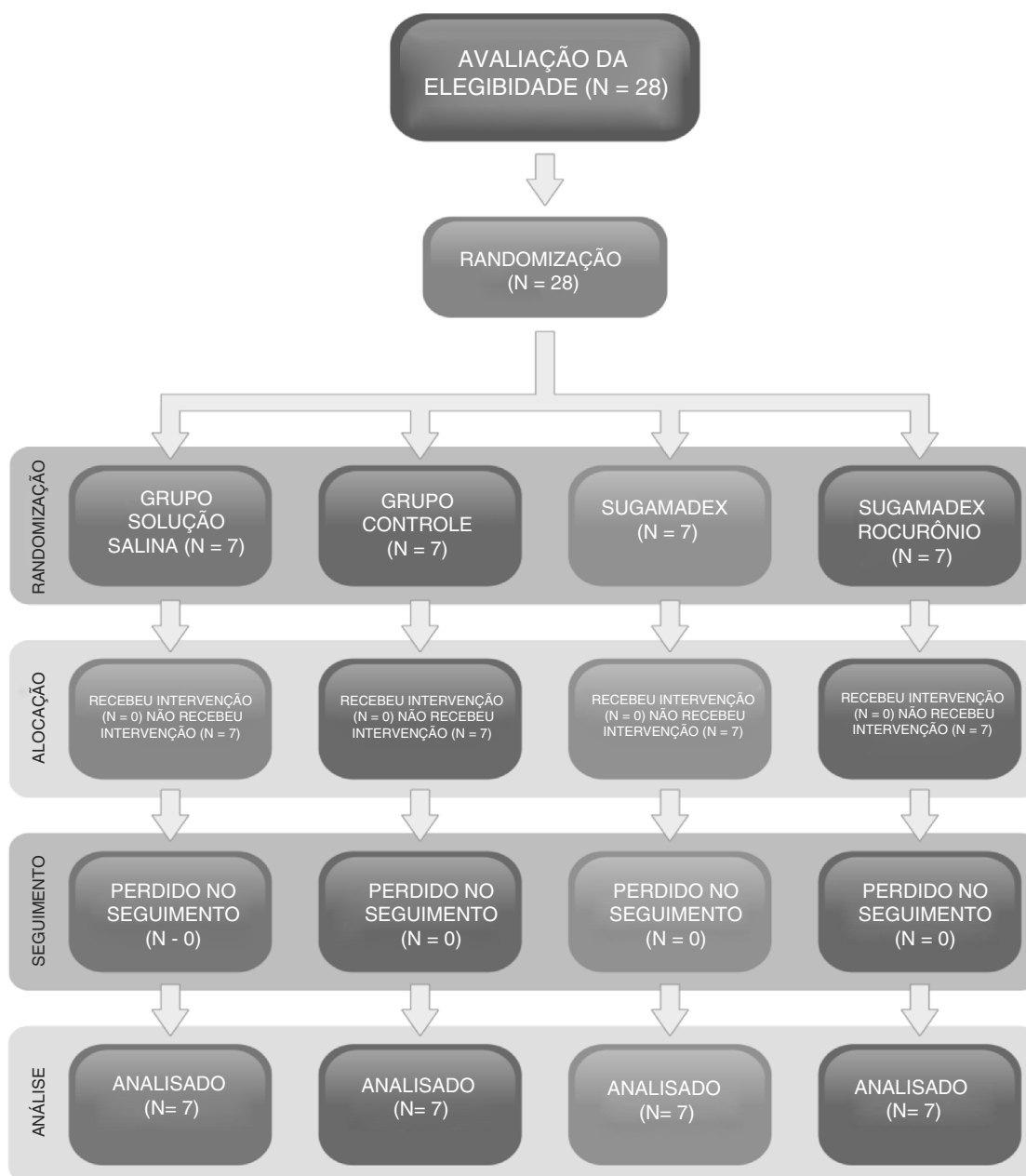
**Métodos**

O protocolo e procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentos Animais da Escola de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual de São Paulo “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

Ratos Wistar machos ( $n=28$ ) pesando 300–500 g e fornecidos pelo Biotério Central de Botucatu (UNESP) foram incluídos no presente estudo. O cuidado dos animais no estudo foi realizado segundo o ARRIVE (*Animals in Research: Reporting in Vivo Experiments*, ou Animais em Pesquisa: Relatos de Experimentos *In Vivo*).

**Grupos experimentais**

Neste estudo, os animais foram aleatoriamente distribuídos nos seguintes quatro grupos (com sete animais em cada grupo): o Grupo controle não recebeu nenhuma intervenção anestésica; o Grupo Ssal recebeu administração de 0,5 mL IV de solução salina sem infusão de droga; o Grupo Sugamadex recebeu uma administração intravenosa de 100 mg.kg<sup>-1</sup> de



**Figura 1** Fluxograma ilustrando o processo de seleção dos ratos Wistar.

sugamadex (equivalente a dose humana de  $16 \text{ mg.kg}^{-1}$ )<sup>11</sup> em  $0,5 \text{ mL}$  de solução salina; e o Grupo Rocurônio-Sugamadex recebeu uma administração intravenosa da combinação de  $3,75 \text{ mg.kg}^{-1}$  de rocurônio (equivalente à dose humana de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ )<sup>11</sup> e  $100 \text{ mg.kg}^{-1}$  de sugamadex (equivalente a dose humana de  $16 \text{ mg.kg}^{-1}$ )<sup>12</sup> em  $0,5 \text{ mL}$  de solução salina (fig. 1).

Em todos os grupos experimentais, os ratos foram anestesiados em um recipiente fechado com um fluxo simultâneo de  $2 \text{ L.min}^{-1}$  oxigênio e 4% isoflurano por 5–10 minutos até que os animais ficassem inconscientes. Depois disso, a traqueia de cada um dos animais foi intubada e a anestesia foi mantida com 1,5%–3% de isoflurano em oxigênio com um fluxo de  $0,4 \text{ L.min}^{-1}$ . Foi realizada ventilação mecânica pulmonar controlada com o ventilador Fan Rodent,

modelo 683™ (Harvard Apparatus, Holliston, Estados Unidos). Foi realizada anestesia inalatória e administração de oxigênio utilizando-se a máquina de anestesia conhecida como Ohmeda Excel 210 SE™ (Datex-Ohmeda, Madison, Estados Unidos) e o vaporizador foi calibrado pelo Isotec 5, Ohmeda™ (Datex-Ohmeda, Madison, Estados Unidos).

### Coleta de dados

A coleta de parâmetros hemodinâmicos e amostras de sangue foi realizada em dois momentos diferentes (tempos de amostragem): T1 foi obtido 10 minutos após o final do preparo pré-operatório e T2 foi obtido 30 minutos após os tratamentos aleatoriamente selecionados com infusões de

sugamadex, sugamadex-rocurônio ou solução salina nos respectivos grupos. Amostras de tecido hepático e renal foram coletadas imediatamente após o final do experimento, quando todos os animais foram eutanasiados com anestesia inalatória profunda e injeções intra-cardíacas de 4 mL de 2,5% tiopental sódico. A equipe que coletou os dados permaneceu cega durante toda a pesquisa.

### Procedimento experimental

As seguintes sequências experimentais foram realizadas: 1 – Jejum de alimentos sólidos por 2 horas com livre acesso a água; 2 – Pesagem do animal; 3 – Indução da anestesia com isoflurano 4% em recipiente fechado e ventilação espontânea por 5–10 minutos; 4 – Intubação traqueal; 5 – Colocação e fixação dos animais em um dispositivo Claude Bernard; 6 – Ventilação mecânica com um volume corrente de 8 mL.kg<sup>-1</sup> de oxigênio e isoflurano em concentrações que foram suficientes para completar a anestesia; 7 – Dissecção e canulação da veia jugular esquerda com a finalidade de hidratação (5 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> de solução salina administrada por bomba de infusão [fabricante Anne<sup>TM</sup>]); 8 – Dissecção e canulação da carótida direita para monitorização da Frequência Cardíaca (FC) e da Pressão Arterial Média (PAM); 9 – Espera de 10 minutos após o preparo pré-operatório; 10 – mensuração dos parâmetros hemodinâmicos e amostras de sangue correspondentes ao momento T1. Após a coleta de amostras de sangue arterial (2 mL), foi realizada reposição volêmica com 4 mL de solução salina intravenosa; 11 – Infusão da droga adequada nos grupos específicos, de acordo com o protocolo de estudo; 12 – Trinta (30) minutos após a infusão da droga adequada, foram medidos os mesmos parâmetros de T1, correspondendo ao momento T2; 13 – Após a coleta de amostras de sangue arterial (2 mL), foi realizada reposição volêmica com 4 mL de solução salina intravenosa; 14 – Animais eutanasiados; e 15 – Final do experimento.

### Procedimentos de coleta de amostras de sangue e parâmetros

FC e PAM foram obtidas usando-se um transdutor conhecido como Datex angstrom modelo AS/3<sup>TM</sup> (Datex-Ohmeda, Madison, Estados Unidos) que foi preso à carótida e configurado para o monitoramento contínuo desses dados. Os dados do hematócrito foram obtidos via amostragem de sangue através de cateter introduzido na carótida; depois disso, o sangue coletado foi colocado em dois tubos capilares e transportado para a microcentrífuga. A contagem de plaquetas foi analisada usando-se fluorescência através de citômetro de fluxo automático (Beckman Coulter, São Paulo, Brasil). Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (PTTa) e valores de fibrinogênio foram avaliados usando o método fotométrico com um analisador automático de coagulação (MC-SMT100 V, China).

### Análise estatística

O teste *t* de Student para duas médias independentes e nível de significância 0,05 foram usados para calcular a diferença entre variáveis. Os valores *p* < 0,05 foram aceitos como significantes. Todas as amostras foram analisadas usando-se o

Tabela 1 Peso corporal (g)

Grupos	Média	DP	Intervalo de Confiança 95%	
			Inferior	Superior
C	365,7	23,7	343,8	387,6
Ssal	370	36,51	336,2	403,8
Sug	355,7	39,52	319,2	392,3
Roc-Sug	440	47,61	396	484

C, Controle; Ssal, Solução salina; Sug, Sugamadex; Roc-Sug, Rocurônio-sugamadex.

C vs. Ssal, *p* = 0,799; C vs. Sug, *p* = 0,577; C vs. Roc-Sug, *p* = 0,003.

teste de Wilcoxon, que mostrou que todos os dados foram paramétricos. Os dados tiveram distribuição normal. Para as variáveis independentes, o teste-*t* de Student foi usado para comparar os dados.

Para os níveis de fibrinogênio que não exibiram homogeneidade das variâncias, o teste Kruskal-Wallis foi realizado ao se comparar grupos nos dois momentos, e a comparação de Wilcoxon foi usada para a comparação dos momentos em cada grupo. O nível de significância foi considerado como *p* < 0,05.

### Resultados

Os animais no Grupo Rocurônio-Sugamadex apresentaram pesos maiores que os animais nos outros grupos. Entretanto, o peso médio permaneceu dentro dos parâmetros de inclusão predeterminado (tabela 1). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e rocurônio-sugamadex (*p* = 0,003).

Os valores de temperatura corporal, frequência cardíaca e pressão arterial média foram semelhantes entre todos os grupos e nos dois momentos amostrais dentro de cada grupo.

Os níveis de hematócrito foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, os níveis de hematócrito exibiram diferenças estatisticamente significantes entre os dois momentos amostrais em todos os grupos, exceto no Grupo Sugamadex (tabela 2).

A contagem de plaquetas foi semelhante entre os grupos e entre os momentos de amostragem dentro de cada grupo (tabela 3).

Os tempos de protrombina foram semelhantes entre os grupos e entre os momentos de amostragem dentro de cada grupo (tabela 4).

Os tempos de tromboplastina parcial ativada (s) foram semelhantes entre os grupos e entre os momentos de amostragem dentro de cada grupo (tabela 5).

Houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de fibrinogênio plasmático entre os momentos de amostragem 1 e 2 no Grupo Rocurônio-Sugamadex (*p* = 0,035). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os outros grupos (tabela 6).

### Discussão

O principal achado deste estudo foi a redução nos níveis de fibrinogênio plasmático entre os momentos de amostragem 1 e 2 no Grupo Rocurônio-Sugamadex.

**Tabela 2** Hematócrito (%)

Grupos		Média	DP	Intervalo de Confiança 95%		p (T1 vs. T2)
				Inferior	Superior	
C	T1	40,71	1,11	39,69	41,74	0,0001
	T2	38,00	0,58	37,47	38,53	
Ssal	T1	40,29	1,89	38,54	42,03	0,029
	T2	37,71	1,98	35,89	39,54	
Sug	T1	39,71	3,40	36,57	42,86	0,100
	T2	36,86	2,55	34,50	39,21	
Roc-Sug	T1	40,43	1,81	38,75	42,11	0,022
	T2	38,00	1,63	36,49	39,51	

C, Controle; Ssal, Solução salina; Sug, Sugamadex; Roc-Sug, Rocurônio-sugamadex.  
 Tempo 1: C vs. Ssal,  $p=0,615$ ; C vs. Sug,  $p=0,474$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,728$ .  
 Tempo 2: C vs. Ssal,  $p=1,0$ ; C vs. Sug,  $p=0,269$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=1,0$ .

**Tabela 3** Contagem de plaquetas ( $\times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ )

Grupos		Média	DP	Intervalo de Confiança 95%		p (T1 vs. T2)
				Inferior	Superior	
C	T1	589	77	517,6	660,5	0,543
	T2	509	113	404,9	613,8	
Ssal	T1	525	120	414,2	636,2	0,941
	T2	500	81	424,3	575,6	
Sug	T1	522	50	475,8	568,8	0,543
	T2	454	51	406,7	501,5	
Roc-Sug	T1	428	58	374,4	482,6	0,251
	T2	412	68	352,5	472,9	

C, Controle; Ssal, Solução salina; Sug, Sugamadex; Roc-Sug, Rocurônio-sugamadex.  
 Tempo 1: C vs. Ssal,  $p=0,765$ ; C vs. Sug,  $p=0,573$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,479$ .  
 Tempo 2: C vs. Ssal,  $p=0,765$ ; C vs. Sug,  $p=0,508$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,274$ .

**Tabela 4** Tempo de protrombina (s)

Grupos		Média	DP	Intervalo de Confiança 95%		p (T1 vs. T2)
				Inferior	Superior	
C	T1	19,91	2,19	17,89	21,94	0,678
	T2	20,8	1,91	19,03	22,57	
Ssal	T1	17,66	1,48	16,29	19,03	0,782
	T2	18,6	1,13	17,55	19,65	
Sug	T1	20,11	1,74	18,51	21,72	0,950
	T2	20,59	1,99	18,75	22,42	
Roc-Sug	T1	18,77	2,87	16,11	21,43	0,805
	T2	19,97	3,73	16,85	23,09	

C, Controle; Ssal, Solução salina; Sug, Sugamadex; Roc-Sug, Rocurônio-sugamadex.  
 Tempo 1: C vs. Ssal,  $p=0,458$ ; C vs. Sug,  $p=0,928$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,565$ .  
 Tempo 2: C vs. Ssal,  $p=0,374$ ; C vs. Sug,  $p=0,593$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,490$ .

Em todos os grupos examinados, observou-se que os pesos dos animais ficaram dentro dos parâmetros dos critérios de inclusão. Nenhum dos animais apresentou hipotermia, o que poderia influenciar os efeitos farmacodinâmicos das drogas de bloqueio neuromuscular.<sup>12</sup>

A redução nos níveis de hematócrito no momento T2 poderia ser parcialmente explicada pela redução das células sanguíneas resultante dos procedimentos de coleta de

amostras de sangue, seguidos por reposição volêmica com solução salina, assim levando à diluição das células sanguíneas.<sup>13</sup>

O tempo de protrombina foi usado para avaliar a via extrínseca e a via comum de coagulação (fatores de coagulação II, V, VII, X e fibrinogênio).<sup>14</sup> Conceitualmente, o tempo de protrombina aumenta em casos de deficiências de fibrinogênio ou fatores II, V, VII e X. O fibrinogênio



**Tabela 5** Tempo de tromboplastina parcial ativada (s)

Grupos		Média	DP	Intervalo de Confiança 95%		p (T1 vs. T2)
				Inferior	Superior	
C	T1	42,09	7,44	35,21	48,97	0,860
	T2	45,17	6,62	39,05	51,3	
Ssal	T1	37,34	11,06	27,11	47,58	0,493
	T2	44,43	8,25	36,79	52,06	
Sug	T1	41,43	3,47	38,13	44,56	0,313
	T2	46,97	8,50	39,11	54,83	
Roc-Sug	T1	31,91	11,41	21,36	42,46	0,946
	T2	28,83	13,26	16,56	41,09	

C, Controle; Ssal, Solução salina; Sug, Sugamadex; Roc-Sug, Rocurônio-sugamadex.

Tempo 1: C vs. Ssal,  $p=0,741$ ; C vs. Sug,  $p=0,928$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,467$ .

Tempo 2: C vs. Ssal,  $p=0,953$ ; C vs. Sug,  $p=0,942$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,235$ .

**Tabela 6** Fibrinogênio plasmático (mg.dL<sup>-1</sup>)

Grupos		Média	DP	Intervalo de Confiança 95%		p (T1 vs. T2)
				Inferior	Superior	
C	T1	250,7	59,89	206,0	295,0	0,660
	T2	237,8	42,49	206,3	269,3	
Ssal	T1	249,3	12,93	239,7	258,9	0,217
	T2	269,3	35,30	243,1	295,5	
Sug	T1	227,9	31,38	204,7	251,1	0,506
	T2	217,9	17,08	205,2	230,6	
Roc-Sug	T1	255,0	17,93	241,7	272,9	0,035
	T2	230,0	18,52	216,3	243,7	

C, Controle; Ssal, Solução salina; Sug, Sugamadex; Roc-Sug, Rocurônio-sugamadex.

Tempo 1: C vs. Ssal,  $p=0,952$ ; C vs. Sug,  $p=0,397$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,860$ .

Tempo 2: C vs. Ssal,  $p=0,189$ ; C vs. Sug,  $p=0,306$ ; C vs. Roc-Sug,  $p=0,685$ .

é uma glicoproteína hexamérica que está envolvida nos estágios finais da coagulação como precursor dos monômeros de fibrina necessários para a formação do tampão plaquetário. O fibrinogênio possui alta massa molecular (número), é solúvel no plasma sanguíneo e é a enzima ativa que media a conversão de trombina em fibrina.<sup>15</sup>

O presente estudo demonstrou redução no fibrinogênio plasmático no Grupo Rocurônio-Sugamadex. Apesar do rebaixamento nos níveis de fibrinogênio, estes permaneceram na faixa normal, sem alterações no tempo de protrombina. A disponibilidade de fibrinogênio é regulada por meio de alterações dinâmicas na síntese e quebra, a fim de manter a função de coagulação. A deficiência de fibrinogênio pode levar a polimerização disfuncional da fibrina e pode prejudicar a hemostasia, mas os baixos níveis de fibrinogênio que foram observados neste estudo não levaram a nenhum sangramento nos preparos. Entretanto, a hemodiluição, hiperfibrinólise, acidose e hipotermia podem ter resultado da redução da disponibilidade de fibrinogênio e podem, consequentemente, ter afetado o processo de coagulação.<sup>14</sup>

Como não foi encontrada nenhuma indicação de acidose, hipotermia ou hiperfibrinólise no presente estudo, presume-se que a redução de fibrinogênio ocorreu como resultado da hemodiluição, devido à reposição com solução salina do volume do sangue que foi coletado para

testes laboratoriais.<sup>13</sup> Isso pode ter levado a uma discreta hemodiluição que pode ter promovido a redução nos níveis de fibrinogênio. Portanto, a redução nos níveis de fibrinogênio pode ser devido aos parâmetros metodológicos do estudo e não especificamente devido às drogas examinadas.

O tempo de tromboplastina parcial corresponde ao tempo que a coagulação do plasma recalcificado leva para ocorrer na presença de cefalina. O tempo de tromboplastina parcial ativada é usado para avaliar a eficiência da via intrínseca de coagulação na mensuração da formação de coágulos de fibrina. Um tempo prolongado de tromboplastina indica que um dos fatores está apresentando um valor mais baixo que o normal, ou que há presença de inibidores, como os fatores VIII, IX, XI e XII (via intrínseca) ou fatores II, V e X (via comum).<sup>15</sup> O presente estudo demonstrou que o sugamadex não alterou o tempo de tromboplastina parcial ativada entre os momentos estudados; portanto, após a administração da droga, a via intrínseca de coagulação ficou preservada. Em contraste, Rahe-Meyer et al.<sup>16</sup> demonstraram um prolongamento transitório (< 1 hora) no tempo de tromboplastina parcial ativada após a administração de sugamadex. Podemos pressupor que essa diferença pode ser porque nosso estudo foi realizado em ratos, ao passo que a pesquisa de Rahe-Meyer et al.<sup>16</sup> foi realizada em humanos, e os tempos das mensurações eram diferentes. Tas et al.<sup>17</sup> mostraram

que a administração de sugamadex em ratos não teve efeito nas mensurações de TP, PTTa e fibrinogênio, o que foi confirmado neste estudo.

Uma possível causa para o efeito do sugamadex nos vários ensaios de coagulação foi anteriormente descrito por Dirkmann et al.<sup>18</sup> e é explicado por um aparente efeito de ligação fosfolipídica, assim sugerindo que os efeitos anticoagulantes do sugamadex são provavelmente um artefato *in vitro*.<sup>18</sup>

Uma importante questão a ser respondida é se esses efeitos adversos são reprodutíveis em contextos clínicos com risco aumentado de sangramento no período pós-operatório. Raft et al.<sup>7</sup> estudaram a evolução clínica dos transtornos de coagulação pós-operatórios (reoperação para hemostasia e avaliação de sangramento em curativos) em humanos e demonstraram que o sugamadex não estava associado a taxas mais altas de sangramento. Enquanto isso, Carron<sup>19</sup> afirmou que não são possíveis conclusões definitivas ainda acerca dos riscos de sangramento em pacientes cirúrgicos que recebem sugamadex. Um estudo *in vitro* mais recente com voluntários saudáveis sugeriu que doses supratêrapias de sugamadex estavam associadas a hipocoagulação moderada no sangue total, o que pode ser confirmado por tromboelastografia.<sup>20</sup> Tal hipótese precisa ser testada e isso exigirá a coleta de dados humanos.<sup>21</sup>

O presente estudo teve algumas limitações. Por exemplo, devido às diferenças entre as espécies, não é possível extrapolar os resultados para humanos. Ademais, nas áreas da bioquímica clínica, hematologia e toxicologia, há variações fisiológicas consideráveis entre as espécies animais, e mesmo os resultados positivos deste estudo podem ser devido a fatores metodológicos. Não foram usados testes de viscoelasticidade neste estudo.

São necessários mais estudos clínicos não apenas para investigar a influência global do sugamadex sobre a coagulação, mas também para examinar a influência mais específica da droga em pacientes com transtornos de coagulação.

## Resumo

No presente estudo com ratos, o grupo complexo Rocurônio-Sugamadex apresentou redução nos níveis de fibrinogênio plasmático entre momentos de amostragem 1 e 2 no Grupo Rocurônio-Sugamadex. Entretanto, a redução nos níveis de fibrinogênio plasmático permaneceu dentro dos limites normais e não causou sangramento. Estudos clínicos futuros são necessários para investigar os efeitos do sugamadex sobre a coagulação.

## Conflitos de interesse

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, et al. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*. 2012;117:1234–44.
2. Baillard C. Incidence and complications of post operative residual paralysis. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28Suppl. 2: S41–5.
3. Booi LH, Van Egmond J, Driessen JJ, et al. In vivo animal studies with sugammadex. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl. 1:S38–44.
4. De Boer HD, Van Egmond J, Driessen JJ, et al. A new approach to anesthesia management in myasthenia gravis: reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2010;57:181–4.
5. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. *Drugs*. 2009;69:919–42.
6. Peeters PA, Van den Heuvel MW, Van Heumen E, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg.kg-1) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. *Clin Drug Invest*. 2010;30:867–74.
7. Raft J, Belinga JFB, Jurkolow G, et al. Clinical evaluation of post-surgical bleeding after a sugammadex injection. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:714–7.
8. Tas N, Korkmaz H, Yagan O, et al. Effect of sugammadex on postoperative bleeding and coagulation parameters after septoplasty: a randomized prospective study. *Med Sci Monit*. 2015;21:2382–6.
9. Moon YJ, Kim SH, Kim JW, et al. Comparison of postoperative coagulation profiles and outcome for sugammadex versus pyridostigmine in 992 living donors after living-donor hepatectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0129.
10. De Kam PJ, Grobara P, Prohn M, et al. Effects of sugammadex on activated partial thromboplastin time and prothrombin time in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52: 227–36.
11. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008;22:659–61.
12. Murata T, Kubodera T, Ohbayashi M, et al. Recurarization after sugammadex following a prolonged rocuronium infusion for induced hypothermia. *Can J Anaesth*. 2013;60: 508–9.
13. Melo M, Dória G, Serafini M. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério central da Universidade Federal do Sergipe. *Scientia Plena*. 2012;8:1–6.
14. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth*. 2010;105:116–21.
15. Carlos MML, de Freitas PDFS. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Vet Bras*. 2007;1:49–55.
16. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology*. 2014;121:969–77.
17. Taş N, Yağan Ö, Noyan T, et al. Effect of low and high dose sugammadex on the coagulation and fibrinolytic system in rats. *Advances in Anesthesiology*. 2015;2015:708915.
18. Dirkmann D, Britten MW, Pauling H, et al. Anticoagulant effect of sugammadex: just an *in vitro* artifact. *Anesthesiology*. 2016;124:1277–85.
19. Carron M. Bleeding risk in surgical patients receiving sugammadex: definitive conclusions are not yet possible. *Anesthesiology*. 2015;123:1212.
20. Lee IO, Kim YS, Chang HW, et al. In vitro investigation of the effects of exogenous sugammadex on coagulation in orthopedic surgical patients. *BMC Anesthesiology*. 2018;18:56.
21. Franco NH. Animal experiments in biomedical research: A historical perspective. *Animals*. 2013;3:238–73.



NARRATIVE REVIEW

**Update on perioperative hypersensitivity reactions:  
joint document from the Brazilian Society of  
Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of  
Allergy and Immunology (ASBAI) - Part II: etiology  
and diagnosis<sup>☆</sup>**



Dirceu Solé <sup>a,b</sup>, Maria Anita Costa Spindola <sup>c,d</sup>, Marcelo Vivolo Aun <sup>a,e,f</sup>,  
Liana Maria Tôrres de Araújo Azi <sup>c,g,\*</sup>, Luiz Antonio Guerra Bernd <sup>a,h</sup>,  
Daniela Bianchi Garcia <sup>c,i</sup>, Albertina Varandas Capelo <sup>a,j</sup>,  
Débora de Oliveira Cumino <sup>c,k</sup>, Alex Eustáquio Lacerda <sup>a,b</sup>,  
Luciana Cavalcanti Lima <sup>c,l</sup>, Edelson Flávio Morato <sup>d</sup>,  
Rogean Rodrigues Nunes <sup>c,m</sup>, Norma de Paula Motta Rubini <sup>a,n</sup>,  
Jane da Silva <sup>a,d</sup>, Maria Angela Tardelli <sup>b,c</sup>, Alexandra Sayuri Watanabe <sup>a,o</sup>,  
Erick Freitas Curi <sup>c,p</sup>, Flavio Sano <sup>a,q</sup>

<sup>a</sup> Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>d</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Florianópolis, SC, Brazil

<sup>e</sup> Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil

<sup>f</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário, São Paulo, SP, Brazil

<sup>g</sup> Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, BA, Brazil

<sup>h</sup> Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>i</sup> Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brazil

<sup>j</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>k</sup> Hospital Infantil Sabará, São Paulo, SP, Brazil

<sup>l</sup> Instituto Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil

<sup>m</sup> Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Departamento de Anestesia, Fortaleza, CE, Brazil

<sup>n</sup> Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>o</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brazil

<sup>p</sup> Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brazil

<sup>q</sup> Hospital Nipo Brasileiro, São Paulo, SP, Brazil

Received 9 March 2020; accepted 11 August 2020

Available online 1 November 2020

<sup>☆</sup> This document was published in Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia DOI: 10.5935/2526-5393.20200003 with the consent of authors and editors.

\* Corresponding author.

E-mail: [liana.araujo@ufba.br](mailto:liana.araujo@ufba.br) (L.M. Araújo Azi).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.10.005>

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Allergy and immunology;  
Hypersensitivity;  
Anaphylaxis;  
Perioperative period;  
Anesthesia;  
Skin tests

## PALAVRAS-CHAVE

Alergia e imunologia;  
Hipersensibilidade;  
Anafilaxia;  
Período perioperatório;  
Anestesia;  
Testes cutâneos

**Abstract:** This second joint document, written by experts from the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) and Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) concerned with perioperative anaphylaxis, aims to review the pathophysiological reaction mechanisms, triggering agents (in adults and children), and the approach for diagnosis during and after an episode of anaphylaxis. As anaphylaxis assessment is extensive, the identification of medications, antiseptics and other substances used at each setting, the comprehensive data documentation, and the use of standardized nomenclature are key points for obtaining more consistent epidemiological information on perioperative anaphylaxis.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) – Parte II: etiologia e diagnóstico

**Resumo** Este segundo documento, escrito por especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) interessados no tema anafilaxia perioperatória, tem por objetivo revisar os mecanismos fisiopatológicos, agentes desencadeantes (em adultos e crianças), assim como a abordagem diagnóstica durante e após o episódio. Por se tratar de uma avaliação abrangente, a identificação das medicações, anti-sépticos e outras substâncias usadas em cada região, registros detalhados e nomenclatura padronizada são pontos fundamentais para a obtenção de dados epidemiológicos mais fidedignos sobre a anafilaxia perioperatória.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

## Introduction

Perioperative anaphylaxis is more frequent in adults and is associated with age, presence of cardiovascular diseases, and history of previous reactions to medications. Signs and symptoms often start before or during anesthetic induction.<sup>1</sup> The major agents triggering perioperative anaphylaxis are: Neuromuscular Blockers (NMBs), antibiotics, latex, opiates, analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, chlorhexidine, contrasts, dyes, ethylene oxide.<sup>1,2</sup> The precipitating agents observed at different locations vary, and there has been an increase in the number of reactions due to antibiotics and a decrease in latex-related reactions.<sup>2</sup>

## Mechanisms of anaphylaxis

The mechanisms involved in drug-related anaphylaxis can be classified as immunological and non-immunological. Immunological mechanisms include the IgE-dependent and IgE-independent pathways, while non-immunological ones are mediated by direct activation of mast cells (Fig. 1).<sup>3,4</sup> Regardless of the underlying mechanism, the signs and symptoms of allergy are similar, and caused by degranulation of mast cells and basophils and result in release of mediators, such as histamine, tryptase, Platelet Activating Factor (PAF), cysteinyl leukotrienes and others. The mast cell is the main cell in IgE-mediated anaphylaxis. Recent investigations suggest the participation of macrophages and neutrophils in

IgE-independent immune anaphylaxis. Basophils are implicated in IgE-dependent and IgE-independent reactions.<sup>1</sup>

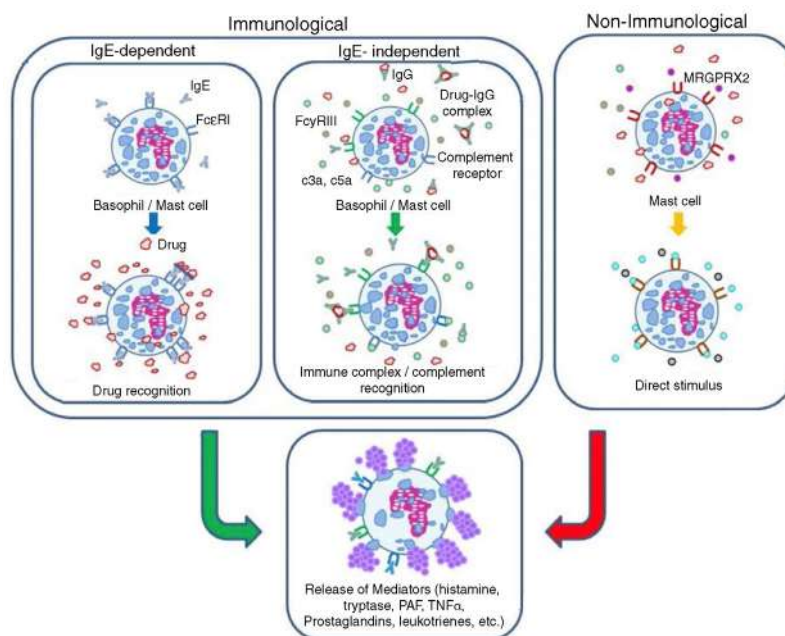
The chief signs and symptoms of anaphylaxis are mediated by histamine. They include flushing, itching, hives/angioedema, rhinorrhea, sneezing, stridor, cough, wheezing, dyspnea, hypoxia, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, tachycardia, hypotension, increased vascular permeability and syncope. Tryptase activates several pathways, including the complement cascade, coagulation and the kinin-kallikrein system, and promotes arterial hypotension and angioedema. Cysteinyl leukotrienes and PAF enhance the increase in vascular permeability and the development of hypotension.<sup>4,5</sup>

It is important to underscore that the same etiological agent can trigger anaphylactic reactions by more than one mechanism. For example, radiological contrast media can trigger anaphylaxis by IgE-dependent and IgE-independent immune mechanisms, and by direct activation of mast cells.<sup>3,4</sup>

## Immune anaphylaxis

### IgE-dependent reactions

The most frequent anaphylactic reaction mechanism is the IgE-dependent mechanism, or the classic pathway. It involves the process of sensitization to the allergen, activation of Th2 lymphocytes, and production of specific IgE against the allergen. IgE binds to the high-affinity recep-



**Figure 1** Mechanisms involved in anaphylaxis.

tor – FcεRI – present in mast cells and basophils and, at a subsequent contact with the allergen, the cross-linking of two or more of these receptors with the allergen (or carrier-bound hapten) triggers a complex intracellular signaling cascade. The cascade promotes the degranulation and release of preformed mediators, such as histamine and tryptase. Subsequently, there is the release of newly synthesized mediators from the metabolism of arachidonic acid from phospholipids present in the cell membrane (cysteinyl leukotrienes and prostaglandins) and the activation of other inflammatory cells that amplify and potentiate the allergic reaction.<sup>3-5</sup> Penicillin and neuromuscular blockers are considered the main triggers of IgE-mediated anaphylactic reactions to drugs.<sup>4</sup>

### IgE-independent reactions

IgE-independent mechanisms can be mediated by IgG class antibodies or by the complement system. Studies in murine models have shown anaphylactic reactions mediated by the interaction of drugs with specific IgG bonded to the FcγRIII receptor in basophils, macrophages and neutrophils, triggering PAF release.<sup>6</sup> Although this model has not yet been proven in humans, studies with infliximab and adalimumab showed the occurrence of anaphylactic reactions without specific IgE and with the detection of high levels of specific IgG against the culprit agent.<sup>7,8</sup>

Complement system activation can be induced by IgG-allergen immune complexes and by drugs solubilized in therapeutic liposomes, as well as in lipid excipients. Such mechanism promotes the release of C3a, C5a and C5-b-9, triggering the activation of mast cells, basophils and other

cells, leading to degranulation and release of mediators. Among the most common triggers of IgE-independent anaphylactic reactions are radiological contrast media, dextran and heparin contaminated with super-sulfated chondroitin sulfate.<sup>3,4</sup>

### Non-immunological anaphylaxis

This form of anaphylaxis does not require immune system activation. It is associated with direct stimulation of mast cells, promoting degranulation and release of mediators. Several drugs are related to this mechanism, including radiological contrasts, opioids, NMB, dextran, and vancomycin. Recently, there have been reports that direct degranulation of mast cells associated with opioids, NMBs and quinolones can be mediated by the MAS-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2).<sup>9</sup> The interaction of these drugs with the MRGPRX2 receptor can induce the release of histamine, β-hexosamidase, TNF-α, prostaglandin, and other mediators triggering anaphylaxis.<sup>4,10</sup>

### Risk factors

Potentiating cofactors and factors may explain how an allergen can be tolerated on some occasions in the same patient, and on others, trigger, from mild reactions to severe anaphylaxis. In the presence of cofactors, the reactions may become more severe and/or occur with smaller amounts of the triggering agent. Cofactors are present in 30% of anaphylaxis cases according to the literature.<sup>1,2,11-22</sup>

Three categories of risk factors have been suggested: 1) Potentiating factors, which impact the immune mechanism, such as physical exercise, acute infections, drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors), alcohol, and menstrual period; 2) Comorbidities, which are associated with more severe reactions and increased mortality, such as asthma, mastocytosis, and cardiovascular disease; 3) Cofactors that have no impact on immunological mechanisms, such as beta-blockers, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitors, and emotional stress.<sup>10,23</sup> However, classifying risk factors is not always easy, as the knowledge on the mechanisms involved is not necessarily clear for all the factors identified.

Epidemiological studies indicate higher frequency of anaphylactic reactions in women. However, the difference only occurs during the female reproductive period, hinting the relationship with sex hormones. In addition, recurrent episodes of anaphylaxis during the menstrual period are described, suggesting estrogens or progesterone as potentiating factors.<sup>10,23</sup> Female susceptibility observed in clinical studies was also demonstrated in a murine model.<sup>24</sup>

Beta-blockers and ACE inhibitors have been reported in several studies as cofactors in anaphylaxis. The anaphylaxis odds ratio for beta-blockers and ACE inhibitors was estimated at 6.8 and 13, respectively. However, other studies have concluded that the risk of developing anaphylaxis with beta-blockers and ACE inhibitors is only significant when there is simultaneous use of both drugs. Epidemiological studies are required to determine the actual impact of these drugs as risk factors for anaphylaxis.<sup>10,23</sup>

Statins can be deemed a risk factor for anaphylaxis since low plasma LDL levels can increase the risk of severe or fatal anaphylaxis. This class of drugs increases the plasma concentration of PAF by reducing the activity of the PAF Acetylhydrolase Enzyme (PAF-HA), which degrades PAF.<sup>10,25</sup>

Non-hormonal anti-inflammatory drugs are a well-established factor for anaphylactic reactions, especially in food anaphylaxis. However, the mechanisms involved are not fully understood.<sup>10,23</sup>

A recent study on fatal anaphylaxis underscored an increasing incidence of drug-related anaphylaxis, while the food and venoms anaphylaxis rate remained stable. Cardiovascular comorbidities and age over 50 years were identified as risk factors for fatal anaphylaxis, and in these cases, the most involved drugs were beta-lactam antibiotics, NMBs, and contrast media.<sup>26</sup>

## Causal agents

The differences in nomenclature, methods used and regional availability, and preference for certain drugs make the study of the incidence of Perioperative Hypersensitivity Reactions (PHR) a strenuous task.

The wide geographic variability reflects numerous issues, such as anesthesia practice, preparation for diagnosing hypersensitivity reactions, presence of research centers, in addition to gene-environment interaction.<sup>27</sup>

The several agents involved in perioperative hypersensitivity reactions will be discussed below, without obeying an order of incidence, given we do not have this kind of studies in Brazil yet.

## Neuromuscular blockers and sugammadex

Neuromuscular Blockers (NMBs) are the most common cause of perioperative hypersensitivity reactions in France, Norway, and Belgium, and rank second in the UK, but are less common in the US, Sweden, and Denmark.<sup>28</sup> In Brazil, although without further diagnostic confirmation by skin tests or *in vitro*, in response to a questionnaire prepared by allergists on perioperative anaphylaxis, neuromuscular blockers were pointed out by 37.6% as the culprits of reactions observed by anesthesiologists, ranking first among the listed agents.<sup>29,30</sup>

Reactions to NMBs can occur by mechanisms mediated by IgE or not. Studies focusing on the structure-activity relationship have established that the IgE recognition site for the NMB comprises groups of tertiary and quaternary ammonium, and adjacent molecules.<sup>30</sup> The substituted groups of tertiary and quaternary ammonium also present in cosmetics, disinfectants, and foods and could explain the sensitization presented by patients who have never been previously exposed to NMBs.<sup>31</sup> The hypothesis of folcodine – an antitussive that contains allergenic epitopes that would cross-react with NMBs<sup>32</sup> – could explain the reaction to the first exposure to NMBs.<sup>33</sup>

A prospective, case-control study, initiated in France in 2015 and expected to last 4 years (ALLergie aux curares et exposition à la PHOcodine – ALPHO), may elucidate many issues.<sup>27</sup> NMBs can also activate mast cells, regardless of the presence of IgE, by activating the MRGPRX2<sup>34</sup> membrane receptor. The binding of the MRGPRX2 receptor by several NMBs could be an alternative explanation for the cross sensitivity among the different NMBs.<sup>9</sup>

From what was described above, both due to the structure-activity relationship, as well as the MRGPRX2 receptor discovery, the need for systematic investigation of cross-reactivity among the available NMBs is justified, aiming to provide a safe alternative for patients who experienced PHR and will have to face anesthetic procedures in the future.<sup>35</sup>

It is necessary to underscore that when a trigger agent (NMB) is clearly identified and other NMBs result in negative skin tests, they are considered to be normally safe options, but it is impossible to entirely rule out a new reaction.<sup>36</sup>

Negative immediate hypersensitivity skin tests to NMB, followed by exposure without a hypersensitivity reaction, should be recorded on the medical chart.<sup>37</sup>

Sugammadex, a modified cyclodextrin that selectively binds to steroidal NMBs, has been suggested as a possible treatment for anaphylaxis to rocuronium. Experimental studies have demonstrated, through the expression of CD63, a marker of basophil activation, that activation could not be blocked by sugammadex after being initiated.<sup>38</sup> Another study, using a skin model, also concluded that modification of the clinical response was unlikely if the allergic reaction had already been established.<sup>39</sup> The retrospective analysis of 13 cases of anaphylaxis (by rocuronium and antibiotics) has not shown any change in the clinical course by sugammadex itself.<sup>40</sup> In addition to these studies, cases of hypersensitivity to sugammadex have been described.<sup>41</sup> For the moment, the recommendation is that sugammadex has no role in the treatment of anaphylaxis.<sup>42</sup>

## Latex

The decrease in reactions to natural rubber latex from *Hevea brasiliensis* has been observed as a result of several measures, such as identification of risk groups and use of preventive measures, correct labeling of medical devices regarding presence of latex,<sup>43</sup> and use of powder free gloves.<sup>44</sup>

In special groups of children undergoing multiple surgeries (with diagnoses of spina bifida, myelomeningocele, urological conditions), latex ranked first as a cause of perioperative anaphylaxis.<sup>45</sup> For this group of high-risk patients, primary prevention is proposed, so early sensitization to latex should be avoided. Recommendations are to use latex-free medical materials/devices from birth, perform surgery in a safe environment regarding presence of latex,<sup>46,47</sup> and schedule surgery as the first case of the day.<sup>48,49</sup>

Despite the relevance of the subject there is no quest for primary prevention measures, that is changes in operating room routine by the Brazilian Society of Pediatrics (SBP, [www.sbp.com.br](http://www.sbp.com.br)) and its Neonatology Department, by the Brazilian Allergy and Immunology Association (ASBAI, [www.asbai.org.br](http://www.asbai.org.br)), and by the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA, [www.sbahq.org](http://www.sbahq.org)). In the Brazilian literature, the only recommendation on primary prophylaxis by exclusion of latex from birth, was found in Soares.<sup>50</sup>

In Brazil, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) issued the Collegiate Board Resolution, RDC 37/2015, regarding information on presence of latex in medical supplies.<sup>51</sup>

Reactions to latex tend to occur later in surgery, after significant contact with mucous membranes.<sup>43,49</sup> Latex sensitization evaluation by the allergist preoperatively is indicated for patients presenting an uninvestigated suspected history of hypersensitivity reaction in previous anesthesia and for:<sup>52</sup> patients with manifestations of hypersensitivity to latex, regardless of circumstances; children submitted to several surgeries, especially those with spina bifida, myelomeningocele, as they present a high rate of latex allergy; patients with a history of clinical manifestations after eating avocado, banana, kiwi, and others, due to the high incidence of cross reactions with latex.<sup>52</sup>

## Opioids

Natural (morphine and codeine) and semi-synthetic (fentanyl, hydromorphone and diamorphine) opioids are potent direct histamine releasing medications. They mainly promote cutaneous manifestations that include hives, itching and flushing.<sup>53</sup> High doses of morphine used during cardiac surgery do not cause bronchospasm or angioedema.<sup>54</sup>

Reactions related to direct histamine release are much more prevalent than reactions mediated by IgE, with the former probably resulting more from the occupation of MRG-PRX29 receptors of mast cells than from binding to the  $\mu$  receptor.<sup>55</sup>

Semi-synthetic phenylpiperidine class opioids (alfentanil, fentanyl, remifentanyl) are not histamine releasing medications, and there seems to be no cross sensitivity between them and the derivatives of morphine, diphenyl-heptanes and phenanthrenics.<sup>56</sup> Confirmed diagnosis of opioid reac-

tion is difficult due to unreliability of skin tests, the potential for histamine releasing by some of these medications,<sup>57</sup> and the unavailability of specific validated and reliable IgE assays.<sup>58</sup> Still, reactions to these agents are exceptionally rare, considering their extensive use in anesthesia.<sup>27</sup>

## Hypnotics

Reactions to hypnotics were frequently associated to thiopental (currently in disuse) and to propofol, when it was formulated with the solubilizer Cremophor EL.<sup>59,60</sup>

Propofol has two isopropyl groups that act as antigenic determinants, in addition to presenting, in its current formulation, a lipid solution with soy oil and egg lecithin.<sup>60</sup> Lecithin is derived from egg yolk and is highly purified. Patients allergic to egg tend to show sensitization and reaction to the egg white protein.<sup>54</sup> The soy oil used for the propofol solution is refined and its allergenic proteins are removed at the end of the process.<sup>60</sup>

The safety alert pediatric reference always cited is a case report of a child with anaphylaxis to egg and who presented a generalized urticaria reaction after the use of propofol, with a positive immediate hypersensitivity skin test.<sup>61</sup> A retrospective observational study of children with eosinophilic esophagitis, a distinct non-IgE mediated phenotype, found no difference in the rate of propofol-related complications.<sup>62</sup>

The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology recently decided that patients allergic to egg can safely receive anesthesia without any precautions, and the guideline was reaffirmed in a recent review.<sup>47</sup> Etomidate, ketamine, and benzodiazepines are rarely involved; among the latter, midazolam is the most frequent agent.<sup>11</sup>

## Local anesthetics

Local anesthetics are widely used and rarely promote anaphylactic reactions regardless of the mechanism.<sup>63-65</sup> Despite the rarity, local anesthetic reaction can occur even when the substance is not suspected.<sup>66</sup>

Several manifestations considered as local anesthetic hypersensitivity may have other etiologies, such as vasovagal reaction, accidental intravascular overdose, symptoms related to use of vasopressors or reaction to the concurrent exposure to another agent (latex, antibiotics, non-steroid anti-inflammatory drugs, chlorhexidine, additives, and preservatives).<sup>67</sup>

According to Kvisselgaard et al.,<sup>65</sup> extra knowledge on how to recognize anaphylaxis is required for health professionals. The authors draw attention to the use of adrenaline in cases of vasovagal reaction. These episodes are often labeled as anaphylaxis, without being the case.<sup>65</sup>

Evaluation of suspected hypersensitivity reactions to local anesthetics is performed with immediate-type reaction skin tests (prick and intradermal tests), followed by subcutaneous challenge tests.<sup>65-68</sup> Investigating the suspected agent is important to establish a definitive diagnosis<sup>69</sup> in order to offer at least one alternative<sup>37,67</sup> or options for future anesthetic procedures.<sup>67</sup>

Skin and intradermal tests should be performed with preparations without vasoconstrictors due to the high like-

likelihood of a false-negative result.<sup>37</sup> Cross-reactivity is more common among esters (not available in Brazil) than among amino-amides or amine-esters.<sup>68,69</sup>

Local anesthetic allergy can be caused by methylparaben, paraben, or metabisulfite used as preservatives. Although there are preservative-free local anesthetics, they may not be easy to obtain.<sup>69</sup>

Obstetric patients represent a particular situation for testing a history of hypersensitivity to local anesthetics. In this circumstance, the test should be performed on the day of delivery, at the maternity center. The allergist performs the skin tests and, if they are negative, neuraxial anesthesia is performed with local anesthetic. In case of any reaction, the obstetric team will be ready to perform the necessary procedures.<sup>68</sup>

Ester-type local anesthetics (chlorprocaine, procaine, tetracaine) are considered more antigenic than the amide-type (lidocaine, bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine). Para-aminobenzoic acid, resulting from the metabolism of esters, is thought to be responsible for the greater antigenic properties of esters.<sup>20</sup>

## Antiseptics, disinfectants and sterilizing agents

### Chlorhexidine

Chlorhexidine is an antiseptic widely used perioperatively acting as a component of skin preparation solutions, local anesthetics gels, lubricants, dressing compresses, ophthalmic solutions, or chlorhexidine-impregnated central venous catheters. In the extra-hospital environment chlorhexidine is present in mouthwashes, dentifrices, make-up removers, dressings and household antiseptic solutions.<sup>43</sup> The patient may have used them previously and shown no reaction to these products. In the perioperative period, reactions may occur abruptly, during central venous catheter placement<sup>70</sup> or within 20–40 minutes after initiating the procedure.<sup>71</sup> Absorption through the mucosal surface or incised skin increases exposure. Skin tests are shown to be predictive of allergic sensitivity and are correlated with the levels of specific IgE.<sup>72</sup>

Chlorhexidine may be hidden in several perioperative products and should be part of the anaphylaxis investigation, including reactions in which there is no description of the agents used.<sup>37,71</sup>

### Povidone

Povidone is also present in soaps and ophthalmic antiseptic solutions. Reactions attributed to povidone are rare, but some have been published describing skin tests associated with the measurement of the tryptase level.<sup>73</sup> It is important to emphasize that the main antigen identified is povidone, and not iodine,<sup>74</sup> and there is no cross reaction with iodinated contrast agents.<sup>49</sup> Skin tests are recommended for diagnosis and dilutions are standardized.<sup>28,37</sup>

### Ethylene oxide

It is a gas used to sterilize a wide range of medical supplies. It has rarely caused perioperative anaphylaxis.<sup>75</sup> Reaction has been restricted mainly to high-risk groups, such as patients undergoing dialysis, with myelomeningocele and ventriculoperitoneal shunts.<sup>76–78</sup> It is described as an agent that is practically impossible to eliminate completely,<sup>28</sup> thus measures that minimize exposure are recommended.<sup>79</sup>

The diagnosis is made only with specific IgE,<sup>77</sup> and pretreatment with omalizumab has been reported to be effective.<sup>80,81</sup>

### Glutaraldehyde and orthophthaldehyde

Glutaraldehyde and Orthophthaldehyde (OPA) are disinfectants used for reprocessing dental, medical, and hospital supplies that are sensitive to heat. Glutaraldehyde has been attributed to late hypersensitivity reactions (contact dermatitis). Immediate-type hypersensitivity reactions during cystoscopy and laryngoscopy with orthophthaldehyde have been reported.<sup>82–84</sup>

The OPA manufacturer, after receiving numerous complaints of reactions, contraindicated its use in cancer patients undergoing recurrent cystoscopies.<sup>85</sup>

### Colloids

Colloids, or plasma volume expanders, are usually administered to patients with hypotension, so to correctly diagnose the hypersensitivity reaction is challenging. Signs may appear within 20–30 minutes after the infusion has started.<sup>86</sup>

Gelatins are responsible for most reactions, followed by dextrans.<sup>49</sup> Reactions to dextran solutions are IgG-mediated due to the activation of complement.<sup>87</sup> Due to the high risk of reactions to hydroxyethyl starch, it has been withdrawn from some countries and has not been included in more recently published studies,<sup>27</sup> although it is still marketed in Brazil.

While gelatins can induce reactions by unspecific histamine release, IgE-dependent reactions have been reported. In addition, gelatins can trigger reactions in children as “hidden” agents in hemostatic products that are derivatives of bovine or porcine gelatin.<sup>88</sup> In addition to allergy to gelatin derived from bone protein present in plasma expanders or in hemostatic topical agents,<sup>89,90</sup> there is allergy to alpha-gal (alpha-gal syndrome). It is described as an IgE-mediated allergy to red meat. More specifically, the allergy involves an oligosaccharide present in many foods from animal origin (mammals), such as meat and jellies.<sup>91,92</sup> In summary, patients with alpha-gal syndrome should not receive gelatin-based colloids, unless they have negative skin tests.<sup>47</sup>

### Blood and blood products

Hypersensitivity reactions can occur to a heterogeneous group of blood components, with a wide range of risk levels. The major challenge in diagnosing perioperative reactions



to blood and blood components is the absence of confirming skin tests.<sup>27</sup>

Urticarial reactions occur in 0.5% of all transfusions of fresh frozen plasma. As in all blood components there is always a small amount of plasma, reactions can also occur with packed red blood cells and platelets.<sup>41</sup>

To better understand reactions, they can be divided into those related to the recipient or related to the donor. The best example of recipient-related reactions is the patient (recipient) with IgA deficiency, whose anti-IgA antibodies react to the donor antigen. The assessment of IgA levels of recipient patients should be part of the investigation of hypersensitivity reactions in transfused patients.<sup>93</sup>

When blood and blood components have been administered prior to the perioperative hypersensitivity reaction, the blood bank must be notified. The possibility of obtaining positive tests for blood and/or blood components is restricted; thus, the patient should be referred to an allergy specialist assessment. The presence of negative allergic tests leads to an exclusion diagnosis of reaction to blood or its products.<sup>76</sup>

In addition to ABO incompatibility and hypovolemia, other causes, such as bacterial contamination and accumulation of bradykinin of the transfused blood, may explain hemodynamic instability during transfusion.<sup>94</sup>

Regarding tests, they should also include the search for hidden allergens, that is, substances administered with the blood, such as methylene blue or hemostatic agents.<sup>78</sup>

Involving an allergy specialist in the assessment of the case should be pursued for proper investigation.<sup>95</sup>

## Radiological contrasts

The different iodinated contrast media have a common structure: an aromatic benzene ring with attached iodine atoms and whose allergenic sequence has not yet been identified, although iodine is not involved.<sup>74,96</sup>

Iodine is a bioelement essential to life and does not constitute an "antigenic sequence". It does not correspond to any documented clinical entity, therefore, the expression "allergic to iodine" should be abandoned.<sup>96,97</sup>

Concerning fish, the identified allergenic sequence is parvalbumin, a muscle tissue protein, as well as the glycolysis enzymes enolases and aldolases.<sup>98</sup> Tropomyosin is considered the largest pan-allergen from crustaceans, mollusks and arthropods (for example, mites).<sup>99,100</sup>

These considerations are necessary to eliminate the misconception of cross-reaction between iodinated contrasts and fish/seafood.<sup>47,74,97,101,102</sup> Similar reasoning applies to povidone-iodine, where the allergenic determinant is povidone, and there is no cross-reactivity with seafood.<sup>47,97</sup>

Iodinated contrast media can trigger both IgE dependent reactions<sup>103</sup> and delayed hypersensitivity reactions.<sup>104</sup> Cross-reactivity appears to be low, despite the similar molecular structure. Skin tests are performed after a hypersensitivity reaction to confirm the suspected agent and to offer a safe alternative. Alternative contrasts that result in negative skin tests have been safely used in patients with previous reactions to iodinated contrasts.<sup>105</sup>

Treatment prior to exposure remains a controversial issue. Although it is recommended in protocols in some coun-

tries, such as the US, in Europe it is not recommended. It is reserved for patients who have suffered previous severe reactions, not mediated by IgE, mastocytosis.<sup>106</sup> Others restrict the recommendation to patients with mastocytosis and chronic urticaria, who require contrast to which skin tests have been negative.<sup>103</sup> In summary, premedication does not prevent IgE-mediated reactions, and its effectiveness in preventing moderate to severe reactions, immediate or late, has not been proven. The essential is that all those who administer contrasts know how to properly recognize and treat anaphylaxis.<sup>105-107</sup>

## Paramagnetic contrasts

Contrast media used in magnetic resonance are called paramagnetic contrasts. Quite often they are large, complex or chelating molecules containing gadolinium. The symptoms described for immediate reactions are remarkably like those described for iodinated contrast reactions. To date, reports of late reactions are not known, although they cannot be ruled out.<sup>108</sup>

The pathophysiological mechanisms have not been well established. In some cases, the involvement of specific IgE is suggested, based on positive skin tests performed on patients with anaphylaxis to these contrast media.<sup>109,110</sup>

## Dyes

Dyes have often become described as etiologic agents of hypersensitivity reactions. In a recent study they rank as the fourth identified cause in the UK, only behind antibiotics, NMBs and chlorhexidine.<sup>64</sup>

There are three commonly used blue dyes: patent blue V and isosulphan blue that are structurally related, and methylene blue not structurally related to the previous two. In breast cancer surgery and melanomas, they are used for searching and mapping lymphatic drainage and identifying the sentinel nodule.<sup>27</sup>

Anaphylaxis to dyes occurs later in relation to perioperative intravenous injection of the antigen, due to the slow absorption by subcutaneous and lymphatic tissues.<sup>111</sup> It is necessary to highlight the prolonged interference with pulse oximetry readings, causing a misleading drop in oximetry values,<sup>27</sup> which can be measured by arterial blood gas analysis.<sup>112,113</sup>

Hypersensitivity reactions to fluorescein, a dye used for retina angiography and other procedures, have been reported.<sup>114,115</sup>

## Other agents

### Aprotinin

Aprotinin, a bovine derivative, is an inhibitor of serum proteases and has anti-fibrinolytic activity. It is used intravenously or as a component of topical hemostatic agents, to reduce bleeding mainly in orthopedic or cardiac surgery.<sup>116</sup> There is a higher prevalence of aprotinin reactions in patients with previous exposure, explaining why intervals

shorter than 6 months between aprotinin exposures are considered a relative contraindication.<sup>117</sup>

In Brazil, the registration of intravenous aprotinin expired in 2016 and had not been renewed until the publication of this article. However, aprotinin is a constituent of products marketed in Brazil, such as topical hemostatic agents and biological glues.

## Protamine

Protamine sulfate is a highly alkaline polypeptide used to reverse the anticoagulant effects of heparin. It also forms a complex with insulin (NPH or Neutral Protamine Hagedorn) delaying absorption and prolonging the pharmacological effect of insulin. There have been reports of hypersensitivity reactions mediated by IgG, IgE, complement activation and non-specific release of histamine.<sup>118</sup>

Although protamine is produced by recombinant technology, initially it was isolated from fish sperm, and protamine was supposed to promote cross-reaction in patients allergic to fish. No evidence was found to justify this hypothesis.<sup>119</sup>

Previous exposure to NPH insulin was also deemed a risk factor for using protamine. Although the rate of reactions is higher in diabetic patients using NPH insulin, evidence for IgE-mediated allergy is extremely low.<sup>120</sup>

Three cases of allergy to protamine have recently been reported.<sup>121</sup> However, two of these patients receiving NPH insulin were re-exposed to protamine with no events, showing that other non-IgE mechanisms may be involved.<sup>122</sup>

Thus, there is no evidence to date to avoid the use of protamine in patients with allergy to fish and in those using NPH insulin.<sup>47</sup>

## Tranexamic acid

It is an antifibrinolytic agent recommended in specific situations,<sup>123</sup> although rare hypersensitivity reactions are reported both in children and adolescents,<sup>124</sup> and in adults. Skin and provocation tests have been suggested.<sup>125</sup>

## Hyaluronidase

It is a bovine or ovine enzyme that degrades hyaluronic acid and can be used as an adjunct to local anesthetics facilitating tissue penetration. Immediate reactions to hyaluronidase have been described.<sup>126</sup> Even late reactions can have disastrous consequences due to edema and compression of important anatomical structures as, for example, in ophthalmic surgery.<sup>127,128</sup> The differential diagnosis with early orbital cellulitis must be made in cases presenting edema and hyperemia, due to the risk of compartmental compression and consequent visual loss associated with delayed diagnosis.<sup>129</sup>

A previous history of allergy to wasp and bee stings (for possible cross-reactivity with the hyaluronidase of the insect venom) and prior use of hyaluronic acid fillers for cosmetic purposes should be investigated before deciding to use hyaluronidase to perform regional eye blocks.<sup>130</sup>

## Hidden antigens

Some agents are not among the drugs, substances and devices described on the anesthesia record or surgery report. Thus, they go unnoticed and are omitted in post-crisis investigation. An example, Polyethylene Glycols (PEGs). PEGs and their derivatives are nonionic polymers of ethylene oxide, commercially available in a wide range of molecular weights. PEGs are extensively used in regular pharmaceutical products, in medications for cancer, gout and immunotherapies, in cosmetics and food products.<sup>131</sup> The lack of nomenclature standardization and the low rate of hypersensitivity warnings for adjuvants and excipients can render them even more concealed, making investigation challenging.<sup>132,133</sup>

Some examples are listed below, and some alerts are offered in the reference article:<sup>78</sup> ethylene oxide (sterilizing gas), related to reactions in ventriculoperitoneal shunt surgeries; antibiotics in bone cement and eye drops; mannitol as an adjunct to some intravenous medications; methylcellulose in artificial tears; polyethylene glycol gel, local anesthetics spray, bone cements.<sup>78</sup>

Cooperation among allergists, anesthesiologists and all members of the surgical team is essential to research other substances that are not always evident upon an initial investigation.

## Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are also widely used in surgical procedures (pre, intra and postoperative). Estimates from Europe, for example, reveal that almost all anesthesiologists (99.1%) use this class of medication at some point during perioperative management.<sup>134</sup>

In most cases of hypersensitivity to NSAIDs, including anaphylaxis, there is no involvement of an immunological mechanism. In these situations, NSAIDs' own mechanism of action on the Cyclooxygenase (COX) enzyme isoforms COX1, COX2 and COX3 deviates the arachidonic acid metabolism toward the lipoxygenase pathway and causes larger production of leukotriene and lipoxins. Leukotrienes are potent vasodilators; increase vascular permeability, inducing edema of nasal and bronchial mucosae, increase glandular mucous secretion, and act on bronchial smooth muscle resulting in bronchoconstriction. In addition, there is also a reduction in the synthesis of Prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 has vasodilation and bronchodilation properties and stabilizes mast cells.<sup>135,136</sup> Reactions involving this mechanism are considered non-selective, since they are not specific to a certain molecular structure, but are rather related to the potency with which NSAID inhibits COX-1. In this way, individuals can react to several NSAIDs (with distinct structures) and the more potent the drug in inhibiting COX-1, greater the risk and severity of the reaction.

Conditions presenting an immediate immunological involvement, such as anaphylaxis, start with type I hypersensitivity mechanism and synthesis of specific IgE against a particular NSAID or against NSAIDs with a similar chemical structure. These reactions are considered selective since the patient tolerates anti-inflammatory drugs with a different chemical structure. About 24% of hypersensi-

tivity reactions to NSAIDs are selective.<sup>137</sup> Derivatives of pyrazolone (dipyrone, metamizole), diclofenac, and propionic acid derivatives (ibuprofen, ketoprofen, naproxen) are the agents most frequently implicated in these reactions<sup>138</sup> according to patient history, *in vivo* confirmation after positive Immediate Hypersensitivity Skin Tests (IHST), and *in vitro* confirmation using basophil activation test.

Although NSAIDs are the main cause of drug-related anaphylaxis in Brazil, in adults and children<sup>139,140</sup> they are considered a rare cause of perioperative anaphylaxis.<sup>27</sup>

In Spain, a five-year study showed the presence of dipyrone-specific IgE (positive IHST) in two cases, both occurring during anesthesia recovery.<sup>141</sup> In Germany, investigation with skin tests in 53 patients showed five IgE-mediated reactions to metamizole and two to phenylbutazone.<sup>142</sup> One case of ibuprofen anaphylaxis was revealed from data of the 6<sup>th</sup> National Audit Project (NAP6), carried out in 356 hospitals in England, Wales, and Northern Ireland.<sup>2,143</sup>

In France, only three cases of perioperative hypersensitivity to immunologically mediated NSAIDs were identified in a nationwide study over an 8-year period.<sup>22</sup>

Despite the low frequency of perioperative reactions to NSAIDs, in cases of previous non-investigated perioperative reaction, the use of paracetamol and selective COX-2 inhibitors has been suggested, as they are recognized as having a low association with either immunological or non-immunological mechanism hypersensitivity reactions to NSAIDs.<sup>52</sup>

In pediatrics, a review of original articles meeting the criteria of dipyrone use as analgesics in children up to 17 years of age, identified two, out of four studies, whose main objective was to determine side effects or serious adverse reactions related to dipyrone.<sup>144</sup> Besides itching, edema, rash, and vomiting, no serious adverse events were reported. The study concluded that the odds for serious adverse reactions related to dipyrone (hemodynamic, anaphylactic, or respiratory reactions) is less than 0.3%.<sup>145,146</sup>

These are the relevant summarized recommendations from articles and guidelines from expert opinions:<sup>147</sup> a) Increased prevalence of hypersensitivity reactions to NSAIDs (in children) than previously reported; b) The natural history of these reactions in children is still unknown, requiring regular reassessments; c) Provocation test is the gold standard, and d) COX2 inhibitors, although not yet approved, have proved to be useful alternatives.<sup>147</sup>

## Antibiotics

Antibiotics are used throughout the perioperative period, either for prophylaxis or treatment of infections. It is estimated that circa 15% of all antibiotics used in hospitals are prescribed for surgical antimicrobial prophylaxis.<sup>148,149</sup>

They are well-known and a common cause of perioperative anaphylaxis, and the reactions to this class of medication have increased markedly in many countries in recent decades. It is true that the antimicrobial agents involved in perioperative anaphylaxis vary depending on local use.<sup>150</sup> However, the evidence indicates clear predominance of  $\beta$ -lactam involvement, particularly penicillin and cephalosporin.<sup>141</sup> In these situations, there is a participa-

tion of the mechanism of hypersensitivity type I described by Gell and Coombs with synthesis of specific IgE and sensitization to the  $\beta$ -lactam ring or to the  $\beta$ -lactam side chains. It is worth pointing out that sensitization to the ring establishes the risk of reaction to any antibiotic in the group, for all  $\beta$ -lactams share the ring structure. Sensitization to side chains, on the other hand, makes it possible for reactions by cross-reactivity between  $\beta$ -lactams depicting analogous side chains (e.g. amoxicillin and cefadroxil).<sup>151</sup> Thus, it is known, for example, that cefazolin, a cephalosporin commonly used as surgical prophylaxis, has side chains distinct from all other  $\beta$ -lactams, so that patients with reactions to cefazolin tolerate other drugs in the group.<sup>152</sup>

Evidence also indicates that there may be differences in the pattern of sensitization depending on the population group analyzed. It is known, for example, that most patients with  $\beta$ -lactam allergy in the US and Europe are sensitized, respectively, to the  $\beta$ -lactam ring and the side chains.<sup>141,153–156</sup>

The spurious labeling of allergy to  $\beta$ -lactams, notably to penicillin, is an issue worthwhile discussing.

Penicillin allergy is reported in approximately 10% of the population and in 20% of inpatients. However, this label could be removed in at least 90% of them, by detailed history or by evaluation by an allergist.<sup>157</sup>

In children, allergy to antibiotics is reported in 5% to 10% of cases, but it seems that roughly 90% of these have been incorrectly labelled.<sup>158</sup>

The implications of an incorrect diagnosis are the use of alternative antibiotics, causing high rates of surgical site infection, bacterial resistance, hospital infection, prolonged hospital stay, and increased costs.<sup>157,159–161</sup> There is great need for studies aiming to remove inadequate labeling, minimizing its consequences.<sup>157,162,163</sup>

There are also reports of perioperative reactions to vancomycin and quinolones. However, confirmation of their role as the etiological agent using skin tests for specific IgE investigation is severely impaired, since such drugs cause direct mast cell granulation and can release histamine, regardless of specific IgE production.<sup>164</sup>

## How to investigate?

### At the operating room

After the clinical diagnosis is established and therapeutic measures are taken, without waiting for the results of laboratory tests, which will be useful to confirm the diagnosis of immediate hypersensitivity.

The most recent recommendations suggest obtaining the first sample within 1 hour after the reaction starts, followed by collection of a second sample within 2–4 hours after the first.<sup>42</sup> If it is not possible to obtain both samples, withdrawing a single sample within 1–4 hours is adequate.<sup>28,52,64</sup> The baseline sample for comparison should be collected 24 hours after the reaction or, later, when performing the skin tests.<sup>28,52,64</sup>

The recently validated algorithm from an international consensus is also the most effective tool for analyzing the results. Based on the algorithm, tryptase levels after reaction must be higher than  $[(1.2 \times \text{basal tryptase}) + 2] \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,

to differentiate, in the perioperative scenario, between anaphylactic and non-anaphylactic event.<sup>165,166</sup>

Post-mortem samples can be used due to the high stability of tryptase.<sup>167</sup> It is noteworthy that now, tryptase level is the only test to be collected during a crisis, for afterward quantification. Histamine has a short-lived half-life, declining rapidly to normal values, and is not part of routine tests. Its use is restricted to a few specialized centers.<sup>52</sup>

### At the allergist office

The perioperative reaction investigation goal is to identify the culprit agent and to provide alternatives for a safe future anesthesia, even when no culprit is identified. This investigation requires a systematic approach and, ideally, should be a team effort, combining the expertise of allergists/immunologists together with anesthesiologists with experience in anesthesia allergy investigation. The anesthesiologist understands the perioperative scenario and the several differential diagnoses, can better analyze the anesthesia record, and can help identify possible culprits, even those not documented in the anesthesia record. On the other hand, the allergist/immunologist is aware of the available tests and their limitations.<sup>28</sup> Ideally, all patients who present immediate reactions should be referred to an allergy outpatient clinic for investigation, both patients that presented only skin reactions (Grade I), and those who had the most severe manifestations (Grade II to IV).<sup>28,42,168</sup>

In Brazil, it is uncommon for patients to seek an allergist spontaneously, without having been referred, which can lead to management challenges and greater delay in obtaining the diagnosis.

For the allergist, a detailed anamnesis of the event is a crucial tool. All contacts up to 2 hours before the onset of reaction<sup>28</sup> can be relevant and complete documentation, with chronological order of events, is essential. Documentation must include the anesthetic record, all medical records (preoperative, operating room and post-anesthetic recovery), notes by the anesthesiologist, details of any surgical or other perioperative exposures (disinfectants, local anesthetic spray/gels, dyes, cements), and details of all procedures (venous and urinary catheters, stents). Planning the investigation based only on information from a referral letter is not recommended.<sup>28</sup>

Latex and antiseptics (mainly chlorhexidine) are on the list of products to be investigated, but these are often not recorded in medical records. Other substances less commonly associated with reactions are local anesthetics and ethylene oxide, which should also be listed for investigation. It should be noted that regarding ethylene oxide, the currently available diagnosis is a specific IgE.<sup>77</sup>

Thus, all agents present in the pre-, intra and immediate postoperative period should be investigated.<sup>27,28,49</sup>

Conversely, there is no indication for testing agents whose pharmacological groups have not been used (e.g., etomidate should not be tested in patients sedated with propofol and/or midazolam).<sup>28</sup>

Another important measure is to check the subsequent exposure to agents used perioperatively. There is no need to test agents used at the time of the index reaction, and which in a subsequent exposure did not cause a new reac-

tion. However, it is worth noting that agents that were maintained or reused shortly after recovery from reaction should still be considered for investigation, as the patient may be in a refractory period or under the effect of medications that mask a new reaction, such as antihistamines or corticosteroids.<sup>28</sup>

In cases of patients for whom access to their medical record/anesthetic record is impossible, usually due to very remote previous reactions (over 10 years), the investigation of latex, chlorhexidine, ethylene oxide, propofol, fentanyl, remifentanyl, and a NMB is recommended to warrant safe use in future anesthesia.<sup>28,52</sup> It is also suggested to investigate cefazolin, midazolam and include succinylcholine as an option for NMB. Cefazolin is the most commonly used antibiotic in the perioperative period and, although it does not seem to cross-react with other cephalosporins and beta-lactams, it is not yet appropriate to declare it safe for use without complete negative investigation (skin tests followed by provocation).<sup>169</sup> Midazolam, although described as a very rare cause of perioperative reactions,<sup>27,28,52</sup> was a frequent cause of positive skin tests in a Brazilian population study sample,<sup>11</sup> which may suggest a different sensitization profile for this population.

Once the agents to be investigated in the first consultation with the allergist are defined, skin tests must be scheduled in a hospital environment, and initial laboratory tests can help to elucidate the agent and even avoid unnecessary *in vivo* tests. A still controversial issue is the ideal time and time limit for investigation. Although *in vitro* and skin test positivity has a tendency to decrease over time, there is no maximum time limit for the request, since a positive result must be valued.<sup>27,28,37,49,168</sup> Conversely, the "ideal time" is unknown. Waiting a minimum of 4 to 6 weeks after the event is suggested but avoiding more than 4 months apart. Alternatively, UK guidelines suggest the possibility of investigation right after the event, although the possibility of some false-negative result in this period cannot be ruled out.<sup>37,52,168,170,171</sup>

For skin tests, antihistamines should ideally be suspended at least 5 days before the procedure. High doses of systemic corticosteroids and drugs with antihistamine action (antidepressants and antipsychotics) can influence results,<sup>37</sup> but should only be suspended if prescribing physicians consider it safe. To this point, as it may increase patient cardiovascular risk, there is no evidence of benefit in suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors, or beta-blockers. Therefore, they should not be interrupted as a routine.<sup>28</sup>

Thus, when scheduling skin tests, the physician must already adjust oral medications according to the day of the procedure and request *in vitro* tests so that they can be checked before scheduled *in vivo* tests.

### In vitro tests

*In vitro* tests mainly comprise serum tryptase, specific IgE (sIgE) and Basophil Activation Tests (BAT). *In vitro* tests can add accuracy combined with safety to the investigation of hypersensitivity reactions. However, they are not performed in isolation and are part of a diagnostic algorithm, being evaluated according to other additional tests.

Although there are several *in vitro* tests, largely they are only available in research centers, and not in the clinical routine.<sup>172</sup>

a) Serum tryptase: Serum tryptase is the best biomarker for mast cell degranulation, both by IgE and non-IgE mediated mechanisms. Because it is only available in a few centers, the immediate result of the sample taken in the acute phase of a perioperative reaction is rarely obtained. Ideally, collecting two samples is recommended. The first is collected at the acute phase and the second sample, for obtaining the baseline value, should be withdrawn 24 hours after the reaction.<sup>28</sup> The recently published British national study NAP6 showed that collecting a sample immediately after stabilization of the patient increases the accuracy for detecting significant increase.<sup>2</sup> Tryptase level above  $2 \text{ mcg.L}^{-1} + 1.2 \times \text{basal tryptase value (in mcg.L}^{-1})$  is considered a significant increase.<sup>165,166</sup>

Even when the acute phase sample is not obtained, the isolated basal tryptase measurement is useful as screening for cases of conditions presenting mast cell activation, such as mastocytosis.<sup>28</sup>

b) Specific serum IgE (sIgE): When combined with other tests, sIgE measurement is a crucial complementary test to check an immediate hypersensitivity reaction. The positive specific IgE result to a particular agent confirms sensitization to that agent, but not necessarily “allergy” to it.

The availability of the test is restricted to a limited number of agents and its predictive value is not absolute. For many agents, trials have not yet been properly validated because of inadequate number of patients with accurate phenotyping and exposed or provoked control individuals.<sup>173</sup>

The available sIgE assays are mainly for NMBs, beta-lactam antibiotics, latex, chlorhexidine, and ethylene oxide, but not all are marketed in Brazil.

The sIgE measurement is important in cases requiring early reintervention (surgeries below 4 weeks of the suspected crisis), when sIgE positivity will alert for the culprit agent. If not, the test must be repeated after 1–2 months.<sup>174</sup>

c) Basophil Activation Test (BAT): BAT is a flow cytometry assay that evaluates activation and degranulation markers present on the basophil membrane surface.<sup>174</sup> It has been compared to *in vivo* tests, showing high diagnostic accuracy for cases of perioperative hypersensitivity reactions.<sup>175</sup>

BAT can potentially be performed for any agent, comprising NMBs, antibiotics, latex, opioids, and opiates.<sup>174</sup>

For validating BAT use to diagnose suspected perioperative hypersensitivity reactions large studies are still required, with consistent controls and unified diagnosis criteria for the US, Europe and other regions of the world.<sup>172</sup> In Brazil, like in many countries, BAT is still unavailable for clinical routine.

### In vivo tests

*In vivo* drug tests include skin and provocation tests. Skin tests confirm the IgE-mediated mechanism and provocation tests are considered the gold standard in the diagnosis of

hypersensitivity reactions to drugs.<sup>176,177</sup> However, in the context of perioperative reactions, the indications and contraindications of the tests are particular and should be thoroughly considered.

a) Skin tests: The skin tests performed in the investigation of immediate perioperative reactions are the Skin Prick Test (SPT) and the Intradermal Test (IDT). Both tests provide immediate reading (15–20 min) to confirm the IgE-mediated mechanism. It is recommended that the tests be performed by a qualified allergist.<sup>35,52,176</sup>

Despite efforts to standardize the concentrations used for skin testing, the non-irritating concentrations of some drugs, such as opioids and NMBs, for example, are still a matter of debate. So far, the dilutions suggested by the European Academy are used, which are summarized in Table 1.<sup>177</sup>

SPT should always be performed first, usually on the volar surface of the forearm, with negative (saline or diluent) and positive (histamine) controls. The results are read after 15 to 20 minutes, and a wheal  $\geq 3$  mm in relation to the negative control is considered positive. When SPT is negative or inconclusive, the IDT is performed, preferably also on the forearm.

The technique and interpretation of immediate reading IDT has also been subject of debate in recent years. The 2011 international guidelines suggested the administration of a volume between 0.02 and 0.05 mL, and the initial papule should be marked with a fine point pen. A positive IDT was considered when the final size of the papule was at least twofold the size of the initial papule.<sup>52</sup> According to the most recent guidelines, a test in which a thin papule is 3 mm larger than the initial papule should be considered positive, and there is no need to double the diameter.<sup>28,49</sup> However, the skin injection should have volumes of only 0.02 to 0.03 mL, to initially produce a small 3 to 5-mm diameter papule. Inconclusive test results can be repeated on the contralateral limb.<sup>28,176</sup>

Albeit extremely low, it is worth noting that there is a risk of systemic reaction, even anaphylactic, associated with the IDT test. Thus, besides the fact that only parenteral presentation drugs can be used, it is recommended to perform the tests only in a hospital environment, under the supervision of an allergist with expertise in the procedure and in the management of serious reactions.<sup>176</sup>

Concerning which agent to be elected for skin tests, besides those exposed at the time of the reaction, in cases presenting positive skin test for one NMB, it is recommended to include all NMB available for investigation of cross-reactivity.<sup>28,37,49</sup> Similar recommendation applies to a positive investigation for cefazolin. It is suggested to investigate other beta-lactams due to the theoretical possibility for cross-reactivity (penicillin or ampicillin and another intravenous cephalosporin).<sup>49</sup> As for latex, a very important sensitizing agent in Brazil, skin testing should be restricted to SPT without performing IDT, but when available, it should be performed with commercial extract and in the prick-to-prick method with a latex glove. If SPT is negative, in a controlled environment we can perform the use test, which although an immediate reading contact test, works as a provocation for latex.<sup>178</sup>

**Table 1** Suggested non-irritating concentrations for skin tests with drugs to investigate perioperative reactions.<sup>28,179</sup>

Drug	Skin prick test	Intradermal test
Cephalosporins	20 mg.mL <sup>-1</sup>	20 mg.mL <sup>-1</sup> (Cefepime 2 mg.mL <sup>-1</sup> )
Thiopental	25 mg.mL <sup>-1</sup>	2.5 mg.mL <sup>-1</sup>
Propofol	10 mg.mL <sup>-1</sup>	1 mg.mL <sup>-1</sup>
Ketamine	10 mg.mL <sup>-1</sup>	1 mg.mL <sup>-1</sup>
Etomidate	2 mg.mL <sup>-1</sup>	0.2 mg.mL <sup>-1</sup>
Midazolam	5 mg.mL <sup>-1</sup>	0.05 mg.mL <sup>-1</sup>
Fentanyl	0.05 mg.mL <sup>-1</sup>	0.005 mg.mL <sup>-1</sup>
Alfentanil	0.5 mg.mL <sup>-1</sup>	0.05 mg.mL <sup>-1</sup>
Sufentanil	0.005 mg.mL <sup>-1</sup>	0.0005 mg.mL <sup>-1</sup>
Remifentanil	0.05 mg.mL <sup>-1</sup>	0.005 mg.mL <sup>-1</sup>
Morphine	1 mg.mL <sup>-1</sup>	0.01 mg.mL <sup>-1</sup>
Atracurium	1 mg.mL <sup>-1</sup>	0.01 mg.mL <sup>-1</sup>
Cisatracurium	2 mg.mL <sup>-1</sup>	0.02 mg.mL <sup>-1</sup>
Mivacurium	0.2 mg.mL <sup>-1</sup>	0.002 mg.mL <sup>-1</sup>
Rocuronium	10 mg.mL <sup>-1</sup>	0.05 mg.mL <sup>-1</sup>
Vecuronium	4 mg.mL <sup>-1</sup>	0.4 mg.mL <sup>-1</sup>
Pancuronium	2 mg.mL <sup>-1</sup>	0.2 mg.mL <sup>-1</sup>
Suxamethonium	10 mg.mL <sup>-1</sup>	0.1 mg.mL <sup>-1</sup>
Pyrazolones	0.1 to 2 mg.mL <sup>-1</sup>	0.1 to 2 mg.mL <sup>-1</sup>
Others NSAIDs	0.1 mg.mL <sup>-1</sup>	0.1 mg.mL <sup>-1</sup>
Local anesthetics	Pure	1/10
Patent blue	25 mg.mL <sup>-1</sup>	0.25 mg.mL <sup>-1</sup>
Methylene blue	10 mg.mL <sup>-1</sup>	0.01 mg.mL <sup>-1</sup>
Chlorhexidine	5 mg.mL <sup>-1</sup>	0.002 mg.mL <sup>-1</sup> (sterile, colorless, alcohol-free solution)
Povidone	100 mg.mL <sup>-1</sup>	Not to be performed

b) Drug Provocation Tests (DPT): DPT is the gold standard in the investigation of immediate hypersensitivity reactions to drugs.<sup>177,180,181</sup> However, in cases of perioperative anaphylactic reactions, the use of DPT is restricted by the major effects of drugs used perioperatively, such as, respiratory depression, muscle paralysis and anesthesia.<sup>28</sup> In principle, general indications and contraindications for DPT in patients with drug hypersensitivity can be respected, so when skin tests are inconclusive or negative, DPT can be performed to exclude drug sensitization, or to test a safe alternative.<sup>177,180,181</sup> In addition, for drugs, such as NSAIDs and opioids, whose majority of reactions are usually not IgE-mediated, DPT may be the only reliable test.<sup>28</sup>

Anaphylaxis is a contraindication related to the performance of DPT, and the test is more often used to find a safe therapeutic alternative than for diagnostic confirmation.<sup>182</sup> This is due to the higher possibility that DPT could induce new anaphylaxis. Thus, DPT for intraoperative anaphylaxis investigation is a high-risk procedure, and therefore, it should only be performed in prepared facilities and by allergists with experience in the procedure. In addition, full-dose DPT cannot be performed due to the potent pharmacological actions of several perioperative drugs, notably BNMs and hypnotics.<sup>51,183</sup> In Europe, DPTs with BNMs, potent opioids and sedatives have been performed in prepared environments, such as operating room, post-anesthesia care unit and intensive care unit in the presence of the anesthetist.<sup>49,184,185</sup>

In Brazil, so far, there are no reports of DPT with such drugs, since the tests are not carried out for safety reasons

and because most centers do not have such well-controlled environments. Therefore, so far, the recommendation is that DPT for perioperative reactions should be restricted to latex (use test), local anesthetics, antibiotics, NSAIDs and others (antiemetics, proton pump inhibitors, morphine and weak opioids).

In relation to beta-lactams, it is necessary to underscore the issue of cefazolin, the drug most used in Brazil for antibiotic prophylaxis of surgical site infection in clean surgeries. In addition, recent data suggest that cefazolin has little or no cross-reactivity with other antibiotics of the same class.<sup>169</sup> Thus, in cases of intraoperative anaphylaxis, in which skin tests were inconclusive for the culprit agent, the investigation with provocation using beta-lactams is required. However, the choice between DPT using either cefazolin itself or another cephalosporin should be made after risk-benefit ratio considerations. DPT with the suspected drug (cefazolin), if negative, allows for the future safe use of all antibiotics of the class. If the DPT is positive, an additional challenge with a distinct cephalosporin should be performed on another occasion, in order to avoid the unnecessary exclusion of the whole class. Conversely, if the team chooses not to provoke with cefazolin, but directly jump to an alternative antibiotic, the negative DPT will indicate tolerance to other cephalosporins, but in the final report, cefazolin should continue being described as suspected or inconclusive investigation, and it cannot be considered safe for future use. On the other hand, if the investigation with skin tests of all agents was conclusive (e.g., positive for rocuronium, but already with safe NMB options) and the

IDT with 20 mg mL<sup>-1</sup> cefazolin was negative, the provocation with cefazolin itself is probably safer and more assertive (rocuronium was the probable agent).

## Preoperative assessment – indications

There is no scientific basis for submitting the general population to diagnostic tests for drugs and substances used in anesthesia (screening tests).<sup>28,37,186</sup> Such tests, with the aim of preventing hypersensitivity reactions, constitute a measure to unlikely reduce the incidence of these episodes.<sup>168,187</sup>

For the occurrence of anaphylaxis, in addition to the triggering substances, other elements also contribute (such as amplifying cofactors),<sup>188</sup> and not all these factors may be present in previous tests, which could explain the discrepancies. In addition, there is not enough knowledge yet on the positive and negative predictive strength of the tests in the general population.<sup>52</sup>

However, there are scenarios in which an assessment may be necessary and is indicated:<sup>53</sup> a) Patients who have experienced hypersensitivity reactions in a previous surgery; b) Patients who have suffered a reaction to medications that can be used in surgery; c) Patients with a history of latex allergy; d) Patients with a history of reaction to food that is latex cross-reactive, such as banana, avocado, kiwi, manioc; e) Pediatric patients undergoing several surgeries, especially those with spina bifida or myelomeningocele, due to the high incidence of latex allergy.

In the last three items (c, d, e), the investigation is conducted only for latex.<sup>48</sup>

The correct investigation when indicated can increase safety in subsequent surgeries. In a US study, from 2003 to 2012, 73 patients who suffered an anaphylactic reaction were referred for allergy evaluation. An IgE-mediated mechanism was confirmed in 13 patients and 43 of the 73 patients had to undergo further surgery. In 45% of these, the procedure occurred without incidents, following the guidance based on the evaluation. Two patients who experienced recurrence of reaction presented mast cell disease.<sup>189</sup>

In another retrospective British study<sup>190</sup> (70 patients evaluated between 2002–2015), 67 of them subsequently underwent anesthesia without complications. Of the three that presented new episodes, in two the cause was the lack of data related to the substances used. These were not anesthetics, but disinfectant and colloid solution, and the third patient was diagnosed with systemic mastocytosis, later confirmed by biopsy.<sup>191</sup>

The relevance of an adequate assessment of patients with pre-existing conditions, such as mastocytosis, angioedema by bradykinin, among others, should be emphasized.<sup>43</sup>

## Special situations

### Bradykinin angioedema

In addition to histamine-mediated angioedema, often triggered by antibiotics, NMBs, opioids, latex and radiographic contrast media, there are bradykinin related reactions. Although reactions by bradykinin are rarer, they also manifest themselves by angioedema, usually restricted,

particularly to the extremities, face and airways. The reaction can progress to respiratory failure, like anaphylaxis, but does not respond to adrenaline.<sup>192,193</sup>

Bradykinergic angioedema can occur due to deficiency or functional alteration of the C1 esterase inhibitor, Hereditary (HAE) or Acquired (AAE), and due to angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blocker medications. Angioedema can compromise the airways during the perioperative period, affecting up to two thirds of patients with HAE and AAE, and can lead to death in 15% to 33% of cases.<sup>192,193</sup>

Prophylaxis, in this case considered short-term, is always indicated in surgical or anesthetic procedures, particularly those involving the cervicofacial region, such as tonsillectomy, tooth extraction, facial surgery, or that require tracheal intubation. In addition, procedures such as endoscopy and bronchoscopy must be performed in the operating room and require short-term prophylaxis.<sup>194</sup>

To date, there are no controlled studies evaluating the efficacy of the different drugs used in short-term prophylaxis in AEH and AAE. Therefore, current recommendations are based on expert opinion and small, uncontrolled trials.<sup>195</sup>

The most indicated agents for short-term prophylaxis are the intravenous C1 esterase inhibitor concentrates that should be used 1 to 6 hours before the procedure. Currently, in Brazil, the only C1 esterase inhibitor licensed by ANVISA is Berinert®, at the dose of 20 U kg<sup>-1</sup>.<sup>196</sup> In addition, it may be required to repeat the dose in the case of complex and long surgery and when there is extensive blood loss. When C1 esterase inhibitor is not available, administration of fresh frozen plasma should also be considered, at a dose of 10 mL kg<sup>-1</sup> (2–4 units for an adult), 1 to 6 hours before procedure.<sup>197</sup> However, in some cases, worsening of angioedema may supervene, given plasma provides complementary substrate.

Additionally, an alternative is the use of danazol, at a dose of 10 mg kg<sup>-1</sup>.day<sup>-1</sup> (maximum 600 mg.day<sup>-1</sup>, divided into 3 × 200 mg doses) during 5–7 days preoperatively. The drug should be maintained for another 3–5 days after the procedure, and can be used along with the C1 esterase inhibitor.<sup>198</sup> Antifibrinolytics showed less documented efficacy in relation to the three previous agents, thus tranexamic acid should only be used if the previous medications are not available. Tranexamic acid should be used at a dose of 25 mg kg<sup>-1</sup>.day<sup>-1</sup> (maximum 3–6 g.day<sup>-1</sup>), divided into 2 to 3 times a day, 5 days before and maintained for 2–5 days after procedure.<sup>196</sup> Short-term prophylaxis can be omitted for cases in which risk is considered minimal and when there is access to drugs indicated in the crisis, such as icatibant (bradykinin receptor inhibitor) or C1 esterase inhibitor.

In the case of acquired angioedema types I and II, prevention and treatment are based on management of hereditary angioedema patients.<sup>199</sup> However, patients with acquired angioedema may not respond to attenuated androgens and benefit from antifibrinolytic agents. Likewise, in the acute crisis of acquired angioedema, there seems to be greater resistance to treatment with C1 esterase inhibitor and better response to the bradykinin receptor inhibitor.<sup>200</sup>

Patients must remain under close observation for 36 hours and medication be readily available if a crisis develops.<sup>201</sup>

## Mastocytosis

Mastocytosis is a clonal disease characterized by the proliferation and accumulation of mast cells in several tissues, most commonly in the skin and bone marrow.<sup>202</sup> The excess number of accumulated mast cells with greater capacity of degranulation can increase the rate and severity of immediate hypersensitivity reactions, and 22% to 49% of adults with mastocytosis can present anaphylaxis.<sup>203</sup> The literature on anesthesia in patients with mastocytosis is very limited, and no studies have described the incidence of reactions during general anesthesia in these patients.<sup>204</sup> Cases of fatal anaphylaxis, particularly after hymenopteran bites, however, may occasionally occur after intake of drugs such as NSAIDs, opioids and others drugs used in the perioperative period.<sup>205</sup>

However, presently there is no evidence of higher prevalence of drug mediated IgE or non-IgE reactions in patients with mastocytosis than in the general population.<sup>204,206</sup>

In the case of anesthesia, several other factors that are components of the general care of the patient, such as proper positioning on the operating table (avoiding undue pressure zones), room temperature (danger of hypothermia) and anxiety control, should be valued in addition to the choice of drugs, a component that seems to be overestimated in some situations.<sup>43,206</sup>

Nonetheless, the recommendation of caution stands for NMBs from the benzylisoquinoline group, due to their ability to release histamine.<sup>43</sup> For the same reason, it is also suggested to use fentanyl and analogs instead of morphine.<sup>207</sup>

Regarding pre-treatment, although there is no evaluation for this measure,<sup>208</sup> many centers recommend the use of antihistamines and systemic corticosteroids before procedures and/or surgeries,<sup>204,206</sup> since there are no recommendations otherwise.<sup>43</sup> Therefore, on the day of surgery, pre-treatment with intramuscular antihistamine 1 hour before surgery, prednisone 50 mg 13 h, 7 h and 1 hour before surgery is suggested, in addition to benzodiazepines to reduce anxiety and psychological symptoms.<sup>207</sup>

Medications for mast cell stabilization should also be maintained until surgery.<sup>43,206</sup> In case of suspected hypersensitivity perioperative reaction, the modified Ring and Messner scale for characterizing the condition is used, and the treatment is carried out according to patient clinical manifestations and existing protocols.<sup>206</sup> ENDA/EAACI<sup>204</sup> has stated that there is no evidence of a higher risk of anaphylaxis to beta lactam antibiotics in patients with mastocytosis. In addition, it also suggests that patients who tolerate NSAIDs do not need to discontinue their use, as there are no studies showing increased risk of anaphylaxis to NSAIDs in these patients.<sup>204</sup> Parturients and children have been present in series that report uneventful procedures in patients with mastocytosis.<sup>209,210</sup>

## IgA deficiency

Patients with IgA deficiency are at risk of anaphylactic reactions after being transfused with blood, plasma or receiving IV immunoglobulin, since they can produce anti-IgA antibodies, and therefore develop a reaction when they receive products containing IgA. Recently, a study evaluating 229 severe allergic or anaphylactic reactions reported by the US

and Canada hemovigilance, between 2003 and 2012, showed that only 3 (1.3%) of the patients with IgA deficiency had anti-IgA. Whereas anaphylactic reactions associated with anti-IgA antibodies are rare, there is a possibility that these reactions may develop after blood product transfusions, therefore, clinicians should try to identify the presence of these antibodies prior to the administration of blood products.<sup>211</sup>

## Final considerations

Of the NAP6 recommendations,<sup>64</sup> it is important to highlight one that requires every anesthesia department to sign up one anesthetist as responsible for perioperative anaphylaxis, and that the professional should be offered hours and conditions to carry out that role.

An appropriate communication channel between this professional and the allergy immunology service is recommended, with the exchange of e-mails and contact phone.

Attempts should be made to establish local, regional, national and international networks of centers for the investigation of perioperative anaphylaxis, targeting to increase the capacity to conduct large studies, share experiences and offer better quality care to these complex patients.<sup>28</sup>

Finally, it is desirable to have, in each regional of the Brazilian Society of Anesthesiology and the Brazilian Association of Allergy and Immunology, a specialist responsible for perioperative anaphylaxis matters.

The combination of anesthesia effects, surgical procedure and differential diagnoses makes it challenging to assess perioperative events. The multidisciplinary approach is critical to proceed with the diagnostic investigation and determination of the etiological agent of the reaction, provide patient orientation to avoid the inappropriate exclusion of useful agents, and avert exposure to non-identified harmful agents.

The joint effort will render future procedures safer for patients.

## Glossary

AAE, Acquired Angioedema; HAE, Hereditary Angioedema; NSAID, Non-steroid Anti-inflammatory; BAT, Basophil Activation Test; NMB, Neuromuscular Blocker; ACE, Angiotensin Converting Enzyme; IDT, Intradermal Test; ACEI, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; NPH, Neutral Protamine Hagedorn; PAF; Platelet Activating Factor; PEG, Polyethylene Glycol; PHR, Perioperative Hypersensitivity Reaction; sIgE, specific serum IgE; SPT, Skin Prick Test; DRT, Drug Provocation Test.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Moneret-Vautrin DA, Mertes PM. Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:180-9.



2. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121:159–71.
3. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S161–81.
4. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of Drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:614.
5. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:335–48.
6. Finkelman FD, Rothenberg ME, Brandt EB, Morris SC, Strait RT. Molecular mechanisms of anaphylaxis: Lessons from studies with murine models. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:409–57.
7. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth Ma. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6:108–11.
8. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1315–24.
9. Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, Munoz-Cano R, Martin M, Gastaminza G. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Report.* 2018;8:11628.
10. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:1193.
11. Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:452.
12. Rocha JF. Cómo hacer frente a una reacción alérgica en el perioperatorio: del rash a la anafilaxia. *Rev Med Aeronaut.* 2013;36:S288–90.
13. Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2004;55:229–37.
14. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:321–34.
15. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:21.
16. McAleer PT, McNicol L, Rose MA. Perioperative anaphylaxis: progress, prevention and pholcodine policy. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45:147–50.
17. Worm M. Epidemiology of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:12–21.
18. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, Tremper TT, Engoren MC, Kheterpal S. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *J Clin Anesth.* 2016;35:415–23.
19. Escolano F, Valero A, Huguet J, et al. Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:286–93.
20. Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2009;29:429–51.
21. Freeman SG, Love NJ, Misbah SA, Pollard RC. Impact of national guidelines on reporting anaphylaxis during anaesthesia – an outcome audit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57:1287–92.
22. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366–73.
23. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy.* 2014;69:1582–7.
24. Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:729–36.
25. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358:28–35.
26. Turner P, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boy RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1169–78.
27. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth.* 2019;123:e16–28.
28. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019;74:1872–84.
29. Garro LS, Aun MV, Soares IS, et al. Specific questionnaire detects a high incidence of intra-operative hypersensitivity reactions. *Clinics.* 2018;113:1202–12.
30. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature.* 1983;306:262–4.
31. Baldo BA, Fisher MM. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:325–44.
32. Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine case. Cough medicines, IgE-sensitization and anaphylaxis: a devious connection. *World Allergy Organ J.* 2012;5:73–8.
33. Antunes J, Kochuyt AM, Ceuppens JL. Perioperative allergic reactions: experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:348–54.
34. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed patho-mechanism: IgE-mediated, pharmacological adverse reaction or "innate hypersensitivity"? *Int J Mol Sci.* 2017;18:1223.
35. Chiriack Am, Tacquard C, Fadhel Bn, et al. Safety of subsequent general anesthesia in patient allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin testing. *Br J Anaesth.* 2018;120:1437–40.
36. Fraser BA, Smart JA. Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:816–9.
37. Scolaro RJ, Crilly HM, Maycock EJ, et al. The Australian and New Zealand anaesthetic allergy group perioperative anaphylaxis investigation guidelines. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45:543–55.
38. Leysen J, Bridts CH, De Clerk LS, Ebo DG. Rocuronium – induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia.* 2011;66:526–7.
39. Clarke RC, Sadleir PH, Platt PR. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia.* 2012;67:266–73.
40. Platt PR, Clarke RC, Jonson GH, Sadleir PH. Efficacy of sugammadex in rocuronium-induced or antibiotic-induced anaphylaxis. A case-control study. *Anaesthesia.* 2015;70:1264–7.
41. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia.* 2014;69:1251–7.
42. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth.* 2019;123:e50–64.
43. Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. S2213-2198(19)30490-30498.
44. Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindeslev-Jensen C, Mortz CG. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis.* 2015;73:21–8.

45. Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitization and allergy in patients with spina bífida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17:194–8.
46. Michavila Gomez AV, Belver Gonzalez MT, Alvarez NC, et al. Perioperative anaphylactic reactions: Review and procedure protocol in paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:203–14.
47. Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing conditions: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123:e65–81.
48. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Société Française d'Allergologie. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30:212–22.
49. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Immunol.* 2018;28:216–32.
50. Soares ISC. Sensibilização ao látex em pacientes com mielomeningocele na Urologia do HC-FMUSP: prevalência e fatores associados [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2016. <http://dx.doi.org/10.11606/T.5.2016.tde-20052016-102431>.
51. Silva Jr JB. Resolução RDC nº 37, de 26 de agosto de 2015. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada. Dispõe sobre a padronização de frases de declaração de conteúdo de látex de borracha natural em rótulos de dispositivos médicos. *Diário Oficial da União.* Edição 164, Seção 1, Página 46.
52. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 update guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:442–53.
53. Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40:216–35.
54. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg.* 2003;97:1381–95.
55. Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced mast cell activation and vascular response: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anst Analg.* 2004;98:364–70.
56. Ebo DG, Fischer MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy.* 2007;62:471–87.
57. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1014–20.
58. Van Gasse AL, Hagendorens MM, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. IgE to poppy seed and morphine are not useful tools to diagnose opiate allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;3:396–9.
59. Baker MTN, Aguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology.* 2005;103:860–76.
60. Asseroj LL, Mosbech H, Kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy and peanuts. *Br J Anaesth.* 2016;116:77–82.
61. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg.* 2011;113:140–4.
62. Mehta P, Sundaram SS, Furuta GT, Pan Z, Atkins D, Markowitz S. Propofol use in pediatric patients with food allergy and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:546–9.
63. Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiology survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61:290–9.
64. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121:172–88.
65. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of Immediate-type to local anesthetic is overestimated—results from 5 years of provocation testing in a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1217–23.
66. Kvisselgaard AD, Melchior BB, Kroigaard M, Garvey LH. lidocaine as a rare and hidden allergen in the perioperative setting: a case report. *Anesth Analg Pract.* 2019;12:430–2.
67. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetic: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth.* 2012;108:903–11.
68. Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *Presse Med.* 2016;45:753–7.
69. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34:525–46.
70. Rose MA, Garcez T, Savic S, Garvey LH. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123:e95–103.
71. Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Anaphylactic reactions in anaesthetized patients - four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:1290–4.
72. Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy - a large single - centre evaluation. *Allergy.* 2014;69:1390–6.
73. Palobart C, Cros J, Orsel I, Nathan N. Choc anaphylactique à la povidone iodée. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:168–70.
74. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Allergie aux médicaments et aliments iodés: la sequence allergénique n'est pas l'iode. *Presse Med.* 2015;44:1136–45.
75. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anaesthesia setting/allergic reactions to anaesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:361–8.
76. Garvey LH. Practical aspects of perioperative anaphylaxis. *Trends Anaesth Crit Care.* 2013;3:320–6.
77. Opstrup MS, Mosbech H, Garvey LH. Allergic sensitization to ethylene oxide in patients with suspected allergic reactions during surgery and anaesthesia. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:69–70.
78. Garvey LH. Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2016;22:6814–24.
79. Bache S, Petersen JT, Garvey LH. Anaphylaxis to ethylene oxide - a rare and overlooked phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:1279–82.
80. Listyo A, Hofmaeier Ks, Bandschapp O, Erb T, Hasler CC, Bircher AJ. Severe anaphylactic shock due to ethylene oxide in a patient with myelomeningocele: successful exposure prevention and pretreatment with omalizumab. *Anesth Analg Case Rep.* 2014;2:3–6.
81. Hamad A, Iweala OI, Henderson C, et al. Recurrent anaphylaxis during cardiac catheterization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:2148–50.
82. Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by Cidex OPA (Ortho phthalaldehyde) high level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:392–7.
83. Atiyeh K, Chitkara A, Achlatis S, Branski RC, Amin MR. Allergic reaction to orthophtalaldehyde following flexible laryngoscope. *Laryngoscope.* 2015;125:2349–52.
84. Larrauri BJ, Torre MG, Malbran E, Juri MC, Fernández-Romero DS, Málbran A. Anafilaxias y reacciones alérgicas durante

- cirurgías y procedimientos médicos. *Medicina* (Buenos Aires). 2017;77:382–7.
85. Cooper DE, White AA, Werkema AN, Auge BK. Anaphylaxis following cystoscopy with equipment sterilized with Cidex OPA (orthophthalaldehyde): a review of two cases. *J Endourol*. 2008;22:2181–4.
  86. Laxenaire MC, Mertes PM, Goupe d'Etudes des Réactions Anaphylacoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two-year survey in France. *Br J Anaesth*. 2001;87:549–58.
  87. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1994;13:301–10.
  88. Agarwal NS, Spalding C, Nassef M. Life threatening intraoperative anaphylaxis to gelatin in Floseal during pediatric spinal surgery. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:110–1.
  89. Shah G, Scadding G, Nguyen-Lu N, et al. Perioperative cardiac arrest with ST elevation secondary to gelofusin anaphylaxis-Kounis syndrome in the anaesthetic room. *Int J Cardiol*. 2013;164:e22–6.
  90. Spencer HT, Hsu JT, McDonald DR, Karlin LL. Intraoperative anaphylaxis to gelatin in topical hemostatic agents during anterior spinal fusion: a case report. *Spine J*. 2012;12:e1–6.
  91. Uyttebroeck A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to sccinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose-alfa (1,3)-galactose (alfa-gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth*. 2014;26:574–6.
  92. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat Allergy and allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:107–12.
  93. Tacquard C, Boudjedir K, Carlier M, Muller JY, Gornis P, Mertes PM. Hypersensitivity transfusion reactions due to IgA deficiency are rare according to French hemovigilance data. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:884–5.
  94. Squire JE. Risks of transfusion. *South Med J*. 2011;104:762–9.
  95. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reaction. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol*. 2012;159(2):143–53.
  96. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clément O. Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions. *Rev Med Interne*. 2009;30:872–81.
  97. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells M, Hepner DL. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anesthesiol*. 2011;24:320–5.
  98. Kuhen A, Hilger C, Lehnert-Weber C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:811–22.
  99. Lopata AL, O'Hehir RE, Leherer SB. Shellfish allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:850–8.
  100. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK Kalic T, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergy. *Mol Immunol*. 2018;100:28–57.
  101. Huang SW. Seafood and Iodine: An Analysis of a Medical Myth. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26:468–9.
  102. Beaty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: are physicians propagating a myth? *J Med*. 2008;121, 158.e1-4.
  103. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Skin testing for suspected iodinated contrast media hypersensitivity. *J Allergy Immunol Pract*. 2018;6:1246–54.
  104. Torres MJ, Gomez F, Doña I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity to iodinated contrast media. *Allergy*. 2012;67:929–35.
  105. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol*. 2011;77:495–501.
  106. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, et al. Controversies in drug allergy: radiographic contrast media. *J Allergy Clin Pract*. 2019;7:60–4.
  107. Bartlett MJ, Bynevelt M. Acute contrast reaction management by radiologists: a local audit. *Australas Radiol*. 2003;47:363–7.
  108. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabánas Moreno R, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26:144–55.
  109. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol*. 2006;79, 386-71.
  110. Schiavino D, Murzilli F, Del Ninno M, et al. Demonstration of an IgE-mediated immunological pathogenesis of a severe adverse reaction to gadopentato dimeglumine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13:140–2.
  111. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:348–52.
  112. Ishiyama T, Kotoda M, Asano N, Ikimoto K, Mitsuji K, Sato H. Blue dye on peripheral and cerebral oxyhemoglobin saturations. *Anaesthesia*. 2015;70:429–33.
  113. Batti MACSB, Mendes A, Pinheiro JT, Frode TS. Reação alérgica ao azul patente. *Rev Bras Anest*. 2004;54:180.
  114. Xu K, Tzankowa V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography-associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol*. 2016;51:321–5.
  115. Lee T, Sanderson D, Doyle P, Buchsbaum G. Anaphylactic Shock After Intravenous Fluorescein Administration for Intraoperative Cystoscopy. *Obstet Gynecol*. 2018;131:727–9.
  116. Levy JH, Adkinson NF. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg*. 2008;106:392–403.
  117. Dietrich W, Ebell A, Busley R, Boulesteix AL. Aprotinin and anaphylaxis: analysis of 12.403 exposures to aprotinin in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1144–50.
  118. Nybo M, Madsen JS. Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103:192–6.
  119. Greenberger PA, Patterson R, Tobin MC, Liotta JL, Roberts M. Lack of cross-reactivity between IgE to salmon and protamine sulfate. *Am J Med Sci*. 1989;298:104–8.
  120. Levy JH, Scwieger IM, Zaidan JR, Faraj BA, Weintraub WS. Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98:200–4.
  121. Valchanov K, Falter F, George S, et al. Three cases of anaphylaxis to protamine: management of anticoagulation reversal. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:482–6.
  122. Levy JH, Bartz RR. Protamine, is something fishy about it? The spectre of anaphylaxis continus. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:487–8.
  123. Marinho S, Kemp H, Cook TM, et al. Cross-sectional study of perioperative drug and allergen exposure in UK practice in 2016: the 6th National Audit Project (NAP6) Allergen Survey. *Br J Anaesth*. 2018;121:146–58.
  124. Chiem J, Ivanova I, Parker A, Kregel W 3rd, Jimenez N. Anaphylactic reaction to tranexamic acid in an adolescent undergoing posterior spinal fusion. *Paediatr Anaesth*. 2017;27:774–5.
  125. Li PH, Trigg C, Rutkowski R, Rutkowski K. Anaphylaxis to tranexamic acid - a rare reaction to a common drug. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:839–41.
  126. Lee HK, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS. Anaphylactic shock caused by the epidurally-administered hyaluronidase. *Korean J Pain*. 2011;24:221–5.

127. Raichura ND, Alam MS, Jaichandran VV, Mistry S, Mukherjee B. Hyaluronidase allergy mimicking orbital cellulitis. *Orbit*. 2018;37:149–53.
128. Alcubierre R, Sanchez-Dalmau BF, Mousavi K. Compressive optic neuropathy secondary to an allergic reaction to hyaluronidase. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2019, doi 10.16/j.oftal.2019.03.017.
129. Halliday L, Sia PI, Durkin S, Selva D. Atypical case of hyaluronidase allergy with orbital compartment syndrome and visual loss. *Clin Exp Ophthalmology*. 2018;46:563–4.
130. Tan P, Malhotra R. Hyaluronic acid fillers and hyaluronidase use in regional eye blocks. *Anaesthesia*. 2016;71:988–9.
131. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:907–22.
132. Cerdá VJ, Pacheco RR, Witek JD, de la Calle FMM, Fernández MLS. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols in unrelated products: when standardization in the nomenclature of the components of drugs, cosmetics and food become necessary. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:9.
133. Farber MK, Angelo TE, Castells M, Tsen LC. Anesthetic management of patient with an allergy to propylene glycol and parabens. *Anesth Analg*. 2010;110:839–42.
134. Witschi L, Reist L, Stammschulte T, Erlenwein J, Becke K, Stamer U. Perioperative Anwendung von Metamizol und anderen Nichtopioidanalgetika bei Kindern Perioperative use of metamizole and other nonopioid analgesics in children. *Anaesthesist*. 2019;68:152–60.
135. Varalda DB, Motta AA. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2009;32:27–34.
136. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:507–24.
137. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:86–95.
138. Wöhl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int*. 2018;27:114–21.
139. Aun MV, Blanca M, Garro LS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:414–20.
140. Ensina LF, Bastos PGA, de Lacerda AE, de Araujo CA, Camelo-Nunes I, Solé D. Comments on Balp et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:669–70.
141. Lobera TI, Audicana MT, Pozo MD, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18:350–6.
142. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: Impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:125–32.
143. Kemp HI, Cook TM, Thomas M, Harper NJN. UK anaesthetists' perspectives and experiences of severe perioperative anaphylaxis: NAP6 baseline survey. *Br J Anaesth*. 2017;119:132–9.
144. Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France seventh epidemiologic survey. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23:1133–43.
145. Fieler M, Eich C, Becke K, et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: a prospective, multicentre, observational, post authorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:839–43.
146. De Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez C, et al. The use of dipyrone (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth*. 2017;27:1193–201.
147. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:469–80.
148. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1496–504.
149. Robert J, Péan Y, Varon E, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1020–6.
150. Garvey LH, Hunter JM. Changing culprits in perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2018;121:114–7.
151. Harper N, Cook T. Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions: from the Report and findings of the 6th National Audit Project. 2018. p. 183–91.
152. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, et al. The 3 Cs of antibiotic allergy—classification, cross-reactivity, and collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1532–42.
153. Romano A, Warrington R. Antibiotic allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:489–506.
154. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang XF, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3, 101-105.e1.
155. Kuhlen JL, Camargo CA, Balekian DS, et al. Antibiotics are the most commonly identified cause of perioperative hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:697–704.
156. Savic LC, Garcez T, Hopkins PM, Harper NJN, Savic S. Teicoplanin allergy - An emerging problem in the anaesthetic allergy clinic. *Br J Anaesth*. 2015;115:595–600.
157. Penicillin Allergy in Antibiotic Resistance Workgroup. Penicillin allergy testing should be performed routinely in patients with self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:333–4.
158. Lucas M, Arnold A, Sommerfield A, et al. Antibiotic allergy labels in children are associated with adverse clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:975–82.
159. Macy E, Contreras R. Healthcare utilization and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:790–6.
160. Vorobeichik L, Weber EA, Tarshis J. Misconceptions surrounding penicillin allergy: implications for Anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2018;127:642–9.
161. Har D, Solensky R. Penicillin and beta-lactam hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:643–66.
162. Savic LC, Khan DA, Kopac P, et al. Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2019;123:e82–94.
163. Moussa Y, Shuster J, Matte G, Sullivan A, Goldstein RH, Cunningham D, et al. De-labeling of  $\beta$ -lactam allergy reduces intraoperative time and optimizes choice in antibiotic prophylaxis. *Surgery*. 2018, pii: S0039-6060(18)30127-2.
164. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Pharmacol*. 2011;71:647–58.
165. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: an observational study. *Allergy*. 2019;74:1157–65.
166. Baretto RL, Beck S, Hesgrave J, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: a perioperative perspective. *Allergy*. 2017;72:20314.
167. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinowsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anaesthesia. *Anesthesiology*. 2014;121:272–9.
168. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected ana-

- phylaxis during general anesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:15–31.
169. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, et al. Cefazolin hypersensitivity: toward optimized diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1232–6.
  170. Opstrup MS, Poulsen LK, Malling HJ, Jensen BM, Garvey LH. Dynamics of specific IgE in chlorhexidine allergic patients with and without accidental re-exposure. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1090–8.
  171. Soetens F, Rose M, Fisher M. Timing of skin testing after a suspected anaphylactic reaction during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:1042–6.
  172. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:56–65.
  173. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity anno 2017: potentials and limitations. *Drugs R D*. 2017;17:265–78.
  174. Takazawa T, Sabato V, Ebo DG. In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives. *Br J Anaesth*. 2019;123:e117–25.
  175. Ebo DG, Faber M, Elst J, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1176–84.
  176. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, et al. In vivo tests in hypersensitivity drug reactions - Part I: skin tests. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2018;2:390–8.
  177. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, et al. In vivo tests in hypersensitivity drug reactions - Part II: provocation tests. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2019;3:7–12.
  178. Sá AB, Garro LS, Fernandes FR, et al. Recomendações para o diagnóstico de alergia ao látex. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012;35:183–9.
  179. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702–12.
  180. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854–63.
  181. Kroigaard M, Garvey LH, Menné T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth*. 2005;95:486–71.
  182. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017;37:629–41.
  183. Garvey LH, Ebo DG, Krøigaard M, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br J Anaesth*. 2019;123:e126–34.
  184. Melchior BLB, Kroigaard M, Garvey LH. Intravenous provocation with Neuromuscular Blocking Agents in the investigation of perioperative anaphylaxis – preliminary findings from the Danish Anaesthesia Allergy Centre (DAAC). *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:318.
  185. van Cuijlenborg VR, Hermanides J, Bos EME, Hollmann MW, Kooij FO, Terreehorst I. Awake intravenous provocation with small doses of neuromuscular blocking agent in patients with suspected allergy: experiences from the Dutch Perioperative Allergy Centre. *Br J Anaesth*. 2019;123:e153–5.
  186. Laxenaire MC. Management of the allergic patient. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21:93–6.
  187. Fischer MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anesthetic drugs. *Drug Saf*. 2004;27:393–410.
  188. Simmons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Org J*. 2015;8:32.
  189. Guyer AC, Saff RR, Conroy M, et al. Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:94–100.
  190. Miller J, Clough SB, Pollard RC, Misbah SA. Outcome of repeat anaesthesia after investigation for perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2018;120:1195–201.
  191. Miller J, Misbah SA. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 2015;373:1884.
  192. Szema A, Paz G, Merriam L, Stellaccio F, Jen J. Modern preoperative and intraoperative management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:338–42.
  193. Levy J, Freiburger D, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth Analg*. 2010;110:1271–80.
  194. Aygoren-Pursun E, Martinez-Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history. *Allergy*. 2013;68:1034–9.
  195. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67:147–57.
  196. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. *Allergy*. 2012;67:1586–93.
  197. Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med*. 1996;41:541–4.
  198. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ESG, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *CLITHE*. 2008;30:2314–23.
  199. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, et al. Acquired angioneurotic edema. Clinical and biological characteristics in 9 patients. *Presse Med*. 2000;29:640–4.
  200. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:274–81.
  201. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2017;1:23–48.
  202. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25:603–25.
  203. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63:226–32.
  204. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:755–63.
  205. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR. Anesthesia in children with mastocytosis – a case based review. *Pediatr Anesth*. 2009;19:97–107.
  206. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014;120:753–9.
  207. Escribano L, de Gonzalez Olano D, de La Hoz Caballer B, Esteban Lopez I, Sanchez Fernandez I. Mastocytosis: guías para su diagnóstico y tratamiento. In: Pelaez Hernandez A, Davila-Gonzalez IJ, editors. *Tratado de Alergología*. 1 ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 1241–62.
  208. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:304–9.
  209. Ciach K, Niedoszytko M, Abacjew-Chmylko A, et al. Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at the polish

- center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PLoS One*. 2016;11:e0146924.
210. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg*. 2008;107:422–7.
211. Sandler SG, Eder AF, Goldman M, Winters JL. The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based. *Transfusion*. 2015;55:199–204.



## REVISÕES NARRATIVAS

# Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) – Parte II: etiologia e diagnóstico<sup>☆</sup>



Dirceu Solé <sup>ID a,b</sup>, Maria Anita Costa Spindola <sup>ID c,d</sup>, Marcelo Vivolo Aun <sup>ID a,e,f</sup>, Liana Maria Tôrres de Araújo Azi <sup>ID c,g,\*</sup>, Luiz Antonio Guerra Bernd <sup>ID a,h</sup>, Daniela Bianchi Garcia <sup>ID c,i</sup>, Albertina Varandas Capelo <sup>ID a,j</sup>, Débora de Oliveira Cumino <sup>ID c,k</sup>, Alex Eustáquio Lacerda <sup>ID a,b</sup>, Luciana Cavalcanti Lima <sup>ID c,l</sup>, Edelson Flávio Morato <sup>ID d</sup>, Rogean Rodrigues Nunes <sup>ID c,m</sup>, Norma de Paula Motta Rubini <sup>ID a,n</sup>, Jane da Silva <sup>ID a,d</sup>, Maria Angela Tardelli <sup>ID b,c</sup>, Alexandra Sayuri Watanabe <sup>ID a,o</sup>, Erick Freitas Curi <sup>ID c,p</sup> e Flavio Sano <sup>ID a,q</sup>

<sup>a</sup> Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>d</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Florianópolis, SC, Brazil

<sup>e</sup> Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil

<sup>f</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário, São Paulo, SP, Brazil

<sup>g</sup> Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, BA, Brazil

<sup>h</sup> Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>i</sup> Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brazil

<sup>j</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>k</sup> Hospital Infantil Sabará, São Paulo, SP, Brazil

<sup>l</sup> Instituto Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil

<sup>m</sup> Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Departamento de Anestesia, Fortaleza, CE, Brazil

<sup>n</sup> Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>o</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brazil

<sup>p</sup> Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brazil

<sup>q</sup> Hospital Nipo Brasileiro, São Paulo, SP, Brazil

Disponível na Internet a 9 de novembro de 2020

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.08.008>

<sup>☆</sup> Este documento também foi publicado em Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. DOI: 10.5935/2526-2393.20200003 com o consentimento de autores e editores.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [liana.araujo@ufba.br](mailto:liana.araujo@ufba.br) (L.M. Araújo Azi).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.08.008>

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

**PALAVRAS-CHAVE**

Alergia e imunologia;  
Hipersensibilidade;  
Anafilaxia;  
Período  
perioperatório;  
Anestesia;  
Testes cutâneos

**KEYWORDS**

Allergy and  
immunology;  
Hypersensitivity;  
Anaphylaxis;  
Perioperative period;  
Anesthesia;  
Skin tests

**Abstract** This second joint document, written by experts from the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) and Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) concerned with perioperative anaphylaxis, aims to review the pathophysiological reaction mechanisms, triggering agents (in adults and children), and the approach for diagnosis during and after an episode of anaphylaxis. As anaphylaxis assessment is extensive, the identification of medications, antiseptics and other substances used at each setting, the comprehensive data documentation, and the use of standardized nomenclature are key points for obtaining more consistent epidemiological information on perioperative anaphylaxis.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint document from the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) – Part II: etiology and diagnosis**

**Resumo** Este segundo documento, escrito por especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) interessados no tema anafilaxia perioperatória, tem por objetivo revisar os mecanismos fisiopatológicos, agentes desencadeantes (em adultos e crianças), assim como a abordagem diagnóstica durante e após o episódio. Por se tratar de uma avaliação abrangente, a identificação das medicações, antissépticos e outras substâncias usadas em cada região, registros detalhados, e nomenclatura padronizada são pontos fundamentais para a obtenção de dados epidemiológicos mais fidedignos sobre a anafilaxia perioperatória.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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 anafilaxia perioperatória é mais comum em adultos e está associada a idade, presença de doenças cardiovasculares e reações prévias a medicamentos. É mais frequente as manifestações se iniciarem antes ou durante a fase de indução anestésica.<sup>1</sup> Os principais agentes desencadeantes de anafilaxia operatória são: bloqueadores neuromusculares, antibióticos, látex, opiáceos, analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais, clorexidina, contrastes, corantes, óxido de etileno.<sup>1,2</sup> Existe variação entre os agentes precipitantes observados em diferentes locais, e tem-se verificado aumento do número de reações por antibióticos e diminuição das reações provocadas por látex.<sup>2</sup>

## Mecanismos da anafilaxia

Os mecanismos envolvidos na anafilaxia por fármacos podem ser classificados como imunológicos e não imunológicos. Os mecanismos imunológicos incluem a via dependente de IgE e vias IgE-independentes, enquanto que os mecanismos não imunológicos são mediados por ativação direta do mastócito (fig. 1).<sup>3,4</sup> Independentemente do mecanismo subjacente, os sinais e sintomas alérgicos são similares, causados pela degranulação de mastócitos e basófilos e

resultando na liberação de mediadores, tais como histamina, triptase, Fator Ativador de Plaquetas (PAF), leucotrienos cisteínicos e outros. O mastócito é a célula principal na anafilaxia mediada por IgE. Estudos recentes indicam a participação de macrófagos e neutrófilos na anafilaxia imunológica não dependente de IgE. Os basófilos estão implicados nas reações IgE-dependentes e IgE-independentes.<sup>1</sup>

Os principais sinais e sintomas da anafilaxia são mediados pela histamina, e incluem *flushing*, prurido, urticária/angioedema, rinorreia, espirros, estridor, tosse, sibilos, dispneia, hipóxia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, taquicardia, hipotensão, aumento da permeabilidade vascular e síncope. A triptase ativa várias vias, incluindo a cascata do complemento, da coagulação e o sistema cinina-caliceína, contribuindo para o desenvolvimento de hipotensão arterial e angioedema. Os leucotrienos cisteínicos e o PAF potencializam o aumento da permeabilidade vascular e o desenvolvimento de hipotensão.<sup>4,5</sup>

É importante ressaltar que um mesmo agente etiológico pode desencadear reações anafiláticas por mais de um mecanismo; os meios de contraste radiológicos, por exemplo, podem desencadear anafilaxia por mecanismo imunológico IgE-dependente, mecanismo imunológico IgE-independente e também por ativação direta dos mastócitos.<sup>3,4</sup>



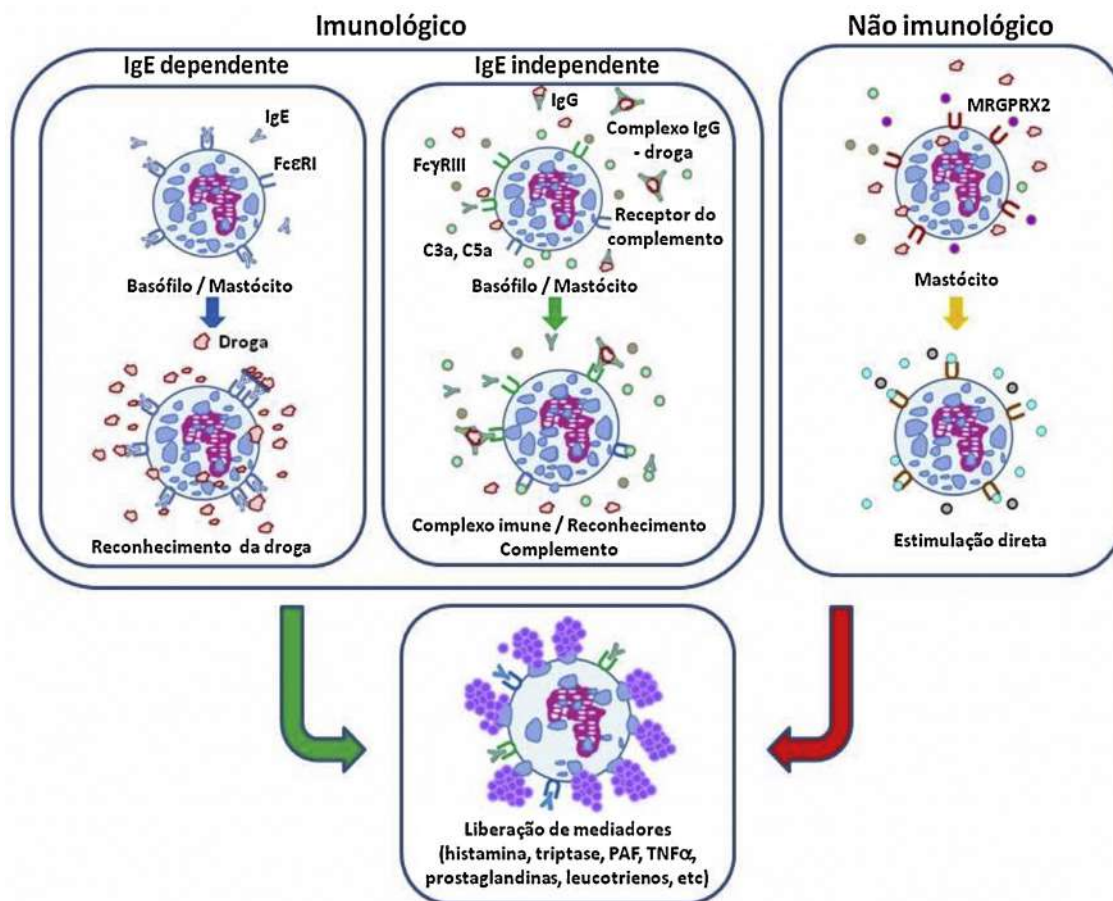


Figura 1 Mecanismos envolvidos na anafilaxia.

## Anafilaxia imunológica

### Reações IgE-dependentes

O mecanismo mais frequente nas reações anafiláticas é o mecanismo IgE-dependente, ou via clássica. Esse mecanismo envolve o processo de sensibilização ao alérgeno, ativação de linfócitos Th2 e produção de IgE específica contra o alérgeno. A IgE liga-se ao receptor de alta afinidade – FcεRI – presente em mastócitos e basófilos e, em contato subsequente com o alérgeno, a ligação cruzada de dois ou mais desses receptores com o alérgeno (ou hapteno ligado a carreador) desencadeia uma complexa cascata de sinalização intracelular que leva à degranulação e liberação de mediadores pré-formados, tais como histamina e triptase. Em seguida, ocorre a liberação de mediadores recém-formados a partir do metabolismo do ácido araquidônico de fosfolípides da membrana (leucotrienos cisteínicos e prostaglandinas) e ativação de outras células inflamatórias que amplificam e potencializam a reação alérgica.<sup>3-5</sup> A penicilina e os bloqueadores neuromusculares são considerados os principais agentes das reações anafiláticas IgE-mediadas por fármacos.<sup>4</sup>

### Reações IgE-independentes

Os mecanismos IgE-independentes podem ser mediados por anticorpos da classe IgG ou pelo sistema do complemento.

Estudos em modelos murinos têm demonstrado reações anafiláticas mediadas pela interação de fármacos com IgG específica ligada ao receptor FcγRIII em basófilos, macrófagos e neutrófilos, resultando na liberação de PAF.<sup>6</sup> Embora esse modelo ainda não tenha sido comprovado em humanos, estudos com agentes biológicos (infliximabe, adalimumabe) documentaram a ocorrência de reações anafiláticas sem a presença de IgE específica e com a detecção de altos níveis de IgG específica para o agente etiológico.<sup>7,8</sup>

A ativação do sistema do complemento pode ser induzida pela presença de complexos imunes IgG-alérgeno e com fármacos solubilizados em lipossomas terapêuticos, bem como em excipientes lipídicos. Esse mecanismo leva à liberação de C3a, C5a e C5-b-9, que disparam a ativação de mastócitos, basófilos e outras células, acarretando degranulação e liberação de mediadores. Dentre as causas mais comuns de reações anafiláticas IgE-independentes, incluem-se os meios de contraste radiológicos, dextran e heparina contaminada com sulfato de condroitina supersulfatado.<sup>3,4</sup>

### Anafilaxia não imunológica

Esse tipo de anafilaxia não envolve a ativação do sistema imunológico e está relacionado à estimulação direta de mastócitos, gerando a degranulação e liberação de mediadores. Vários fármacos estão relacionados a esse mecanismo, incluindo contrastes radiológicos, opioides, bloqueadores neuromusculares, dextran e vancomicina. Recentemente, foi descrito que a degranulação direta de

mastócitos relacionada aos opioides, bloqueadores neuromusculares e quinolonas pode ser mediada pelo *MAS-Related G Protein-Coupled Receptor-X2* (MRGPRX2).<sup>9</sup> A interação desses fármacos com o receptor MRGPRX2 pode induzir a liberação de histamina,  $\beta$ -hexosamidase, TNF- $\alpha$ , prostaglandina e outros mediadores desencadeando anafilaxia.<sup>4,10</sup>

## Fatores de risco

Os cofatores e fatores potencializadores podem explicar como um alérgeno pode, em algumas ocasiões, ser tolerado e, em outras, desencadear desde reações leves até anafilaxia grave em um mesmo paciente. Na presença de cofatores, as reações podem se tornar mais graves e/ou ocorrer com quantidades menores do agente causal. Segundo estudos internacionais, os cofatores estão presentes em 30% dos casos de anafilaxia.<sup>1,2,11-22</sup>

Foram postuladas três categorias de fatores de risco: 1) Fatores potencializadores, que influenciam no mecanismo imunológico, tais como exercício físico, infecções agudas, fármacos (anti-inflamatórios não-esteroidais, inibidores de bomba de próton), álcool e período menstrual; 2) Doenças concomitantes, que estão associadas a reações mais graves e aumento da mortalidade, tais como asma, mastocitose e doença cardiovascular; 3) Cofatores que não têm influência sobre os mecanismos imunológicos, como os beta-bloqueadores, inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) e estresse emocional.<sup>10,23</sup> Entretanto, a classificação dos fatores de risco nem sempre é fácil, pois o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos não está suficientemente esclarecido para todos os fatores identificados.

Estudos epidemiológicos indicam maior frequência de reações anafiláticas no sexo feminino, contudo, essa diferença só ocorre nos anos relacionados ao período reprodutivo feminino, sugerindo uma relação com os hormônios sexuais. Além disso, episódios recorrentes de anafilaxia no período menstrual estão descritos e apontam para os estrógenos ou progesterona como fatores potencializadores.<sup>10,23</sup> A suscetibilidade do sexo feminino observada em estudos clínicos foi também demonstrada em modelo murino.<sup>24</sup>

Os beta-bloqueadores e inibidores da ECA foram descritos em vários estudos como cofatores na anafilaxia. A razão de chance de anafilaxia para os beta-bloqueadores e inibidores da ECA foi estimada em 6,8 e 13, respectivamente. Contudo, outros estudos concluíram que o risco de desenvolvimento de anafilaxia com beta-bloqueadores e inibidores da ECA só é significativo quando os dois fármacos são utilizados simultaneamente. São necessários estudos epidemiológicos para determinar o real impacto desses fármacos como fatores de risco para a anafilaxia.<sup>10,23</sup>

As estatinas podem ser consideradas um fator de risco para anafilaxia, uma vez que baixos níveis plasmáticos de LDL podem aumentar o risco de anafilaxia grave ou fatal. Essa classe de fármacos aumenta a concentração plasmática de PAF por reduzir a atividade da enzima Acetil-Hidrolase do PAF (PAF-HA), que atua na degradação do PAF.<sup>10,25</sup>

Os anti-inflamatórios não hormonais constituem um fator potencializador de reações anafiláticas bem estabelecido, em especial nas anafilaxias alimentares. Contudo,

os mecanismos envolvidos não estão suficientemente esclarecidos.<sup>10,23</sup>

Estudo recente sobre anafilaxia fatal destacou aumento na incidência na anafilaxia causada por fármacos, enquanto a taxa de anafilaxia por alimentos e venenos permanece estável. Comorbidades cardiovasculares e idade maior que 50 anos foram apontados como fatores de risco para anafilaxias fatais, sendo que nesses casos, os fármacos mais implicados foram os antibióticos beta-lactâmicos, bloqueadores neuromusculares e meios de contraste.<sup>26</sup>

## Agentes causais

As diferenças de nomenclatura, de métodos empregados e da disponibilidade e preferência regional por determinados medicamentos tornam o estudo sobre a incidência das Reações de Hipersensibilidade Perioperatória (RHP) um árduo desafio.

A ampla variabilidade geográfica pode se refletir em inúmeros fatores, tais como prática anestésica, preparo para diagnóstico de reações de hipersensibilidade, existência de centros de investigação, além da interação gene-ambiente.<sup>27</sup>

Serão apresentados abaixo os diversos agentes implicados em reações de hipersensibilidade perioperatória sem ordem de frequência, visto que ainda não temos, no Brasil, estudos dessa natureza.

## Bloqueadores neuromusculares e sugamadex

Os Bloqueadores Neuromusculares (BNM) são a causa mais comum de reações de hipersensibilidade perioperatória na França, Noruega e Bélgica e a segunda no Reino Unido, porém são menos comuns nos Estados Unidos, Suécia e Dinamarca.<sup>28</sup> No Brasil, embora sem posterior confirmação diagnóstica por testes cutâneos ou *in vitro*, em resposta a um questionário elaborado por alergologistas sobre anafilaxia perioperatória, os bloqueadores neuromusculares foram apontados por 37,6% como os culpados pela reação observada pelos anesthesiologistas, ocupando o primeiro lugar dentre os agentes destacados.<sup>29,30</sup>

As reações aos BNM podem ocorrer por mecanismos IgE mediados ou não. Estudos de relação estrutura-atividade têm estabelecido que o local de reconhecimento da IgE, para os bloqueadores neuromusculares, envolve grupos de amônio terciário e quaternário e moléculas adjacentes.<sup>30</sup> Os grupos substituídos de amônio terciário e quaternário, também presentes em cosméticos, desinfetantes e alimentos, poderiam explicar a sensibilização em pacientes que não referem exposição prévia aos bloqueadores neuromusculares.<sup>31</sup> A hipótese da folcodina – um antitusígeno que contém epítomos alergênicos que fariam reação cruzada com os BNM<sup>32</sup> – poderia explicar a reação à primeira exposição aos BNM.<sup>33</sup>

Estudo prospectivo, do tipo caso-controle, iniciado na França em 2015 e previsto para durar 4 anos (*ALLergie aux curares et exposition à la PHOlcodine* - ALPHO), poderá elucidar muitas questões.<sup>27</sup> Os BNM também podem ativar os mastócitos, independentemente da presença de IgE, pela ativação do receptor de membrana MRGPRX2.<sup>34</sup> A ocupação desse receptor MRGPRX2 por vários BNM poderia ser uma

explicação alternativa para a sensibilidade cruzada entre os diferentes BNM.<sup>9</sup>

Pelo descrito acima, tanto pela relação de estrutura-atividade, como pela descoberta desse receptor, está fundamentada a necessidade de investigação sistemática de reatividade cruzada entre os BNM disponíveis, com o objetivo de oferecer uma alternativa segura em uma futura anestesia aos pacientes que sofreram RHP.<sup>35</sup>

É necessário ressaltar que quando um agente culpado (BNM) é claramente identificado e outros BNM têm testes cutâneos negativos, estes são considerados opções habitualmente seguras, porém não é possível descartar totalmente uma nova reação.<sup>36</sup>

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata negativos aos BNM, seguidos por exposição sem reação de hipersensibilidade, devem ser registrados no prontuário.<sup>37</sup>

O sugamadex, uma ciclodextrina modificada para, seletivamente, ligar-se aos bloqueadores neuromusculares esteroidais, foi sugerida como possível tratamento para anafilaxia ao rocurônio. Estudos experimentais demonstraram, por meio da expressão do CD63, um marcador da ativação de basófilos, que a ativação não poderia ser bloqueada pelo sugamadex após ter sido iniciada.<sup>38</sup> Outro estudo, utilizando um modelo cutâneo, também concluiu ser improvável a modificação da resposta clínica de uma reação alérgica já estabelecida.<sup>39</sup> A análise retrospectiva de 13 casos de anafilaxia (por rocurônio e antibióticos) não demonstrou modificação do curso clínico pelo próprio sugamadex.<sup>40</sup> Alie-se a esses estudos os casos de hipersensibilidade ao sugamadex.<sup>41</sup> Até o momento, a recomendação é que o sugamadex não tem papel no tratamento de anafilaxia.<sup>42</sup>

## Látex

A diminuição das reações ao látex de borracha natural da *Hevea brasiliensis* vem sendo observada como resultado de várias ações, como a identificação dos grupos de risco e uso de medidas preventivas, a rotulação correta dos dispositivos médicos quanto à presença de látex<sup>43</sup> e o uso de luvas sem pó.<sup>44</sup>

Em grupos especiais de crianças submetidas a múltiplas cirurgias (com diagnósticos de espinha bífida, mielomeningocele, problemas urológicos), o látex ocupou o primeiro lugar como causa de anafilaxia perioperatória.<sup>45</sup> Para esse grupo de pacientes de alto risco, propõe-se a prevenção primária, ou seja, deve-se evitar a sensibilização precoce ao látex. Estão indicados, desde o nascimento, o uso de materiais/dispositivos médicos sem látex e a realização de cirurgias em ambientes seguros quanto à presença de látex,<sup>46,47</sup> as quais devem ser as primeiras realizadas no dia.<sup>48,49</sup>

Apesar da importância do tema, a busca sobre medidas de prevenção primária traduzidas em modificação de rotinas no centro cirúrgico pelas Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, [www.sbp.com.br](http://www.sbp.com.br)) e o seu Departamento de Neonatologia; pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI, [www.asbai.org.br](http://www.asbai.org.br)); e pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA, [www.sbahq.org](http://www.sbahq.org)) é inexistente. A referência nacional encontrada sobre profilaxia primária foi a de Soares, com exclusão do látex desde o momento do nascimento.<sup>50</sup>

No Brasil, foi emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 37/2015, que trata da informação sobre o conteúdo de látex em produtos médicos.<sup>51</sup>

Reações ao látex tendem a ocorrer mais tardiamente na cirurgia, após significativo contato com mucosas.<sup>43,49</sup> A avaliação de sensibilização ao látex por alergologista previamente à cirurgia está indicada para pacientes com história suspeita de reação de hipersensibilidade em anestesia anterior não investigada e em pacientes com:<sup>52</sup> manifestações de hipersensibilidade ao látex, independentemente das circunstâncias; pacientes pediátricos multioperados, principalmente aqueles com espinha bífida, mielomeningocele, em virtude da alta frequência de alergia ao látex; pacientes com história de manifestações clínicas à ingestão de abacate, banana, kiwi e outros, pela elevada frequência de reações cruzadas com látex.<sup>52</sup>

## Opioides

Os opioides naturais (morfina e codeína) e os semi-sintéticos (folcodina, hidromorfona e diamorfina) são potentes liberadores de histamina por via direta, causando, principalmente, manifestações cutâneas, incluindo urticária, prurido e rubor.<sup>53</sup> Altas doses de morfina usadas durante cirurgia cardíaca não causam broncoespasmo ou angioedema.<sup>54</sup>

As reações com liberação direta de histamina são muito mais prevalentes do que as IgE mediadas, sendo que as primeiras provavelmente resultam mais da ocupação dos receptores MRGPRX2<sup>9</sup> do mastócito do que da ligação ao receptor.<sup>55</sup>

Os opioides semi-sintéticos da classe dos fenilpiperidinos (alfentanil, fentanil, remifentanil) não são liberadores de histamina, e parece não haver sensibilidade cruzada entre eles e os derivados da morfina, difenilheptanos e fenantrênicos.<sup>56</sup> A confirmação diagnóstica de reação a opioides é complexa devido às incertezas nos testes cutâneos, ao potencial liberador de histamina por alguns desses agentes<sup>57</sup> e à indisponibilidade de ensaios IgE específicos validados e confiáveis.<sup>58</sup> Ainda assim, reações a esses agentes são excepcionalmente raras, considerando sua extensa utilização em anestesia.<sup>27</sup>

## Hipnóticos

As reações aos hipnóticos eram mais frequentes com o tiopental (cujo uso atualmente está em declínio) e com o propofol, quando este tinha em sua formulação o solubilizante Cremophor EL.<sup>59,60</sup>

O propofol tem dois grupos isopropila que atuam como determinantes antigênicos, além de apresentar, em sua formulação atual, solução lipídica com óleo de soja e lecitina de ovo.<sup>60</sup> A lecitina da formulação do propofol é derivada da gema de ovo e altamente purificada, e os pacientes alérgicos ao ovo tendem a mostrar sensibilização e reagir à proteína da clara.<sup>54</sup> O óleo de soja usado para a solução de propofol é refinado e as proteínas alergênicas são retiradas ao final do processo.<sup>60</sup>

Para pacientes pediátricos, a referência de alerta sempre citada é a do caso de uma criança com anafilaxia ao

ovo e que apresentou reação de urticária generalizada após uso de propofol, com teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo.<sup>61</sup> Estudo retrospectivo observacional de crianças com esofagite eosinofílica, fenótipo distinto não IgE mediado, não encontrou diferença da taxa de complicações relacionadas ao uso de propofol.<sup>62</sup>

A Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia recentemente deliberou que pacientes alérgicos ao ovo podem receber, com segurança, anestesia sem qualquer precaução, sendo essa orientação repetida em revisão recente.<sup>47</sup> Etomidato, cetamina e os benzodiazepínicos raramente estão implicados; dentre os últimos, o midazolam é o agente mais frequente.<sup>11</sup>

## Anestésicos locais

Os anestésicos locais, largamente utilizados, raramente são causa de reações anafiláticas por qualquer mecanismo.<sup>63-65</sup> Apesar da raridade, podem ocorrer até como a substância não suspeita.<sup>66</sup>

Diversas manifestações consideradas como de hipersensibilidade podem ter outra origem, tais como reação vasovagal, sobredose acidental em via intravascular, sintomas pelo uso de vasopressores e reação a outras substâncias administradas concomitantemente (látex, antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, clorexidina, aditivos e preservativos).<sup>67</sup>

Segundo Kvisselgaard e colaboradores,<sup>65</sup> conhecimentos adicionais de como reconhecer anafilaxia são necessários aos profissionais de saúde. Os autores chamam a atenção para o uso de adrenalina em casos de reação vasovagal. Esses episódios muitas vezes são rotulados como anafilaxia, sem o ser.<sup>65</sup>

A avaliação das reações suspeitas de hipersensibilidade aos anestésicos locais é realizada com testes cutâneos de leitura imediata (puntura e intradérmico), seguidos de testes de provocação por via subcutânea.<sup>65-68</sup> Testar o agente suspeito é importante para estabelecer um diagnóstico definitivo<sup>69</sup> e, no mínimo, uma alternativa<sup>37,67</sup> com o objetivo de oferecer opções para uso futuro.<sup>67</sup>

Os testes cutâneos e intradérmicos devem ser realizados com preparações sem vasoconstritores devido à grande possibilidade de resultado falso negativo.<sup>37</sup> A reatividade cruzada é mais comum entre os ésteres (não disponíveis no Brasil) do que entre os amino-amidas ou amina-ésteres.<sup>68,69</sup>

A alergia aos anestésicos locais pode ser causada pelo metilparabeno, parabeno ou metabissulfito usado como conservante. Embora existam anestésicos locais livres de conservantes, eles podem não ser fáceis de obter.<sup>69</sup>

A anestesia obstétrica é uma situação especial para testar a história de hipersensibilidade a anestésicos locais. Nessa circunstância, deve-se realizar o teste no dia do parto, no centro obstétrico. O alergista realiza os testes cutâneos e, caso sejam negativos, administra-se anestesia local com o anestésico a ser injetado via espinhal. Caso ocorra alguma reação, a equipe obstétrica estará pronta para realizar os procedimentos necessários.<sup>68</sup>

O grupo de anestésicos locais do tipo éster (clorprocaína, procaína, tetracaína) é considerado mais antigênico que o grupo amida (lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína). Considera-se que o ácido

para-aminobenzoico, resultante do metabolismo dos ésteres seja o responsável pela maior antigenicidade desse grupo.<sup>20</sup>

## Antissépticos, desinfetantes e agentes esterilizantes

### Clorexidina

A clorexidina é um antisséptico amplamente utilizado no ambiente cirúrgico desde o uso cutâneo até como componente de gel de anestésicos locais, lubrificantes, compressas para curativos, soluções oftálmicas ou cateteres para inserção venosa central, previamente impregnados com a substância. Está presente no ambiente extra-hospitalar em enxaguantes bucais, dentifrícios, demaquilantes, curativos e soluções antissépticas de uso doméstico.<sup>43</sup> O paciente pode ter feito uso desses produtos previamente, sem apresentar qualquer reação. No perioperatório, as reações podem ocorrer abruptamente, com a inserção de cateter venoso central<sup>70</sup> ou em até 20–40 minutos após o início do procedimento.<sup>71</sup> A exposição é aumentada pela absorção através da superfície mucosa ou pele incisa. Os testes cutâneos têm se mostrado preditivos da sensibilidade alérgica e correlacionados com a dosagem da IgE específica.<sup>72</sup>

A clorexidina pode estar oculta em diversos produtos de uso perioperatório e deve fazer parte da investigação dos casos de anafilaxia, inclusive aqueles em que não se dispõem de informes sobre os agentes utilizados.<sup>37,71</sup>

### Povidona

Presente também em sabonetes e soluções antissépticas oftálmicas, são raros os casos atribuídos a essa substância, mas foram publicados alguns documentados com testes cutâneos associados à dosagem de triptase.<sup>73</sup> Vale ressaltar que o antígeno principal identificado é a povidona, e não o iodo,<sup>74</sup> e não há reação cruzada com meios de contraste iodados.<sup>49</sup> Testes cutâneos são recomendados para o diagnóstico e as diluições estão padronizadas.<sup>28,37</sup>

### Óxido de etileno

É um gás usado para esterilização de uma ampla gama de dispositivos médicos. É uma causa rara de anafilaxia perioperatória,<sup>75</sup> restrita principalmente a grupos de alto risco, como pacientes submetidos a diálise, com mielomeningocele e *shunts* ventriculoperitoniais.<sup>76-78</sup> Citado por ser um agente praticamente impossível de ser eliminado por completo,<sup>28</sup> recomenda-se medidas para minimizar a exposição.<sup>79</sup>

O diagnóstico é feito apenas com IgE específica,<sup>77</sup> e o pré-tratamento com omalizumabe tem sido relatado como efetivo.<sup>80,81</sup>

### Glutaraldeído e ortoftaldeído

Glutaraldeído e Ortoftaldeído (OPA) são desinfetantes utilizados para reprocessamento de artigos odonto-médico-hospitalares sensíveis ao calor. Ao glutaraldeído tem sido atribuídas reações de hipersensibilidade tardia (derma-

tite de contato). Com o ortoftaldeído, podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata durante cistoscopia e laringoscopia.<sup>82-84</sup>

A empresa fabricante do OPA, em virtude de inúmeras queixas de reações recebidas, contraindicou seu uso em pacientes com câncer, submetidos a cistoscopias de repetição.<sup>85</sup>

## Coloides

Coloides, ou expansores plasmáticos, normalmente são administrados a pacientes com hipotensão, dificultando o diagnóstico correto de reação de hipersensibilidade. Os sinais podem aparecer em até 20–30 minutos após o início da infusão.<sup>86</sup>

As gelatinas são responsáveis pela maioria das reações, seguidas pelas dextranas.<sup>49</sup> As reações às dextranas são IgG-mediadas devido à ativação do complemento.<sup>87</sup> Devido ao alto risco de reações ao hidroxietilamido, este foi retirado de alguns países e não tem sido incluído nos estudos citados em publicações mais recentes,<sup>27</sup> embora ainda seja comercializado no Brasil.

Embora as gelatinas possam induzir reações por liberação inespecífica de histamina, as reações IgE-dependentes são conhecidas. As gelatinas podem desencadear reações em crianças também como agentes “ocultos” em produtos hemostáticos, derivados de gelatina bovina ou porcina.<sup>88</sup> Além da alergia à gelatina do composto proteico ósseo presente nas soluções para expansão plasmática ou nos agentes tópicos hemostáticos,<sup>89,90</sup> há a alergia a alfa-gal (síndrome alfa-gal). É reconhecida como uma alergia IgE-mediada à carne vermelha, mais especificamente, envolvendo um oligossacarídeo presente em muitos alimentos de origem animal (mamíferos), como carne e gelatinas.<sup>91,92</sup> Em resumo, pacientes com síndrome alfa-gal não devem receber coloides à base de gelatina, a não ser que apresentem testes cutâneos negativos.<sup>47</sup>

## Sangue e derivados

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer a um grupo heterogêneo de componentes do sangue, com variados graus de risco. A grande dificuldade em diagnosticar reações perioperatórias ao sangue e hemocomponentes é a ausência de testes cutâneos confirmatórios.<sup>27</sup>

Reações urticariformes ocorrem em 0,5% de todas as transfusões de plasma fresco congelado. Como em todos os hemocomponentes, há sempre uma pequena porção de plasma, reações podem ocorrer também com hemácias e plaquetas.<sup>41</sup>

A divisão das reações em relacionadas ao receptor ou ao doador pode contribuir para um melhor entendimento. Das reações relacionadas ao receptor, o melhor exemplo é a de pacientes (receptores) com deficiência de IgA, cujos anticorpos anti-IgA reagem ao antígeno do doador. A avaliação de níveis de IgA de pacientes (receptores) deve fazer parte da investigação de reações de hipersensibilidade em pacientes transfundidos.<sup>93</sup>

Quando sangue e hemocomponentes foram administrados antes da reação de hipersensibilidade perioperatória, o banco de sangue deve ser notificado. A possibilidade de

obtenção de provas positivas ao sangue e/ou hemocomponentes é limitada; assim, o paciente deve ser encaminhado para avaliação alergológica, sendo a reação ao sangue ou a seus produtos um diagnóstico de exclusão com testes alérgicos negativos.<sup>76</sup>

Além de incompatibilidade ABO e hipovolemia, outras causas, como contaminação bacteriana do sangue e acúmulo de bradicinina podem explicar choque durante a transfusão.<sup>94</sup>

Com relação aos testes, estes devem incluir também a pesquisa por alérgenos ocultos, ou seja, substâncias administradas junto ao sangue, como azul de metileno ou agentes hemostáticos.<sup>78</sup>

A discussão dos casos com alergologistas deve ser buscada para adequada investigação.<sup>95</sup>

## Contrastes radiológicos

Os diversos meios de contrastes iodados têm uma estrutura comum: um anel benzênico aromático sobre o qual são fixados os átomos de iodo cuja sequência alergênica ainda não foi identificada, porém o iodo não está implicado.<sup>74,96</sup>

O iodo é um bioelemento indispensável à vida e não se constitui em uma “sequência antigênica”. Não corresponde a nenhuma entidade clínica documentada, portanto, a expressão “alérgico a iodo” deve ser abandonada.<sup>96,97</sup>

Para os peixes, a sequência alergênica identificada é a parvalbumina, proteína do tecido muscular, bem como as enolases e aldolases, enzimas da glicólise.<sup>98</sup> A tropomiosina é considerada o maior pan-alérgeno para crustáceos, moluscos e artrópodes (por exemplo, o ácaro).<sup>99,100</sup>

Essas considerações são necessárias para afastar o conceito errôneo de reatividade cruzada entre contrastes iodados e peixes/frutos do mar.<sup>47,74,97,101,102</sup> Raciocínio similar aplica-se à iodopovidona, em que o determinante alergênico é a povidona, e não há reatividade cruzada com frutos do mar.<sup>47,97</sup>

Os contrastes iodados podem desencadear tanto reações IgE dependentes<sup>103</sup> quanto reações de hipersensibilidade tardia.<sup>104</sup> A reatividade cruzada parece ser baixa, apesar da estrutura molecular semelhante. Realizam-se testes cutâneos após uma reação de hipersensibilidade para confirmar o agente suspeito e oferecer uma alternativa segura. Contrastes que resultem em testes cutâneos negativos têm sido usados com segurança em pacientes com reações prévias ao contraste iodado.<sup>105</sup>

A questão da medicação prévia à exposição permanece controversa. Embora seja recomendada em protocolos de alguns países, como os EUA, não o é na Europa. É reservada a pacientes que sofreram reações prévias graves, não mediadas por IgE, mastocitose.<sup>106</sup> Outros preconizam-na de forma restrita aos pacientes com mastocitose e com urticária crônica, que precisem utilizar os contrastes cujos testes cutâneos tenham sido negativos.<sup>103</sup> Em síntese, a pré-medicação não evita reações IgE mediadas, e sua eficácia para prevenir reações moderadas a graves, imediatas ou tardias, não foi comprovada. O que se faz fundamental é que todos aqueles que administram contrastes saibam como reconhecer e tratar adequadamente uma anafilaxia.<sup>105-107</sup>

## Contrastes paramagnéticos

Os contrastes usados em ressonância magnética, ou paramagnéticos, são, em sua grande maioria, complexos ou quelantes com gadolínio. Os sintomas descritos para as reações imediatas são muito semelhantes aos descritos para reações de contraste iodado. Até o momento, não são conhecidos relatos de reações tardias, embora não possam ser descartadas.<sup>108</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos não são bem estabelecidos. Sugere-se o envolvimento de IgE específica em alguns casos, com base em testes cutâneos positivos, realizados em pacientes com anafilaxia a esses meios de contraste.<sup>109,110</sup>

## Corantes

Os corantes têm se tornado agentes frequentemente descritos como causa de reações de hipersensibilidade. Em estudo recente, aparecem como quarta causa identificada no Reino Unido, atrás apenas de antibióticos, bloqueadores neuromusculares e clorexidina.<sup>64</sup>

São três os corantes azuis comumente utilizados: azul patente V, isosulfan blue (estruturalmente relacionados) e o azul de metileno, cuja estrutura não é semelhante. Seu emprego é na pesquisa e mapeamento da drenagem linfática e identificação do nódulo sentinela, em cirurgias oncológicas de mama e melanomas.<sup>27</sup>

A anafilaxia aos corantes manifesta-se mais tardiamente em relação aos antígenos perioperatórios injetados intravenosamente, em função da lenta absorção pelos tecidos subcutâneo e linfático.<sup>111</sup> Faz-se necessário destacar a interferência prolongada com a oximetria de pulso, causando uma falsa queda na leitura da oximetria,<sup>27</sup> que pode ser aferida pela saturação arterial verificada na gasometria arterial.<sup>112,113</sup>

A fluoresceína é um corante utilizado para angiografia de retina e em outros procedimentos, também com relatos de reações de hipersensibilidade.<sup>114,115</sup>

## Outros agentes

### Aprotinina

É um derivado bovino, inibidor de proteases séricas, com atividade anti-fibrinolítica. É usado por via intravenosa ou como componente de agentes hemostáticos tópicos, para reduzir sangramento principalmente em cirurgias ortopédicas ou cardíacas.<sup>116</sup> A prevalência de reações por aprotinina em pacientes com exposição prévia é maior, razão pela qual a reexposição com intervalo inferior a 6 meses é considerada contraindicação relativa.<sup>117</sup>

No Brasil, o registro da aprotinina intravenosa venceu em 2016 e não havia sido renovado até a publicação deste artigo. Porém, a aprotinina faz parte de produtos como agentes hemostáticos tópicos e colas biológicas comercializados no Brasil.

## Protamina

O sulfato de protamina é um polipeptídeo extremamente alcalino utilizado na reversão dos efeitos anticoagulantes da heparina. Também faz parte de um complexo com insulina para retardar sua absorção e prolongar seu efeito farmacológico (NPH ou Neutra Protamina Hagedorn). Reações de hipersensibilidade, mediadas por IgG, IgE, ativação do complemento e liberação não específica de histamina, têm sido relatadas.<sup>118</sup>

A protamina é produzida por tecnologia recombinante, embora inicialmente tenha sido isolada a partir do esperma de peixe, motivo pelo qual se supunha haver reatividade cruzada nos pacientes alérgicos a peixe. Não foram encontradas evidências para justificar essa hipótese.<sup>119</sup>

A exposição prévia à insulina NPH também era considerado fator de risco para o uso de protamina. Embora a incidência de reações seja maior em pacientes diabéticos em uso de insulina NPH, a evidência de alergia IgE-mediada é muito baixa.<sup>120</sup>

Três casos de alergia à protamina foram objeto de relato recente.<sup>121</sup> Entretanto, dois desses pacientes recebendo insulina NPH foram re-expostos à protamina sem intercorrências, evidenciando que outros mecanismos não-IgE podem estar envolvidos.<sup>122</sup>

Não há evidências até o momento, portanto, para evitar o uso de protamina em pacientes com alergia a peixe e naqueles em uso de insulina NPH.<sup>47</sup>

## Ácido tranexâmico

É um antifibrinolítico recomendado em situações específicas,<sup>123</sup> porém raramente são descritas reações de hipersensibilidade tanto para crianças e adolescentes<sup>124</sup> como para adultos. Proposta para testes cutâneos e de provocação são sugeridos.<sup>125</sup>

## Hialuronidase

É uma enzima, bovina ou ovina, que degrada o ácido hialurônico e pode ser usada como adjuvante em anestésicos locais para facilitar a penetração nos tecidos. Reações imediatas à hialuronidase têm sido descritas.<sup>126</sup> Até mesmo reações tardias, com edema e compressão de estruturas nobres, podem ter consequências desastrosas como, por exemplo, em cirurgia oftalmológica.<sup>127,128</sup> O diagnóstico diferencial com celulite orbital precoce deve ser feito nos casos de edema e hiperemia, sob pena de ocorrência de compressão compartimental e perda visual por retardo na elucidação.<sup>129</sup>

Antecedentes como alergia à picada de vespas e abelhas (por possível reação cruzada pela presença de hialuronidase no seu veneno) e uso prévio de preenchimentos cosméticos com ácido hialurônico devem ser pesquisados antes de decidir usar hialuronidase na realização de bloqueios regionais oculares.<sup>130</sup>

## Antígenos ocultos

Alguns agentes não fazem parte do rol de medicamentos, substâncias e dispositivos listados na ficha de anestesia

ou descrição cirúrgica. Assim, passam despercebidos e são omitidos na investigação pós-crise. Um exemplo são os Polietilenoglicóis (PEGs). Os PEGs e seus derivados são polímeros não iônicos do óxido de etileno, disponíveis comercialmente em ampla variação de pesos moleculares, sendo extenso também o seu emprego em produtos médicos farmacêuticos comuns, em medicamentos para câncer, gota e imunoterapias, cosméticos e alimentos.<sup>131</sup> A falta de padronização da nomenclatura e o baixo índice de alerta para hipersensibilidade de adjuvantes e excipientes pode torná-los ainda mais secretos, dificultando a investigação.<sup>132,133</sup>

Alguns exemplos são listados a seguir, e alguns alertas são oferecidos no artigo de referência:<sup>78</sup> óxido de etileno (gás esterilizante), relacionado a reações em cirurgias de *shunts* ventrículo-peritoniais; antibióticos em cimento ósseo e colírios; manitol como adjuvante de alguns medicamentos venosos; metilcelulose em lágrimas artificiais; polietilenoglicol em gel, *spray* de anestésicos locais, em cimentos ósseos.<sup>78</sup>

A cooperação entre alergologistas, anesthesiologistas e todos os membros da equipe cirúrgica é essencial para pesquisar outras substâncias nem sempre evidenciadas em uma primeira análise.

### Anti-inflamatórios não esteroidais

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) também são muito utilizados nos procedimentos cirúrgicos (pré, intra e pós-operatório). Estimativas europeias, por exemplo, apontam que quase a totalidade dos anesthesiologistas (99,1%) empregam essa classe de medicamento em algum momento perioperatório.<sup>134</sup>

Na grande maioria dos casos de hipersensibilidade aos AINEs, incluindo as anafilaxias, o mecanismo responsável pelo quadro clínico não envolve participação imunológica. Nessas situações, o próprio mecanismo de ação do AINEs sobre a enzima Ciclo-Oxigenase (COX) – suas isoformas COX1, COX2 e COX3 – com consequente desvio do metabolismo do ácido aracônico para a via da lipo-oxigenase, ocasiona maior produção de leucotrienos e lipoxinas. Os leucotrienos são potentes vasodilatadores; aumentam a permeabilidade vascular, induzindo edema na mucosa nasal e brônquica, aumentam a secreção mucosa glandular e têm ação broncoconstritora, atuando na constrição da musculatura lisa brônquica. Além disso, ocorre também redução da síntese de Prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 é vasodilatadora, broncodilatadora e estabiliza os mastócitos.<sup>135,136</sup> Reações que envolvem esse mecanismo são consideradas não-seletivas, uma vez que não são específicas para determinada estrutura molecular, mas relacionadas à potência com a qual o AINE inibe a COX<sup>1</sup>. Dessa forma, o indivíduo reage a diversos AINEs (estruturalmente distintos) e, quanto maior for a potência do fármaco em inibir a COX<sup>1</sup>, maior é o risco e a gravidade da reação.

As situações em que existe envolvimento imunológico de caráter imediato, como a anafilaxia, têm na sua gênese o mecanismo de hipersensibilidade tipo I com a produção de IgE específica contra um único AINE ou contra AINEs de estrutura química semelhante. Essas reações são consideradas seletivas, já que o indivíduo tolera anti-inflamatórios de estrutura química diferente. Cerca de 24% das reações

de hipersensibilidade a AINEs são seletivas.<sup>137</sup> Derivados da pirazolona (dipirona, metamizol), diclofenaco e derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno) têm sido os mais implicados nessas reações<sup>138</sup> por meio de história clínica, confirmação *in vivo* com Testes Cutâneos de Hipersensibilidade Imediata positivos (TCHI), e confirmação *in vitro* pelo teste de ativação de basófilos.

Embora os AINEs sejam a principal causa de anafilaxia provocada por fármacos em nosso meio, tanto entre adultos como entre crianças,<sup>139,140</sup> são considerados uma causa rara de anafilaxia perioperatória.<sup>27</sup>

Na Espanha, estudo com duração de cinco anos evidenciou presença de IgE específica para dipirona (TCHI positivo) em dois casos, ambos ocorrendo na recuperação anestésica.<sup>141</sup> Na Alemanha, investigação com testes cutâneos em 53 pacientes evidenciou cinco reações com mediação pelo IgE a metamizol e duas a fenilbutazona.<sup>142</sup> Dados do 6<sup>th</sup> National Audit Project (NAP6), realizado em 356 hospitais da Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, apontaram um caso de anafilaxia por ibuprofeno.<sup>2,143</sup>

Na França, no período perioperatório, apenas três casos de hipersensibilidade a AINEs imunologicamente mediados foram identificados, em um estudo de abrangência nacional no período de 8 anos.<sup>22</sup>

Apesar da pouca frequência das reações perioperatórias aos AINEs, nos casos de reação perioperatória prévia não investigada, sugere-se o uso paracetamol e inibidores seletivos de COX-2, compostos sabidamente pouco envolvidos nas reações de hipersensibilidade a AINEs, tanto por mecanismos imunológicos como pelos não imunológicos.<sup>52</sup>

Em pediatria, revisão de artigos originais que atendessem aos critérios de uso de dipirona para dor em crianças até 17 anos de idade, identificou dois, de quatro estudos, cujo principal objetivo foi determinar efeitos colaterais ou reações adversas graves com o uso de dipirona.<sup>144</sup> Além de prurido, edema, exantema e vômito, nenhum evento adverso grave foi mencionado. Concluiu-se que a probabilidade de reações adversas graves à dipirona (reações hemodinâmicas, anafiláticas ou respiratórias) é menor que 0,3%.<sup>145,146</sup>

São relevantes as recomendações sumarizadas de publicações e recomendações com opiniões de especialistas:<sup>147</sup> a) Prevalência aumentada de reações de hipersensibilidade a AINEs (nas crianças) do que previamente relatado; b) A história natural dessas reações nas crianças ainda é desconhecida, requerendo reavaliações periódicas; c) O teste de provocação é o padrão-ouro; e d) Os inibidores da COX<sub>2</sub>, embora ainda não aprovados, têm se mostrado úteis como alternativas.<sup>147</sup>

### Antibióticos

Antibióticos são utilizados em todos os períodos perioperatórios, seja para profilaxia ou tratamento de infecções. Estima-se que cerca de 15% de todos os antibióticos utilizados em hospitais são prescritos para profilaxia cirúrgica.<sup>148,149</sup>

São causas bem conhecidas e comuns de anafilaxia perioperatória, e as reações a essa classe de medicamento aumentaram marcadamente em muitos países nas últimas décadas. É certo que os compostos antimicrobianos implica-

dos nas anafilaxias perioperatórias variam dependendo do local de uso.<sup>150</sup> Contudo, as evidências apontam predomínio nítido do envolvimento dos  $\beta$ -lactâmicos, particularmente das penicilinas e das cefalosporinas.<sup>141</sup> Nessas situações, existe participação do mecanismo de hipersensibilidade tipo I de Gell e Coombs com produção de IgE específica e consequente sensibilização ao anel  $\beta$ -lactâmico ou às cadeias laterais do  $\beta$ -lactâmico. Vale ressaltar que a sensibilização ao anel determina risco de reação a qualquer antibiótico do grupo, uma vez que todos  $\beta$ -lactâmicos compartilham dessa estrutura. Já a sensibilização às cadeias laterais torna possível a ocorrência de reações por reatividade cruzada entre  $\beta$ -lactâmicos com cadeias laterais semelhantes (p. ex., amoxicilina e cefadroxila).<sup>151</sup> Nesse contexto, sabe-se, por exemplo, que a cefazolina – cefalosporina muito utilizada como profilaxia cirúrgica – possui cadeias laterais distintas de todos os demais  $\beta$ -lactâmicos, de forma que pacientes com reação a este composto toleram os demais compostos do grupo.<sup>152</sup>

As evidências demonstram, ainda, que podem existir diferenças no padrão de sensibilização a depender do grupo populacional analisado. Sabe-se, por exemplo, que a maioria dos pacientes com alergia a  $\beta$ -lactâmicos nos EUA e na Europa são sensibilizados, respectivamente, ao anel  $\beta$ -lactâmico e às cadeias laterais.<sup>141,153-156</sup>

A rotulação espúria de alergia aos  $\beta$ -lactâmicos, notadamente à penicilina, é uma questão que merece ser comentada.

A alergia à penicilina é relatada em aproximadamente 10% da população e em 20% dos pacientes internados. Porém, em pelo menos 90% deles, esse rótulo poderia ser retirado, por história detalhada ou por avaliação em clínica de alergia.<sup>157</sup>

Em crianças, alergia a antibióticos é relatada em 5% a 10% dos casos, porém verifica-se que, dessas, aproximadamente 90% receberam um rótulo inadequado.<sup>158</sup>

As implicações desse diagnóstico incorreto são o uso de antibióticos alternativos, ocasionando altas taxas de infecção no sítio operatório, resistência bacteriana, infecção hospitalar, prolongamento da internação hospitalar e aumento de custos.<sup>157,159-161</sup> Evidencia-se a premente necessidade por estudos com o objetivo de remover essa rotulação inadequada, minimizando as consequências dela advindas.<sup>157,162,163</sup>

Existem também relatos de reações perioperatórias à vancomicina e às quinolonas, porém a confirmação de seu papel como agente etiológico – mediante testes cutâneos para pesquisa de IgE específica – é bastante prejudicada, uma vez que tais compostos – degranuladores diretos dos mastócitos – podem liberar histamina, independentemente da produção de IgE específica.<sup>164</sup>

## Como investigar?

### No centro cirúrgico

Depois de estabelecido o diagnóstico clínico e tomadas as medidas terapêuticas, sem aguardar resultados de exames laboratoriais, que serão úteis para confirmar o diagnóstico de hipersensibilidade imediata.

As mais recentes recomendações sugerem a obtenção da primeira amostra em até 1 hora após o início da reação, além da coleta de uma segunda amostra entre 2–4 horas após a primeira.<sup>42</sup> Caso não seja possível obter as duas amostras, uma única amostra obtida dentro de 1–4 horas é adequada.<sup>28,52,64</sup> A amostra de base para comparação deverá ser coletada 24 horas após a reação ou, mais tardiamente, no momento da realização dos testes cutâneos.<sup>28,52,64</sup>

Para a interpretação dos resultados, recentemente foi validado o algoritmo que, além de ser um consenso internacional, é também o mais efetivo. Em seus cálculos, os níveis da triptase, após a reação, devem ser maiores que  $[(1,2 \times \text{triptase basal}) + 2] \mu\text{g.L}^{-1}$ , podendo assim discriminar, no cenário perioperatório, entre evento anafilático e não anafilático.<sup>165,166</sup>

Amostras *post-mortem* podem ser utilizadas em decorrência da alta estabilidade da triptase.<sup>167</sup> Vale ressaltar que a dosagem de triptase, no momento, é o único exame a ser coletado durante a crise, para posterior quantificação. A histamina tem meia-vida fugaz, declinando rapidamente a valores normais, não fazendo parte da rotina. Sua utilização é restrita a poucos centros especializados.<sup>52</sup>

### No consultório do alergologista

A investigação de uma reação perioperatória tem como objetivos identificar o agente causal e fornecer alternativas seguras, garantindo anestesia futura segura, mesmo quando nenhum culpado for identificado. Essa investigação requer abordagem sistemática e, idealmente, deve ser um esforço de equipe, combinando a perícia de alergologistas/imunologistas em conjunto com anesthesiologistas com experiência em investigação de alergia anestésica. O anesthesiologista entende o cenário perioperatório e os diversos diagnósticos diferenciais, tem maior facilidade para interpretar a ficha anestésica e pode ajudar a identificar possíveis culpados, mesmo os não documentados na ficha. Já o alergologista/imunologista tem o conhecimento dos testes disponíveis e de suas limitações.<sup>28</sup> Idealmente, todos os pacientes que apresentam reações imediatas deveriam ser referenciados a alergistas em ambulatorialmente para investigação, tanto as reações exclusivamente cutâneas (Grau I) como as mais graves (Graus II a IV).<sup>28,42,168</sup>

No Brasil, é incomum pacientes procurarem o alergologista espontaneamente, sem terem sido referenciados, o que pode acarretar dificuldade na abordagem e maior demora na obtenção do diagnóstico.

Para o alergista, a anamnese minuciosa sobre o evento é ferramenta fundamental. Todas as exposições, até 2 horas antes do início da reação,<sup>28</sup> podem ser relevantes, e é essencial a documentação completa, incluindo cronogramas. Essa documentação deve incluir a ficha anestésica, todos os prontuários (pré-operatório, sala cirúrgica e recuperação pós-anestésica), anotações do anesthesiologista, detalhes de qualquer exposição cirúrgica ou outras exposições perioperatórias (desinfetantes, *spray*/géis anestésicos locais, corantes, cimentos) e detalhes de todos os procedimentos (cateteres venosos e urinários, *stents*). Não é recomendado planejar investigações com base em informações apenas em uma carta de referência.<sup>28</sup>



No elenco dos produtos que devem ser investigados estão látex e antissépticos (principalmente a clorexidina), porém frequentemente estes não estão registrados nos prontuários. Outras substâncias menos comumente associadas a reações são os anestésicos locais e óxido de etileno, devendo também serem incluídos na lista para investigação. Ressalte-se que para o óxido de etileno, a IgE específica é o diagnóstico atualmente disponível.<sup>77</sup>

Dessa forma, todos os agentes presentes no pré, intra e pós-operatório imediato devem ser investigados.<sup>27,28,49</sup>

Por outro lado, não há indicação de testar agentes cujos grupos farmacológicos não foram usados (p. ex., não se deve testar etomidato em pacientes sedados com propofol e/ou midazolam).<sup>28</sup>

Outro dado relevante é verificar o uso subsequente das substâncias utilizadas no perioperatório. Medicamentos usados na ocasião da reação índice, e que em nova exposição não acarretaram nova reação, não necessitam ser testados. Porém, vale salientar que substâncias que foram mantidas ou reutilizadas pouco tempo após a recuperação da reação ainda devem ser consideradas para investigação, pois o paciente pode estar em período refratário ou sob efeito de medicações que mascarem uma nova reação, como anti-histamínicos ou corticosteroides.<sup>28</sup>

Nos casos de pacientes que não conseguem acesso ao prontuário/ficha anestésica, em geral por reações prévias muito remotas (mais de 10 anos), recomenda-se a investigação de látex, clorexidina, óxido de etileno, propofol, fentanil, remifentanil e um BNM para uso seguro em futura anestesia.<sup>28,52</sup> Sugere-se também investigar cefazolina, midazolam e incluir a succinilcolina como opção de BNM. A cefazolina é o antibiótico mais usado no período perioperatório e, embora pareça não apresentar reatividade cruzada com outras cefalosporinas e betalactâmicos, ainda não se permite liberá-la para uso seguro sem investigação completa negativa (testes cutâneos seguidos de provocação).<sup>169</sup> O midazolam, embora descrito como causa muito rara de reações perioperatórias,<sup>27,28,52</sup> é causa frequente de testes cutâneos positivos em uma casuística brasileira,<sup>11</sup> o que pode sugerir perfil diferente de sensibilização para essa população.

Definidos os agentes a serem investigados na primeira consulta com o alergista, devem ser programados os testes cutâneos em ambiente hospitalar, e exames laboratoriais iniciais podem ajudar a elucidar o agente e até a evitar testes *in vivo* desnecessários. Uma questão ainda controversa é a dos tempos ideal e limite para a investigação. Embora a positividade dos testes *in vitro* e cutâneos tenha a tendência de reduzir com o tempo, não há um tempo máximo limite para a solicitação, uma vez que um resultado positivo deve ser valorizado.<sup>27,28,37,49,168</sup> Já o "tempo ideal" não é conhecido. Sugere-se aguardar um mínimo de 4 a 6 semanas após o evento, mas evitando mais do que 4 meses de intervalo. Por outro lado, as diretrizes britânicas sugerem a possibilidade de investigação logo após o evento, embora não se possa excluir a possibilidade de algum resultado falso-negativo nesse período.<sup>37,52,168,170,171</sup>

Para a realização dos testes cutâneos, anti-histamínicos devem ser suspensos idealmente no mínimo 5 dias antes do procedimento. Altas doses de corticoide sistêmico e fármacos com ação anti-histamínica (antidepressivos e antipsicóticos) podem influenciar nos resultados,<sup>37</sup> mas só

devem ser suspensos se os médicos prescritores considerarem seguros. Até o momento, não há evidência de benefício na suspensão de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou beta-bloqueadores que pode aumentar o risco cardiovascular. Portanto, não devem ser suspensos como rotina.<sup>28</sup>

Dessa forma, ao fazer o agendamento dos testes cutâneos, o médico já deve ajustar as medicações de uso oral de acordo com o dia do procedimento e solicitar as provas *in vitro*, de modo que possam ser checadas antes das provas *in vivo* agendadas.

## Provas *in vitro*

Os testes *in vitro* incluem principalmente as dosagens séricas de triptase, de IgE específica (sIgE) e o Teste de Ativação de Basófilos (BAT). Os testes *in vitro* podem acrescentar acurácia aliada à segurança na investigação de reações de hipersensibilidade. Porém, não são realizados isoladamente; fazem parte de um algoritmo diagnóstico, sendo avaliados de acordo com outros testes adicionais. Embora existam vários testes *in vitro*, em sua maioria, estão disponíveis apenas em centros de pesquisa, e não na rotina clínica.<sup>172</sup>

a) Triptase sérica: A triptase sérica é o melhor biomarcador que comprova a desgranulação dos mastócitos, tanto por mecanismo IgE como não-IgE mediado. Como é disponível apenas em poucos centros, raramente se tem o resultado imediato da amostra colhida na fase aguda de uma reação perioperatória. Idealmente, recomenda-se coletar duas amostras – uma na fase aguda e, após 24 horas da reação, amostra para o valor basal.<sup>28</sup> Recentemente publicado, um estudo nacional britânico NAP6 mostrou que a coleta imediatamente após a estabilização do paciente aumenta a acurácia da detecção de aumento significativo.<sup>2</sup> Considera-se aumento significativo a elevação da triptase quando acima de 2 mcg.L<sup>-1</sup> + 1,2 × triptase basal (em mcg.L<sup>-1</sup>).<sup>165,166</sup>

Mesmo quando não se obtém a amostra da fase aguda, a dosagem isolada da triptase basal é útil como triagem para casos de doenças de ativação mastocitária, como a mastocitose.<sup>28</sup>

b) IgE sérica específica (sIgE): A dosagem sIgE é uma medida complementar importante para documentar uma reação de hipersensibilidade imediata aliada a outros testes, e não isoladamente. O resultado positivo de IgE específica determinado agente e confirma a sensibilização àquele agente, mas não necessariamente "alergia". A disponibilidade desse exame é restrita a poucos agentes e seu valor preditivo não é absoluto. Para muitos agentes, os ensaios ainda não foram adequadamente validados por número inadequado de pacientes acuradamente fenotipados e expostos ou indivíduos controle provocados.<sup>173</sup>

Estão disponíveis ensaios de sIgE principalmente para bloqueadores neuromusculares, antibióticos beta-lactâmicos, látex, clorexidina e óxido de etileno, nem todos presentes no mercado brasileiro.

A dosagem sIgE é importante nos casos de necessidade de reintervenção precoce (cirurgias abaixo de 4 semanas do episódio suspeito), quando a sua positividade alertará para o agente culpado. Em caso negativo, o exame deverá ser repetido após 1–2 meses.<sup>174</sup>

c) Teste de Ativação de Basófilos (BAT): O BAT fundamenta-se na análise, por citometria de fluxo, de marcadores de ativação e desgranulação presentes na superfície da membrana de basófilos.<sup>174</sup> Tem sido comparado a testes *in vivo*, demonstrando alta acurácia diagnóstica para os casos de reações de hipersensibilidade perioperatórias.<sup>175</sup>

O BAT pode ser potencialmente realizado com qualquer fármaco, entre as quais BNM, antibióticos, látex, opioides e opiáceos.<sup>174</sup>

Para a validação do BAT, em diagnóstico das reações de perioperatórias suspeitas de hipersensibilidade, ainda são necessários grandes estudos, com controles padronizados e harmonização dos diagnósticos entre Estados Unidos, Europa e demais regiões do mundo.<sup>172</sup> No Brasil, a exemplo de muitos países, o BAT ainda não está presente na rotina clínica.

## Provas *in vivo*

Os testes *in vivo* com medicamentos incluem os testes cutâneos e de provocação. Os testes cutâneos permitem confirmar o mecanismo IgE-mediado e os testes de provocação são considerados o padrão-ouro no diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos.<sup>176,177</sup> Contudo, no contexto das reações perioperatórias, as indicações e contra-indicações dessas provas são peculiares e devem ser cautelosamente ponderadas.

a) Testes cutâneos: Os testes cutâneos realizados na investigação das reações imediatas perioperatórias são os testes de punctura ou *prick test* (SPT) e os testes intradérmicos (ID), ambos de leitura imediata (15–20 min), para documentar mecanismo IgE-mediado. Recomenda-se que os testes sejam realizados por alergistas experientes nesse procedimento.<sup>35,52,176</sup>

Apesar dos esforços para padronizar as concentrações usadas para o teste cutâneo, as concentrações não irritativas de alguns medicamentos, como opioides e BNM, por exemplo, ainda são motivo de debate. Até o momento, são utilizadas as diluições sugeridas pela academia europeia, que estão resumidas na [tabela 1](#).<sup>177</sup>

Os SPT devem ser sempre realizados primeiro, geralmente na superfície volar do antebraço, com controles negativo (salina ou diluente) e positivo (histamina). Os resultados são lidos após 15 a 20 minutos, e uma pápula  $\geq 3$  mm em relação ao controle negativo é considerada positiva. Quando o SPT é negativo ou inconclusivo, o ID é realizado, preferencialmente também no antebraço.

A técnica e interpretação do ID de leitura imediata também foi assunto de debate nos últimos anos. As diretrizes internacionais de 2011 sugeriam a administração de um volume entre 0,02 e 0,05 mL, e a pápula inicial deveria ser demarcada com caneta de ponta fina. Considerava-se ID positivo quando a pápula final tivesse, no mínimo, o dobro da pápula inicial.<sup>52</sup> Segundo as diretrizes publicadas mais recentemente, deve ser considerado positivo o teste em que a pápula fina tenha um aumento de 3 mm em relação à inicial, não sendo necessário ter o dobro do diâmetro.<sup>28,49</sup> Porém, devem ser injetadas na pele em volumes de apenas 0,02 a 0,03 mL, de modo a formar uma pápula inicial pequena (de 3 a 5 mm de diâmetro). Em casos de dúvida, o teste pode ser repetido no membro contralateral.<sup>28,176</sup>

É importante salientar que existe um risco, embora muito baixo, de reação sistêmica, até anafilática, com a realização de teste ID. Assim, aliado ao fato de que só medicações na sua apresentação parenteral podem ser utilizadas, recomenda-se sua realização apenas em ambiente hospitalar, sob supervisão de alergista experiente no procedimento e no manejo de reações graves.<sup>176</sup>

Em relação aos agentes a serem escolhidos para testes cutâneos, além daqueles presentes na ocasião da reação, em casos de o teste cutâneo ser positivo com um BNM, é indicado incluir todos os BNM disponíveis para investigação de reatividade cruzada.<sup>28,37,49</sup> Situação semelhante ocorre quando a investigação é positiva para cefazolina. Sugere-se realizar investigação de outros betalactâmicos pelo potencial teórico de reatividade cruzada (penicilina ou ampicilina e outra cefalosporina intravenosa).<sup>49</sup> Quanto ao látex, agente muito importante de sensibilização no Brasil, o teste cutâneo deve ser restrito ao SPT sem realização do ID, mas quando disponível, deve ser realizado com extrato comercial e na forma *prick-to-prick* com luva de látex. Se o SPT for negativo, em ambiente controlado, é possível se realizar o teste do uso (*use test*), que, embora seja um teste de contato de leitura imediata, acaba por ser uma provocação com látex.<sup>178</sup>

b) Testes de Provocação com Drogas (TPD): Os TPD são considerados o padrão-ouro na investigação das reações de hipersensibilidade imediata a fármacos.<sup>177,180,181</sup> Contudo, nas reações anafiláticas perioperatórias, o uso é limitado pelos fortes efeitos de fármacos perioperatórios, por exemplo, depressão respiratória, paralisia e anestesia.<sup>28</sup> A princípio, as indicações e contra-indicações para a realização dos TPD em pacientes com hipersensibilidade a medicamento, em geral, podem ser seguidas, ou seja, podem ser realizados, quando os testes cutâneos são duvidosos ou negativos, para excluir a sensibilização ao medicamento culpado ou testar uma alternativa segura.<sup>177,180,181</sup> Além disso, para fármacos cuja maioria das reações costuma não ser IgE-mediadas, como AINEs e opioides, o TPD pode ser o único teste confiável.<sup>28</sup>

A anafilaxia é uma contra-indicação relativa à realização dos TPD, que acabam sendo mais utilizados para encontro de alternativa terapêutica segura do que para confirmação diagnóstica.<sup>182</sup> Isso ocorre pela maior possibilidade de o TPD induzir nova anafilaxia. Assim, o TPD nas anafilaxias intraoperatórias se mostra um procedimento de alto risco, portanto, só deve ser realizado em centros estruturados e com alergistas bastante experientes nesses procedimentos. Além disso, o TPD em dose total não pode ser realizado devido às ações farmacológicas potentes de muitos dos medicamentos, notadamente BNM e hipnóticos.<sup>51,183</sup> Em alguns países da Europa, os TPD com BNM, opioides fortes e sedativos, vêm sendo realizados em ambientes controlados, como centro cirúrgico, sala de recuperação anestésica e unidades de terapia intensiva com anestesistas presentes.<sup>49,184,185</sup>

No Brasil, até o momento, não há relatos de TPD com tais fármacos, uma vez que não são realizados por questões de segurança e pela não disponibilidade, na grande maioria dos centros, de ambientes tão bem controlados. Portanto, até o momento, sugere-se que os TPD nas reações perioperatórias fique restrito ao látex (*use test* ou teste do uso), anestésicos locais, antibióticos, AINEs e outros (antieméticos, inibidores de bomba de prótons, morfina e opioides fracos).

**Tabela 1** Concentrações não-irritativas sugeridas para realização de testes cutâneos com medicamentos na investigação das reações perioperatórias[28,180]

Medicamento	Teste de punctura	Teste intradérmico
Cefalosporinas	20 mg.mL <sup>-1</sup>	20 mg.mL <sup>-1</sup> (Cefepime 2 mg.mL <sup>-1</sup> )
Tiopental	25 mg.mL <sup>-1</sup>	2,5 mg.mL <sup>-1</sup>
Propofol	10 mg.mL <sup>-1</sup>	1 mg.mL <sup>-1</sup>
Cetamina	10 mg.mL <sup>-1</sup>	1 mg.mL <sup>-1</sup>
Etomidato	2 mg.mL <sup>-1</sup>	0,2 mg.mL <sup>-1</sup>
Midazolam	5 mg.mL <sup>-1</sup>	0,05 mg.mL <sup>-1</sup>
Fentanil	0,05 mg.mL <sup>-1</sup>	0,005 mg.mL <sup>-1</sup>
Alfentanil	0,5 mg.mL <sup>-1</sup>	0,05 mg.mL <sup>-1</sup>
Sufentanil	0,005 mg.mL <sup>-1</sup>	0,0005 mg.mL <sup>-1</sup>
Remifentanil	0,05 mg.mL <sup>-1</sup>	0,005 mg.mL <sup>-1</sup>
Morfina	1 mg.mL <sup>-1</sup>	0,01 mg.mL <sup>-1</sup>
Atracúrio	1 mg.mL <sup>-1</sup>	0,01 mg.mL <sup>-1</sup>
Cisatracúrio	2 mg.mL <sup>-1</sup>	0,02 mg.mL <sup>-1</sup>
Mivacúrio	0,2 mg.mL <sup>-1</sup>	0,002 mg.mL <sup>-1</sup>
Rocurônio	10 mg.mL <sup>-1</sup>	0,05 mg.mL <sup>-1</sup>
Vecurônio	4 mg.mL <sup>-1</sup>	0,4 mg.mL <sup>-1</sup>
Pancurônio	2 mg.mL <sup>-1</sup>	0,2 mg.mL <sup>-1</sup>
Suxametônio	10 mg.mL <sup>-1</sup>	0,1 mg.mL <sup>-1</sup>
Pirazolonas	0,1 a 2 mg.mL <sup>-1</sup>	0,1 a 2 mg.mL <sup>-1</sup>
Outros AINEs	0,1 mg.mL <sup>-1</sup>	0,1 mg.mL <sup>-1</sup>
Anestésicos locais	Puro	1/10
Azul patente	25 mg.mL <sup>-1</sup>	0,25 mg.mL <sup>-1</sup>
Azul de metileno	10 mg.mL <sup>-1</sup>	0,01 mg.mL <sup>-1</sup>
Clorexidina	5 mg.mL <sup>-1</sup>	0,002 mg.mL <sup>-1</sup> (solução estéril, incolor, sem álcool)
Povidona	100 mg.mL <sup>-1</sup>	Não deve ser realizado

Em relação aos betalactâmicos, faz-se necessário ressaltar a questão da cefazolina, o antibiótico mais utilizado em nosso meio para profilaxia de sítio cirúrgico em cirurgias limpas. Além disso, dados recentes sugerem que essa medicação tenha pouca ou nenhuma reatividade cruzada com outros antibióticos da mesma classe.<sup>169</sup> Assim, em casos de anafilaxia intraoperatória, em que os testes cutâneos não permitiram uma confirmação do agente causador, a investigação com provocação com betalactâmicos se faz necessária. Contudo, a opção entre provocar com a própria cefazolina ou com outra cefalosporina deve ser realizada após ponderação adequada da relação risco-benefício. O TPD com o fármaco suspeito (cefazolina), se negativo, permite o futuro uso seguro de toda a classe. Caso o TPD seja positivo, em outra ocasião se deve fazer outra provocação com cefalosporina alternativa, a fim de evitar exclusão desnecessária de toda a classe. Por outro lado, se a equipe optar por não fazer provocação com a cefazolina, mas diretamente com a alternativa, o TPD negativo indicará tolerância às demais cefalosporinas, mas no relatório final, a cefazolina deve permanecer descrita como suspeita ou investigação inconclusiva, e o uso futuro não poderá ser considerado seguro. Por sua vez, caso a investigação com testes cutâneos de todos os agentes tenha sido conclusiva (por exemplo, positivo para rocurônio, mas já com opções seguras de BNM) e o ID com cefazolina 20 mg.mL<sup>-1</sup> tenha sido negativo, a provocação com a própria cefazolina é provavelmente mais segura e assertiva (agente provável foi o rocurônio).

### Avaliação pré-operatória – indicações

Não há fundamentação científica para submeter a população em geral a testes diagnósticos aos medicamentos e substâncias a serem utilizados em anestesia (testes de *screening*).<sup>28,37,186</sup> Tais testes, com o objetivo de prevenir reações de hipersensibilidade, constituem-se em medida improvável para reduzir a incidência desses episódios.<sup>168,187</sup>

Para a ocorrência de anafilaxia, além das substâncias desencadeantes, outros elementos também contribuem (como cofatores amplificadores),<sup>188</sup> e nem todos esses fatores poderão estar presentes nos testes prévios, o que poderia explicar as discrepâncias. Além disso, o conhecimento ainda é insuficiente sobre os valores preditivos, positivos e negativos, dos testes para a população em geral.<sup>52</sup>

No entanto, existem situações em que a avaliação pode ser necessária e está indicada:<sup>53</sup> a) Pacientes que sofreram reações de hipersensibilidade em cirurgia prévia; b) Pacientes que sofreram reação a medicamentos que podem ser utilizados na cirurgia; c) Pacientes com história de alergia ao látex; d) Pacientes com história de reação a alimentos que tem reação cruzada com látex, como banana, abacate, kiwi, mandioca; e) Pacientes pediátricos submetidos a numerosas cirurgias, principalmente aqueles com espinha bífida ou mielomeningocele, em virtude da alta frequência de alergia ao látex.

Nos últimos três itens (c, d, e), a investigação é conduzida unicamente para o látex.<sup>48</sup>

A avaliação correta nas situações indicadas pode aumentar a segurança em cirurgias subsequentes. Em estudo norte-americano, no período de 10 anos (2003–2012), 73 pacientes que sofreram reação anafilática foram encaminhados para avaliação alergológica. Treze pacientes tiveram confirmado mecanismo mediado por IgE e 43 dos 73 pacientes tiveram que ser submetidos a nova cirurgia. Em 45% destes, o procedimento ocorreu sem incidentes seguindo-se a orientação baseada na avaliação. Dois pacientes que apresentaram recorrência de reação sofriam de doença mastocitária.<sup>189</sup>

Em outro estudo retrospectivo britânico<sup>190</sup> (70 pacientes avaliados entre 2002–2015), 67 deles foram submetidos novamente a anestesia sem intercorrências. Dos três que apresentaram novos episódios, em dois a causa apontada foi a omissão de dados referentes às substâncias utilizadas. Estas não eram anestésicos, mas desinfetante e solução coloidal, e o terceiro paciente foi diagnosticado com mastocitose sistêmica, posteriormente confirmada por biópsia.<sup>191</sup>

Enfatize-se a relevância de uma adequada avaliação dos pacientes com condições pré-existentes, tais como mastocitose, angioedema por bradicinina, entre outras.<sup>43</sup>

## Situações especiais

### Angioedema por bradicinina

Além do angioedema mediado por histamina, frequentemente desencadeado por antibióticos, bloqueadores neuromusculares, opioides, látex e agentes de radioc contraste, existem as reações por ação da bradicinina. Embora as reações por bradicinina sejam mais raras, elas também se manifestam por angioedema, geralmente localizado particularmente em extremidades, face e vias aéreas, podendo evoluir para insuficiência respiratória, semelhante aos quadros de anafilaxia, mas que não respondem à adrenalina.<sup>192,193</sup>

O edema bradicinérgico pode ocorrer por deficiência ou alteração funcional do inibidor de C1 esterase, tanto de causa hereditária (AEH) como adquirida (AEA), além dos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina. O angioedema pode comprometer as vias aéreas durante o período perioperatório, afetando até dois terços dos pacientes com AEH e AEA, podendo levar à morte entre 15% e 33% dos casos.<sup>192,193</sup>

A profilaxia, neste caso considerada de curto prazo, é sempre indicada nos procedimentos cirúrgicos ou anestésicos, particularmente, os que envolvam a região cervicofacial, como amigdalectomia, extração dentária, cirurgia facial, ou que necessitem intubação traqueal. Além disso, procedimentos como endoscopia e broncoscopia devem ser realizados em centro cirúrgico e também necessitam profilaxia de curto prazo.<sup>194</sup>

Até o momento, não existem estudos controlados de avaliação da eficácia dos diferentes medicamentos utilizados na profilaxia de curto prazo no AEH e AEA. Portanto, as recomendações atuais são baseadas na opinião de especialistas e em estudos pequenos não controlados.<sup>195</sup>

Os agentes mais indicados na profilaxia de curto prazo são os concentrados do inibidor de C1 esterase, de uso intravenoso, devendo ser usado 1 a 6 horas antes do

procedimento. Atualmente, no Brasil, o único inibidor de C1 esterase liberado pela ANVISA é o Berinert®, utilizado na dose de 20 U.kg<sup>-1</sup>.<sup>196</sup> Além disso, pode ser necessário repetir a dose no caso de cirurgias mais complexas e duradouras e no caso de grande perda sanguínea. Deve-se considerar também a administração de plasma fresco congelado cerca de 1 a 6 horas antes do procedimento, na dose de 10 mL.kg<sup>-1</sup> (2-4 unidades para um adulto), quando o inibidor de C1 esterase não estiver disponível.<sup>197</sup> Porém, em alguns casos, pode ocorrer piora do quadro do angioedema, uma vez que o plasma oferece substrato do complemento.

Além disso, uma alternativa é a utilização do danazol, na dose de 10 mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> (máximo 600 mg.dia<sup>-1</sup>, dividido em 200 mg 3 × ao dia) por 5–7 dias antes do procedimento, devendo ser mantido por mais 3–5 dias após o procedimento, e pode ser usado concomitantemente ao inibidor de C1 esterase.<sup>198</sup> De eficácia menos documentada em relação aos três agentes anteriores, os antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, só devem ser utilizados se os medicamentos anteriores não estiverem disponíveis. O ácido tranexâmico deve ser usado na dose de 25 mg.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> (máximo 3–6 g.dia<sup>-1</sup>), dividida em 2 a 3 vezes ao dia, 5 dias antes e mantido por 2–5 dias após o procedimento.<sup>196</sup> Em situações em que o risco é considerado mínimo e houver acesso ao icatibanto (inibidor do receptor de bradicinina) ou inibidor de C1 esterase, medicamentos indicados na crise, pode-se omitir a profilaxia de curto prazo.

No caso do angioedema adquirido tipo I e II, a prevenção e tratamento são baseados no angioedema hereditário.<sup>199</sup> Porém, pacientes com angioedema adquirido podem ser resistentes aos andrógenos atenuados e se beneficiarem dos agentes antifibrinolíticos. Da mesma forma, na crise aguda, parece haver maior resistência ao tratamento com inibidor do C1 esterase e melhor resposta ao inibidor do receptor de bradicinina no angioedema adquirido.<sup>200</sup>

Os pacientes deverão permanecer sob observação por 36 horas e devem ter fácil acesso à medicação, em caso de crise.<sup>201</sup>

### Mastocitose

A mastocitose é uma doença clonal caracterizada pela proliferação e acúmulo de mastócitos em diferentes tecidos, preferencialmente na pele e medula óssea.<sup>202</sup> O excesso de mastócitos acumulados, bem como a maior capacidade de degranulação, pode levar a aumento da frequência e gravidade de reações de hipersensibilidade imediata, podendo ocorrer anafilaxia em 22% a 49% dos adultos com mastocitose.<sup>203</sup> A literatura sobre anestesia em pacientes com mastocitose é muito limitada, não havendo estudos que observam a incidência de reações durante a anestesia geral nesses pacientes.<sup>204</sup> Têm sido descritos casos de anafilaxia fatal particularmente após picadas de himenópteros, porém, ocasionalmente, podem ocorrer após ingestão de fármacos como AINs, opioides e fármacos no perioperatório.<sup>205</sup>

No entanto, não há evidências, até o momento, de maior prevalência de reações IgE ou não IgE mediadas a fármacos em pacientes com mastocitose do que na população em geral.<sup>204,206</sup>

No caso de anestesia, vários outros fatores que fazem parte dos cuidados gerais do paciente, tais como posicionamento adequado na mesa cirúrgica (evitando pressão indevida), temperatura da sala (perigo de hipotermia) e controle da ansiedade, devem ser valorizados além da escolha dos fármacos, papel que parece ser superestimado em algumas situações.<sup>43,206</sup>

Mantém-se a recomendação de cautela, não obstante, aos BNM do grupo dos benzilisoquinolínicos, por sua capacidade de histaminoliberação.<sup>43</sup> Pela mesma razão, sugere-se também a substituição de morfina por fentanil e similares.<sup>207</sup>

Em relação ao pré-tratamento, embora não haja uma avaliação para essa medida,<sup>208</sup> muitos centros recomendam o uso de anti-histamínicos e corticosteroides sistêmicos antes de procedimentos e/ou cirurgias,<sup>204,206</sup> visto não haver recomendações em contrário.<sup>43</sup> Portanto, indica-se, no dia da cirurgia, pré-tratamento com anti-histamínico intramuscular 1 hora antes da cirurgia, prednisona 50 mg 13 h, 7 h e 1 hora antes da cirurgia, além de benzodiazepínicos para reduzir ansiedade e sintomas psicológicos.<sup>207</sup>

As medicações para estabilização dos mastócitos também deverão ser mantidas até a cirurgia.<sup>43,206</sup> Em caso de reação perioperatória suspeita de hipersensibilidade, a escala modificada de Ring e Messner para caracterização do quadro é igualmente utilizada e o tratamento, realizado de acordo com a clínica e os protocolos existentes.<sup>206</sup> O documento ENDA/EAACI<sup>204</sup> conclui sobre a ausência de evidências de maior risco de anafilaxia por betalactâmicos nos pacientes com mastocitose. Além disso, sugere também que pacientes que toleram AINEs não precisam descontinuar o seu uso, por não existir estudos que comprovem risco de anafilaxia aumentada por AINES nesses pacientes.<sup>204</sup> Parturientes e crianças estão presentes em séries que relatam procedimentos sem intercorrências em pacientes com mastocitose.<sup>209,210</sup>

## Deficiência de IgA

Pacientes com deficiência de IgA correm risco de reações anafiláticas após serem transfundidos com sangue, plasma ou receberem imunoglobulina IV, uma vez que podem desenvolver anticorpos anti-IgA, e, portanto, desenvolverem reação quando receberem produtos com IgA. Recentemente, estudo que avaliou 229 reações alérgicas ou anafiláticas graves relatadas na hemovigilância dos EUA e Canadá, entre 2003 e 2012, mostrou que apenas 3 (1,3%) dos pacientes com deficiência de IgA, apresentavam anti-IgA. Mesmo sendo raras as reações anafiláticas associadas aos anticorpos anti-IgA, há a possibilidade dessas reações ocorrerem após transfusões com produtos derivados do sangue, devendo-se, portanto, tentar identificar a presença desses anticorpos previamente à administração de hemoderivados.<sup>211</sup>

## Considerações finais

Das recomendações advindas do NAP6,<sup>64</sup> é importante destacar a que aponta a presença de um anestesista responsável por anafilaxia perioperatória em cada departamento de anestesia, e a esse profissional devem ser oferecidas horas e condições para a realização do trabalho.

É recomendável um canal de comunicação adequado entre esse profissional e a clínica local de alergologia, com a troca de e-mails e telefone de contato.

Deve-se tentar estabelecer redes locais, regionais, nacionais e internacionais de centros para a investigação de anafilaxia perioperatória, com a proposta de aumentar a capacidade de conduzir grandes estudos, compartilhar experiências e oferecer um atendimento de melhor qualidade a esses pacientes complexos.<sup>28</sup>

Por fim, é desejável que haja, em cada regional da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, um especialista responsável pelo tema anafilaxia perioperatória.

A combinação entre efeitos dos anestésicos, procedimento cirúrgico e diagnósticos diferenciais dificultam a avaliação dos eventos perioperatórios. É imprescindível a interação multidisciplinar para prosseguir na investigação diagnóstica e descoberta do agente causador da reação, orientação do paciente para que sejam evitados o banimento inadequado de agentes úteis, bem como a exposição a agentes nocivos não identificados.

Esse trabalho conjunto traduz-se na segurança dos pacientes em futuros procedimentos.

## Glossário

AEA, Angioedema adquirido; AEH, Angioedema hereditário; AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; BAT, Teste de ativação de basófilos; BNM, Bloqueadores neuromusculares; ECA, Enzima conversora da angiotensina; ID, Testes intradérmicos; IECA; Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; NPH, Neutra Protamina Hagedorn; PAF, Fator ativador de plaquetas; PEG, Polietilenoglicóis; RHP, Reações de hipersensibilidade perioperatória; sIgE, IgE sérica específica; SPT, *prick test*; TPD, Testes de provocação com drogas.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.bjan.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.08.008).

## Referências

1. Moneret-Vautrin DA, Mertes PM. Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:180–9.
2. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121:159–71.
3. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S161–81.
4. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of Drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:614.
5. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:335–48.

6. Finkelman FD, Rothenberg ME, Brandt EB, Morris SC, Strait RT. Molecular mechanisms of anaphylaxis: Lessons from studies with murine models. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:409–57.
7. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth MA. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6:108–11.
8. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1315–24.
9. Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, Munoz-Cano R, Martin M, Gastaminza G. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Report.* 2018;8:11628.
10. Munõz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:1193.
11. Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:452.
12. Rocha JF. Cómo hacer frente a una reacción alérgica en el perioperatorio: del rash a la anafilaxia. *Rev Med Aeronaut.* 2013;36:5288–90.
13. Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2004;55:229–37.
14. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:321–34.
15. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:21.
16. McAleer PT, McNicol L, Rose MA. Perioperative anaphylaxis: progress, prevention and pholcodine policy. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45:147–50.
17. Worm M. Epidemiology of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:12–21.
18. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, Tremper TT, Engoren MC, Kheterpal S. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *J Clin Anesth.* 2016;35:415–23.
19. Escolano F, Valero A, Huguet J, et al. Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:286–93.
20. Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2009;29:429–51.
21. Freeman SG, Love NJ, Misbah SA, Pollard RC. Impact of national guidelines on reporting anaphylaxis during anaesthesia – an outcome audit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57:1287–92.
22. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglé E. Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366–73.
23. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy.* 2014;69:1582–7.
24. Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:729–36.
25. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358:28–35.
26. Turner P, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boy RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1169–78.
27. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth.* 2019;123:e16–28.
28. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019;74:1872–84.
29. Garro LS, Aun MV, Soares IS, et al. Specific questionnaire detects a high incidence of intra-operative hypersensitivity reactions. *Clinics.* 2018;113:1202–12.
30. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature.* 1983;306:262–4.
31. Baldo BA, Fisher MM. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:325–44.
32. Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine case. Cough medicines, IgE-sensitization and anaphylaxis: a devious connection. *World Allergy Organ J.* 2012;5:73–8.
33. Antunes J, Kochuyt AM, Ceuppens JL. Perioperative allergic reactions: experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:348–54.
34. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed patho-mechanism: IgE-mediated, pharmacological adverse reaction or "innate hypersensitivity"? *Int J Mol Sci.* 2017;18:1223.
35. Chiriac AM, Tacquard C, Fadhel BN, et al. Safety of subsequent general anesthesia in patient allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin testing. *Br J Anaesth.* 2018;120:1437–40.
36. Fraser BA, Smart JA. Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:816–9.
37. Scolaro RJ, Crilly HM, Maycock EJ, et al. The Australian and New Zealand anaesthetic allergy group perioperative anaphylaxis investigation guidelines. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45:543–55.
38. Leysen J, Bridts CH, De Clerk LS, Ebo DG. Rocuronium – induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia.* 2011;66:526–7.
39. Clarke RC, Sadleir PH, Platt PR. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia.* 2012;67:266–73.
40. Platt PR, Clarke RC, Jonson GH, Sadleir PH. Efficacy of sugammadex in rocuronium-induced or antibiotic-induced anaphylaxis. A case-control study. *Anaesthesia.* 2015;70:1264–7.
41. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia.* 2014;69:1251–7.
42. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth.* 2019;123:e50–64.
43. Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;S2213–2198:30490–8.
44. Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindeslev-Jensen C, Mortz CG. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis.* 2015;73:21–8.
45. Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitization and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17:194–8.
46. Michavila Gomez AV, Belver Gonzalez MT, Alvarez NC, et al. Perioperative anaphylactic reactions: Review and procedure protocol in paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:203–14.

47. Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing conditions: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123:e65–81.
48. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Société Française d'Allergologie. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:212–22.
49. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Immunol*. 2018;28:216–32.
50. Soares ISC. Sensibilização ao látex em pacientes com mielomeningocele na Urologia do HC-FMUSP: prevalência e fatores associados [tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina; 2016. <http://dx.doi.org/10.11606/T.5.2016.tde-20052016-102431>.
51. Silva Jr JB. Resolução RDC nº 37, de 26 de agosto de 2015. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada. Dispõe sobre a padronização de frases de declaração de conteúdo de látex de borracha natural em rótulos de dispositivos médicos. *Diário Oficial da União*. Edição 164, Seção 1, Página 46.
52. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Tereehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 update guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:442–53.
53. Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40:216–35.
54. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2003;97:1381–95.
55. Blunk JA, Schmeltz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced mast cell activation and vascular response: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anst Analg*. 2004;98:364–70.
56. Ebo DG, Fischer MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy*. 2007;62:471–87.
57. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1014–20.
58. Van Gasse AL, Hagendorens MM, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. IgE to poppy seed and morphine are not useful tools to diagnose opiate allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;3:396–9.
59. Baker MTN, Aguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005;103:860–76.
60. Asseroj LL, Mosbech H, kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy and peanuts. *Br J Anaesth*. 2016;116:77–82.
61. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg*. 2011;113:140–4.
62. Mehta P, Sundaram SS, Furuta GT, Pan Z, Atkins D, Markowitz S. Propofol use in pediatric patients with food allergy and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:546–9.
63. Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiology survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61:290–9.
64. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121:172–88.
65. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of immediate-type to local anesthetic is overestimated-results from 5 years of provocation testing in a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1217–23.
66. Kvisselgaard AD, Melchior BB, Kroigaard M, Garvey LH. lidocaine as a rare and hidden allergen in the perioperative setting: a case report. *Anesth Analg Pract*. 2019;12:430–2.
67. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediate allergy to local anaesthetic: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108:903–11.
68. Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *Presse Med*. 2016;45:753–7.
69. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014;34:525–46.
70. Rose MA, Garcez T, Savic S, Garvey LH. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123:e95–103.
71. Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Anaphylactic reactions in anaesthetized patients - four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:1290–4.
72. Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy - a large single - centre evaluation. *Allergy*. 2014;69:1390–6.
73. Palobart C, Cros J, Orsel I, Nathan N. Choc anaphylactique à la povidone iodée. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28:168–70.
74. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Allergie aux médicaments et aliments iodés: la sequence allergénique n'est pas l'iode. *Presse Med*. 2015;44:1136–45.
75. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:361–8.
76. Garvey LH. Practical aspects of perioperative anaphylaxis. *Trends Anaesth Crit Care*. 2013;3:320–6.
77. Opstrup MS, Mosbech H, Garvey LH. Allergic sensitization to ethylene oxide in patients with suspected allergic reactions during surgery and anesthesia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:69–70.
78. Garvey LH. Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016;22:6814–24.
79. Bache S, Petersen JT, Garvey LH. Anaphylaxis to ethylene oxide - a rare and overlooked phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:1279–82.
80. Listyo A, Hofmaeier KS, Bandschapp O, Erb T, Hasler CC, Bircher AJ. Severe anaphylactic shock due to ethylene oxide in a patient with myelomeningocele: successful exposure prevention and pretreatment with omalizumab. *Anesth Analg Case Rep*. 2014;2:3–6.
81. Hamad A, Iweala OI, Henderson C, et al. Recurrent anaphylaxis during cardiac catheterization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:2148–50.
82. Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by Cidex OPA (Ortho phthaldehyde) high level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:392–7.
83. Atiyeh K, Chitkara A, Achlatis S, Branski RC, Amin MR. Allergic reaction to orthophthaldehyde following flexible laryngoscope. *Laryngoscope*. 2015;125:2349–52.
84. Larrauri BJ, Torre MG, Malbran E, Juri MC, Fernández-Romero DS, Málbran A. Anafilaxias y reacciones alérgicas durante cirurgías y procedimientos médicos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2017;77:382–7.
85. Cooper DE, White AA, Werkema AN, Auge BK. Anaphylaxis following cystoscopy with equipment sterilized with Cidex OPA (orthophthaldehyde): a review of two cases. *J Endourol*. 2008;22:2181–4.
86. Laxenaire MC, Mertes PM. Goupe d'Etudes des Réactions Anaphylacoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two-year survey in France. *Br J Anaesth*. 2001;87:549–58.

87. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13:301–10.
88. Agarwal NS, Spalding C, Nassef M. Life threatening intraoperative anaphylaxis to gelatin in Floseal during pediatric spinal surgery. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:110–1.
89. Shah G, Scadding G, Nguyen-Lu N, et al. Peri-operative cardiac arrest with ST elevation secondary to gelofusin anaphylaxis-Kounis syndrome in the anaesthetic room. *Int J Cardiol.* 2013;164:e22–6.
90. Spencer HT, Hsu JT, McDonald DR, Karlin LL. Intraoperative anaphylaxis to gelatina in topical hemostatic agentes during anterior spinal fusion: a case report. *Spine J.* 2012;12:e1–6.
91. Uyttebroeck A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to sccinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose-alfa (1,3)-galactose (alfa-gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth.* 2014;26:574–6.
92. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat Allergy and allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:107–12.
93. Tacquard C, Boudjedir K, Carlier M, Muller JY, Gornis P, Mertes PM. Hypersensitivity transfusion reactions due to IgA deficiency are rare according to French hemovigilance date. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:884–5.
94. Squire JE. Risks of transfusion. *South Med J.* 2011;104:762–9.
95. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reaction. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol.* 2012;159:143–53.
96. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clément O. Allergie imediata aux produits de contraste iodés et prevention des reactions. *Rev Med Interne.* 2009;30:872–81.
97. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells M, Hepner DL. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anesthesiol.* 2011;24:320–5.
98. Kuhen A, Hilger C, Lehnert-Weber C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:811–22.
99. Lopata AL, O'Hehir RE, Leherer SB. Shellfish allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:850–8.
100. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergy. *Mol Immunol.* 2018;100:28–57.
101. Huang SW. Seafood and Iodine: An Analysis of a Medical Myth. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:468–9.
102. Beatty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiopaque contrast media: are physicians propagating a myth? *J Med.* 2008;121:158, e1-4.
103. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Skin testing for suspected iodinated contrast media hypersensitivity. *J Allergy Immunol Pract.* 2018;6:1246–54.
104. Torres MJ, Gomez F, Doña I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity to iodinated contrast media. *Allergy.* 2012;67:929–35.
105. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol.* 2011;77:495–501.
106. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, et al. Controversies in drug allergy: radiographic contrast media. *J Allergy Clin Pract.* 2019;7:60–4.
107. Bartlett MJ, Bynevelt M. Acute contrast reaction management by radiologists: a local audit. *Australas Radiol.* 2003;47:363–7.
108. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabãnas Moreno R, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:144–55.
109. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol.* 2006;79:386–471.
110. Schiavino D, Murzilli F, Del Ninno M, et al. Demonstration of an IgE-mediated immunological pathogenesis of a severe adverse reaction to gadopentato dimeglumine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2003;13:140–2.
111. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:348–52.
112. Ishiyama T, Kotoda M, Asano N, Ikimoto K, Mitsuji K, Sato H. Blue dye on peripheral and cerebral oxyhemoglobin saturations. *Anaesthesia.* 2015;70:429–33.
113. Batti MACSB, Mendes A, Pinheiro JT, Frode TS. Reação alérgica ao azul patente. *Rev Bras Anest.* 2004;54:180.
114. Xu K, Tzankowa V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography-associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol.* 2016;51:321–5.
115. Lee T, Sanderson D, Doyle P, Buchsbaum G. Anaphylactic Shock After Intravenous Fluorescein Administration for Intraoperative Cystoscopy. *Obstet Gynecol.* 2018;131:727–9.
116. Levy JH, Adkinson NF. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg.* 2008;106:392–403.
117. Dietrich W, Ebell A, Busley R, Boulesteix AL. Aprotinin and anaphylaxis: analysis of 12.403 exposures to aprotinin in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1144–50.
118. Nybo M, Madsen JS. Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;103:192–6.
119. Greenberger PA, Patterson R, Tobin MC, Liotta JL, Roberts M. Lack of cross-reactivity between IgE to salmon and protamine sulfate. *Am J Med Sci.* 1989;298:104–8.
120. Levy JH, Scwieger IM, Zaidan JR, Faraj BA, Weintraub WS. Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:200–4.
121. Valchanov K, Falter F, George S, et al. Three cases of anaphylaxis to protamine: management of anticoagulation reversal. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33:482–6.
122. Levy JH, Bartz RR. Protamine, is something fishy about it? The spectre of anaphylaxis continus. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33:487–8.
123. Marinho S, Kemp H, Cook TM, et al. Cross-sectional study of perioperative drug and allergen exposure in UK practice in 2016: the 6th National Audit Project (NAP6) Allergen Survey. *Br J Anaesth.* 2018;121:146–58.
124. Chiem J, Ivanova I, Parker A, Krengel W3rd, Jimenez N. Anaphylactic reaction to tranexamic acid in an adolescent undergoing posterior spinal fusion. *Paediatr Anaesth.* 2017;27:774–5.
125. Li PH, Trigg C, Rutkowski R, Rutkowski K. Anaphylaxis to tranexamic acid - a rare reaction to a common drug. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:839–41.
126. Lee HK, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS. Anaphylactic shock caused by the epidurally-administered hyaluronidase. *Korean J Pain.* 2011;24:221–5.
127. Raichura ND, Alam MS, Jaichandran VV, Mistry S, Mukherjee B. Hyaluronidase allergy mimicking orbital cellulitis. *Orbit.* 2018;37:149–53.
128. Alcubierre R, Sanchez-Dalmau BF, Mousavi K. Compressive optic neuropathy secondary to an allergic reaction to hyaluronidase. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2019, doi 10.16/j.ofal.2019.03.017.
129. Halliday L, Sia PI, Durkin S, Selva D. Atypical case of hyaluronidase allergy with orbital compartment syndrome and visual loss. *Clin Exp Ophthalmology.* 2018;46:563–4.
130. Tan P, Malhotra R. Hyaluronic acid fillers and hyaluronidase use in regional eye blocks. *Anaesthesia.* 2016;71:988–9.



131. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:907–22.
132. Cerdá VJ, Pacheco RR, Witek JD, de la Calle FMM, Fernández MLS. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols in unrelated products: when standardization in the nomenclature of the components of drugs, cosmetics and food become necessary. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:9.
133. Farber MK, Angelo TE, Castells M, Tsen LC. Anesthetic management of patient with an allergy to propylene glycol and parabens. *Anesth Analg*. 2010;110:839–42.
134. Witschi L, Reist L, Stammschulte T, Erlenwein J, Becke K, Stamer U. Perioperative Anwendung von Metamizol und anderen Nichtopioidanalgetika bei Kindern Perioperative use of metamizole and other nonopioid analgesics in children. *Anesthesist*. 2019;68:152–60.
135. Valarda DB, Motta AA. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2009;32:27–34.
136. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:507–24.
137. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:86–95.
138. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int*. 2018;27:114–21.
139. Aun MV, Blanca M, Garro LS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:414–20.
140. Ensina LF, Bastos PGA, de Lacerda AE, de Araujo CA, Camelo-Nunes I, Solé D. Comments bei Balp et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:669–70.
141. Lobera TI, Audicana MT, Pozo MD, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:350–6.
142. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: Impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:125–32.
143. Kemp HI, Cook TM, Thomas M, Harper NJN. UK anaesthetists' perspectives and experiences of severe perioperative anaphylaxis: NAP6 baseline survey. *Br J Anaesth*. 2017;119:132–9.
144. Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France seventh epidemiologic survey. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23:1133–43.
145. Fielier M, Eich C, Becke K, et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 childr a prospective multicentre observational post authorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:839–43.
146. De Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez C, et al. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth*. 2017;27:1193–201.
147. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:469–80.
148. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1496–504.
149. Robert J, Péan Y, Varon E, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1020–6.
150. Garvey LH, Hunter JM. Changing culprits in perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2018;121:114–7.
151. Harper N, Cook T. Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions: from the Report and findings of the 6th National Audit Project, Royal College of Anaesthetists. 2018:183–91.
152. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, et al. The 3 Cs of antibiotic allergy—classification, cross-reactivity, and col\*\*laboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1532–42.
153. Romano A, Warrington R. Antibiotic allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:489–506.
154. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang XF, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:101–5, e1.
155. Kuhlen JL, Camargo CA, Balekian DS, et al. Antibiotics are the most commonly identified cause of perioperative hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:697–704.
156. Savic LC, Garcez T, Hopkins PM, Harper NJN, Savic S. Teicoplanin allergy - An emerging problem in the anaesthetic allergy clinic. *Br J Anaesth*. 2015;115:595–600.
157. Penicillin Allergy in Antibiotic Resistance Workgroup. Penicillin allergy testing should be performed routinely in patients with self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:333–4.
158. Lucas M, Arnold A, Sommerfield A, et al. Antibiotic allergy labels in children are associated with adverse clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:975–82.
159. Macy E, Contreras R. Healthcare utilization and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:790–6.
160. Vorobeichik L, Weber EA, Tarshis J. Misconceptions surrounding penicillin allergy: implications for Anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2018;127:642–9.
161. Har D, Solensky R. Penicillin and beta-lactam hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:643–66.
162. Savic LC, Khan DA, Kopac P, et al. Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2019 1;123:e82–94.
163. Moussa Y, Shuster J, Matte G, Sullivan A, Goldstein RH, Cunningham D, et al. De-labeling of  $\beta$ -lactam allergy reduces intraoperative time and optimizes choice in antibiotic prophylaxis. *Surgery*. 2018 May 8;piiS0039–6060:30127–32.
164. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Pharmacol*. 2011;71:647–58.
165. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: an observational study. *Allergy*. 2019;74:1157–65.
166. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: a perioperative perspective. *Allergy*. 2017;72:20314.
167. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinowsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anaesthesia. *Anesthesiology*. 2014;121:272–9.
168. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:15–31.
169. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, et al. Cefazolin hypersensitivity: toward optimized diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1232–6.
170. Opstrup MS, Poulsen LK, Malling HJ, Jensen BM, Garvey LH. Dynamics of specific IgE in chlorhexidine allergic patients with and without accidental re-exposure. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1090–8.
171. Soetens F, Rose M, Fisher M. Timing of skin testing after a suspected anaphylactic reaction during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:1042–6.

172. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:56–65.
173. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity anno 2017: potentials and limitations. *Drugs R D*. 2017;17:265–78.
174. Takazawa T, Sabato V, Ebo DG. In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives. *Br J Anaesth*. 2019;123:e117–25.
175. Ebo DG, Faber M, Elst J, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1176–84.
176. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, et al. In vivo tests in hypersensitivity drug reactions - Part I: skin tests. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2018;2:390–8.
177. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, et al. In vivo tests in hypersensitivity drug reactions - Part II: provocation tests. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2019;3:7–12.
178. Sá AB, Garro LS, Fernandes FR, et al. Recomendações para o diagnóstico de alergia ao látex. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012;35:183–9.
179. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702–12.
180. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854–63.
181. Kroigaard M, Garvey LH, Menné T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth*. 2005;95:486–571.
182. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017;37:629–41.
183. Garvey LH, Ebo DG, Krøigaard M, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br J Anaesth*. 2019 I;123:e126–34.
184. Melchior BLB, Krøigaard M, Garvey LH. Intravenous provocation with Neuromuscular Blocking Agents in the investigation of perioperative anaphylaxis – preliminary findings from the Danish Anaesthesia Allergy Centre (DAAC). *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35 suppl 56:318.
185. van Cuilenborg VR, Hermanides J, Bos EME, Hollmann MW, Kooij FO, Terreehorst I. Awake intravenous provocation with small doses of neuromuscular blocking agent in patients with suspected allergy: experiences from the Dutch Perioperative Allergy Centre. *Br J Anaesth*. 2019 I;123:e153–5.
186. Laxenaire MC. Management of the allergic patient. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21:93–6.
187. Fischer MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anesthetic drugs. *Drug Saf*. 2004;27:393–410.
188. Simmons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Org J*. 2015;8:32.
189. Guyer AC, Saff RR, Conroy M, et al. Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:94–100.
190. Miller J, Clough SB, Pollard RC, Misbah SA. Outcome of repeat anaesthesia after investigation for perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2018;120:1195–201.
191. Miller J, Misbah SA. Mast Cells Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 2015;373:1884.
192. Szema A, Paz G, Merriam L, Stellaccio F, Jen J. Modern preoperative and intraoperative management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:338–42.
193. Levy J, Freiburger D, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth Analg*. 2010;110:1271–80.
194. Aygoren-Pursun E, Martinez-Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history. *Allergy*. 2013;68:1034–9.
195. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67:147–57.
196. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. *Allergy*. 2012;67:1586–93.
197. Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med*. 1996;41:541–4.
198. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ESG, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *CLITHE*. 2008;30:2314–23.
199. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, et al. Acquired angioneurotic edema. Clinical and biological characteristics in 9 patients. *Presse Med*. 2000;29:640–4.
200. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:274–81.
201. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2017;1:23–48.
202. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25:603–25.
203. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63:226–32.
204. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:755–63.
205. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR. Anesthesia in children with mastocytosis – a case based review. *Pediatr Anesth*. 2009;19:97–107.
206. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014;120:753–9.
207. Escribano L, de Gonzalez Olano D, de La Hoz Caballer B, Esteban Lopez I, Sanchez Fernandez I. Mastocytosis: guias para su diagnóstico y tratamiento. In: Pelaez Hernandez A, Davila-Gonzalez IJ, editors. *Tratado de Alergología*. 1 ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 1241–62.
208. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:304–9.
209. Ciach K, Niedoszytko M, Abacjew-Chmylko A, et al. Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at the polish center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PLoS One*. 2016;11:e0146924.
210. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg*. 2008;107:422–7.
211. Sandler SG, Eder AF, Goldman M, Winters JL. The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based. *Transfusion*. 2015;55:199–204.



SYSTEMATIC REVIEW

**Patent blue V dye anaphylaxis: a case report and literature review**



**Diogo Costa \*, Mauro Mendonça, Michael Lopes, Ana Luísa Fernandes, Sara Nunes, Sofia Müller**

*Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal, Portugal*

Received 24 January 2019; accepted 31 May 2020  
Available online 16 October 2020

**KEYWORDS**

Anaphylaxis;  
Case reports;  
Coloring agents;  
Drug eruptions;  
Review;  
Sulfan Blue

**Abstract**

*Background:* Anaphylaxis is a constant perioperative concern due to the exposure to several agents capable of inducing hypersensitivity reactions. Patent blue V (PBV), also known as Sulfan Blue, a synthetic dye used in sentinel node research in breast surgery, is responsible for 0.6% of reported anaphylactic conditions. We present a case of a 49-year-old female patient who underwent left breast tumorectomy with sentinel lymph node staging using PBV and experienced an anaphylactic reaction.

*Methods:* We conducted a literature search through PubMed for case reports, case series, review and systematic reviews since 2005 with the keywords “anaphylaxis” and “patent blue”. We then included articles found in these publications’ reference sections.

*Results:* We found 12 relevant publications regarding this topic. The main findings are summarized, with information regarding the clinical presentation, management, and investigation protocol. Hypotension is the most common clinical manifestation. The presentation is usually delayed when compared with anaphylaxis from other agents and cutaneous manifestations are occasionally absent. Patients may have had previous exposure to the dye, used also as a food, clothes and drug colorant.

*Conclusion:* The diagnosis of anaphylaxis in patients under sedation or general anesthesia may be difficult due to particularities of the perioperative context. According to the published literature, the presentation of the reaction is similar in most cases and a heightened clinical sense is key to address the situation appropriately. Finding the agent responsible for the allergic reaction is of paramount importance to prevent future episodes.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Corresponding author.

E-mail: [abdiogocosta@gmail.com](mailto:abdiogocosta@gmail.com) (D. Costa).

**PALAVRAS-CHAVE**

Anafilaxia;  
Relato de caso;  
Corantes;  
Erupções  
medicamentosas;  
Revisão;  
Azul Patente V

**Anafilaxia por corante azul patente V: relato de caso e revisão da literatura****Resumo**

**Introdução:** A anafilaxia pode ocorrer durante o período perioperatório devido à exposição a diversos agentes capazes de induzir reações de hipersensibilidade. O corante Sintético Azul Patente V (APV), também conhecido como Sulfan Blue, é usado na pesquisa de linfonodo sentinela em cirurgia de mama, e é responsável por 0,6% dos eventos anafiláticos relatados. Descrevemos o caso de uma paciente de 49 anos de idade, submetida à tumorectomia de mama esquerda com estadiamento de linfonodo sentinela, em que se empregou o APV e que apresentou reação anafilática.

**Método:** Por meio do PubMed, pesquisamos publicações que documentavam relatos de casos, séries de casos, revisões e revisões sistemáticas desde 2005 usando as palavras-chave "anaphylaxis" e "patent blue". Em seguida, incluímos artigos encontrados na lista de referências dessas publicações.

**Resultados:** Encontramos 12 publicações relevantes sobre o tópico. Os principais achados estão resumidos, com informações do quadro clínico, tratamento e protocolo de investigação. A hipotensão foi a manifestação clínica mais frequente. De forma geral, o quadro clínico tem início tardio quando comparado à anafilaxia por outros agentes e, ocasionalmente, as manifestações cutâneas estão ausentes. Os pacientes podem ter tido exposição prévia ao APV, que também é usado como corante de alimentos, roupas e medicamentos.

**Conclusão:** O diagnóstico de anafilaxia em pacientes sob sedação ou anestesia geral pode ser difícil devido às peculiaridades do contexto perioperatório. Segundo a literatura publicada, a apresentação da reação é semelhante na maioria dos casos e um discernimento clínico aguçado é fundamental para enfrentar o evento adequadamente. Encontrar o agente responsável pela reação alérgica é essencial para a prevenção de futuros episódios.

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

**Introduction**

Perioperative anaphylaxis is a potentially fatal hypersensitivity reaction. It has an estimated incidence of 1 in 10,000 anesthetic procedures<sup>1</sup> and a mortality rate of less than 0.001%.<sup>2</sup> The main agents responsible for anaphylaxis during the perioperative period are antibiotics, latex and neuromuscular blocking drugs. Antiseptics and dyes, such as Patent blue V, also account for an important number of reactions.<sup>3</sup>

Patent blue V is a synthetic dye used for medical purposes, such as lymphatic mapping in the context of sentinel lymph node biopsy in breast cancer and melanoma, and coloring purposes in the textile, cosmetic and food industry (food additive no. E131). Other dyes of the same family are also used for breast cancer staging, such as isosulfan blue and methylene blue.

With the following case report, we intend to review the diagnosis and management of anaphylaxis to PBV in a patient under general anesthesia, the investigation and future implications. This case report was prepared following CARE Guidelines<sup>4</sup> and was approved by the hospital's Ethics Committee for Health and Scientific Committee for Investigation.

**Case report**

A female patient, 49-years-old, with a weight of 80 kilograms and a height of 1.60 meters, classified as ASA

(American Society of Anesthesiologists) physical status II (obesity and dyslipidemia). No known drug or food allergies, nor previous surgeries.

The patient underwent left breast tumorectomy with sentinel lymph node staging under balanced general anesthesia and pectoralis nerve II block. A second-generation laryngeal mask was used. She was premedicated with 2 mg of midazolam, followed by the administration of antibiotic prophylaxis with 2 g of cefazolin, this being considered the minute zero. After ten minutes, for anesthetic induction, 0.1 mg of fentanyl, 150 mg of propofol and 4 mg of dexamethasone were administered. The nerve block was performed with 20 mL ropivacaine 0.2% after 15 minutes. The surgery started 30 minutes after the antibiotic's administration. After 45 minutes, the administration of patent blue dye took place. At minute 55, a sudden onset of hypotension and bradycardia occurred, followed by bronchospasm. The treatment started with 5 mg ephedrine, fluid challenge with 500 mL of Ringer's lactate (6.25 mL kg<sup>-1</sup>), 400 mcg of inhaled salbutamol, administered with a metered dosed inhaler through an adapter between the laryngeal mask and ventilator tubing, and 200 mg of hydrocortisone, the maximum recommended dose for adults. After a new reassessment of pulmonary auscultation, a blue confluent maculopapular rash was found in the thoracic region (Fig. 1).

An anaphylactic reaction was suspected as the etiology of these manifestations and 0.5 mg of intramuscular adrenaline and 2 mg of clemastine, a histamine H1 antagonist, were administered with hemodynamic and respiratory



**Figure 1** Blue maculopapular rash in the shoulder and right breast.

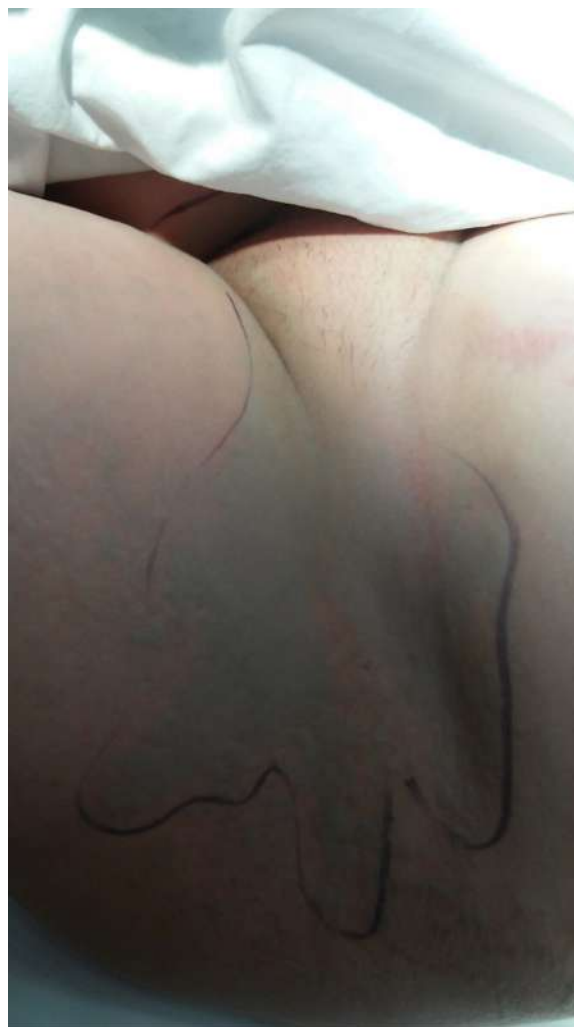
improvement. Other possible causes such as hemorrhagic complication, local anesthetic system toxicity or pulmonary embolism were considered, but excluded when the rash became evident.

Due to the clinical and hemodynamic stability, it was decided to finish the surgery and awake the patient. After the removal of surgical fields, the extension of the blue exanthema on the entire body surface became evident (Fig. 2). After urethral catheterization, greenish-colored urine output was observed (Fig. 3).

The patient was admitted to an intermediate care unit for clinical surveillance. With the improve of cutaneous manifestations, the patient was discharged from the intermediate care unit into the ward after 24 hours, and sent home after 2 days, without further complications. The patient was afterwards consulted in the immunoallergology department, where Skin Prick Test (SPT), Intradermal Test (IDT), and Drug Provocation Tests (DPT) were performed. The DPT were negative for dexamethasone, ropivacaine, and midazolam. The SPT and IDT were negative for propofol, fentanyl, cefazolin, and latex. PBV 2.5% was used for SPT and 0.00025% for IDT and both tested positive. SPT for methylene blue, another dye of the same family as PBV, also tested positive.

## Discussion

This case illustrates a common situation that anesthesiologists are often faced with sudden onset of cardiovascular and/or respiratory distress that requires prompt supportive care while the diagnosis is investigated. A complete physical examination is not always possible in the intraoperative setting, but it is an important tool that should not be overlooked.



**Figure 2** Blue maculopapular rash in the inguinal region, outlined with a marker.

**Table 1** Severity grading of anaphylactic reactions according to Ring and Messmer.

Grade	Symptoms
I	Skin symptoms and/or mild fever reaction Measurable, but not life-threatening
II	Cardiovascular reaction (tachycardia, hypotension) Gastrointestinal disturbance (nausea) Respiratory disturbance
III	Shock, life-threatening spasm of smooth muscles (bronchi, uterus)
IV	Cardiac and/or respiratory arrest

Several case reports, case series, and retrospective studies of allergic reactions to PBV have been published over the last years.<sup>5-10</sup> The 6th National Audit Project (NAP6) study<sup>3</sup> analyzed the prevalence of grade 3-4 reactions (Ring and Messmer scale)<sup>11</sup> (Table 1) in the perioperative setting in the United Kingdom. After reviewing 266 reports, PBV was responsible for 9 cases. Based on their estimates, the inci-



**Figure 3** Greenish colored urine after urinary catheterization.

dence of grade 3–4 anaphylaxis to PBV was 14.6 per 100,000 administrations, higher than that of succinylcholine.

Johansson et al.<sup>5</sup> and Barthemes et al.<sup>6</sup> reported the clinical aspects of these reactions by analyzing the national registry for anaphylaxis and data from other ongoing studies, respectively. The former studied a pool of 7917 patients who were administered PBV and a total of 42 (0.5%) developed grade I–III allergic reactions. The latter identified 9 with anaphylaxis to PBV from the Norwegian national registry for anaphylactic reactions during anesthesia.

From these and other case reports, we managed to find common clinical manifestations of the reactions. The first symptoms usually start 5 to 25 minutes after the injection of the dye, depending on the time required for it to reach the central circulation.<sup>3,5,7</sup> Some cases report more than 60 minutes. The most severe reactions tend to happen sooner after dye injection.<sup>5</sup>

In the anesthetized patient, a fall in arterial pressure and an increase in the heart rate usually mark the onset of the reaction.<sup>5,7,10</sup> Cutaneous symptoms such as erythema and/or urticaria are characteristic but not always present.<sup>3,5</sup> The blue-colored urticaria is more common in late reactions and is more vivid near the area of injection.<sup>5</sup> The appearance of colored skin manifestations in other parts of the body might be explained by previous exposure to the allergen in clothes and cosmetics, for example.<sup>5,7,8,10</sup>

Blue or green serum, urine and skin coloration usually lasts for 24 hours, but in some cases, it may persist.<sup>7</sup> Prolonged skin staining after PBV use may last from one week up to 25 months, even if not associated with anaphylaxis.<sup>12</sup>

In the awake patient, when PBV is used preoperatively to dye nodules,<sup>9</sup> pruritus, dyspnea, and gastrointestinal symptoms are the most common.

The response to fluid challenge, Trendelenburg position, and ephedrine is usually poor and most patients require adrenaline to reverse the shock.<sup>5</sup> Cardiopulmonary arrest usually occurs as pulseless electric activity.<sup>3</sup> No deaths have been reported in the literature as a result of PBV anaphylaxis.

Biphasic reactions have been described and are attributed to the slow release of the dye from the subcutaneous tissue where it was injected into the central circulation.<sup>8</sup>

The allergic reaction to PBV is considered to be IgE-mediated.<sup>5,8,10,13</sup> Serum tryptase is usually increased in all patients, except in some cases with minor symptoms,<sup>5</sup> indicating the degranulation from mast cells after exposure to the allergenic-IgE complex. The anaphylactic reaction usually occurs after previous exposure to the allergen, explained by the presence of this molecule in food, clothes and drugs.<sup>5,7,8,10</sup> Even though methylene blue is structurally different from PBV, cross reactivity has been described<sup>10</sup> and was present in this patient.

In the perioperative context, such as in the induction of general anesthesia, where several drugs are administered in a short period of time, identifying the culprit of the anaphylactic reaction requires several tests. The main diagnostic tools for the investigation are skin prick and intradermal test.

Haque et al.<sup>14</sup> proposed an investigation protocol pending prospective validation that started with SPT to PBV 1:10 ( $2.5 \text{ mg mL}^{-1}$ ), followed by SPT to PBV 1:1 ( $25 \text{ mg mL}^{-1}$ ), if the first was negative, and IDT to PBV 1:100 if both were negative. Any positive result confirmed the diagnosis of PBV allergy. In this case report and in Viegas et al.<sup>10</sup> IDT testing was made with PBV 1:10,000.

Some authors suggest avoiding PBV in patients with a history of allergy to foods containing E131 and that premedication with corticosteroids may decrease the severity of the anaphylactic reaction.<sup>6</sup>

## Conclusions

The recognition and interpretation of the signs and symptoms of anaphylaxis, with the peculiarities inherent to the anesthetized patient are of vital importance. Early administration of adrenaline, maintenance of airway patency and oxygenation, and volume resuscitation are the main pillars of treatment. The different agents to which patients are exposed in a short period of time makes it difficult to identify the trigger, but some clinical features may suggest a particular one. The referral to an allergology consultation is essential for the investigation and to prevent future episodes.

## Conflicts of interest

The authors declare no have conflicts of interest.

## References

1. Mertes PM, Alla F, Trechot P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:366–73.
2. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026–45.
3. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121:159–71.
4. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:46–51.
5. Hunting AS, Nopp A, Johansson SGO, et al. Anaphylaxis to patent blue V. I. Clinical aspects. *Allergy*. 2010;65:117–23.
6. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, et al. Adverse reactions to patent blue V dye – the NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:399–403.
7. Maranhao MVM, Da Nobrega DKA, Anunciaçao CEC, et al. Allergic reaction to patent blue dye in breast surgery – case report. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016;66:433–6.
8. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, et al. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:497–500.
9. Wu TT, Chang YC, Lee JM, et al. Anaphylactic reaction to patent blue V used in preoperative computed tomography-guided dye localization of small lung nodules. *J Formos Med Assoc*. 2016;115:288–9.
10. Viegas LP, Lopes A, Campos-Melo A, et al. Patent Blue anaphylaxis: case report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:112–3.
11. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;309:466–9.
12. Govaert GAM, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:373–5.
13. Johansson SGO, Nopp A, Oman H, et al. Anaphylaxis to Patent Blue V. II. A unique IgE-mediated reaction. *Allergy*. 2010;65:124–9.
14. Haque RA, Wagner A, Whisken JA, et al. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy*. 2010;65:396–400.



REVISÕES SISTEMÁTICAS

**Anafilaxia por corante azul patente V: relato de caso e revisão da literatura**



**Diogo Costa <sup>ID</sup>\*, Mauro Mendonça, Michael Lopes, Ana Luísa Fernandes, Sara Nunes e Sofia Müller**

Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal, Portugal

Recebido em 24 de janeiro de 2019; aceito em 31 de maio de 2020  
Disponível na Internet em 2 de novembro de 2020

**PALAVRAS-CHAVE**

Anafilaxia;  
Relato de caso;  
Corantes;  
Erupções  
medicamentosas;  
Revisão;  
Azul Patente V

**Resumo**

**Introdução:** A anafilaxia pode ocorrer durante o período perioperatório devido à exposição a diversos agentes capazes de induzir reações de hipersensibilidade. O corante sintético Azul Patente V (APV), também conhecido como Sulfan Blue, é usado na pesquisa de linfonodo sentinela em cirurgia de mama, e é responsável por 0,6% dos eventos anafiláticos relatados. Descrevemos o caso de uma paciente de 49 anos de idade submetida à tumorectomia de mama esquerda com estadiamento de linfonodo sentinela, em que se empregou o APV e que apresentou reação anafilática.

**Método:** Por meio do PubMed, pesquisamos publicações que documentavam relatos de casos, séries de casos, revisões e revisões sistemáticas desde 2005, usando as palavras-chave “anaphylaxis” e “patent blue”. Em seguida, incluímos artigos encontrados na lista de referências dessas publicações.

**Resultados:** Encontramos 12 publicações relevantes sobre o tópico. Os principais achados estão resumidos, com informações do quadro clínico, tratamento e protocolo de investigação. A hipotensão foi a manifestação clínica mais frequente. De forma geral, o quadro clínico tem início tardio quando comparado à anafilaxia por outros agentes e, ocasionalmente, as manifestações cutâneas estão ausentes. Os pacientes podem ter tido exposição prévia ao APV, que também é usado como corante de alimentos, roupas e medicamentos.

**Conclusão:** O diagnóstico de anafilaxia em pacientes sob sedação ou anestesia geral pode ser difícil devido às peculiaridades do contexto perioperatório. Segundo a literatura publicada, a apresentação da reação é semelhante na maioria dos casos e um discernimento clínico aguçado é fundamental para enfrentar o evento adequadamente. Encontrar o agente responsável pela reação alérgica é essencial para a prevenção de futuros episódios.

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

\* Autor para correspondência.

E-mail: [abdiogocosta@gmail.com](mailto:abdiogocosta@gmail.com) (D. Costa).



**KEYWORDS**

Anaphylaxis;  
Case reports;  
Coloring agents;  
Drug eruptions;  
Review;  
Sulfan blue

**Patent blue V dye anaphylaxis: a case report and literature review****Abstract**

**Background:** Anaphylaxis is a constant perioperative concern due to the exposure to several agents capable of inducing hypersensitivity reactions. Patent blue V (PBV), also known as Sulfan Blue, a synthetic dye used in sentinel node research in breast surgery, is responsible for 0.6% of reported anaphylactic conditions. We present a case of a 49-year-old female patient who underwent left breast tumorectomy with sentinel lymph node staging using PBV and experienced an anaphylactic reaction.

**Methods:** We conducted a literature search through PubMed for case reports, case series, reviews, and systematic reviews since 2005 with the keywords "anaphylaxis" and "patent blue". We then included articles found in these publications' reference sections.

**Results:** We found 12 relevant publications regarding this topic. The main findings are summarized, with information regarding the clinical presentation, management, and investigation protocol. Hypotension is the most common clinical manifestation. The presentation is usually delayed when compared with anaphylaxis from other agents, and cutaneous manifestations are occasionally absent. Patients may have had previous exposure to the dye, used also as a food, clothes and drug colorant.

**Conclusion:** The diagnosis of anaphylaxis in patients under sedation or general anesthesia may be difficult due to particularities of the perioperative context. According to the published literature, the presentation of the reaction is similar in most cases and a heightened clinical sense is key to address the situation appropriately. Finding the agent responsible for the allergic reaction is of paramount importance to prevent future episodes.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A anafilaxia perioperatória é uma reação de hipersensibilidade potencialmente fatal. Apresenta incidência estimada de 1 em 10.000 procedimentos anestésicos<sup>1</sup> e taxa de mortalidade inferior a 0,001%.<sup>2</sup> Os principais agentes responsáveis pela anafilaxia no período perioperatório são antibióticos, látex e bloqueadores neuromusculares. Antissépticos e corantes, como Azul Patente V (APV), também são responsáveis por um número importante de reações.<sup>3</sup>

O APV é um corante sintético empregado para fins médicos, como no mapeamento linfático para biópsia de linfonodo sentinela no câncer de mama e no melanoma. O APV também é usado como corante nas indústrias têxtil, cosmética e alimentícia (aditivo alimentar número E131). Outros corantes da mesma família também são empregados no estadiamento do câncer de mama, como o azul de isosulfan e o azul de metileno.

Neste relato de caso, pretendemos revisar o diagnóstico e tratamento da anafilaxia por APV durante anestesia geral, a investigação e as implicações futuras. Este relato de caso foi preparado de acordo com as Diretrizes da CARE<sup>4</sup> e aprovado pelo Comitê de Ética em Saúde e Comitê Científico de Investigação do hospital.

**Relato de caso**

Paciente do sexo feminino, 49 anos, peso de 80 quilos e altura de 1,60 metros, estado físico ASA II da *American Society of Anesthesiologists* (obesidade e dislipidemia). Sem

alergias conhecidas a medicamentos ou alimentos nem cirurgias anteriores.

A paciente foi submetida à tumorectomia de mama esquerda com estadiamento do linfonodo sentinela sob anestesia geral balanceada e bloqueio do nervo peitoral II. Foi utilizada máscara laríngea de segunda geração. A paciente foi pré-medicada com dose de 2 mg de midazolam, seguida de 2 g de cefazolina para profilaxia antibiótica, sendo esta medida considerada o minuto zero. Após dez minutos, para a indução anestésica foram administrados 0,1 mg de fentanil, 150 mg de propofol e 4 mg de dexametasona. Após 15 minutos foi realizado o bloqueio do nervo com 20 mL de ropivacaína a 0,2%. A cirurgia começou 30 minutos após a administração do antibiótico. Após 45 minutos, ocorreu a administração do corante azul patente. No minuto 55, observou-se início súbito de hipotensão e bradicardia, seguido de broncoespasmo. O tratamento foi iniciado com 5 mg de efedrina, prova de volume com 500 mL de Ringer lactato (6,25 mL.kg<sup>-1</sup>), administração inalatória de 400 mcg de salbutamol, empregando inalador pressurizado dosimetrado usando um adaptador entre a máscara laríngea e o circuito inalatório do ventilador, além de 200 mg de hidrocortisona, a dose máxima recomendada para adultos. Após reavaliação da ausculta pulmonar, observamos reação cutânea maculopapular confluyente e azulada na região torácica (fig. 1).

Suspeitamos de reação anafilática como causa das manifestações e administramos 0,5 mg de adrenalina intramuscular e 2 mg de clemastina, um antagonista H1 da histamina, observando-se melhora hemodinâmica e respiratória. Outras possíveis causas, como complicação



**Figura 1** Rash maculopapular azul em ombro e mama direita.

hemorrágica, toxicidade do sistema anestésico local ou embolia pulmonar foram consideradas, mas excluídas quando a reação cutânea se tornou evidente.

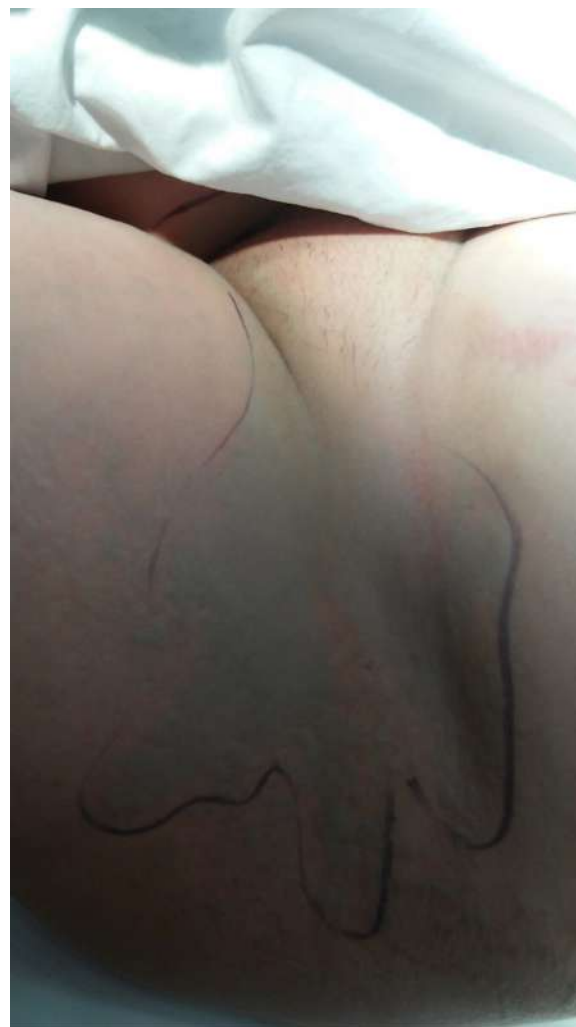
Devido à estabilidade clínica e hemodinâmica, optou-se pela conclusão da cirurgia e acordar a paciente da anestesia. Após a retirada dos campos cirúrgicos, ficou evidente a extensão do exantema azul em toda a superfície corporal (fig. 2). Após cateterismo uretral, observou-se urina de coloração esverdeada (fig. 3).

A paciente foi internada na unidade semi-intensiva para vigilância clínica. Após 24 horas, com a resolução das manifestações cutâneas, a paciente recebeu alta da unidade semi-intensiva para a enfermaria, e após 2 dias, foi encaminhada para casa, sem maiores complicações. A seguir, a paciente fez consulta no setor de alergia e imunologia, onde foram realizados o Teste cCutâneo por Puntura (TCP), Teste Intradérmico (TID) e Teste de Provocação a Drogas (TPD). O TPD foi negativo para dexametasona, ropivacaína e midazolam. O TCP e o TID foram negativos para propofol, fentanil, cefazolina e látex. APV a 2,5% foi usado para TCP e 0,00025% para TID e ambos foram positivos. O TCP para azul de metileno, outro corante da mesma família do APV, também apresentou resultado positivo.

## Discussão

Este caso ilustra um cenário frequentemente enfrentado pelos anestesiológicos: instabilidade cardiocirculatória e/ou respiratória de início súbito que requer cuidados imediatos de suporte, ao mesmo tempo em que o diagnóstico é pesquisado. O exame físico completo no intraoperatório nem sempre é possível, mas é uma ferramenta importante que deve ser lembrada.

Vários relatos de caso, séries de casos e estudos retrospectivos de reações alérgicas ao APV foram publicados nos últimos anos.<sup>5-10</sup> No Reino Unido, o 6º Projeto de



**Figura 2** Rash maculopapular azul em região inguinal, com borda demarcada.

**Tabela 1** Classificação de gravidade de reações anafiláticas de acordo com Ring e Messmer

Grau	Sintomas
I	Sintomas cutâneos e/ou discreta reação febril
II	Detectável, mas sem risco de vida Alteração cardiovascular (taquicardia, hipotensão) Distúrbio gastrointestinal (náuseas) Distúrbio respiratório
III	Choque, espasmo de músculos lisos (brônquios, útero) com risco de vida
IV	Parada cardíaca e/ou respiratória

Auditoria Nacional (NAP6)<sup>3</sup> avaliou a prevalência das reações de grau 3-4 (Escala de Ring e Messmer)<sup>11</sup> (tabela 1) no período perioperatório. Após revisão de 266 notificações, APV foi responsável por 9 casos. Com base nas estimativas daquele estudo, a incidência de anafilaxia de grau 3-4 ao APV foi de 14,6 por 100.000 administrações, maior do que a succinilcolina.



**Figura 3** Urina com coloração esverdeada após sondagem urinária.

Johansson et al.<sup>5</sup> e Barthemmes et al.<sup>6</sup> descreveram os aspectos clínicos dessas reações analisando o registro nacional de anafilaxia e dados de outros estudos em andamento, respectivamente. O primeiro autor estudou um grupo de 7.917 pacientes que receberam APV e um total de 42 (0,5%) desenvolveram reações alérgicas de grau I-III. O segundo identificou 9 com anafilaxia para APV do registro nacional norueguês para reações anafiláticas durante a anestesia.

A partir desses e de outros relatos de casos, identificamos manifestações clínicas comuns das reações. Os primeiros sintomas habitualmente iniciam-se 5 a 25 minutos após a injeção do corante, dependendo do tempo necessário para que atinja a circulação central.<sup>3,5,7</sup> Alguns casos relatam mais de 60 minutos. As reações mais graves tendem a ocorrer mais precocemente após a injeção do corante.<sup>5</sup>

No paciente anestesiado, a hipotensão arterial e a taquicardia frequentemente anunciam o início da reação.<sup>5,7,10</sup> Sintomas cutâneos como eritema e/ou urticária são característicos, mas nem sempre presentes.<sup>3,5</sup> A urticária de cor azul é mais comum nas reações tardias e é mais vívida perto da área da injeção.<sup>5</sup> O aparecimento de manifestações cutâneas coloridas em outras partes do corpo pode ser explicado pela exposição prévia ao alérgeno em roupas e cosméticos, por exemplo.<sup>5,7,8,10</sup>

A coloração azul ou verde do plasma, urina e da pele costumam durar 24 horas, mas em alguns casos, pode persistir.<sup>7</sup> A coloração cutânea após o uso de APV pode persistir de uma semana a 25 meses, mesmo se não associada a anafilaxia.<sup>12</sup>

Prurido, dispnéia e sintomas gastrointestinais são mais comuns no paciente acordado, quando o APV é usado no pré-operatório para mapear nódulos.<sup>9</sup>

A resposta à prova de volume, à posição de Trendelenburg e à efedrina geralmente é ruim, e a maioria dos pacientes precisa de adrenalina para reverter o choque.<sup>5</sup> A parada cardiorrespiratória geralmente ocorre na forma de atividade elétrica sem pulso.<sup>3</sup> Nenhum óbito foi descrito na literatura como resultado da anafilaxia por APV.

Reações bifásicas têm sido descritas e são atribuídas à lenta liberação do corante do tecido subcutâneo, que foi a via de administração para a circulação central.<sup>8</sup>

Considera-se que a reação alérgica ao APV seja mediada por IgE.<sup>5,8,10,13</sup> A triptase sérica geralmente está aumentada em todos os pacientes, exceto em alguns casos com sintomas discretos,<sup>5</sup> indicando a degranulação dos mastócitos após a exposição ao complexo alergênico-IgE. A reação anafilática geralmente ocorre após exposição prévia ao alérgeno, justificada pela presença dessa molécula em alimentos, roupas e medicamentos.<sup>5,7,8,10</sup> Embora o azul de metileno seja estruturalmente diferente do APV, a reatividade cruzada foi descrita<sup>10</sup> e estava presente nesta paciente.

No contexto perioperatório, como na indução da anestesia geral, em que vários medicamentos são administrados em curto espaço de tempo, a identificação do agente etiológico da reação anafilática requer diversos exames. Os principais instrumentos diagnósticos para a investigação são o teste cutâneo por punção e o teste intradérmico.

Haque et al.<sup>14</sup> propuseram um protocolo de investigação que necessita de validação prospectiva e que se inicia com o TCP para APV 1:10 (2,5 mg.mL<sup>-1</sup>) que, se negativo, é seguido por TCP para APV 1:1 (25 mg.mL<sup>-1</sup>). Se ambos forem negativos, executa-se o TID para APV 1:100. Qualquer resultado positivo confirma o diagnóstico de alergia ao APV. No presente relato de caso e naquele descrito por Viegas et al.<sup>10</sup> o teste IDT foi feito com APV 1:10000.

Alguns autores sugerem evitar o APV em pacientes com história de alergia a alimentos contendo E131, e que a pré-medicação com corticosteroides pode diminuir a gravidade da reação anafilática.<sup>6</sup>

## Conclusões

É de vital importância o reconhecimento e a interpretação dos sinais e sintomas da anafilaxia, levando-se em conta as particularidades inerentes ao paciente anestesiado. A administração precoce de adrenalina, a manutenção da permeabilidade das vias aéreas e da oxigenação e a ressuscitação volêmica são as bases fundamentais do tratamento. Os diferentes agentes aos quais os pacientes são expostos em curto espaço de tempo dificultam a identificação do agente desencadeante, mas algumas características clínicas podem sugerir um em particular. O encaminhamento para consulta com o alergista é fundamental para a investigação e prevenção de episódios futuros.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Mertes PM, Alla F, Trechot P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366–73.
2. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026–45.
3. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6<sup>th</sup> National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121:159–71.
4. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:46–51.
5. Hunting AS, Nopp A, Johansson SGO, et al. Anaphylaxis to patent blue VI Clinical aspects. *Allergy.* 2010;65:117–23.
6. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, et al. Adverse reactions to patent blue V dye – The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:399–403.
7. Maranhao MVM, Da Nobrega DKA, Anunciaçao CEC, et al. Allergic reaction to patent blue dye in breast surgery – case report. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66:433–6.
8. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, et al. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:497–500.
9. Wu TT, Chang YC, Lee JM, et al. Anaphylactic reaction to patent blue V used in preoperative computed tomography-guided dye localization of small lung nodules. *J Formos Med Assoc.* 2016;115:288–9.
10. Viegas LP, Lopes A, Campos-Melo A, et al. Patent Blue anaphylaxis: case report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:112–3.
11. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;309:466–9.
12. Govaert GAM, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:373–5.
13. Johansson SGO, Nopp A, Oman H, et al. Anaphylaxis to Patent Blue V II. A unique IgE-mediated reaction. *Allergy.* 2010;65:124–9.
14. Haque RA, Wagner A, Whisken JA, et al. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy.* 2010;65:396–400.



REVIEW ARTICLE

# A comparison of ramping position and sniffing position during endotracheal intubation: a systematic review and meta-analysis



Samuel Ern Hung Tsan <sup>a,\*</sup>, Ka Ting Ng <sup>b</sup>, Jiaying Lau <sup>b</sup>, Navian Lee Viknaswaran <sup>b</sup>, Chew Yin Wang <sup>b</sup>

<sup>a</sup> University of Malaysia Sarawak, Department of Anaesthesiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Sarawak, Malaysia

<sup>b</sup> University of Malaya, Department of Anaesthesiology, Faculty of Medicine, Kuala Lumpur, Malaysia

Received 1 October 2019; accepted 1 August 2020

Available online 4 November 2020

## KEYWORDS

Ramping position;  
Sniffing position;  
Endotracheal  
intubation;  
Laryngeal exposure;  
Intubation success

## Abstract

**Objectives:** Positioning during endotracheal intubation (ETI) is critical to ensure its success. We aimed to determine if the ramping position improved laryngeal exposure and first attempt success at intubation when compared to the sniffing position.

**Methods:** PubMed, EMBASE, and Cochrane CENTRAL databases were searched systematically from inception until January 2020. Our primary outcomes included laryngeal exposure as measured by Cormack-Lehane Grade 1 or 2 (CLG 1/2), CLG 3 or 4 (CLG 3/4), and first attempt success at intubation. Secondary outcomes were intubation time, use of airway adjuncts, ancillary maneuvers, and complications during ETI.

**Results:** Seven studies met our inclusion criteria, of which 4 were RCTs and 3 were cohort studies. The meta-analysis was conducted by pooling the effect estimates for all 4 included RCTs (n = 632). There were no differences found between ramping and sniffing positions for odds of CLG 1/2, CLG 3/4, first attempt success at intubation, intubation time, use of ancillary airway maneuvers, and use of airway adjuncts, with evidence of high heterogeneity across studies. However, the ramping position in surgical patients is associated with increased likelihood of CLG 1/2 (OR = 2.05, 95% CI 1.26 to 3.32, p = 0.004) and lower likelihood of CLG 3/4 (OR = 0.49, 95% CI 0.30 to 0.79, p = 0.004), moderate quality of evidence.

\* Corresponding author.

E-mail: [tehsamuel@unimas.my](mailto:tehsamuel@unimas.my) (S.E. Tsan).

**PALAVRAS-CHAVE**

Posição de rampa;  
Posição olfativa;  
Intubação traqueal;  
Visualização laríngea;  
Êxito na intubação

**Conclusion:** Our meta-analysis demonstrated that the ramping position may benefit surgical patients undergoing ETI by improving laryngeal exposure. Large scale well designed multicentre RCTs should be carried out to further elucidate the benefits of the ramping position in the surgical and intensive care unit patients.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Comparação entre a posição de rampa e posição olfativa durante intubação traqueal: revisão sistemática e meta-análise

#### Resumo

**Objetivos:** A posição do paciente durante a Intubação Traqueal (IT) é fundamental para o sucesso do procedimento. Nosso objetivo foi determinar se a posição de rampa melhorou a visualização laríngea e o êxito na primeira tentativa de intubação quando comparada à posição olfativa.

**Métodos:** Os bancos de dados PubMed, EMBASE e Cochrane CENTRAL foram pesquisados de forma sistemática a partir da data em que os bancos de dados foram estabelecidos até janeiro de 2020. Nossos desfechos primários incluíram a visualização laríngea avaliada como Cormack-Lehane Grau 1 ou 2 (CLG 1/2), Cormack-Lehane Grau 3 ou 4 (CLG 3/4) e o êxito na primeira tentativa de intubação. Os desfechos secundários foram o tempo de intubação, uso de dispositivos adjuvantes para manuseio de vias aéreas, manobras auxiliares e complicações durante a IT.

**Resultados:** Sete estudos preencheram nossos critérios de inclusão, dos quais 4 eram Estudos Clínicos Randomizados (ECR) e 3 eram estudos de coorte. A meta-análise foi conduzida combinando as estimativas de efeito para todos os 4 ECR incluídos ( $n = 632$ ). Não foram encontradas diferenças entre as posições de rampa e olfativa para razão de chances de CLG 1/2, CLG 3/4, sucesso na primeira tentativa de intubação, tempo de intubação, uso de manobras auxiliares das vias aéreas e uso de dispositivos adjuvantes de vias aéreas, havendo evidência de alta heterogeneidade nos estudos. No entanto, a posição de rampa em pacientes cirúrgicos está associada com maior probabilidade de CLG 1/2 (OR = 2,05; 95% IC 1,26 a 3,32;  $p = 0,004$ ) e menor probabilidade de CLG 3/4 (OR = 0,49; 95% IC 0,30 a 0,79;  $p = 0,004$ ), com qualidade moderada de evidência.

**Conclusão:** Nossa meta-análise demonstrou que a posição de rampa pode beneficiar pacientes cirúrgicos submetidos a IT, melhorando a visualização laríngea. ECR multicêntricos bem projetados com amostras grandes devem ser realizados para esclarecer ainda mais os benefícios da posição de rampa nos pacientes cirúrgicos e na unidade de terapia intensiva.

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

## Introduction

The process of airway management by endotracheal intubation (ETI) is an essential skill required of every clinician. Failure to secure the airway can lead to severe morbidity and mortality for the patients involved, as well as damaging medicolegal repercussions. One of the most important components of successful laryngoscopy and ETI is good patient positioning. The Difficult Airway Society has recommended that all patients undergoing direct laryngoscopy with Macintosh-style laryngoscope should be placed in the classic supine "sniffing" position, defined as neck flexion and head extension at the atlanto-occipital joint. For obese patients, the "ramped" position is recommended as it improves the laryngeal view during direct laryngoscopy.<sup>1</sup>

In the past decade, a few clinical trials had shown that the ramping position, defined as the horizontal

alignment between the sternal notch and the external auditory meatus, may provide a superior laryngeal view compared to other positioning for tracheal intubation.<sup>2-8</sup>

In addition, it has been shown to reduce the risk of airway-related complications, reduce the need for ancillary airway maneuvers, reduce intubation time, and also improve the effectiveness of preoxygenation.<sup>9-12</sup> To date, no complications arising from the ramping position were reported, even though there is a theoretical risk of intracranial hypotension secondary to blood pooling in the lower extremities. However, recently the benefits of ramping position have been challenged. Semler et al conducted a randomized trial comparing the ramping and the sniffing positions in patients undergoing ETI in the Intensive Care Unit (ICU), and in their analysis of secondary outcomes, found that the ramped position worsened laryngoscopic view and reduced the rate of successful intubation at first attempt.<sup>13</sup>

In view of the conflicting data in the literature, there is a need to answer the question of whether the ramping position or the sniffing position is beneficial for patients undergoing ETI. To date, no systematic review or meta-analysis studying the effects of ramping position during ETI has ever been carried out. Hence, we decided to carry out a systematic review and meta-analysis of the literature, to determine if the ramping position improved laryngeal exposure and success at first intubation attempt when compared to the sniffing position for patients undergoing ETI.

## Methods

The review protocol was prepared in advance and was registered on Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO ID-CRD42019124092). After a preliminary search of the database, we decided to amend the protocol to remove effectiveness of preoxygenation as one of our primary outcomes, as well as to include observational trials, due to limited studies available in the literature. The reporting of this review was carried out according to the "Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis" (PRISMA) statement.<sup>14</sup>

## Search strategy

We systematically searched for studies comparing the ramping position (intervention) and the sniffing position (control) in adult patients with more than 18 years old undergoing ETI (population). The electronic databases of PubMed, EMBASE, and Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) were used from their start date until January 12, 2020. The Clinicaltrials.gov registry and the WHO International Clinical Trials Registry Platform were searched for any ongoing or unpublished studies. All randomized controlled trials (RCTs) and observational studies were included in this review. Case reports, case series, and conference abstracts were excluded. In addition, studies comparing the ramping position with other body positioning apart from sniffing position (such as supine or modified ramping) were excluded. No restrictions were applied on language and date of publication. The reference lists of all the included studies were manually searched for additional studies. The search terms and strategy are shown in Table 1. The search strategy was devised and performed by two authors (SEHT and KTN).

In the literature, there were multiple ways of defining the ramping position. In this review, only studies defining the ramping position as the position in which there is horizontal alignment between the sternal notch (SN) and the external auditory meatus (EAM) (achieved with specialized pillows, blankets, elevation of head of bed, or other methods) would be included. The sniffing position is defined as supine positioning with flexion of the neck and extension of the head at the atlantooccipital joint, regardless of type of headrest used.

## Primary and secondary outcomes

The primary outcomes of this review were laryngeal exposure and success rate at first intubation attempt, measured

as a proportion. Laryngeal exposure was assessed using Cormack-Lehane (CLG) scale,<sup>15</sup> stratified into two grades; CLG 1 or 2 (CLG 1/2) and CLG 3 or 4 (CLG 3/4). Secondary outcomes included intubation time, use of ancillary maneuvers (external laryngeal maneuver, repositioning), use of airway adjuncts or equipment, and complications that arise during ETI (hypotension, hypoxia and other reported complications).

## Study selection and data extraction

Two reviewers (JYL and NLV) independently screened titles and abstracts of articles obtained from the search process. Full texts of qualifying papers were then screened independently by the same two reviewers. Any disagreements between them during the screening and selection process were resolved by a third reviewer (SEHT). A data extraction sheet based on the Cochrane Consumers and Communication Review Group's data extraction template was developed and used after pilot testing. Data extraction was performed on selected studies by two reviewers (JYL and NLV), with any disagreements resolved by a third reviewer (SEHT). The following data items were extracted: citation, year of publication, trial design, country, type of population, sample size, sample characteristics, and outcome measures.

Risk of bias of included RCTs were assessed by using the Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool (<https://handbook.cochrane.org>). Quality of observational studies was assessed with the Newcastle-Ottawa Scale.<sup>16</sup> Assessment was carried out independently by two authors (JYL and NLV), with disagreements resolved by a third author (SEHT). Selective reporting bias was assessed by comparing the selected studies with published protocols, or by comparing the methods and results sections. Quality of evidence of included RCTs was classified into high, moderate, low, or very low; and assessed with the GRADEpro GDT software (<https://gradepro.org/>).<sup>17</sup>

## Summary measures and statistical analysis

The RevMan Review Manager Version 5.3 (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) was used to pool all the effect estimates of the measured outcomes. Pooled analysis was carried out separately for RCTs and observational trials. For dichotomous outcomes, the Mantel-Haenszel (M-H) model was used, and the findings were reported as odds ratio with 95% confidence intervals (CI). Continuous outcomes were analyzed with the inverse variance method and reported as mean difference (MD) with 95% CI. A two-sided *p*-value of less than 0.05 was considered as statistical significance. Heterogeneity was assessed with the Q test and quantified with *I*<sup>2</sup> test. Values of *I*<sup>2</sup> less than 40%, 40% to 60%, and more than 60% were classified as low, moderate and high heterogeneity, respectively. In anticipation of heterogeneity across the studies, the random-effects model was used to pool estimate. Prespecified exploratory subgroup analyses were performed for the primary outcomes, by stratifying the patients into population studied (surgical patients or patients in Intensive Care Unit – ICU) and presence of morbid obesity (defined as Body Mass Index – BMI  $\geq 35$  kg.m<sup>-2</sup>).

**Table 1** Search terms and strategy.

Database	Search string used	Articles
Pubmed	(Back up[All Fields] OR head Elevated[All Fields] OR ((beds[MeSH Terms] OR beds[All Fields] OR bed[All Fields]) AND up[All Fields] AND (head[MeSH Terms] OR head[All Fields]) AND elevated[All Fields]) OR ramp*[All Fields]) AND ((intubation[MeSH Terms] OR intubation[All Fields]) OR (laryngoscopy[MeSH Terms] OR laryngoscopy[All Fields]) OR airway management[All Fields] OR preoxygenation[All Fields])	86
EMBASE	((back up.mp.) OR (ramp*.mp.)) AND ((exp body position/or exp laryngoscopy/or exp head position/or exp body posture/or head elevated.mp. or exp endotracheal intubation/) OR (exp sniffing/or sniff.mp.) OR (airway management.mp.) OR (exp oxygenation/ or exp positive end expiratory pressure/or preoxygenation.mp.)) LIMIT to human	500
CENTRAL	ramp* or back up or head elevated or bed* AND sniff* AND airway management OR intubation OR laryngoscopy	21

## Results

The search strategy yielded 607 articles for titles and abstracts screening, of which 18 articles were retrieved for full text screening. After applying inclusion and exclusion criteria, 7 studies with a total of 1917 patients were included in this review. No additional studies were found from searching references of reviews and included articles. The study selection process is summarized in the PRISMA flow diagram (Fig. 1). The list of excluded studies is shown in Table S1 (supplementary information), along with the reasons for exclusion. One relevant ongoing study was found for which no preliminary results had been published (Table S2, supplementary information).

## Study characteristics

The clinical characteristics of included studies are shown in Table 2. Four studies were RCTs,<sup>3,4,7,13</sup> while three were prospective cohort studies.<sup>5,12,18</sup> Four of the included studies examined the population of patients undergoing elective surgeries,<sup>3,7,12,18</sup> two on patients undergoing elective and emergency surgeries,<sup>4,5</sup> and one on the population of ICU patients.<sup>13</sup> One trial focused on morbidly obese patients,<sup>3</sup> whereas the rest of the studies included patients with BMI < 35 kg.m<sup>-2</sup>.<sup>4,5,7,12,13,18</sup> Six of the included studies were conducted in a single centre,<sup>3-5,7,12,18</sup> while one study was conducted in four centres.<sup>13</sup> The interventions used to align the SN and EAM in these studies were ramping position via folded blankets,<sup>3,4,7,18</sup> troop elevation pillow,<sup>5</sup> and elevation of the head-of-bed.<sup>12,13</sup> The control group in all studies included patients placed in the supine sniffing position, which was achieved by flexing the neck (elevation of the occiput by using fixed size pillow or head rings) and extending the head (at the atlanto-occipital joint).

Overall, all included RCTs had low risk of bias for the majority of the domains. However, all RCTs had a high risk of bias for blinding of personnel, as it was impossible to blind the investigators to the positions the patients were placed in. Three RCTs were at high risk for the domain of blinding

of outcome assessment,<sup>4,7,13</sup> while the study by Dhar et al. were found to have not carried out allocation concealment (Table 3).<sup>4</sup> All three prospective cohort studies achieved seven stars for all domains of the Newcastle-Ottawa Scale (Table S3, supplementary information). The PRISMA checklist is outlined in Table S4 (supplementary information). We did not perform an assessment for risk of publication bias as there were fewer than ten selected studies, in addition to the presence of significant heterogeneity across included studies.<sup>19-21</sup> The summary of findings/GRADE assessment of evidence quality is summarized in Table 4.

We had to contact the authors of three studies to obtain further data to conduct meta-analysis.<sup>4,5,13</sup> All responded, with only the study by Lebowitz et al. unable to provide the data requested as the principal investigator had retired, and the original trial data was not available.<sup>5</sup> As a result, we were unable to include Lebowitz et al. in the pooled estimates for the included observational trials. In total, seven studies were included for qualitative synthesis in the systematic review, while four RCTs and two observational trials were separately analyzed in the meta-analysis.<sup>3,4,7,12,13,18</sup>

## Laryngeal exposure

All seven studies looked at the glottic exposure during laryngoscopy as part of their outcome assessment. When data from 4 RCTs (n = 632) were combined for statistical analysis, the ramping position was not significantly associated with higher odds for CLG 1/2 (M-H OR, random-effects 1.11, 95% CI 0.37 to 3.32; *p* = 0.85, very low quality of evidence), or a lower odds for CLG 3/4 (M-H OR, random-effects 0.90, 95% CI 0.30 to 2.70; *p* = 0.85, very low quality of evidence) when compared with the sniffing position. Significant heterogeneity was found for both outcomes (*I*<sup>2</sup> = 82%) (Fig. 2).

Exploratory subgroup analysis of surgical patients (Fig. 3) showed significantly higher odds of CLG 1/2 (M-H OR, random-effects 2.05, 95% CI 1.26 to 3.32; *p* = 0.004; participants = 372; *I*<sup>2</sup> = 0%; moderate quality of evidence), and lower odds for CLG 3/4 (M-H OR, random-effects 0.49, 95% CI 0.30 to 0.79; *p* = 0.004; participants = 372; *I*<sup>2</sup> = 0%; moderate quality of evidence). On the other hand, only one study



**Table 2** Characteristics of included studies.

Study	Country	Setting	Design	Sample size	Population	Interventions	Outcome measure(s)
Collins (2004)	USA	Single center OT	RCT	60	Obesity III (BMI $\geq$ 40) undergoing elective surgeries	1. Sniffing <sup>a</sup> 2. Ramped <sup>a</sup>	1. Glottic view (CLG) 2. Number of intubation attempts 3. Time to successful intubation
Lee (2015)	South Korea	Single center OT	RCT	193	General adult undergoing elective surgeries	1. Sniffing <sup>b</sup> 2. Ramped <sup>b</sup>  1. Sniffing <sup>c</sup>	1. Glottic view (CLG) 2. Number of intubation attempts 3. Use of ancillary maneuvers 1. Lowest arterial oxygen saturation 2. Incidence of hypoxemia 3. Glottic view (CLG) 4. Difficulty of intubation
Semler (2017)	USA	Multicenter ICU	RCT	260	General adult ICU patients	2. Ramped <sup>c</sup>  1. Sniffing <sup>d</sup>	5. Number of intubation attempts 6. Time to successful intubation 7. Use of airway adjuncts 8. Use of ancillary measures 1. Glottic view (CLG) 2. Time to successful intubation 3. Number of intubation attempts 4. Use of airway adjuncts 5. Use of ancillary maneuvers
Dhar (2018)	India	Single center OT	RCT	134	General adult undergoing elective/emergency surgeries	2. Ramped <sup>d</sup>	1. Glottic view (CLG) 2. Time to successful intubation 3. Number of intubation attempts 4. Use of airway adjuncts 5. Use of ancillary maneuvers
Lebowitz (2012)	USA	Single center OT	Prospective cohort study	189	General adult undergoing elective/emergency surgeries	1. Sniffing <sup>e</sup> 2. Ramped <sup>e</sup>  1. Sniffing <sup>f</sup>	1. Glottic view (CLG)   1. Glottic view (CLG and POGO) 2. Number of intubation attempts 3. Use of airway adjuncts 4. Use of ancillary maneuvers 5. Time to successful intubation
Reddy (2016)	UK	Single center OT	Prospective cohort study	781	General adult undergoing elective surgeries	2. Ramped <sup>f</sup>	1. Glottic view (CLG) 2. Ramped <sup>g</sup>
Nayak (2019)	India	Single center OT	Prospective cohort study	300	General adult undergoing elective surgeries	1. Sniffing <sup>g</sup> 2. Ramped <sup>g</sup>	1. Glottic view (CLG)

USA, United States of America; UK, United Kingdom; OT, Operating Theatre; ICU, Intensive Care Unit; RCT, Randomized Controlled Trial; CLG, Cormack Lehane Grade; POGO, Percentage Of Glottic Opening scale; EAM, External Auditory Meatus; SN, Sternal Notch.

<sup>a</sup> Sniffing (7 cm occiput elevation); Ramped (EAM aligned with SN by stacking multiple folded blankets).

<sup>b</sup> Sniffing (8 cm occiput elevation); Ramped (Folded blanket placed on a flat OT table).

<sup>c</sup> Sniffing (neck flexed; head extended); Ramped (Head of bed elevated to 25°).

<sup>d</sup> Sniffing (fixed sized pillow); Ramped (EAM aligned with SN by custom-sized pillow with additional folded sheets).

<sup>e</sup> Sniffing (7 cm occiput elevation); Ramped (Troop elevation pillow).

<sup>f</sup> Sniffing (head ring or non-compressible pillow); Ramped (25° back of table elevation with break at the middle of the OT table).

<sup>g</sup> Sniffing (method not specified); Ramped (pillow 10 cm below head, with drapes and table tilt to endpoint of EAM alignment with SN).

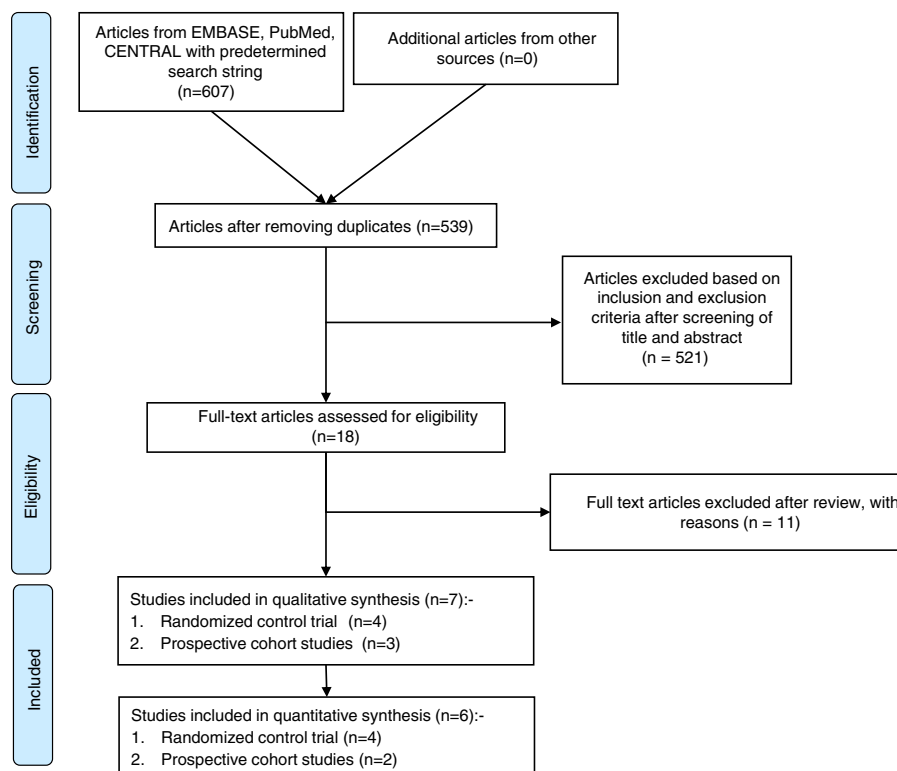


Figure 1 PRISMA flow diagram.

Table 3 Cochrane risk of bias assessment for included randomized controlled trials.

Study	Domains						
	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Collins, 2004	Low	Low	High	Low	Low	Low	Low
Lee, 2015	Low	Unclear	High	High	Low	Low	Low
Semler, 2017	Low	Low	High	High	Low	Low	Low
Dhar, 2018	Low	High	High	High	Low	Low	Low

looked at the patients in ICU, which found that the ramping position was significantly associated with less CLG 1/2 and more CLG 3/4 views compared to the sniffing position. Subgroup analysis of morbidly obese patients showed similar results for both ramping and sniffing, with no statistical difference between both groups for both CLG 1/2 and CLG 3/4 views (Fig. S1, supplementary information).

For the prospective cohort studies done in surgical patients undergoing ETI, pooled estimates from two studies did not find any significant difference in glottic views between the two groups (Fig. S2, supplementary information). Lebowitz et al. found that anesthetists reported significantly better or equal laryngeal exposure in the ramping position compared to the sniffing position, regardless of BMI ( $p$ -values ranging from 0.0116 to  $< 0.0001$ ).

### First attempt success at intubation

Reddy et al., in a prospective cohort study, found no difference between first attempt success at intubation between the ramping and sniffing positions (90.5% success at first laryngoscopy and first intubation attempt). In this meta-analysis combining four RCTs involving 632 patients, we found that the ramping position was not significantly superior compared to the sniffing position (M-H OR, random-effects 0.89, 95% CI 0.33 to 2.41;  $p = 0.82$ ;  $I^2 = 77%$ ; very low quality of evidence) (Fig. 2). Subgroup analysis of surgical/ICU population (Fig. 3) and morbidly obese patients (Fig. S1, supplementary information) were similarly not significant.

**Table 4** Summary of findings and GRADE assessment of quality of evidence.

Outcomes	N° of participants (studies) follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with sniffing	Risk difference with ramping
CLG 1/2	632 (4 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c,d</sup>	OR 1.11 (0.37 to 3.32)	710 per 1,000	21 more per 1,000 (235 fewer to 180 more)
CLG 3/4	632 (4 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c,d</sup>	OR 0.9 (0.3 to 2.7)	290 per 1,000	21 fewer per 1,000 (181 fewer to 234 more)
Success at first intubation attempt	632 (4 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c,d</sup>	OR 0.89 (0.33 to 2.41)	682 per 1,000	26 fewer per 1,000 (268 fewer to 156 more)
CLG 1/2 in OT patients	372 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,d</sup>	OR 2.05 (1.26 to 3.32)	587 per 1,000	157 more per 1,000 (55 more to 238 more)
CLG 3/4 in OT patients	372 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,d</sup>	OR 0.49 (0.30 to 0.79)	413 per 1,000	157 fewer per 1,000 (239 fewer to 56 fewer)

\*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CLG 1/2, Cormack-Lehane Grade 1 or 2; CLG 3/4, Cormack-Lehane Grade 3 or 4; OT, operating theatre; CI, Confidence Interval; OR, Odds Ratio; MD, Mean Difference.

GRADE working group grades of evidence.

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate – the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited – the true effect may be substantially different from the estimate of the effect Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate – the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

<sup>a</sup> High risk of bias due to no blinding of personnel during intubation.

<sup>b</sup> Heterogeneity more than 60%.

<sup>c</sup> Wide confidence interval.

<sup>d</sup> Very few published studies available in the literature (< 10 studies).

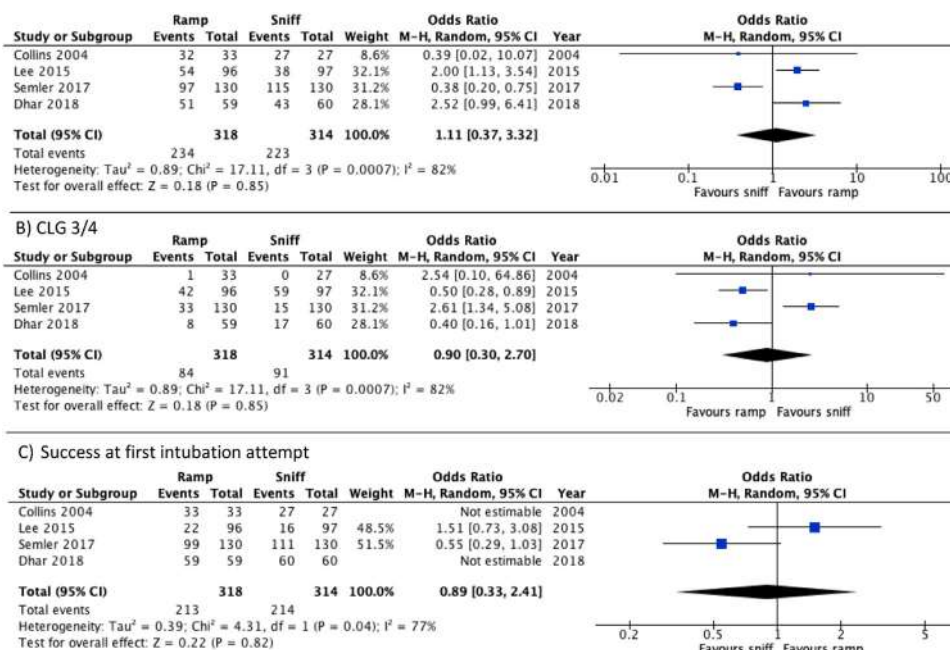
## Secondary outcomes

Three RCTs involving 439 patients studied the intubation time. There was no significant difference between groups (MD, random-effects -0.20, 95% CI -4.58 to 4.18;  $p = 0.93$ ;  $I^2 = 70\%$ ) (Fig. S3, supplementary information). In view of the large heterogeneity caused by Semler et al.'s study, which was carried out in patients in ICU, we decided to perform a post hoc subgroup analysis of surgical patients by excluding data from the Semler et al. study. This subgroup analysis showed a non-significant trend for shorter intubation time in the ramping position (MD, random-effects -1.61, 95% CI -3.25 to 0.03;  $p = 0.05$ ; 179 participants;  $I^2 = 0\%$ ) (Fig. S4, supplementary information). Reddy et al. reported significantly shorter duration in the ramping position when compared to the sniffing position (median time 24 vs. 28 s,  $p = 0.001$ ), regardless of experience level of intubating anesthetists.

Three RCTs involving 572 patients were included in the meta-analysis for usage of ancillary laryngeal maneuvers during intubation, and no significant difference in odds was found between the ramping and sniffing positions (M-H OR,

random-effects 0.79, 95% CI 0.33 to 1.91;  $p = 0.61$ ;  $I^2 = 73\%$ ) (Fig. S3, supplementary information). A post hoc subgroup analysis was conducted investigating the use of ancillary laryngeal maneuvers in the surgical population (by excluding Semler et al.'s study), and we found that the ramping position demonstrated a non-significant trend for reduced odds of requiring ancillary laryngeal maneuvers (M-H OR, random-effects 0.54, 95% CI 0.28 to 1.05;  $p = 0.07$ ; 312 participants;  $I^2 = 52\%$ ) (Fig. S4, supplementary information). Additionally, Reddy et al. demonstrated that the ramping position is associated with less frequent usage of ancillary laryngeal maneuvers (19.6% vs. 24.6%,  $p = 0.004$ ).

Only two RCTs involving 379 patients reported use of airway adjuncts or equipment during intubation comparing between ramping and sniffing positions. There was no difference between groups (M-H OR, random-effects 1.76, 95% CI 0.43 to 7.27;  $p = 0.43$ ), with evidence of high heterogeneity ( $I^2 = 83\%$ ) (Fig. S3, supplementary information). Similarly, Reddy et al. reported no difference in use of ancillary equipment during intubation between the ramping and sniffing positions.



**Figure 2** Meta-analysis of primary outcomes comparing between ramping and sniffing positions. A) Forest plot of incidence of CLG 1/2; B) Forest plot of incidence of CLG 3/4; C) Forest plot of incidence of success at first intubation attempt. Random-effects model used for data analysis. CLG 1/2, Cormack-Lehane Grade 1 or 2; CLG 3/4, Cormack-Lehane Grade 3 or 4; M-H, Mantel-Haenszel.

None of the included trials reported complications related to the ramping or sniffing position. There was also no report of occurrences of hypotension in the ramping group.

## Discussion

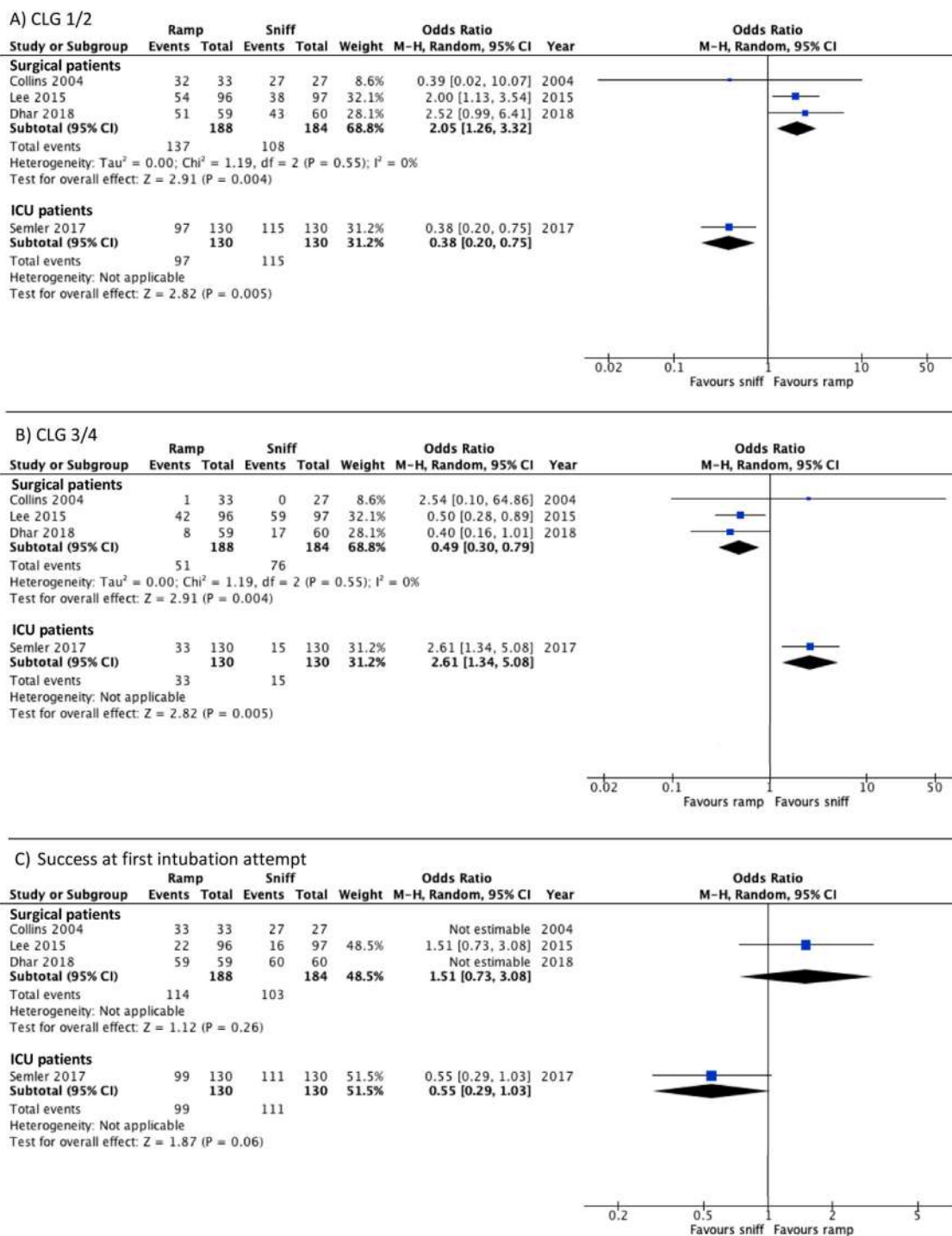
To our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis comparing ramping and sniffing positions for ETI. In this meta-analysis, we found no differences between ramping or sniffing position with regards to laryngeal exposure, success at first intubation attempt, intubation time, and use of ancillary laryngeal maneuvers or equipment during ETI. However, these results should be interpreted with caution in view of the high level of heterogeneity ( $I^2$  more than 60%). Subgroup analysis showed that surgical patients were more likely to have better laryngeal exposure during intubation with ramping position. No complications of the ramping position were reported in all the included trials.

This meta-analysis did not investigate the benefits of preoxygenation in the ramping position, since there were no trials comparing the ramping and sniffing positions with regards to this outcome (trials compared the ramping and supine positions). This potential benefit of the ramping position is attributed to the increase in patients' functional residual capacity and is a topic for future meta-analysis. Also, none of the included trials reported any complication in the ramping position. There is a possible risk of intracranial hypotension in patients placed in the ramping position when coupled with induction of anesthesia, and this should be investigated in future studies.

In this systematic review and meta-analysis, we have chosen laryngeal exposure as one of our primary outcomes. It has been shown that difficult laryngoscopy is not

always associated with difficult intubation.<sup>22</sup> However, poor visualization of the vocal cords is a known cause of difficult intubation. The American Society of Anesthesiologists reported difficult laryngoscopy, where no portion of the glottis can be visualized, as one of the descriptors of difficult airway.<sup>23</sup> Also, the Intubation Difficulty Scale, a more objective indicator of total intubation difficulty, has included glottic exposure as one of its parameters, potentially contributing up to 3 points, with counts above zero indicating slight, moderate, or major difficulty.<sup>24</sup> Hence, we believe that laryngeal exposure is a clinically important outcome, contributing to the success of ETI.

We noted significant heterogeneity in the results of this meta-analysis. We attempted to reduce it by standardizing the definitions of the ramping and sniffing positions a priori and excluded studies that do not conform to this definition. When exploratory subgroup analysis was carried out, we identified one of the sources of heterogeneity being the different types of patient populations. Among the 4 included RCTs, Semler et al.'s study was conducted in patients in ICU. They studied ETI in critically ill patients, and in their analysis of secondary outcomes found that the ramping position increased the incidence of CLG 3/4 views and the number of laryngoscopy attempts required for successful intubation.<sup>13</sup> These results differed markedly from other trials conducted in surgical patients. Excluding Semler et al.'s study significantly reduced the heterogeneity as measured by the  $I^2$  value across all our outcomes. The differences between intubations in the surgical patients and patients in ICU have been attributed to factors related to the operator, patient, and environment. Surgical patients are optimized preoperatively and intubated in a strictly controlled environment. On the other hand, intubations in ICU usually occur in emergency scenar-



**Figure 3** Subgroup analysis based on surgical patients and ICU patients for primary outcomes, comparing between ramping and sniffing positions. A) Forest plot of incidence of CLG 1/2; B) Forest plot of incidence of CLG 3/4; C) Forest plot of incidence of success at first intubation attempt. Random-effects model used for data analysis. CLG 1/2, Cormack-Lehane Grade 1 or 2; CLG 3/4, Cormack-Lehane Grade 3 or 4; M-H, Mantel-Haenszel.

ios, with patients having diverse physiological disturbances, and taking place in a suboptimal environment (limited space, poor lighting, suboptimal bed characteristics).<sup>25</sup> These may be the reasons for the observed differences between trials investigating surgical patients and patients in ICU.

In this review, we did not find a significant difference between the ramping and sniffing positions with regards to success at first intubation attempt. Out of the 4 included RCTs, 2 studies did not find any incidence of failure at first intubation attempt, and hence no odds ratios were able to be computed. This may be due to the low incidence of dif-

ficult intubation in the surgical population, ranging from 1 in 1,000 to 2,000.<sup>26</sup> In order to detect a difference between the ramping and sniffing position, studies would require very large sample sizes, which may not be feasible due to various constraints. This could also explain the lack of differences seen between both groups with regards to our primary and secondary outcomes. In the future, large-scale multicenter trials which have been adequately powered should be carried out to determine whether the ramping position is more superior to the sniffing position.

This review has some limitations. First, we included prospective cohort studies into the review as there were few RCTs available in the literature based on our search criteria. This may have lowered the strength of the evidence. However, we performed the meta-analysis separately, by pooling the effects of included RCTs and observational studies independently. Second, all included RCTs had a high risk of bias, mainly due to no blinding of personnel, as the intubators could not be blinded to the head position of patients. In addition, three studies did not perform blinding of outcome assessment. All these could have introduced bias into the results obtained in these trials. Third, we excluded case reports, case series, and conference abstracts from inclusion into the meta-analysis, potentially contributing to risk of publication bias in this review. However, we accepted this risk in order to ensure only good quality trials that have undergone peer review are included in the review, thereby increasing the reliability of our findings. We did not perform an assessment of publication bias due to the small number of included trials, as current methods of publication bias assessment are of insufficient power.<sup>21</sup> Finally, there was evidence of significant heterogeneity in our review, due to differences in both clinical and methodological factors in the included studies. However, we attempted to reduce this heterogeneity by performing subgroup analysis of our findings. Further large scale multicenter RCTs should be performed to reduce the occurrences of these confounders and determine the differences between ramping and sniffing position during ETI.

Our meta-analysis found that the ramping position and sniffing positions did not differ significantly regarding laryngeal exposure and success at first attempt intubation. However, the ramping position is associated with improved laryngeal exposure in surgical patients. We recommend that clinicians should consider using the ramping position as a starting position for intubation in all surgical patients, in view of this benefit and no proven adverse effects. Well-designed, large-scale, multicenter trials should be carried out in the future to further elucidate the advantages and disadvantages of the ramping position in the surgical and ICU patients.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgments

Assistance with the study: We would like to thank Dr. M Dhar and Dr. MW Semler for providing us with further data to include in the meta-analysis.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.10.007>.

## References

- Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth.* 2015;115:827–48.
- Cattano D, Melnikov V, Khalil Y, Sridhar S, Hagberg CA. An evaluation of the rapid airway management positioner in obese patients undergoing gastric bypass or laparoscopic gastric banding surgery. *Obes Surg.* 2010;20:1436–41.
- Collins JS, Lemmens HJM, Brodsky JB, Brock-Utne JG, Levitan RM. Laryngoscopy and morbid obesity: a comparison of the sniffing and ramped positions. *Obes Surg.* 2004;14:1171–5.
- Dhar M, Karim HMR, Rajaram N, Prakash A, Sahoo SK, Narayan A. A randomised comparative study on customised versus fixed sized pillow for tracheal intubation in the sniffing position by Macintosh laryngoscopy. *Indian J Anaesth.* 2018;62:344.
- Lebowitz PW, Shay H, Straker T, Rubin D, Bodner S. Shoulder and head elevation improves laryngoscopic view for tracheal intubation in nonobese as well as obese individuals. *J Clin Anesth.* 2012;24:104–8.
- Lee B, Kang JM, Kim DO. Laryngeal exposure during laryngoscopy is better in the 25° back-up position than in the supine position. *Br J Anaesth.* 2007;99:581–6.
- Lee J-H, Jung H-C, Shim J-H, Lee J-H. Comparison of the rate of successful endotracheal intubation between the sniffing and ramped positions in patients with an expected difficult intubation: a prospective randomized study. *Korean J Anesth.* 2015;68:116.
- Tsan SEH, Lim SM, Abidin MFZ, Ganesh S, Wang CY. Comparison of Macintosh laryngoscopy in bed-up-head-elevated position with GlideScope laryngoscopy: a randomized, controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004349>. E-Pub ahead of print.
- Khandelwal N, Khorsand S, Mitchell Sh, Joffe Am. Head-elevated patient positioning decreases complications of emergent tracheal intubation in the ward and intensive care unit. *Anesth Analg.* 2016;122:1101–7.
- Lane S, Saunders D, Schofield A, Padmanabhan R, Hildreth A, Laws D. A prospective, randomised controlled trial comparing the efficacy of pre-oxygenation in the 20° head-up vs supine position. *Anaesthesia.* 2005;60:1064–7.
- Ramkumar V, Umesh G, Philip FA. Preoxygenation with 20° head-up tilt provides longer duration of non-hypoxic apnea than conventional preoxygenation in non-obese healthy adults. *J Anesth.* 2011;25:189–94.
- Reddy RM, Adke M, Patil P, Kosheleva I, Ridley S. Comparison of glottic views and intubation times in the supine and 25-degree back-up positions. *BMC Anesthesiology.* 2016;16:113.
- Semler MW, Janz DR, Russell DW, et al. A multicenter, randomized trial of ramped position vs sniffing position during endotracheal intubation of critically ill adults. *Chest.* 2017;152:712–22.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals Internal Med.* 2009;151:264–9.
- Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia.* 1984;39:1105–11.

16. Wells G.A., Shea B., O'Connell D., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (assessed 3 May 2019).
17. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group, editor; 2013.
18. Nayak LK, Desingh DC, Narang N, Sethi A. Comparison of laryngoscopic view obtained by conventional head rise to that obtained by horizontal alignment of external auditory meatus and sternal notch. *Anesth Essays Res.* 2019;13:535–8.
19. Ioannidis JPA, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *Canad Med Association J.* 2007;176:1091–6.
20. Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *Br Med J.* 2006;333:597–600.
21. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2011;343:d4002.
22. Williams KN, Carli F, Cormack RS. Unexpected, difficult laryngoscopy: a prospective survey in routine general surgery. *Br J Anaesth.* 1991;66:38–44.
23. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on management of the difficult airway. *Anesthesiology.* 2013;118:251–70.
24. Adnet F, Borron SW, Racine SX, et al. The intubation difficulty scale (IDS): Proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. *Anesthesiology.* 1997;87:1290–7.
25. Taboada M, Doldan P, Calvo A, et al. Comparison of tracheal intubation conditions in operating room and intensive care unit: a prospective, observational study. *Anesthesiology.* 2018;129:321–8.
26. Cook TM, MacDougall-Davis SR. Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth.* 2012;109:i68–85.



ARTIGO DE REVISÃO

## Comparação entre a posição de rampa e posição olfativa durante intubação traqueal: revisão sistemática e meta-análise



Samuel Ern Hung Tsan <sup>a,\*</sup>, Ka Ting Ng <sup>b</sup>, Jiaying Lau <sup>b</sup>, Navian Lee Viknaswaran <sup>b</sup> e Chew Yin Wang <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiologia, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Malaysia Sarawak, Sarawak, Malásia

<sup>b</sup> Departamento de Anestesiologia, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malásia

Recebido em 1 de outubro de 2019; aceito em 1 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 9 de novembro de 2020

### PALAVRA-CHAVE

Posição de rampa;  
Posição olfativa;  
Intubação traqueal;  
Visualização laríngea;  
Êxito na intubação

### Resumo

**Objetivos:** A posição do paciente durante a Intubação Traqueal (IT) é fundamental para o sucesso do procedimento. Nosso objetivo foi determinar se a posição de rampa melhorou a visualização laríngea e o êxito na primeira tentativa de intubação quando comparada à posição olfativa.

**Métodos:** Os bancos de dados PubMed, EMBASE e Cochrane CENTRAL foram pesquisados de forma sistemática a partir da data em que os bancos de dados foram estabelecidos até janeiro de 2020. Nossos desfechos primários incluíram a visualização laríngea avaliada como Cormack-Lehane Grau 1 ou 2 (CLG 1/2), Cormack-Lehane Grau 3 ou 4 (CLG 3/4) e o êxito na primeira tentativa de intubação. Os desfechos secundários foram o tempo de intubação, uso de dispositivos adjuvantes para manuseio de vias aéreas, manobras auxiliares e complicações durante a IT.

**Resultados:** Sete estudos preencheram nossos critérios de inclusão, dos quais 4 eram Estudos Clínicos Randomizados (ECR) e 3 eram estudos de coorte. A meta-análise foi conduzida combinando as estimativas de efeito para todos os 4 ECR incluídos (n = 632). Não foram encontradas diferenças entre as posições de rampa e olfativa para razão de chances de CLG 1/2, CLG 3/4, sucesso na primeira tentativa de intubação, tempo de intubação, uso de manobras auxiliares das vias aéreas e uso de dispositivos adjuvantes de vias aéreas, havendo evidência de alta heterogeneidade nos estudos. No entanto, a posição de rampa em pacientes cirúrgicos está associada com maior probabilidade de CLG 1/2 (OR = 2,05; 95% IC 1,26 a 3,32; p = 0,004) e menor probabilidade de CLG 3/4 (OR = 0,49; 95% IC 0,30 a 0,79; p = 0,004), com qualidade moderada de evidência.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [tehsamuel@unimas.my](mailto:tehsamuel@unimas.my) (S.E. Tsan).



**KEYWORDS**

Ramping position;  
Sniffing position;  
Endotracheal  
intubation;  
Laryngeal exposure;  
Intubation success

**Conclusão:** Nossa meta-análise demonstrou que a posição de rampa pode beneficiar pacientes cirúrgicos submetidos a IT, melhorando a visualização laringea. ECR multicêntricos bem projetados com amostras grandes devem ser realizados para esclarecer ainda mais os benefícios da posição de rampa nos pacientes cirúrgicos e na unidade de terapia intensiva.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

### A comparison of ramping position and sniffing position during endotracheal intubation: a systematic review and meta-analysis

**Abstract**

**Objectives:** Positioning during endotracheal intubation (ETI) is critical to ensure its success. We aimed to determine if the ramping position improved laryngeal exposure and first attempt success at intubation when compared to the sniffing position.

**Methods:** PubMed, EMBASE, and Cochrane CENTRAL databases were searched systematically from inception until January 2020. Our primary outcomes included laryngeal exposure as measured by Cormack-Lehane Grade 1 or 2 (CLG 1/2), CLG 3 or 4 (CLG 3/4), and first attempt success at intubation. Secondary outcomes were intubation time, use of airway adjuncts, ancillary maneuvers and complications during ETI.

**Results:** Seven studies met our inclusion criteria, of which 4 were RCTs and 3 were cohort studies. The meta-analysis was conducted by pooling the effect estimates for all 4 included RCTs (n = 632). There were no differences found between ramping and sniffing positions for odds of CLG 1/2, CLG 3/4, first attempt success at intubation, intubation time, use of ancillary airway maneuvers and use of airway adjuncts, with evidence of high heterogeneity across studies. However, the ramping position in surgical patients is associated with increased likelihood of CLG 1/2 (OR = 2.05, 95% CI 1.26 to 3.32,  $p = 0.004$ ) and lower likelihood of CLG 3/4 (OR = 0.49, 95% CI 0.30 to 0.79,  $p = 0.004$ ), moderate quality of evidence.

**Conclusion:** Our meta-analysis demonstrated that the ramping position may benefit surgical patients undergoing ETI by improving laryngeal exposure. Large-scale well-designed multicentre RCTs should be carried out to further elucidate the benefits of the ramping position in the surgical and intensive care unit patients.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A Intubação Traqueal (IT) é uma aptidão essencial exigida de todo clínico. A ausência de proteção das vias aéreas pode ocasionar morbidade grave e mortalidade para os pacientes, bem como importantes repercussões médico-legais. Um dos componentes fundamentais para o sucesso na laringoscopia e IT é o correto posicionamento do paciente. A *Difficult Airway Society* recomendou que todos os pacientes submetidos à laringoscopia direta com laringoscópio Macintosh sejam colocados na posição supina "olfativa" clássica, definida como flexão do pescoço e extensão da cabeça no nível da articulação atlanto-occipital. Para pacientes obesos, a posição "de rampa" é recomendada, pois melhora a visualização da laringe durante a laringoscopia direta.<sup>1</sup>

Na última década, alguns estudos clínicos mostraram que a posição de rampa, definida pelo alinhamento horizontal entre a fúrcula esternal e o meato auditivo externo, pode fornecer melhor exposição da laringe para intubação traqueal quando comparada a outras posições.<sup>2-8</sup> Além disso, observou-se que a posição de rampa diminuiu o risco de complicações relacionadas às vias aéreas, reduziu a

necessidade de manobras auxiliares das vias aéreas, reduziu o tempo de intubação e também aumentou a eficácia da pré-oxigenação.<sup>9-12</sup> Até o momento, nenhuma complicação decorrente da posição de rampa foi descrita, embora haja um risco teórico de hipotensão intracraniana secundária ao acúmulo de sangue nas extremidades inferiores. No entanto, os benefícios da posição de rampa foram contestados recentemente. Semler et al. realizaram estudo randomizado que comparou as posições de rampa e olfativa para a IT de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e, na análise dos desfechos secundários, descobriram que a posição de rampa piorou a visão laringoscópica e reduziu a taxa de intubação bem-sucedida na primeira tentativa.<sup>13</sup>

Tendo em vista os dados conflitantes na literatura, há uma necessidade de responder se a posição de rampa ou a posição olfativa é benéfica para pacientes submetidos a IT. Até o momento, nenhuma revisão sistemática ou meta-análise foi realizada avaliando os efeitos da posição de rampa durante a IT. Assim, decidimos realizar uma revisão sistemática e meta-análise da literatura para determinar se em pacientes a serem submetidos a IT, a posição de rampa

melhorou a visualização laríngea e o êxito na primeira tentativa de intubação quando comparada à posição olfativa.

## Métodos

O protocolo de revisão foi preparado com antecedência e registrado no *Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO ID-CRD42019124092). Após a primeira busca nos bancos de dados, decidimos modificar o protocolo e remover a eficácia da pré-oxigenação como um de nossos desfechos primários, assim como incluir estudos observacionais, devido ao reduzido número de publicações disponíveis na literatura. O relatório desta revisão foi realizado de acordo com as recomendações do PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*.<sup>14</sup>

## Estratégia de pesquisa

Pesquisamos de forma sistemática estudos que comparassem a posição de rampa (intervenção) e a posição olfatória (controle) em pacientes adultos com idade acima de 18 anos submetidos à IT (população). Os bancos de dados eletrônicos PubMed, EMBASE e Cochrane *Controlled Register of Trials* (CENTRAL) foram usados desde a data de estabelecimento dos bancos de dados até 12 de janeiro de 2020. Eventuais estudos em andamento ou não publicados foram pesquisados no registro Clinicaltrials.gov e na Plataforma Internacional de Registro de Estudos Clínicos da OMS – WHO *International Clinical Trials Registry Platform*. Todos os Estudos Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais foram incluídos na revisão. Foram excluídos relatos de casos, séries de casos e resumos de conferências. Também foram excluídos estudos que comparavam a posição de rampa com outra posição que não fosse a olfativa (como a supina ou rampa modificada). Nenhuma restrição foi aplicada quanto ao idioma e data de publicação. A lista de referência de todos os estudos incluídos foi pesquisada manualmente em busca de estudos adicionais. Os termos pesquisados e estratégia de busca são apresentados na [tabela 1](#). A estratégia de busca foi elaborada e realizada por dois autores (SEHT e KTN).

Existem várias maneiras de definir a posição de rampa na literatura. Nesta revisão, incluímos apenas estudos que definiram posição de rampa como a posição em que há alinhamento horizontal entre a Fúrcula Esternal (FE) e o Meato Auditivo Externo (MAE) (obtido com travesseiros especializados, cobertores, elevação da cabeceira da cama ou outros métodos). A posição olfativa é definida como posição supina com flexão do pescoço e extensão da cabeça na articulação atlanto-occipital, independentemente do tipo de apoio empregado para a cabeça.

## Desfechos primários e secundários

Definimos como desfechos primários da revisão a visualização laríngea e o percentual de sucesso de intubação na primeira tentativa, medida como proporção. A visualização laríngea foi avaliada pela classificação de Cormack-Lehane<sup>15</sup> e estratificada em dois níveis: Cormack-Lehane Grau 1 ou 2 (CLG 1/2) e Cormack-Lehane Grau 3 ou 4

(CLG 3/4). Os desfechos secundários incluíram tempo de intubação, uso de manobras auxiliares (reposicionamento, manipulação laríngea externa), uso de dispositivos ou equipamentos auxiliares para manejo das vias aéreas e complicações durante a IT (hipotensão, hipóxia e outras complicações descritas).

## Seleção de estudos e extração de dados

Dois revisores (JYL e NLV) selecionaram independentemente os títulos e resumos dos artigos obtidos na busca. Os textos completos dos artigos qualificados foram, então, avaliados de forma independente pelos mesmos dois revisores. Qualquer discordância entre eles durante o processo de triagem e seleção era resolvida por um terceiro revisor (SEHT). Uma planilha dos dados extraídos baseada no modelo de extração de dados do Cochrane *Consumers and Communication Review Group* foi desenvolvida e usada após o teste piloto. A extração de dados foi realizada nos estudos selecionados por dois revisores (JYL e NLV), e qualquer discordância era resolvida por um terceiro revisor (SEHT). Os seguintes itens de dados foram extraídos: citação, ano de publicação, desenho do estudo, país, tipo de população, tamanho da amostra, características da amostra e desfechos.

O risco de viés de ECR incluídos foi avaliado usando a Ferramenta de Avaliação de Risco de Viés da Colaboração Cochrane (<https://handbook.cochrane.org>). A qualidade dos estudos observacionais foi avaliada com a Escala de Newcastle-Ottawa.<sup>16</sup> A avaliação foi realizada de forma independente por dois autores (JYL e NLV) e as discordâncias eram resolvidas por um terceiro autor (SEHT). O viés de relato seletivo foi avaliado comparando os estudos selecionados com protocolos publicados ou comparando os métodos e as seções de resultados. A qualidade da evidência dos ECR incluídos foi classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa e avaliada pelo software GRADEpro GDT (<https://gradepr.org/>).<sup>17</sup>

## Medidas de resumo e análise estatística

Empregamos o RevMan Review Manager versão 5.3 (*The Cochrane Collaboration*, Copenhagen, Dinamarca) para agrupar todas as estimativas de efeito dos desfechos avaliados. A análise agrupada foi realizada separadamente para estudos clínicos randomizados e estudos observacionais. Usamos o modelo de Mantel-Haenszel (M-H) para analisar os desfechos dicotômicos e os achados foram descritos como razão de chances (*Odds Ratio*) com Intervalos de Confiança de 95% (IC). Desfechos contínuos foram analisados com o método da variância inversa e descritos como diferença média (DM) com IC de 95%. Um valor de *p* bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Analisamos a heterogeneidade empregando o teste Q e ela foi quantificada com o teste  $I^2$ . Valores de  $I^2$  menores que 40%, entre 40% e 60% e maiores que 60% foram classificados como heterogeneidade baixa, moderada e alta, respectivamente. Antecedendo a heterogeneidade entre os estudos, empregamos o modelo de efeitos aleatórios para estimar o pool. Análises exploratórias pré-especificadas de subgrupos foram realizadas para os desfechos primários, e os pacientes foram estratificados de acordo com a população estudada

**Tabela 1** Termos e estratégias usados na pesquisa de publicações

Banco de dados	Estratégia de busca usada	Publicações
Pubmed	(«Back up»[All Fields] OR «head Elevated»[All Fields] OR («beds»[MeSH Terms] OR «beds»[All Fields] OR «bed»[All Fields]) AND up[All Fields] AND («head»[MeSH Terms] OR «head»[All Fields]) AND elevated[All Fields] OR «ramp*»[All Fields]) AND ((«intubation»[MeSH Terms] OR «intubation»[All Fields]) OR («laryngoscopy»[MeSH Terms] OR «laryngoscopy»[All Fields]) OR «airway management»[All Fields] OR preoxygenation[All Fields])	86
EMBASE	((back up.mp.) OR (ramp*.mp.)) AND ((exp body position/or exp laryngoscopy/or exp head position/or exp body posture/ or head elevated.mp. or exp endotracheal intubation/) OR (exp sniffing/or sniff.mp.) OR (airway management.mp.) OR (exp oxygenation/or exp positive end expiratory pressure/ or preoxygenation.mp.)) LIMIT to human	500
CENTRAL	ramp* or back up or head elevated or bed* AND sniff* AND airway management OR intubation OR laryngoscopy	21

(pacientes cirúrgicos ou pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)) e presença de obesidade mórbida (definida como Índice de Massa Corporal – IMC  $\geq 35 \text{ kg.m}^{-2}$ ).

## Resultados

A estratégia de busca resultou em 607 publicações que a seguir foram submetidas a triagem de títulos e resumos, e das quais 18 publicações foram recuperadas para leitura integral do texto. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, incluímos na revisão 7 estudos com um total de 1.917 pacientes. Nenhum estudo adicional foi encontrado na busca por referências de revisões e nos artigos incluídos. O processo de seleção dos estudos está resumido no fluxograma PRISMA (fig. 1). A lista dos estudos excluídos é apresentada na Tabela S1 (informação suplementar) juntamente com os motivos da exclusão. Foi encontrado um estudo relevante em andamento sem publicação de resultados preliminares (tabela S2, informação suplementar).

## Características dos estudos

As características clínicas dos estudos incluídos são mostradas na tabela 2. Quatro estudos eram ECR,<sup>3,4,7,13</sup> enquanto três eram estudos de coorte prospectivos.<sup>5,12,18</sup> Quatro dos estudos incluídos avaliaram pacientes submetidos a cirurgias eletivas,<sup>3,7,12,18</sup> dois analisaram pacientes submetidos a cirurgias eletivas e de emergência,<sup>4,5</sup> e um avaliou pacientes internados em UTI.<sup>13</sup> Um estudo investigou pacientes com obesidade mórbida,<sup>3</sup> enquanto os restantes incluíram pacientes com IMC  $< 35 \text{ kg.m}^{-2}$ .<sup>4,5,7,12,13,18</sup> Seis estudos incluídos eram unicêntricos,<sup>3-5,7,12,18</sup> enquanto um estudo foi realizado em quatro centros.<sup>13</sup> As intervenções utilizadas nos estudos para alinhar a FE e MAE na posição de rampa usaram cobertores dobrados,<sup>3,4,7,18</sup> dispositivo adjuvante (*Troop Elevation Pillow*)<sup>5</sup> e elevação da cabeceira da cama.<sup>12,13</sup> O grupo controle em todos os estudos incluiu pacientes em decúbito dorsal em posição olfativa, que foi conseguida por meio da flexão do pescoço (elevação occipital usando travesseiro ou anel de apoio de cabeça de tamanho fixo) e extensão da cabeça (na articulação atlanto-occipital).

No geral, todos os ECR incluídos apresentaram risco baixo de viés para a maioria dos domínios. No entanto, no domínio do viés para condição cega da equipe, todos os ECR tinham risco alto, pois era impossível manter a condição cega dos investigadores para as posições em que os pacientes foram colocados. Três ECR apresentavam risco alto para o domínio do viés para condição cega da avaliação de desfechos,<sup>4,7,13</sup> enquanto o estudo de Dhar et al. não realizou sigilo de alocação (tabela 3).<sup>4</sup> Todos os três estudos de coorte prospectivos alcançaram sete estrelas para todos os domínios da Escala de Newcastle-Ottawa (Tabela S3, informação suplementar). A lista de verificação PRISMA é descrita na Tabela S4 (informação suplementar). Não realizamos avaliação do risco de viés de publicação, pois havia menos de dez estudos selecionados e heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos.<sup>19-21</sup> O resumo dos resultados/avaliação GRADE da qualidade da evidência está resumido na tabela 4.

Entramos em contato com os autores de três estudos para obter dados adicionais para a meta-análise.<sup>4,5,13</sup> Todos responderam, e apenas para o estudo de Lebowitz et al. não conseguimos obter os dados solicitados porque o investigador principal havia se aposentado, e os dados originais do estudo não estavam disponíveis.<sup>5</sup> Como resultado, não foi possível incluir Lebowitz et al. nas estimativas combinadas dos estudos observacionais incluídos. No total, sete estudos foram incluídos para síntese qualitativa na revisão sistemática, enquanto quatro ECR e dois estudos observacionais foram analisados separadamente na meta-análise.<sup>3,4,12,13,18</sup>

## Visualização da laringe

Todos os sete estudos analisaram a visualização glótica durante a laringoscopia como parte da avaliação dos desfechos. Ao combinarmos os dados de quatro ECR ( $n = 632$ ) para análise estatística, observamos que comparada à posição olfativa, a posição de rampa não foi significativamente associada a maior razão de chances para CLG 1/2 (M-H OR, efeitos aleatórios 1,11; 95% IC 0,37 a 3,32;  $p = 0,85$ ; qualidade de evidência muito baixa) ou menor razão de chances para CLG 3/4 (M-H OR, efeitos aleatórios 0,90; 95% IC 0,30 a 2,70;  $p = 0,85$ ; qualidade de evidência muito

Tabela 2 Características dos estudos incluídos

Estudo	País	Local	Desenho	Tamanho da amostra	População	Intervenções	Desfecho(s) avaliado(s)
Collins (2004)	USA	Unicêntrico SO	ECR	60	Obesidade III (IMC $\geq 40$ ) submetido a cirurgias eletivas	1. Olfativa <sup>a</sup> 2. Rampa <sup>a</sup>	1. Visão glótica (CLG) 2. Número de tentativas de intubação 3. Tempo para intubação bem-sucedida
Lee (2015)	Coréia do Sul	Unicêntrico SO	ECR	193	Geral adulta submetida a cirurgias eletivas	1. Olfativa <sup>b</sup> 2. Rampa <sup>b</sup>	1. Visão glótica (CLG) 2. Número de tentativas de intubação 3. Tempo para intubação bem-sucedida
Semler (2017)	EUA	Multicêntrico UTI	ECR	260	Geral adulta pacientes de UTI	1. Olfativa <sup>c</sup> 2. Rampa <sup>c</sup>	1. Menor saturação arterial de oxigênio 2. Incidência de hipoxemia 3. Visão Glótica (CLG) 4. Dificuldade de intubação 5. Número de tentativas de intubação 6. Tempo para intubação bem-sucedida 7. Uso de dispositivos auxiliares para via aérea 8. Uso de manobras auxiliares
Dhar (2018)	Índia	Unicêntrico SO	ECR	134	Geral adulta submetida a cirurgias eletivas/emergência	1. Olfativa <sup>d</sup> 2. Rampa <sup>d</sup>	1. Visão glótica (CLG) 2. Tempo para intubação bem-sucedida 3. Número de tentativas de intubação 4. Uso de dispositivos auxiliares para via aérea 5. Uso de manobras auxiliares
Lebowitz (2012)	EUA	Unicêntrico SO	Estudo de coorte prospectivo	189	Geral adulta submetida a cirurgias eletivas/emergência	1. Olfativa <sup>e</sup> 2. Rampa <sup>e</sup>	1. Visão glótica (CLG)
Reddy (2016)	Reino Unido	Unicêntrico SO	Estudo de coorte prospectivo	781	Geral adulta submetida a cirurgias eletivas	1. Olfativa <sup>f</sup> 2. Rampa <sup>f</sup>	1. Visão glótica (CLG e POGO) 2. Número de tentativas de intubação 3. Uso de dispositivos auxiliares para via aérea 4. Uso de manobras auxiliares 5. Tempo para intubação bem-sucedida
Nayak (2019)	Índia	Unicêntrico SO	Estudo de coorte prospectivo	300	Geral adulta submetida a cirurgias eletivas	1. Olfativa <sup>g</sup> 2. Rampa <sup>g</sup>	1. Visão glótica (CLG)

EUA, Estados Unidos; SO, Sala de Operações; ECR, estudo controlado randomizado; CLG, grau Cormack Lehane; POGO, Escala de porcentagem de abertura da glote; MAE, meato auditivo externo; FE, Fúrcula.

<sup>a</sup> Olfativa (elevação occipital de 7 cm); Rampa (MAE alinhado com FE através de uso de cobertores dobrados).

<sup>b</sup> Olfativa (elevação occipital de 8 cm); Rampa (Cobertor dobrado colocado em mesa cirúrgica plana).

<sup>c</sup> Olfativa (flexão do pescoço; extensão da cabeça); Rampa (Cabeceira da cama elevada para 25°).

<sup>d</sup> Olfativa (travesseiro de tamanho fixo); Rampa (MAE alinhado com FE através de ajuste do tamanho do travesseiro com adição de lençóis dobrados).

<sup>e</sup> Olfativa (elevação occipital de 7 cm); Rampa – Dispositivo adjuvante (Troop elevation pillow®).

<sup>f</sup> Olfativa (apoio em anel para cabeça ou travesseiro não-compressível); Rampa (elevação do dorso a 25° associada mesa cirúrgica quebrada no meio).

<sup>g</sup> Olfativa (método não especificado); Rampa (apoio de 10 cm de altura para a cabeça usando campos cirúrgicos, associado a ajuste da cabeceira da mesa para alinhar o MAE com FE).

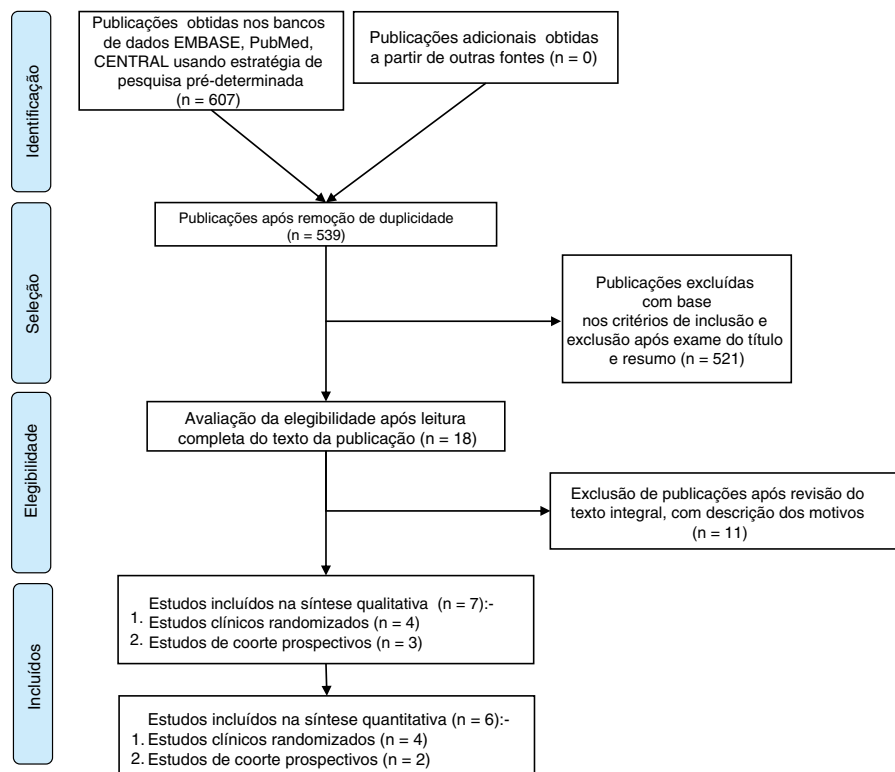


Figura 1 Diagrama de fluxo PRISMA.

Tabela 3 Avaliação Cochrane do risco de viés para os estudos randomizados controlados incluídos na análise

Estudo	Domínios						
	Geração de sequência	Ocultação de alocação	Condição cega de participantes e equipe	Condição cega de avaliação de desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes de viés
Collins, 2004	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Lee, 2015	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Semler, 2017	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Dhar, 2018	Baixo	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo

baixa). Heterogeneidade significativa foi encontrada para os dois desfechos ( $I^2 = 82\%$ ) (fig. 2).

A análise exploratória de subgrupos dos pacientes cirúrgicos (fig. 3) mostrou razão de chances significativamente maior para CLG 1/2 (M-H OR, efeitos aleatórios 2,05; 95% IC 1,26 a 3,32;  $p = 0,004$ ; participantes = 372;  $I^2 = 0\%$ ; qualidade moderada de evidência) e menor para CLG 3/4 (M-H OR, efeitos aleatórios 0,49; IC 95% 0,30 a 0,79;  $p = 0,004$ ; participantes = 372;  $I^2 = 0\%$ ; qualidade moderada de evidência). Por outro lado, apenas um estudo analisou pacientes de UTI, o qual mostrou a posição de rampa significativamente associada a menos visualizações CLG 1/2 e a mais visualizações CLG 3/4 em comparação com a posição olfativa. A análise de subgrupo de pacientes com obesidade mórbida mostrou resultados semelhantes para posição de rampa e olfativa, sem diferença estatística entre os dois grupos para as visualizações CLG 1/2 e CLG 3/4 (fig. S1, informação suplementar).

Para os estudos de coorte prospectivos realizados em pacientes cirúrgicos submetidos à IT, as estimativas combinadas de dois estudos não encontraram diferenças significantes na visualização laríngea entre os dois grupos (fig. S2, informação suplementar). Lebowitz et al. verificaram que os anestesistas relataram visualização laríngea significativamente melhor ou igual na posição de rampa em comparação à posição olfativa, independentemente do IMC (valores de  $p$  variando de 0,0116 a  $< 0,0001$ ).

### Êxito na intubação traqueal na primeira tentativa

No estudo de coorte prospectivo de Reddy et al. não foi encontrada diferença entre as posições de rampa e olfativa quanto ao sucesso da intubação na primeira tentativa (90,5% de êxito na primeira laringoscopia e primeira tentativa de intubação). Nessa meta-análise, combinando quatro ECR com 632 pacientes, descobrimos que a posição de

**Tabela 4** Resumo dos resultados e avaliação GRADE da qualidade das evidências

Desfechos	Nº de participantes (estudos) seguimento	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos antecipados	
				Risco com olfativa	Diferença de risco com rampa
CLG 1/2	632 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixo a,b,c,d	OR 1,11 (0,37 a 3,32)	710 por 1.000	21 a mais por 1.000 (235 a menos a 180 a mais)
CLG 3/4	632 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixo a,b,c,d	OR 0,9 (0,3 a 2,7)	290 por 1.000	21 a menos por 1.000 (181 a menos a 234 mais)
Êxito na primeira tentativa de intubação	632 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixo a,b,c,d	OR 0,89 (0,33 a 2,41)	682 por 1.000	26 a menos por 1.000 (268 a menos a 156 a mais)
CLG 1/2 pacientes em SO	372 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a,d</sup>	OR 2,05 (1,26 a 3,32)	587 por 1.000	157 a mais por 1.000 (55 a mais a 238 a mais)
CLG 3/4 pacientes em SO	372 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a,d</sup>	OR 0,49 (0,30 a 0,79)	413 por 1.000	157 a menos por 1.000 (239 a menos a 56 a menos)

\* O risco no grupo de intervenção (e Intervalo de Confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e o efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC, Intervalo de Confiança; OR, Odds Ratio; MD, Diferença Média; CLG 1/2, Cormack-Lehane Grau 1 ou 2; CLG 3/4, Cormack-Lehane Grau 3 ou 4; SO, Sala de Operação.

Graus de evidência do GRADE Working Group.

Alta certeza: Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito – o verdadeiro efeito provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa certeza: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada – o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Certeza muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito – o verdadeiro efeito provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

<sup>a</sup> Alto risco de viés devido à falta de condição cega da equipe durante a intubação.

<sup>b</sup> Heterogeneidade superior a 60%.

<sup>c</sup> Amplo intervalo de confiança.

<sup>d</sup> Muito poucos estudos publicados disponíveis na literatura (< 10 estudos).

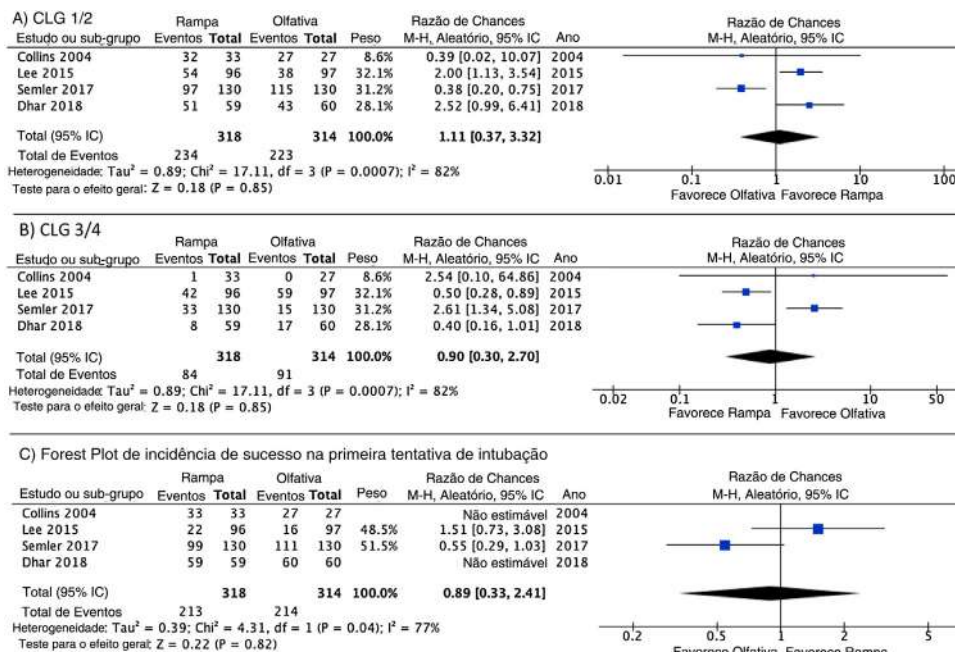
rampa não foi significativamente superior quando comparada à posição olfativa (M-H OR, efeitos aleatórios 0,89; 95% IC 0,33 a 2,41;  $p=0,82$ ;  $I^2=77\%$ ; evidência de qualidade muito baixa) (fig. 2). A população cirúrgica/UTI (fig. 3) e de pacientes com obesidade mórbida (fig. S1, informação suplementar) foram similarmente não significantes na análise por subgrupo.

## Desfechos secundários

Três ECR envolvendo 439 pacientes estudaram o tempo de intubação. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD, efeitos aleatórios -0,20; 95% IC -4,58 a 4,18;  $p=0,93$ ;  $I^2=70\%$ ) (fig. S3, informação suplementar). Tendo em vista a grande heterogeneidade causada pelo estudo de Semler et al., realizado em pacientes em UTI, decidimos realizar uma análise *post hoc* do subgrupo de pacientes cirúrgicos, excluindo os dados do estudo de Semler et al. A análise de subgrupo mostrou tendência não significativa para menor tempo de intubação na posição de rampa (MD, efeitos alea-

tórios -1,61; 95% IC -3,25 a 0,03;  $p=0,05$ ; 179 participantes;  $I^2=0\%$ ) (fig. S4, informação suplementar). Reddy et al. observaram duração significativamente menor na posição de rampa quando comparada à posição olfativa (tempo médio de 24 versus 28 segundos;  $p=0,001$ ), independentemente do nível de experiência em intubação dos anesthesiologistas.

Três estudos clínicos randomizados envolvendo 572 pacientes foram incluídos na meta-análise enfocando o uso de manobras laringeas auxiliares durante a intubação, e nenhuma diferença significativa na razão de chances foi encontrada quando as posições de rampa e olfativa foram comparadas (M-H OR, efeitos aleatórios 0,79; 95% IC 0,33 a 1,91;  $p=0,61$ ;  $I^2=73\%$ ) (fig. S3, informação suplementar). Uma análise de subgrupo *post hoc* foi realizada investigando o uso de manobras laringeas auxiliares na população cirúrgica (excluindo o estudo de Semler et al.), e observamos que a posição de rampa demonstrou uma tendência não significativa para razão de chances reduzida de precisar manobras laringeas auxiliares (M-H OR, efeitos aleatórios 0,54; 95% IC 0,28 a 1,05;  $p=0,07$ ; 312 participantes;  $I^2=52\%$ )



**Figura 2** Meta-análise comparando a posição de rampa com a olfativa com relação aos desfechos primários. A) Gráfico *Forest Plot* de incidência de CLG 1/2; B) *Forest Plot* de incidência de CLG 3/4; C) *Forest Plot* de incidência de sucesso na primeira tentativa de intubação. Modelo de efeitos aleatórios foi usado na análise dos dados. CLG 1/2, Cormack-Lehane grau 1 ou 2; CLG 3/4, Cormack-Lehane grau 3 ou 4; M-H, Mantel-Haenszel.

(fig. S4, informações suplementar). Além disso, Reddy et al. demonstraram que a posição de rampa está associada ao uso menos frequente de manobras laríngeas auxiliares (19,6% vs. 24,6%;  $p = 0,004$ ).

Apenas dois estudos clínicos randomizados envolvendo 379 pacientes, e que compararam as posições de rampa e olfativa, relataram o uso de dispositivos ou equipamentos auxiliares para manejo de vias aéreas durante a intubação. Não houve diferença entre os grupos (M-H OR, efeitos aleatórios 1,76; 95% IC 0,43 a 7,27;  $p = 0,43$ ), com evidência de alta heterogeneidade ( $I^2 = 83\%$ ) (fig. S3, informação suplementar). Da mesma forma, Reddy et al. não relataram diferença no uso de equipamentos auxiliares durante a intubação entre as posições de rampa e olfativa.

Nenhum dos estudos incluídos relatou complicações relacionadas à posição de rampa ou olfativa. Também não houve relato de ocorrências de hipotensão no grupo em rampa.

## Discussão

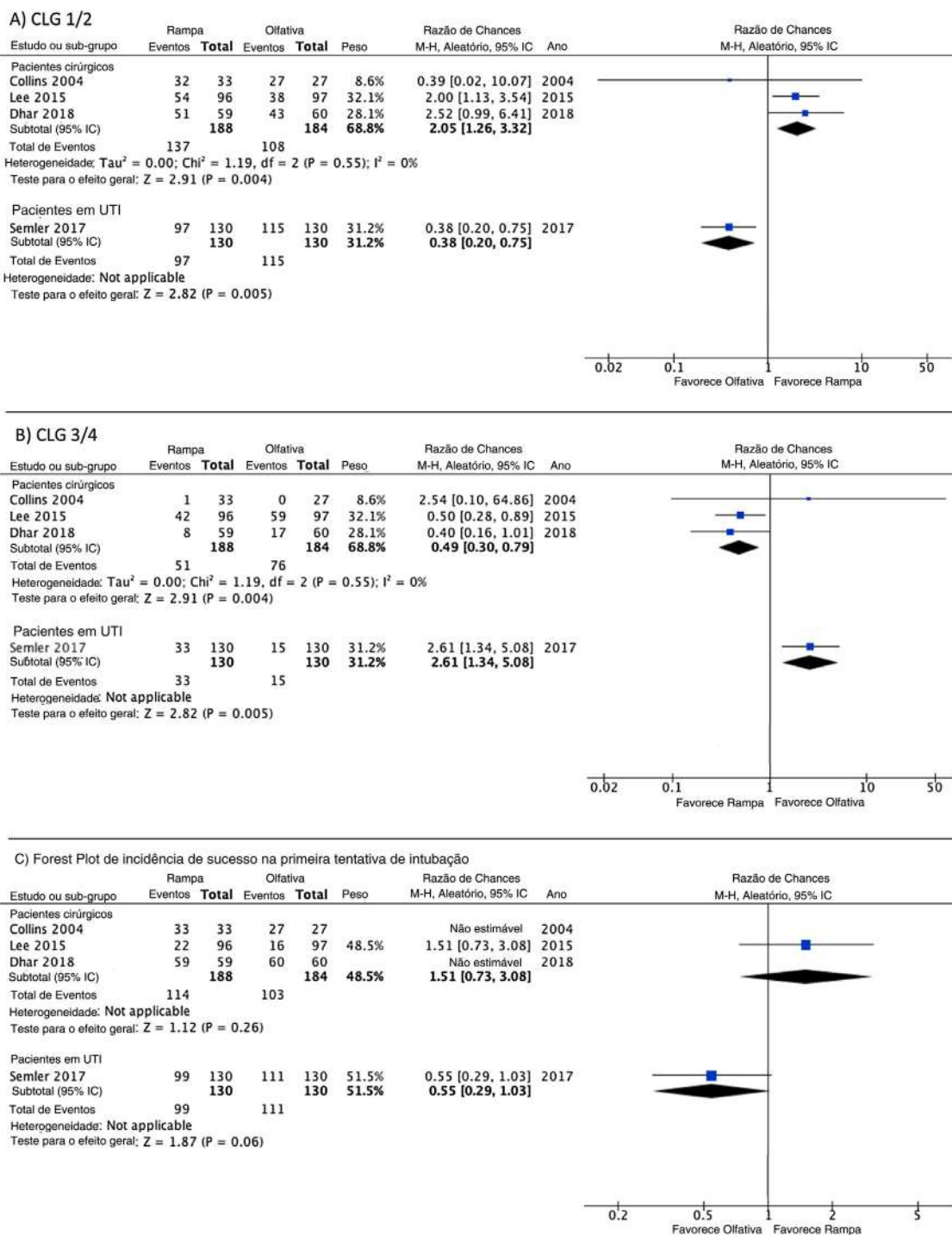
Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática e meta-análise comparando as posições de rampa e olfativa para IT. Nesta meta-análise, não encontramos diferenças entre a posição de rampa ou olfativa em relação à visualização laríngea, sucesso na primeira tentativa de intubação, tempo de intubação e uso de manobras laríngeas ou equipamentos auxiliares durante a IT. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, devido ao alto nível de heterogeneidade ( $I^2$  mais de 60%). A análise de subgrupo mostrou que os pacientes cirúrgicos eram mais propensos a ter melhor visualização laríngea durante a

intubação com posição de rampa. Nenhuma complicação da posição de rampa foi relatada em todos os estudos incluídos.

Esta meta-análise não investigou os benefícios da pré-oxigenação na posição de rampa, uma vez que não houve estudos comparando as posições de rampa e olfativa com relação a esse desfecho. Esse benefício potencial da posição de rampa é atribuído ao aumento na capacidade residual funcional dos pacientes e é um tópico para meta-análise futura. Além disso, nenhum dos estudos incluídos relatou qualquer complicação na posição de rampa. Existe um potencial risco de hipotensão intracraniana em pacientes colocados na posição de rampa quando associada à indução da anestesia, e isso deve ser investigado em estudos futuros.

Nesta revisão sistemática e meta-análise, escolhemos a visualização laríngea como um de nossos desfechos primários. Foi demonstrado que a laringoscopia difícil nem sempre está associada à intubação difícil.<sup>22</sup> No entanto, a inadequada visualização das cordas vocais é uma causa conhecida de intubação difícil. A *American Society of Anesthesiologists* relatou laringoscopia difícil, em que nenhuma porção da glote pode ser visualizada, como um dos descritores de via aérea difícil.<sup>23</sup> Além disso, a Escala de Dificuldade de Intubação, um indicador mais objetivo da dificuldade de intubação, incluiu a visualização glótica como um dos parâmetros. Nessa escala, a visualização glótica pode contribuir de zero até 3 pontos e com valores atribuídos para a visualização acima de zero indicando dificuldade leve, moderada ou maior.<sup>24</sup> Assim, acreditamos que a visualização laríngea é um desfecho clinicamente importante, que contribui para o sucesso da IT.

Notamos heterogeneidade importante nos resultados desta meta-análise. Tentamos reduzi-la padronizando *a priori* as definições das posições de rampa e olfativa, e



**Figura 3** Análise nos sub-grupos de pacientes cirúrgicos e de UTI para os desfechos primários comparando as posições de rampa e olfativa. A) Gráfico *Forest Plot* de incidência de CLG 1/2; B) *Forest Plot* de incidência de CLG 3/4; C) *Forest Plot* de incidência de sucesso na primeira tentativa de intubação. Modelo de efeitos aleatórios usado para análise dos dados. CLG 1/2, Cormack-Lehane grau 1 ou 2; CLG 3/4, Cormack-Lehane grau 3 ou 4; M-H, Mantel-Haenszel.

excluímos estudos que não se enquadrassem nessa definição. Quando a análise exploratória de subgrupos foi realizada, identificamos como uma das fontes de heterogeneidade, os diferentes tipos de populações de pacientes. Entre os quatro estudos clínicos randomizados incluídos, o estudo de Semler et al. foi realizado em pacientes na UTI. Eles

estudaram a IT em pacientes críticos e, na análise de desfechos secundários, descobriram que a posição de rampa aumentou a incidência de visualizações CLG 3/4 e o número de tentativas de laringoscopia necessárias para a intubação bem-sucedida.<sup>13</sup> Esses resultados diferem de forma importante dos estudos realizados em pacientes cirúrgicos. A



exclusão do estudo de Semler et al. reduziu significativamente a heterogeneidade medida pelo valor  $I^2$  em todos os nossos desfechos. As diferenças entre as intubações nos pacientes cirúrgicos e nos pacientes em UTI têm sido atribuídas a fatores relacionados ao operador, paciente e ambiente. Pacientes cirúrgicos são otimizados no pré-operatório e intubados em ambiente estritamente controlado. Por outro lado, as intubações em UTI geralmente ocorrem em cenários de emergência, com pacientes com diversos distúrbios fisiológicos e em um ambiente sub-ótimo (espaço limitado, iluminação insuficiente, leito com característica abaixo da ideal).<sup>25</sup> Essas podem ser as razões para as diferenças observadas entre estudos que estudam pacientes cirúrgicos e pacientes em UTI.

Nesta revisão, não encontramos uma diferença significativa entre as posições de rampa e olfativa em relação ao sucesso na primeira tentativa de intubação. Dos quatro ECR incluídos, dois estudos não encontraram nenhuma incidência de falha na primeira tentativa de intubação e, portanto, nenhuma razão de chances pode ser calculada. Isso pode ser devido à baixa incidência de intubação difícil na população cirúrgica, variando de 1 em 1000 a 2000.<sup>26</sup> A fim de detectar uma diferença entre a posição de rampa e olfativa, os estudos exigiriam tamanho de amostra muito grande, o que pode não ser viável devido a várias restrições. Isso também poderia explicar a falta de diferenças observadas entre os dois grupos em relação aos nossos desfechos primários e secundários. No futuro, estudos multicêntricos em larga escala que possuam poder estatístico adequado devem ser realizados para determinar se a posição de rampa é superior à posição olfativa.

Esta revisão tem algumas limitações. Em primeiro lugar, incluímos estudos de coorte prospectivos na revisão, pois havia poucos ECR disponíveis na literatura com base em nossos critérios de pesquisa. Isso pode ter reduzido a força das evidências. No entanto, realizamos a meta-análise separadamente, combinando de forma independente os efeitos dos estudos clínicos randomizados e dos estudos observacionais incluídos. Em segundo lugar, todos os ECR incluídos apresentavam um alto risco de viés, principalmente devido à falta de condição cega da equipe, pois os indivíduos realizando a IT não podiam ser cegos para a posição da cabeça dos pacientes. Além disso, três estudos não realizaram cegamento da avaliação dos desfechos. Tudo isso poderia ter introduzido viés nos resultados obtidos nesses estudos. Terceiro, excluímos da meta-análise relatos de casos, séries de casos e resumos de conferências, contribuindo potencialmente para o risco de viés de publicação nesta revisão. No entanto, aceitamos esse risco para garantir que apenas estudos de boa qualidade submetidos à revisão por pares fossem incluídos na revisão, aumentando assim a confiabilidade de nossos achados. Não realizamos avaliação de viés de publicação devido ao pequeno número de estudos incluídos, uma vez que os métodos atuais de avaliação de viés de publicação apresentam poder insuficiente.<sup>21</sup> Por fim, houve evidência de heterogeneidade importante em nossa revisão, devido a diferenças tanto clínicas quanto metodológicas nos estudos incluídos. No entanto, tentamos reduzir essa heterogeneidade realizando uma análise de subgrupo de nossos achados. Outros ECR multicêntricos em grande escala devem ser realizados para reduzir a ocorrência desses fatores de confusão

e estabelecer as diferenças entre a posição de rampa e olfativa durante a IT.

Nossa meta-análise não verificou diferença significativa entre as posições de rampa e olfativa em relação à visualização da laringe e ao sucesso na primeira tentativa de intubação traqueal. No entanto, a posição de rampa está associada à melhor visualização laringea em pacientes cirúrgicos. Recomendamos que os médicos considerem o uso da posição de rampa como a posição inicial para intubação em todos os pacientes cirúrgicos, em vista desse benefício e da ausência de efeitos adversos comprovados. Estudos multicêntricos em larga escala, cuidadosamente planejados, devem ser realizados no futuro para elucidar ainda mais as vantagens e desvantagens da posição de rampa em pacientes cirúrgicos e de UTI.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer o Dr. M Dhar e o Dr. MW Semler pela assistência ao estudo através do provimento de dados adicionais incluídos na meta-análise.

## Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.bjan.2020.08.009](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.08.009).

## Referências

1. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth.* 2015;115:827–48.
2. Cattano D, Melnikov V, Khalil Y, Sridhar S, Hagberg CA. An evaluation of the rapid airway management positioner in obese patients undergoing gastric bypass or laparoscopic gastric banding surgery. *Obes Surg.* 2010;20:1436–41.
3. Collins JS, Lemmens HJM, Brodsky JB, Brock-Utne JG, Levitan RM. Laryngoscopy and morbid obesity: a comparison of the «sniff» and «ramped» positions. *Obes Surg.* 2004;14:1171–5.
4. Dhar M, Karim HMR, Rajaram N, Prakash A, Sahoo SK, Narayan A. A randomised comparative study on customised versus fixed sized pillow for tracheal intubation in the sniffing position by Macintosh laryngoscopy. *Indian J Anaesth.* 2018;62:344.
5. Lebowitz PW, Shay H, Straker T, Rubin D, Bodner S. Shoulder and head elevation improves laryngoscopic view for tracheal intubation in nonobese as well as obese individuals. *J Clin Anesth.* 2012;24:104–8.
6. Lee B, Kang JM, Kim DO. Laryngeal exposure during laryngoscopy is better in the 25° back-up position than in the supine position. *Br J Anaesth.* 2007;99:581–6.
7. Lee J-H, Jung H-C, Shim J-H, Lee C. Comparison of the rate of successful endotracheal intubation between the «sniffing» and «ramped» positions in patients with an expected difficult intubation: a prospective randomized study. *Korean J Anesth.* 2015;68:116.
8. Tsan SEH, Lim SM, Abidin MFZ, Ganesh S, Wang CY. Comparison of Macintosh laryngoscopy in bed-up-head-elevated

- position with GlideScope laryngoscopy: a randomized, controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg.* 2019; <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004349>. E-Pub ahead of print.
9. Khandelwal N, Khorsand S, Mitchell SH, Joffe AM. Head-elevated patient positioning decreases complications of emergent tracheal intubation in the ward and intensive care unit. *Anesth Analg.* 2016;122:1101–7.
  10. Lane S, Saunders D, Schofield A, Padmanabhan R, Hildreth A, Laws D. A prospective, randomised controlled trial comparing the efficacy of pre-oxygenation in the 20° head-up vs supine position. *Anaesthesia.* 2005;60:1064–7.
  11. Ramkumar V, Umesh G, Philip FA. Preoxygenation with 20° head-up tilt provides longer duration of non-hypoxic apnea than conventional preoxygenation in non-obese healthy adults. *J Anesth.* 2011;25:189–94.
  12. Reddy RM, Adke M, Patil P, Kosheleva I, Ridley S. Comparison of glottic views and intubation times in the supine and 25-degree back-up positions. *BMC Anesthesiology.* 2016;16:113.
  13. Semler MW, Janz DR, Russell DW, et al. A multicenter, randomized trial of ramped position vs sniffing position during endotracheal intubation of critically ill adults. *Chest.* 2017;152:712–22.
  14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals Internal Med.* 2009;151:264–9.
  15. Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia.* 1984;39:1105–11.
  16. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). (assessed 3 May 2019).
  17. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations The GRADE Working Group. 2013.
  18. Nayak LK, Desingh DC, Narang N, Sethi A. Comparison of laryngoscopic view obtained by conventional head rise to that obtained by horizontal alignment of external auditory meatus and sternal notch. *Anesth Essays Res.* 2019;13:535–8.
  19. Ioannidis JPA, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *Canad Med Association J.* 2007;176:1091–6.
  20. Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *Br Med J.* 2006;333:597–600.
  21. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *British Medical Journal.* 2011;343:d4002.
  22. Williams KN, Carli F, Cormack RS. Unexpected, difficult laryngoscopy: a prospective survey in routine general surgery. *Br J Anaesth.* 1991;66:38–44.
  23. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on management of the difficult airway. *Anesthesiology.* 2013;118:251–70.
  24. Adnet F, Borron SW, Racine SX, et al. The intubation difficulty scale (IDS): Proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. *Anesthesiology.* 1997;87:1290–7.
  25. Taboada M, Doldan P, Calvo A, et al. Comparison of tracheal intubation conditions in operating room and intensive care unit: a prospective, observational study. *Anesthesiology.* 2018;129:321–8.
  26. Cook TM, MacDougall-Davis SR. Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth.* 2012;109:i68–85.



## CASE REPORTS

# Guiding opioid-free intravenous antinociception with the Analgesia Nociception Index: a case report



Sean Coeckelenbergh <sup>a,\*</sup>, Jean-Pierre Estebe<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Université Libre de Bruxelles, Erasme University Hospital, Department of Anesthesiology, Brussels, Belgium

<sup>b</sup> Université de Rennes, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Department of Anesthesiology, Rennes, France

Received 17 February 2020; accepted 4 July 2020

Available online 4 November 2020

### KEYWORDS

Nociception;  
Pain;  
Perioperative  
medicine;  
Monitoring

### Abstract

**Background:** Opioid-free anesthesia decreases the incidence of opioid adverse events, but its optimal antinociceptive depth has not been clearly defined. Personalizing intraoperative opioid-free infusions with a nociception monitor may be the solution.

**Case report:** We describe the feasibility and potential limitations of titrating opioid-free antinociception during major abdominal surgery using the Analgesia Nociception Index (Mdloris, Lille, France) in an obese patient. After stabilizing the patient's nociception-antinociception balance intraoperatively we quickly reversed anesthesia and the patient did not require postoperative opioids.

**Conclusion:** Personalizing opioid-free antinociception with a nociception monitor is feasible. It may optimize intraoperative antinociception and improve postoperative comfort.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### PALAVRAS-CHAVE

Nociceção;  
Dor;  
Medicina  
perioperatória;  
Monitorização

### Antinociceção intravenosa sem opioides orientada pelo Índice de Analgesia/Nociceção: relato de caso

#### Resumo

**Introdução:** A anestesia sem opioides diminui a incidência de eventos adversos associados aos opioides, mas a profundidade antinociceptiva ideal dessa abordagem não está claramente definida. Personalizar a infusão intraoperatória sem opioides com o uso de monitor de nociceção pode ser a solução.

**Relato de caso:** Descrevemos a viabilidade e as eventuais limitações da titulação da antinociceção sem opioides através do uso do Índice de Analgesia/Nociceção (Mdloris, Lille, França) durante cirurgia abdominal de grande porte em paciente com obesidade. Depois de estabilizar o equilíbrio nociceção-antinociceção da paciente no intraoperatório, revertermos rapidamente a anestesia e a paciente não precisou de opioides no pós-operatório.

\* Corresponding author.

E-mail: [sean.coeckelenbergh@ulb.be](mailto:sean.coeckelenbergh@ulb.be) (S. Coeckelenbergh).

**Conclusão:** A personalização da antinociceção sem opioides por meio do emprego de monitor de nociceção é factível. A abordagem pode otimizar a antinociceção intraoperatória e melhorar o conforto pós-operatório.

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

## Introduction

Opioid-free anesthesia (OFA) has been shown to decrease postoperative complications associated with opioids and may be a useful tool for enhanced recovery after surgery.<sup>1</sup>

However, to this day little is established on the use of nociceptive monitors and their capacity to guide the antinociceptive component of OFA. Analgesic management of the morbidly obese patient presents a unique challenge in perioperative medicine.<sup>2</sup> Opioids are the most potent available analgesics, but they are also responsible for considerable side effects. Most notably, obese patients may develop postoperative respiratory depression and obstructive apnea which can lead to hypercapnia, hypoxemia, and even death.<sup>2</sup> In addition, obesity continues to increase in incidence and anesthesiologists, now more than ever, need to find alternatives in perioperative monitoring and therapy that will improve patient outcome. OFA is a potential solution to this problem as administering non-opioid analgesics that have limited effect on respiratory drive and that decrease the need for postoperative opioids could allow such patients to awaken more comfortably, quickly, and safely.<sup>3</sup> However, this approach can be limited by unclear analgesic goals and non-opioid analgesics can themselves be responsible for adverse events.

A goal-directed approach, which targets adequate antinociception (e.g., by measuring nociceptive-antinociceptive balance) and narcosis (e.g., with a frontal electroencephalogram) could reduce the negative effects of excessive drug infusion. The Analgesia Nociception Index (MDoloris, Lille, France) has been shown to guide intraoperative opioid based antinociception and to predict postoperative pain.<sup>4,5</sup> By analyzing the high frequency domain (i.e., 0.15 to 0.5 Hz) of heart rate variability and correcting for respiratory rate variability, the ANI attempts to measure the autonomic nervous system's balance as a surrogate to nociception. Since heart rate variability is predominantly mediated by the parasympathetic system, the ANI displays a unitless number that increases with parasympathetic activity (i.e., 0 – no parasympathetic tonus, 100 – no sympathetic tonus).<sup>5</sup> Nociception stimulates a sympathetic response and consequently the more noxious a stimulus the lower the value. An important observation is that heart rate variability is not merely an indicator of nociception, but also of the patient's stress response and inflammation.<sup>6</sup>

Although ANI has been substantially investigated during opioid based anesthesia, its utility in OFA remains to be determined.

Written informed consent was obtained and this manuscript adheres to the CARE guidelines.

## Case report

We report the case of a 56-year-old American Society of Anesthesiology (ASA) 3 woman who suffered from urinary incontinence due to a vesicovaginal fistula of the trigone that required combined laparoscopic and open cystectomy with ileal conduit urostomy. The patient was treated at the CHU Rennes and gave consent for this publication. She weighed 140 kg for a height of 162 cm (Body Mass Index – BMI of 53 kg.m<sup>-2</sup>). In addition to her morbid obesity she also suffered from type 2 diabetes and hypertension. We decided to avoid intraoperative opioid use and opted for combined intravenous and inhaled opioid-free anesthesia.

The patient fasted preoperatively for at least 6 hours for solids and 2 hours for clear liquids. She was monitored with standard ASA monitors, Bispectral Index (Covidien, Dublin, Ireland), ANI, and TOF-Watch (Alsevia Pharma, Paris, France). An 18-gauge peripheral intravenous catheter was placed, and crystalloid infusion was set at 3 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. Mean blood pressure, Bispectral Index, and ANI goals were set to be greater than 70 mmHg, between 40 and 60, and between 50 and 70, respectively. After 3 minutes of pre-oxygenation, dexmedetomidine, ketamine, and lidocaine infusions were started at infusion speeds of 2.3 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, 0.12 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, and 0.85 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, respectively. A bolus of 150 mg of propofol led to loss of consciousness and, upon adequate ventilation, 10 mg of cisatracurium and 12 mg of dexamethasone were administered. Sevoflurane was titrated to maintain Bispectral Index between 40 and 60. Ketamine and dexmedetomidine infusion were modified to maintain ANI between 50 and 70. Infusion rates of ketamine and dexmedetomidine were modified by 10% to 50% at the anesthesiologist's discretion. If ANI increased and Bispectral Index decreased despite steady sevoflurane end-tidal values, dexmedetomidine was lowered first. Cisatracurium was infused to have a train-of-four count of 0 during the laparoscopic portion of the operation. A central venous catheter and urinary catheter were placed and 1 g of paracetamol as well as 100 mg of ketoprofene were administered prior to incision. Anesthesia lasted 516 minutes, surgery 441 minutes (185 minutes of laparoscopy), and extubation occurred 10 minutes after the end of surgery. An episode of hypotension (70/40 mmHg) associated with bradycardia (40 bpm) occurred at induction and resolved with tracheal intubation. Heart rate and mean blood pressure remained over 50 bpm and 70 mmHg throughout the rest of the anesthetic. No vasopressors or inotropic agents were required.

**Table 1** Analgesia Nociception Index, Bispectral Index, heart rate, mean blood pressure and anesthetic administration.

Monitoring	Induction	Intubation	Incision	Insufflation	Exsufflation	Laparotomy	Surgery end
ANI	61	64	76	97	79	40	54
BIS	42	40	43	48	37	48	46
HR (bpm)	40	70	53	52	61	62	60
MBP (mmHg)	50	75	72	75	77	78	73
Anesthetic administration							
Ketamine (mg. kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	0.12	0.12	0.10	0.10	0.10	0.09	0
Dexmedetomidine (μg. kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	2.3	2.3	1.4	1.4	0.9	0.85	0
Sevoflurane MAC	*	*	0.7	0.2	0.2	0.3	0.4
Propofol (mg)	150	*	*	*	*	*	*

ANI, Analgesia Nociception Index; BIS, Bispectral Index; HR, heart rate; MBP, mean blood pressure.

Bispectral index and ANI remained in target range for 84% and 60% of case time, respectfully. Neuromuscular blockade was fully reversed at the end of surgery. Key intraoperative events are further detailed in [Table 1](#).

The patient was extubated in the operating room and arrived at the post-anesthesia care unit with a blood pressure of 115/70 mmHg, heart rate of 67 bpm and pulse oximetry of 92% with mask oxygen at 6 L.min<sup>-1</sup>. Pulse oximetry quickly rose to 98% with mask oxygen at 8 L.min<sup>-1</sup>. Oxygen was progressively decreased, and pulse oximetry remained above 94% for the rest of the post-anesthetic care. Besides a two-hour infusion of lidocaine 0.4 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, no other analgesic was administered. The patient had no complaints and was discharged 159 minutes after admission to the post-anesthesia care unit. Paracetamol adequately controlled pain on the ward. Renal function remained normal during her hospitalization, but her postoperative stay was complicated by a surgical site infection at day 8 which required care. She returned home 23 days after surgery.

## Discussion

This case report demonstrates the feasibility of goal-directed opioid-free intravenous and inhaled anesthesia for an obese patient undergoing major abdominal surgery. The patient did not receive any opioids during the entire perioperative period. Furthermore, we show both the possibility and the challenges of applying a goal-directed antinociception protocol during OFA. Although our strategy allowed for an early recovery from anesthesia in the immediate postoperative period, our compliance to protocol could be improved regarding ANI (i.e., 60% of case time with ANI between 50 and 70). Compliance to the goal-directed anesthesia protocol, however, was considerably better concerning BIS (i.e., 84% of case time with Bispectral index in range established by the protocol). One of the main limitations of using non-opioid analgesics is their relatively long action. Our patient, for example, remained with an ANI over 70 for more than an hour despite decreasing the dexmedetomidine infusion by 40%. Additionally, the multiple perioperative tasks undertaken by anesthesiologists often hinder protocol compliance. Using a decision support or even a fully automated system that couples a nociceptive monitor with analgesic infusion pumps may help clinicians improve their protocol compliance.<sup>7</sup> Despite these difficulties, however, we were still able to stabilize the patient's

nociception-antinociception balance and maintained the ANI between 50 and 70 until the end of surgery without any intraoperative hemodynamic instability. We were then able to quickly reverse anesthesia and the patient did not develop postoperative nausea, respiratory insufficiency, or obstructive apnea. The complete omission of opioids in the perioperative analgesic management of our patient may have been a determinant factor in the patient's rapid recovery in the postoperative care unit.

It is important to note that although many studies have investigated the effects of OFA on postoperative opioid requirement, to our knowledge little is published on nociceptive monitoring and OFA. By optimizing the patient's nociception-antinociception balance intraoperatively, it may be possible to completely remove, in some patients, the need for postoperative opioids. Our team is currently investigating the effects of opioid sparing techniques during goal-directed antinociception and future studies, including case series, retrospective analyses, and randomized controlled trials, will determine if intraoperative optimization of antinociception improves postoperative comfort and outcome. Some populations, such as the morbidly obese, may very well benefit from this personalized opioid-free analgesic strategy. Goal-directed opioid-free antinociception is feasible and may optimize perioperative analgesia, which could lead to improved postoperative comfort.

## Glossary

ANI, Analgesia Nociception Index; BPM, Beats Per Minute; BMI, Body Mass Index; CARE, Case Report.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the medical and nursing staff of the CHU Rennes.

## References

1. Wu CL, King AB, Geiger TM, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus

- Statement on Perioperative Opioid Minimization in Opioid-Naive Patients. *Anesth Analg*. 2019;129:567–77.
2. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, et al. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015;7: 859–76.
  3. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2015;65:191–9.
  4. Turan G, Ar AY, Kuplay YY, et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2017;67:370–5.
  5. Abdullayev R, Uludag O, Celik B. Analgesia Nociception Index: assessment of acute postoperative pain. *Brazilian J Anesthesiol*. 2019;69:396–402.
  6. Williams DWP, Koenig J, Carnevali L, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun*. 2019;80:219–26.
  7. Coeckelenbergh S, Zaouter C, Alexander B, et al. Automated systems for perioperative goal-directed hemodynamic therapy. *J Anesth*. 2020;34:104–14.



RELATOS DE CASO

## Antinociceção intravenosa sem opioides orientada pelo Índice de Analgesia/Nociceção: relato de caso



Sean Coeckelenbergh <sup>a,\*</sup> e Jean-Pierre Estebe<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Université Libre de Bruxelles, Erasme University Hospital, Department of Anesthesiology, Brussels, Belgium

<sup>b</sup> Université de Rennes, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Department of Anesthesiology, Rennes, France

Recebido em 17 de fevereiro de 2020; aceito em 4 de julho de 2020

Disponível na Internet em 7 de novembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Nociceção;  
Dor;  
Medicina  
perioperatória;  
Monitorização

### KEYWORDS

Nociception;  
Pain;  
Perioperative  
medicine;  
Monitoring

### Resumo

**Introdução:** A anestesia sem opioides diminui a incidência de eventos adversos associados aos opioides, mas a profundidade antinociceptiva ideal dessa abordagem não está claramente definida. Personalizar a infusão intraoperatória sem opioides com o uso de monitor de nociceção pode ser a solução.

**Relato de caso:** Descrevemos a viabilidade e as eventuais limitações da titulação da antinociceção sem opioides por meio do uso do Índice de Analgesia/Nociceção (Mdoloris, Lille, França) durante cirurgia abdominal de grande porte em paciente com obesidade. Depois de estabilizar o equilíbrio nociceção-antinociceção da paciente no intraoperatório, revertermos rapidamente a anestesia e a paciente não precisou de opioides no pós-operatório.

**Conclusão:** A personalização da antinociceção sem opioides por meio do emprego de monitor de nociceção é factível. A abordagem pode otimizar a antinociceção intraoperatória e melhorar o conforto pós-operatório.

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

### Guiding opioid-free intravenous antinociception with the Analgesia Nociception Index: a case report

#### Abstract

**Background:** Opioid-free anesthesia decreases the incidence of opioid adverse events, but its optimal antinociceptive depth has not been clearly defined. Personalizing intraoperative opioid-free infusions with a nociception monitor may be the solution.

**Case report:** We describe the feasibility and potential limitations of titrating opioid-free antinociception during major abdominal surgery using the Analgesia Nociception Index (Mdoloris,

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sean.coeckelenbergh@ulb.be](mailto:sean.coeckelenbergh@ulb.be) (S. Coeckelenbergh).

Lille, France) in an obese patient. After stabilizing the patient's nociception-antinociception balance intraoperatively we quickly reversed anesthesia and the patient did not require postoperative opioids.

**Conclusion:** Personalizing opioid-free antinociception with a nociception monitor is feasible. It may optimize intraoperative antinociception and improve postoperative comfort.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Foi demonstrado que a Anestesia Sem Opioides (ASO) diminui as complicações pós-operatórias associadas aos opioides e pode ser uma ferramenta útil para melhorar a recuperação após a cirurgia.<sup>1</sup>

No entanto, até hoje, pouco está definido sobre o uso de monitores nociceptivos e sua capacidade de guiar o componente antinociceptivo da ASO. Determinar a analgesia para o obeso mórbido é um desafio singular na medicina perioperatória.<sup>2</sup> Os opioides são os analgésicos mais potentes disponíveis, mas também são responsáveis por apreciáveis efeitos colaterais. Mais especificamente, os pacientes obesos podem desenvolver depressão respiratória pós-operatória e apneia obstrutiva que podem levar à hipercapnia, hipoxemia e até o óbito.<sup>2</sup> Além disso, a incidência de obesidade aumenta constantemente e, mais do que nunca, os anestesiológicos precisam encontrar alternativas na monitorização e na terapia perioperatória que melhorem os desfechos do paciente. ASO é uma resposta potencial para o problema, uma vez que a administração de analgésicos não opioides que tenham efeito limitado sobre os controle da respiração e que diminuam a necessidade de opioides pós-operatórios possibilita o despertar mais rápido, seguro e confortável desses pacientes.<sup>3</sup> A abordagem pode, entretanto, ser limitada por metas analgésicas não determinadas e os próprios analgésicos não opioides podem ser responsáveis por eventos adversos.

Uma abordagem alvo-direcionada, que visa adequada antinociceção (p. ex., medindo o equilíbrio nociceptivo-antinociceptivo) e narcose (por exemplo, com eletroencefalograma frontal) poderia reduzir os efeitos negativos da infusão excessiva de drogas. O Índice de Analgesia/Nociceção (IAN) (MDoloris, Lille, França) mostrou capacidade de orientar a antinociceção intraoperatória com base em opioides e prever a dor pós-operatória.<sup>4,5</sup> Ao analisar o domínio de alta frequência (ou seja, 0,15 a 0,5 Hz) da variabilidade da frequência cardíaca e corrigindo a variabilidade da frequência respiratória, o ANI tenta avaliar o equilíbrio do sistema nervoso autônomo como um substituto para a nociceção. Partindo-se do pressuposto que a variabilidade da frequência cardíaca é mediada predominantemente pelo sistema parassimpático, o IAN exibe um parâmetro numérico sem unidade que aumenta com a atividade parassimpática (ou seja, 0 – nenhum tônus parassimpático, 100 – nenhum tônus simpático).<sup>5</sup> A nociceção estimula uma resposta simpática e, por consequência, quanto mais nocivo um estímulo, menor o valor no IAN. Uma observação importante é que a variabilidade da frequência cardíaca não é puramente um indicador de nociceção, mas da resposta do paciente ao estresse e inflamação.<sup>6</sup>

Embora o IAN tenha sido consideravelmente estudado durante técnica anestésica baseada em opioides, sua utilidade na ASO ainda precisa ser determinada.

Foi obtido consentimento informado por escrito e este manuscrito segue as diretrizes do CARE.

## Relato de caso

Relatamos o caso de uma paciente de 56 anos com classificação do estado físico da *American Society of Anesthesiology* (ASA) 3, com queixa de incontinência urinária por fístula do triângulo vesico-vaginal, que necessitou de cistectomia laparoscópica e aberta combinadas e urostomia do conduto ileal. A paciente foi atendida no CHU Rennes e deu consentimento para o relato de caso. Com peso de 140 kg para uma altura de 162 cm, o Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado em 53 kg.m<sup>-2</sup>. Associados à obesidade mórbida, apresentava diabetes tipo 2 e hipertensão arterial. Optamos por evitar o uso de opioide no intraoperatório e decidimos pela anestesia combinada intravenosa e inalatória sem opioide.

A paciente estava em jejum no pré-operatório por pelo menos 6 horas para sólidos e 2 horas para líquidos claros. Foi monitorada com monitores ASA padrão, Índice Bispectral (Covidien, Dublin, Irlanda), IAN e sequência de quatro estímulos TOF-Watch (Alsevia Pharma, Paris, França). Um cateter intravenoso periférico de calibre 18 foi instalado e a infusão de cristaloides fixada em 3 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. Os alvos para a pressão arterial média, o índice bispectral e o IAN foram definidos como superiores a 70 mmHg, entre 40 e 60 e entre 50 e 70, respectivamente. Após 3 minutos de pré-oxigenação, as infusões de dexmedetomidina, cetamina e lidocaína foram iniciadas nas velocidades de infusão de 2,3 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, 0,12 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> e 0,85 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, respectivamente. A perda da consciência foi obtida com bolus de 150 mg de propofol e, após obtenção de ventilação adequada, foram administrados 10 mg de cisatracúrio e 12 mg de dexametasona. Sevoflurano foi ajustado para manter o índice bispectral entre 40 e 60. A infusão de cetamina e dexmedetomidina foi ajustada para manter IAN entre 50 e 70. As taxas de infusão de cetamina e dexmedetomidina foram modificadas em 10% a 50% a critério do anestesiológico. Se o IAN aumentasse e o índice bispectral diminuísse, apesar dos valores constantes da expiração do sevoflurano, a dexmedetomidina era reduzida primeiro. Cisatracúrio foi infundido para manter sequência de quatro estímulos de 0 durante a parte laparoscópica da cirurgia. Um cateter venoso central e cateter urinário foram colocados e 1 g de paracetamol e 100 mg de cetoprofeno foram administrados antes da incisão. A duração da anestesia foi de 516 minutos; da



**Tabela 1** Índice Analgesia/Nocicepção, Índice Bispectral, frequência cardíaca, pressão arterial média e administração dos anestésicos

Monitorização	Indução	Intubação	Incisão	Insuflação	Deflação	Laparotomia	Final da cirurgia
IAN	61	64	76	97	79	40	54
BIS	42	40	43	48	37	48	46
FC (bpm)	40	70	53	52	61	62	60
PAM (mmHg)	50	75	72	75	77	78	73
<i>Administração dos anestésicos</i>							
Cetamina (mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	0,12	0,12	0,10	0,10	0,10	0,09	0
Dexmedetomidina (μg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	2,3	2,3	1,4	1,4	0,9	0,85	0
Sevoflurano MAC (%)	*	*	0,7	0,2	0,2	0,3	0,4
Propofol (mg)	150	*	*	*	*	*	*

IAN, Índice Analgesia/Nocicepção; BIS, Índice Bispectral; FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média.

cirurgia, 441 minutos (185 minutos de laparoscopia); e a extubação ocorreu 10 minutos após o término da cirurgia. Um episódio de hipotensão (70/40 mmHg) associado a bradicardia (40 bpm) ocorreu na indução e regrediu com a intubação traqueal. A frequência cardíaca e a pressão arterial média mantiveram-se acima de 50 bpm e 70 mmHg durante o restante do ato anestésico.

Não foram necessários vasopressores ou agentes inotrópicos. O BIS e o IAN permaneceram na faixa-alvo por 84% e 60% do tempo do caso, respectivamente. O bloqueio neuromuscular foi totalmente revertido no final da cirurgia. Os principais eventos intraoperatórios são detalhados na [tabela 1](#).

A paciente foi extubada na sala de cirurgia e chegou à sala de recuperação pós-anestésica com pressão arterial de 115/70 mmHg, frequência cardíaca de 67 bpm e oximetria de pulso de 92% com máscara de oxigênio a 6 L.min<sup>-1</sup>. A oximetria de pulso subiu rapidamente para 98% com máscara de oxigênio a 8 L.min<sup>-1</sup>. O oxigênio foi diminuído progressivamente e a oximetria de pulso permaneceu acima de 94% pelo restante dos cuidados pós-anestésicos. Além da infusão de lidocaína 0,4 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> por duas horas, nenhum outro analgésico foi administrado. A paciente não apresentou queixas e teve alta da sala de recuperação pós-anestésica 159 minutos após admissão. O paracetamol controlou adequadamente a dor na enfermaria. Durante o período de hospitalização, a função renal permaneceu normal, mas o período pós-operatório foi complicado por infecção do sítio cirúrgico no 8º dia, que exigiu atenção. Ela voltou para casa 23 dias após a cirurgia.

## Discussão

Este relato de caso evidencia a viabilidade da anestesia combinada intravenosa sem opioides e inalatória para paciente obesa submetido a cirurgia abdominal de grande porte. Não foram administrados opioides à paciente durante todo o período perioperatório. Além disso, mostramos a possibilidade e os desafios de aplicar um protocolo de antinocicepção dirigido por metas durante a ASO. Embora nossa estratégia tenha permitido a rápida recuperação anestésica no período pós-operatório imediato, a adesão ao protocolo durante o caso poderia ser melhorada com relação ao IAN (ou seja, 60% do tempo do caso com IAN entre 50 e 70). Quanto ao

BIS, a adesão ao protocolo anestésico guiado por metas, no entanto, foi consideravelmente melhor (ou seja, 84% do tempo do caso com índice bispectral na faixa estabelecida pelo protocolo). Uma das principais limitações do uso de analgésicos não opioides é o tempo de ação relativamente prolongado. Nossa paciente, por exemplo, permaneceu com IAN acima de 70 por mais de uma hora, apesar da diminuição da infusão de dexmedetomidina em 40%. Além disso, as múltiplas tarefas que devem ser desenvolvidas pelo anestesiológico no ambiente perioperatório frequentemente limitam a adesão do profissional ao protocolo. Usar um sistema de apoio à decisão ou até mesmo um sistema totalmente automatizado que acopla um monitor nociceptivo com bombas de infusão de analgésicos pode ajudar o médico a melhorar a adesão ao protocolo.<sup>7</sup> Apesar dessas dificuldades, no entanto, ainda fomos capazes de estabelecer o equilíbrio nocicepção-antinocicepção da paciente e mantivemos o IAN entre 50 e 70 até o final da cirurgia sem qualquer instabilidade hemodinâmica intraoperatória. Fomos então capazes de reverter rapidamente a anestesia e a paciente não desenvolveu náuseas, insuficiência respiratória ou apneia obstrutiva pós-operatória. A total ausência de opioides no manejo analgésico perioperatório da paciente pode ter sido um fator determinante na rápida recuperação da paciente na unidade de cuidados pós-operatórios.

É importante ressaltar que, embora muitos estudos tenham analisado os efeitos da ASO na necessidade de opioides no pós-operatório, até onde sabemos, pouco foi publicado sobre monitoramento nociceptivo e ASO. Ao otimizar o equilíbrio nocicepção-antinocicepção do paciente no intraoperatório, existe a possibilidade de eliminar completamente a necessidade de opioides pós-operatórios para alguns pacientes. Nossa equipe está investigando os efeitos das técnicas para eliminação do uso de opioides guiadas por metas de antinocicepção, e estudos futuros, incluindo séries de casos, análises retrospectivas e ensaios clínicos randomizados, determinarão se a otimização intraoperatória da antinocicepção melhora o conforto pós-operatório e o desfecho. Algumas populações, como os pacientes com obesidade mórbida, podem se beneficiar muito com essa estratégia analgésica personalizada sem opioide. A antinocicepção sem opioides guiada por metas é factível e pode otimizar a analgesia perioperatória, o que levaria ao maior conforto pós-operatório.

## Glossário

IAN, Índice Analgesia/Nocicepção; BPM, Batimentos Por Minuto; IMC, Índice de Massa Corporal; CARE, Relato de Caso.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à equipe médica e de enfermagem do CHU Rennes.

## Referências

1. Wu CL, King AB, Geiger TM, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Perioperative Opioid Minimization in Opioid-Naive Patients. *Anesth Analg*. 2019;129:567–77.
2. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, et al. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015;7:859–76.
3. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol (English Ed)*. 2015;65:191–9.
4. Turan G, Ar AY, Kuplay YY, et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery. *Rev Bras Anesthesiol (English Ed)*. 2017;67:370–5.
5. Abdullayev R, Uludag O, Celik B. Analgesia Nociception Index: assessment of acute postoperative pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019;69:396–402.
6. Williams DWP, Koenig J, Carnevali L, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun*. 2019;80:219–26.
7. Coeckelenbergh S, Zaouter C, Alexander B, et al. Automated systems for perioperative goal-directed hemodynamic therapy. *J Anesth*. 2020;34:104–14.



CASE REPORTS

**Opioid-free general anesthesia and induced recovery from anesthesia in a patient with myotonic dystrophy type-1: a case report**



Hande Gurbuz <sup>a,\*</sup>, Kemal Tolga Saracoglu <sup>b</sup>

<sup>a</sup> University of Health Sciences, Derince Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kocaeli, Turkey

<sup>b</sup> University of Health Sciences, Kartal Lutfi Kirdar Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

Received 22 December 2019; accepted 18 July 2020  
Available online 9 October 2020

**KEYWORDS**

Anesthesia recovery period;  
Delayed emergence from anesthesia;  
Dexmedetomidine;  
Exchange catheter;  
Myotonic dystrophy;  
Theophylline

**Abstract** Myotonic dystrophy type-1 (Steinert disease) is an autosomal dominant, progressive multisystem disease in which myotonic crisis can be triggered by several factors including pain, emotional stress, hypothermia, shivering, and mechanical or electrical stimulation. In this report, dexmedetomidine-based general anesthesia, in combination with a thoracic epidural for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Steinert disease, is presented. An Aintree intubation catheter with the guidance of a fiberoptic bronchoscope was used for intubation to avoid laryngoscopy. Prolonged anesthetic effects of propofol were reversed, and recovery from anesthesia was accelerated using an intravenous infusion of theophylline.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Corresponding author.

E-mail: [handegrzb@gmail.com](mailto:handegrzb@gmail.com) (H. Gurbuz).

**PALAVRAS-CHAVE**

Período de recuperação da anestesia;  
Despertar prolongado da anestesia;  
Dexmedetomidina;  
Cateter para troca de tubo traqueal;  
Distrofia miotônica;  
Teofilina

**Anestesia geral sem opioide e recuperação induzida da anestesia em paciente com distrofia miotônica tipo-1: relato de caso**

**Resumo:** A Distrofia Miotônica (DM) tipo-1 (Doença de Steinert) é uma doença multissistêmica progressiva autossômica dominante em que a crise miotônica pode ser desencadeada por vários fatores incluindo dor, estresse emocional, hipotermia, tremores e estímulo mecânico ou elétrico. O presente relato descreve anestesia geral realizada com dexmedetomidina em combinação com peridural torácica para colecistectomia laparoscópica em paciente com Doença de Steinert. Para evitar laringoscopia, a intubação traqueal foi realizada utilizando cateter de intubação Aintree guiado por broncofibroscopia óptica. Os efeitos anestésicos prolongados do propofol foram revertidos e a recuperação anestésica foi acelerada pelo uso de infusão intravenosa de teofilina.

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

**Introduction**

Myotonic Dystrophy (MD) type-1, or Steinert disease, is an autosomal dominant, progressive multisystem disease characterized by consistent contracture of muscle following stimulation. A myotonic crisis can be triggered by several factors, including pain, emotional stress, hypothermia, shivering, and mechanical or electrical stimulation. Most affected patients become severely disabled in the fifth or sixth decades due to muscle weakness and recurrent pulmonary infections. These patients are reported to be more susceptible to the depressant effects of general anesthetic agents.<sup>1</sup>

In this report, opioid-free anesthesia management in a disabled patient with Steinert disease is presented. Written consent was obtained from the patient for the publication of this case report.

**Case description**

A 48-year-old female patient (160 cm, 85 kg), who was diagnosed as having MD type-1 four years ago, was scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy surgery. The family history included four siblings who had previously been diagnosed as having MD. Additionally, the obstetric history was gravida 3, para 3, none of which survived. The patient was wheelchair dependent and unable to walk unassisted. She had a moderately severe disability, and she was unable to attend her own bodily needs without assistance. Moreover, the patient had breathing difficulty while lying flat. A preoperative cardiology examination revealed decreased left ventricular function with an ejection fraction of 40%, without any conduction disorders. The pulmonary function test showed a restrictive pattern with a lowered vital capacity (68% of the predicted value). Preoperative airway assessment revealed a Mallampati score III and short neck. Her other preoperative physiologic examinations and laboratory analyses were normal.

No premedication was administered preoperatively. The patient was quite anxious, and she refused to stay awake during the operation; thus, dexmedetomidine-based opioid-free general anesthesia was reserved for the patient. In

the operating room, routine monitoring of noninvasive blood pressure, electrocardiogram, oxygen saturation, Bispectral Index (BIS), and acceleromyograph (by using Train-Of-Four [TOF] ratio at the adductor pollicis brevis) were established. A warming blanket and warm intravenous fluids were used to prevent hypothermia. With the patient in the sitting position, an epidural catheter was inserted from the T7/8 interspace. Following a test dose, a local anesthetic (15 mL of 0.375% bupivacaine) was injected from the epidural catheter until the sensory level of T4 until pinprick was reached.

After the epidural anesthesia, general anesthesia induction was performed with dexmedetomidine in a loading dose of 0.6  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  over 10 minutes, followed by an injection of propofol 60 mg and rocuronium 30 mg. There was no difficulty in mask ventilation, and the patient was intubated using a fiberoptic bronchoscope in order to avoid laryngoscopy. An Aintree intubation catheter was passed through I-gel laryngeal mask under fiberoptic bronchoscopy guidance. Following the removal of the laryngeal mask, an endotracheal tube (n° 7) was inserted through the Aintree intubation catheter. An arterial line was inserted in the left radial artery for intra- and postoperative monitoring immediately after securing the airway, to avoid further painful stimulus while the patient was awake. General anesthesia was maintained with a 1% sevoflurane, air, and oxygen mixture, and continuous infusion of dexmedetomidine 0.4  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hour}^{-1}$  (BIS:  $45 \pm 5$ ) (Table 1). The surgery was ended after 60 minutes uneventfully. After the detection of a TOF ratio of 0% with the neuromuscular monitor, sugammadex 2  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  was administered as a reversal agent. However, the patient was still unconscious (BIS: 40), and there was no spontaneous breathing in the following 25 minutes, although her TOF ratio was 100%. Following 200 mg theophylline administration over 10 minutes, the patient gained consciousness (BIS: 90) and was extubated (Table 1). She was then transferred to the intensive care unit for close follow-up. Postoperative pain management included non-steroidal anti-inflammatory drugs and local anesthetic boluses (10 mL of 0.125% bupivacaine) through the epidural catheter. On the 3<sup>rd</sup> postoperative day, the patient was discharged from the hospital.

**Table 1** Perioperative vital parameters of the patient.

	Heart rate (bpm)	Blood pressure (mmHg)	SpO <sub>2</sub> (%)	EtCO <sub>2</sub>	BIS	TOF (%)	
	Preoperative	109	155/102	93	-	97	-
Anesthesia induction	Induction	100	136/90	100	-	40	0
	Intubation	112	146/93	100	-	45	0
	Incision	93	132/87	98	46	50	0
	Trocar insertion	99	138/88	95	40	42	0
Anesthesia maintenance	10 min	83	105/74	96	36	45	0
	20 min	78	110/78	95	35	50	0
	30 min	80	113/81	95	36	48	0
	40 min	81	108/80	94	38	51	0
	50 min	76	106/72	94	37	43	0
End of anesthesia	0 min; sugammadex	74	111/81	95	37	40	84
	10 min	79	109/85	94	36	38	105
	20 min	65	121/92	93	37	40	100
	30 min; theophylline	83	115/78	97	38	41	100
	40 min; extubation	88	132/80	93	-	93	104

BIS, Bispectral Index; TOF, Train-Of-Four stimulation.

## Discussion

MD type-1 (Steinert Disease) is associated with more frequent perioperative complications and more severe multisystem involvement compared with MD type-2.<sup>1,2</sup> Additionally, anesthetic management of Steinert disease remains controversial because the response of patients to anesthetic drugs is so variable. Thus, the use of reduced anesthetic doses is recommended. Although propofol has been used uneventfully in some cases, it was reported to lead to a prolonged anesthetic effect even with low doses as low as 1 mg.kg<sup>-1</sup>.<sup>3-5</sup> Although patients with MD are considered to be sensitive to opioids and susceptible to opioid-related adverse effects, fentanyl and remifentanyl have been used without any anesthesia-related complications.<sup>4,6</sup>

However, the possibility of hyperalgesia related to remifentanyl infusion should not be overlooked. Sugammadex has been successfully used for the reversal of rocuronium in a few cases.<sup>7,8</sup> Because of the response of MD patients to muscle relaxants is unpredictable, neuromuscular block monitoring is mandatory. The use of regional anesthesia in patients with MD is recommended, if possible.

Dexmedetomidine is an  $\alpha$ -receptor agonist that can be used as a non-opioid adjuvant in general and locoregional anesthesia, due to its sedative, analgesic, and sympatholytic effects.<sup>9</sup> In this report, dexmedetomidine infusion, in combination with a thoracic epidural, was used for intraoperative analgesia. Reduced doses of propofol (less than 1 mg.kg<sup>-1</sup>) and rocuronium (less than 0.5 mg.kg<sup>-1</sup>), followed by dexmedetomidine infusion and sevoflurane, enabled sufficient conditions for intubation and surgery. In this case, to avoid laryngoscopy, the patient was intubated through an Aintree intubation catheter with the aid of a fiberoptic bronchoscope.

In the present patient, although the muscle relaxant was reversed successfully with sugammadex (TOF 100%), and end-tidal sevoflurane concentration was zero, BIS values remained at low values (BIS: 40) 25 minutes following the end of the anesthesia. One of the possible reasons that

can explain the lack of spontaneous breathing despite the sufficient TOF values may be our false conclusions about the exact level of neuromuscular block. It was shown that acceleromyography seems to underestimate neuromuscular blockade in DM1 patients, especially at submaximal levels of neuromuscular block.<sup>10</sup> Furthermore, the electrical TOF stimulus could induce myotonia and be misinterpreted as an indication that neuromuscular blockade has been fully reversed.<sup>11</sup> However, this does not explain why BIS values remained at low levels, even 25 minutes after anesthesia in the present patient. MD patients commonly demonstrate some degree of hypersomnia, excessive daytime somnolence, or cognitive impairment. BIS values, observed in the awake state of these patients, can be significantly lower compared to those of normal controls.<sup>12</sup> Therefore, the BIS values in some of the MD patients can indicate an incorrect hypnotic state and should, therefore, be interpreted with caution. BIS, entropy, or NeuroSENSE monitoring could be useful to evaluate the hypnotic component of general anesthesia provided care is taken to measure a baseline control value in the awake patient before inducing anesthesia.<sup>1</sup> In our patient, the initial BIS value was measured as 97 before applying any sedative or hypnotic drugs (Table 1).

Methylxanthine derivatives, including aminophylline and theophylline, work by stimulating the central nervous system, respiratory drive, and respiratory muscles. Aminophylline has been used previously to enhance recovery from anesthesia in MD patients.<sup>13</sup> Additionally, eight newborn babies with congenital myotonic dystrophy were reported to be weaned off the mechanical ventilator successfully with aminophylline.<sup>14</sup> It was demonstrated in a previous animal study that theophylline accelerates recovery from general anesthesia via elevation of intracellular cAMP levels and blockade of adenosine A<sub>2</sub> receptors.<sup>15</sup> In the present case, the patient regained consciousness immediately after administration of theophylline, and this was clearly monitored with BIS. Based on the previous reports of methylxanthine derivatives, it may be helpful to use aminophylline or theophylline in MD patients to accelerate

recovery from anesthesia; additionally, respiratory stimulant effects of these drugs may be advantageous in patients with decreased vital capacity. However, one should be aware of their arrhythmogenic potential.

## Conclusions

In summary, a successful dexmedetomidine-based opioid-free general anesthesia in combination with thoracic epidural anesthesia was conducted for laparoscopic cholecystectomy in a patient with advanced MD type-1 (Steinert Disease). If endotracheal intubation is essential, an Aintree intubation catheter inserted under the guidance of a fiberoptic bronchoscope can be used to avoid laryngoscopy. Although propofol has been used uneventfully in some patients with MD, it can prolong recovery from anesthesia, as in the present case. Theophylline was used successfully for the acceleration of recovery from anesthesia. Given the variable clinical presentations, a standard anesthesia protocol for MD cannot be recommended.

## Conflicts of interest

The authors declare no have conflicts of interest.

## Acknowledgements

This study was presented as a poster presentation at Euroanaesthesia 2019, Vienna, Austria.

## References

1. Veyckemans F, Scholtes JL. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:794–803.
2. Kirzinger L, Schmidt A, Kornblum C, et al. Side effects of anesthesia in DM2 as compared to DM1: a comparative retrospective study. *Eur J Neurol*. 2010;17:842–5.
3. Morimoto Y, Mii M, Hirata T, et al. Target-controlled infusion of propofol for a patient with myotonic dystrophy. *J Anesth*. 2005;19:336–8.
4. Mangla C, Bais K, Yarmush J. Myotonic dystrophy and anesthetic challenges: a case report and review. *Case Rep Anesthesiol*. 2019;2019:4282305.
5. Speedy H. Exaggerated physiological responses to propofol in myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 1990;64:110–2.
6. Bisinotto FM, Fabri DC, Calçado MS, et al. Anesthesia for videolaparoscopic cholecystectomy in a patient with Steinert disease. Case report and review of the literature. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:181–91.
7. Matsuki Y, Hirose M, Tabata M, et al. The use of sugammadex in a patient with myotonic dystrophy. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:145–6.
8. Baumgartner P. Rocuronium and sugammadex in myotonic dystrophy. *Anaesth Intens Care*. 2010;38:959–60.
9. Gaszynski T. Opioid-free general anesthesia in patient with Steinert syndrome (myotonic dystrophy): case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4885.
10. Vanlinthout EH, Booij LHDJ, Van Egmond J, et al. Comparison of mechanomyography and acceleromyography for the assessment of rocuronium induced neuromuscular block in myotonic dystrophy type 1. *Anaesthesia*. 2010;65:601–7.
11. Azar I. The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants: a review. *Anesthesiology*. 1984;61:173–87.
12. Valkenburg AJ, De Leeuw TG, Tibboel D, et al. Lower bispectral index values in children who are intellectually disabled. *Anesth Analg*. 2009;109:1428–33.
13. De Vito EL, Roncoroni AJ, Semeniuk G, et al. Effect of aminophylline in dystrophia myotonica. *Med (B Aires)*. 1986;46:724–8.
14. Rutherford MA, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child*. 1989;64:191–5.
15. Wang Q, Fong R, Mason P, et al. Caffeine accelerates recovery from general anesthesia. *J Neurophysiol*. 2014;111:1331–40.



## RELATOS DE CASO

# Anestesia geral sem opioide e recuperação induzida da anestesia em paciente com distrofia miotônica tipo-1: relato de caso



Hande Gurbuz  <sup>a,\*</sup> e Kemal Tolga Saracoglu <sup>b</sup>

<sup>a</sup> University of Health Sciences, Derince Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kocaeli, Turquia

<sup>b</sup> University of Health Sciences, Kartal Lutfi Kirdar Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turquia

Recebido em 22 de dezembro de 2019; aceito em 18 de julho de 2020  
Disponível na Internet em 14 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Período de recuperação da anestesia;  
Despertar prolongado da anestesia;  
Dexmedetomidina;  
Cateter para troca de tubo traqueal;  
Distrofia miotônica;  
Teofilina

### KEYWORDS

Anesthesia recovery period;  
Delayed emergence from anesthesia;  
Dexmedetomidine;  
Exchange catheter;  
Myotonic dystrophy;  
Theophylline

**Resumo** A Distrofia Miotônica (DM) tipo-1 (Doença de Steinert) é uma doença multisistêmica progressiva autossômica dominante em que a crise miotônica pode ser desencadeada por vários fatores, incluindo dor, estresse emocional, hipotermia, tremores e estímulo mecânico ou elétrico. O presente relato descreve anestesia geral realizada com dexmedetomidina em combinação com peridural torácica para colecistectomia laparoscópica em paciente com Doença de Steinert. Para evitar laringoscopia, a intubação traqueal foi realizada utilizando cateter de intubação Aintree guiado por broncofibroscopia óptica. Os efeitos anestésicos prolongados do propofol foram revertidos e a recuperação anestésica foi acelerada pelo uso de infusão intravenosa de teofilina.

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

### Opioid-free general anesthesia and induced recovery from anesthesia in a patient with myotonic dystrophy type-1: a case report

**Abstract** Myotonic dystrophy type-1 (Steinert disease) is an autosomal dominant, progressive multisystem disease in which myotonic crisis can be triggered by several factors including pain, emotional stress, hypothermia, shivering, and mechanical or electrical stimulation. In this report, dexmedetomidine-based general anesthesia, in combination with a thoracic epidural for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Steinert disease, is presented. An Aintree intubation catheter with the guidance of a fiberoptic bronchoscope was used for intubation

\* Autor para correspondência.

E-mail: [handegrzb@gmail.com](mailto:handegrzb@gmail.com) (H. Gurbuz).

to avoid laryngoscopy. Prolonged anesthetic effects of propofol were reversed, and recovery from anesthesia was accelerated using an intravenous infusion of theophylline.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A distrofia Miotônica (DM) tipo-1, isto é, a Doença de Steinert, é doença multissistêmica progressiva autossômica dominante caracterizada por manutenção da contração muscular após estimulação. A crise miotônica pode ser desencadeada por vários fatores, incluindo dor, estresse emocional, hipotermia, tremores ou estimulação mecânica ou elétrica. A maioria dos pacientes fica incapacitada na quinta ou sexta década de vida devido à fraqueza muscular e infecções pulmonares recorrentes. Esses pacientes são descritos como mais suscetíveis aos efeitos depressores dos agentes anestésicos gerais.<sup>1</sup>

Este relato apresenta o manejo anestésico sem opioide em paciente com incapacitação física causada pela Doença de Steinert. O consentimento por escrito foi obtido da paciente para a publicação do presente relato de caso.

## Descrição do caso

Paciente do sexo feminino de 48 anos de idade (160 cm, 85 kg) com diagnóstico de DM tipo-1 há quatro anos a ser submetida a colecistectomia laparoscópica eletiva. A história familiar incluía quatro irmãos anteriormente diagnosticados com DM. Além disso, a história obstétrica era de 3 gestações, 3 partos, nenhum dos quais sobreviveu. A paciente era dependente de cadeira de rodas e incapaz de andar sem auxílio. Apresentava incapacitação moderadamente grave e não conseguia realizar funções fisiológicas sem auxílio. Além disso, a paciente apresentava dispneia ao decúbito. O exame cardiológico pré-operatório revelou comprometimento da função ventricular esquerda com fração de ejeção de 40%, sem alterações de condução. Os testes de função pulmonar mostraram padrão restritivo com capacidade vital diminuída (68% do valor previsto). A avaliação pré-operatória das vias aéreas mostrou escore de Mallampati III e pescoço curto. Os outros exames pré-operatórios fisiológicos e laboratoriais eram normais.

Nenhuma pré-medicação foi administrada no pré-operatório. A paciente estava bastante ansiosa e recusou-se a permanecer acordada durante a cirurgia; assim, anestesia geral sem opioide e usando dexmedetomidina foi planejada para ela. Na sala de cirurgia, foi estabelecida monitorização de rotina com pressão arterial não invasiva, eletrocardiograma, saturação de oxigênio, Índice Bispectral (BIS) e aceleromiografia com uso da razão de sequência de quatro estímulos (TOF) no músculo abductor curto do polegar. Manta térmica e soluções intravenosas aquecidas foram usadas para prevenir hipotermia. Com a paciente na posição sentada, foi inserido cateter peridural no espaço entre T7

e T8. Após dose teste, anestésico local (15 mL de bupivacaína a 0,375%) foi injetado pelo cateter peridural até que o bloqueio sensorial ao teste de *pinprick* atingisse o nível de T4.

Após anestesia peridural, indução com anestesia geral foi realizada com dexmedetomidina em dose de ataque de 0,6  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  em 10 minutos, seguida de injeção de 60 mg de propofol e 30 mg de rocurônio. Não houve dificuldade na ventilação por máscara e a paciente foi intubada usando broncofibroscópio para evitar a laringoscopia. Cateter de intubação Aintree foi passado através de máscara laríngea l-gel guiado por broncoscopia por fibra óptica. Após remoção da máscara laríngea, foi inserido tubo endotraqueal (n° 7) através do cateter Aintree. Uma linha arterial foi inserida na artéria radial esquerda para monitorização intra- e pós-operatória imediatamente após a obtenção da via aérea, para evitar mais estímulo doloroso enquanto a paciente estava acordada. A anestesia geral foi mantida com sevoflurano a 1%, mistura de ar e O<sub>2</sub> e infusão contínua de dexmedetomidina a 0,4  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hora}^{-1}$  (BIS: 45  $\pm$  5) (tabela 1). A cirurgia terminou após 60 minutos sem intercorrências. Após a detecção de razão de TOF de 0% com o monitor neuromuscular, 2  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex foram administrados para reversão do bloqueio neuromuscular. Entretanto, a paciente continuava inconsciente (BIS: 40), e nos 25 minutos seguintes a respiração espontânea, permanecia ausente, embora a razão TOF fosse 100%. Após a administração de 200 mg de teofilina em 10 minutos, a paciente recuperou a consciência (BIS: 90) e foi extubada (tabela 1). A paciente foi transferida para a unidade de terapia intensiva para ser mais bem observada. A analgesia pós-operatória incluiu anti-inflamatórios não esteroides e bolus de anestésicos locais (10 mL de bupivacaína a 0,125%) através do cateter peridural. No terceiro dia pós-operatório, a paciente recebeu alta hospitalar.

## Discussão

A DM tipo-1 (Doença de Steinert) se associa a complicações perioperatórias mais frequentes e envolvimento multissistêmico mais grave do que a DM tipo-2.<sup>1,2</sup> Além disso, a abordagem anestésica da Doença de Steinert ainda é controversa porque a resposta dos pacientes às drogas anestésicas é bastante variável. Assim, recomenda-se o uso de doses reduzidas de anestésicos. Embora o propofol tenha sido usado sem intercorrências em alguns casos, há relatos de efeito anestésico prolongado mesmo em doses tão baixas quanto 1  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .<sup>3-5</sup> Embora pacientes com DM sejam considerados sensíveis a opioides e suscetíveis aos efeitos



**Tabela 1** Parâmetros vitais perioperatórios da paciente

		Frequência cardíaca (bpm)	Pressão arterial (mmHg)	SpO <sub>2</sub> (%)	EtCO <sub>2</sub>	BIS	TOF (%)
Indução da anestesia	Pré-operatório	109	155/102	93	–	97	–
	Indução	100	136/90	100	–	40	0
	Intubação	112	146/93	100	–	45	0
	Incisão	93	132/87	98	46	50	0
	Inserção de Trocater	99	138/88	95	40	42	0
Manutenção da anestesia	10 min	83	105/74	96	36	45	0
	20 min	78	110/78	95	35	50	0
	30 min	80	113/81	95	36	48	0
	40 min	81	108/80	94	38	51	0
	50 min	76	106/72	94	37	43	0
Fim da anestesia	0 min; sugamadex	74	111/81	95	37	40	84
	10 min	79	109/85	94	36	38	105
	20 min	65	121/92	93	37	40	100
	30 min; teofilina	83	115/78	97	38	41	100
	40 min; extubação	88	132/80	93	–	93	104

BIS, Índice Bispectral; TOF, Sequência de quatro estímulos.

adversos relacionados aos opioides, fentanil e remifentanil foram usados sem complicações associadas à anestesia.<sup>4,6</sup>

Entretanto, a possibilidade de hiperalgesia relacionada a infusão de remifentanil não deve ser negligenciada. O sugamadex tem sido usado com sucesso para reverter o rocurônio em alguns casos.<sup>7,8</sup> Como a resposta de pacientes com DM a relaxantes musculares é imprevisível, a monitorização da função neuromuscular é obrigatória. Quando possível, o uso de anestesia regional em pacientes com DM é recomendado.

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha$ -receptor que pode ser usado como adjuvante não opioide em anestesia geral e locorregional, devido a seus efeitos sedativos, analgésicos e simpatolíticos.<sup>9</sup> Neste relato, a infusão de dexmedetomidina em combinação com a peridural torácica foi usada para analgesia intraoperatória. Doses reduzidas de propofol (menos de 1 mg.kg<sup>-1</sup>) e rocurônio (menos de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), seguidas por sevoflurano e infusão de dexmedetomidina, possibilitaram condições suficientes para a intubação e cirurgia. Neste caso, para evitar a laringoscopia, a paciente foi intubada através de cateter de intubação Aintree com o auxílio do broncofibroscopia.

Na paciente apresentada, embora o relaxante muscular tenha sido revertido com sucesso com sugamadex (TOF 100%), e a concentração expirada final de sevoflurano fosse zero, os valores de BIS permaneceram baixos (BIS: 40) 25 minutos após o fim da anestesia. Uma das possíveis razões para explicar ausência de respiração espontânea, apesar de valores de TOF adequados, pode ser nossa incorreta avaliação do nível exato do bloqueio neuromuscular. Foi demonstrado que a aceleromiografia subestimaria o bloqueio neuromuscular em pacientes com DM1, especialmente em nível submáximo de bloqueio neuromuscular.<sup>10</sup> Além disso, o estímulo elétrico TOF poderia induzir mio-tonia e ser mal interpretado como indicação de que o bloqueio neuromuscular foi totalmente revertido.<sup>11</sup> Entretanto, isso não explica por que na nossa paciente, os valores de BIS permaneceram baixos, mesmo 25 minutos após anestesia. Pacientes com DM geralmente demonstram algum grau

de hipersonia, sonolência diurna excessiva ou deficiência cognitiva. Os valores de BIS, observados nesses pacientes acordados, podem ser significativamente mais baixos quando comparados a controles normais.<sup>12</sup> Portanto, os valores de BIS em alguns pacientes com DM podem indicar um estado hipnótico incorreto e devem, portanto, ser interpretados com cautela. Monitorização do BIS, entropia, ou NeuroSENSE poderia ser útil na avaliação do componente hipnótico da anestesia geral desde que se tenha o cuidado de medir os valores controle de base nos pacientes acordados antes de induzir a anestesia.<sup>1</sup> No presente caso, o valor inicial do BIS medido foi 97 antes de usar qualquer droga sedativa ou hipnótica (tabela 1).

Derivados da metilxantina, incluindo aminofilina e teofilina, agem por meio de estímulo do sistema nervoso central, do drive respiratório e dos músculos respiratórios. A aminofilina tem sido usada para melhorar a recuperação da anestesia em pacientes com DM.<sup>13</sup> Além disso, houve relato de oito recém-nascidos com distrofia miotônica congênita desmamados com sucesso da ventilação mecânica usando aminofilina.<sup>14</sup> Previamente, foi demonstrado, em estudo em animais, que a teofilina acelera a recuperação da anestesia geral via elevação de níveis de cAMP intracelular e bloqueio de receptores A2 da adenosina.<sup>15</sup> No presente caso, a paciente recuperou consciência imediatamente após a administração de teofilina, e isso foi claramente monitorado pelo BIS. Com base em relatos anteriores de derivados da metilxantina, pode ser útil usar aminofilina ou teofilina em pacientes com DM para acelerar a recuperação da anestesia; além disso, os efeitos estimulantes respiratórios desses fármacos podem ser vantajosos em pacientes com capacidade vital diminuída. Entretanto, deve-se estar atento para seu potencial arritmogênico.

## Conclusão

Resumindo, realizamos anestesia geral bem sucedida sem opioide, empregando dexmedetomidina combinada com

anestesia peridural torácica, em paciente com DM tipo-1 (Doença de Steinert) avançada submetida a colecistectomia laparoscópica. Caso a intubação endotraqueal seja essencial, a inserção de um cateter de intubação Aintree guiado por broncoscópio de fibra óptica pode ser usado, evitando-se assim a laringoscopia. Embora o propofol tenha sido usado sem intercorrências em alguns pacientes com DM, ele pode prolongar a recuperação da anestesia, como no nosso caso. A teofilina foi usada com sucesso para acelerar a recuperação da anestesia. Devido a apresentações clínicas variáveis, um protocolo de anestesia padrão para DM não pode ser recomendado.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Este estudo foi apresentado como poster no Euroanaesthesia 2019, Viena, Áustria.

## Referências

1. Veyckemans F, Scholtes JL. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:794–803.
2. Kirzinger L, Schmidt A, Kornblum C, et al. Side effects of anesthesia in DM2 as compared to DM1: a comparative retrospective study. *Eur J Neurol*. 2010;17:842–5.
3. Morimoto Y, Mii M, Hirata T, et al. Target-controlled infusion of propofol for a patient with myotonic dystrophy. *J Anesth*. 2005;19:336–8.
4. Mangla C, Bais K, Yarmush J. Myotonic Dystrophy and Anesthetic Challenges: A Case Report and Review. *Case Rep Anesthesiol*. 2019;2019:4282305.
5. Speedy H. Exaggerated physiological responses to propofol in myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 1990;64:110–2.
6. Bisinotto FM, Fabri DC, Calçado MS, et al. Anesthesia for video-laparoscopic cholecystectomy in a patient with Steinert disease Case report and review of the literature. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:181–91.
7. Matsuki Y, Hirose M, Tabata M, et al. The use of sugammadex in a patient with myotonic dystrophy. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:145–6.
8. Baumgartner P. Rocuronium and sugammadex in myotonic dystrophy. *Anaesth Intens Care*. 2010;38:959–60.
9. Gaszynski T. Opioid-free general anesthesia in patient with Steinert syndrome (myotonic dystrophy): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4885.
10. Vanlinthout EH, Booij LHDJ, Van Egmond J, et al. Comparison of mechanomyography and acceleromyography for the assessment of rocuronium induced neuromuscular block in myotonic dystrophy type 1. *Anaesthesia*. 2010;65:601–7.
11. Azar I. The Response of Patients with Neuromuscular Disorders to Muscle Relaxants: A Review. *Anesthesiology*. 1984;61:173–87.
12. Valkenburg AJ, De Leeuw TG, Tibboel D, et al. Lower bispectral index values in children who are intellectually disabled. *Anesth Analg*. 2009;109:1428–33.
13. De Vito EL, Roncoroni AJ, Semeniuk G, et al. Effect of aminophylline in dystrophia myotonica. *Med (B Aires)*. 1986;46:724–8.
14. Rutherford MA, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child*. 1989;64:191–5.
15. Wang Q, Fong R, Mason P, et al. Caffeine accelerates recovery from general anesthesia. *J Neurophysiol*. 2014;111:1331–40.



## LETTER TO THE EDITOR

### Response to: Preemptive nebulized ketamine for pain control after tonsillectomy in children: randomized controlled trial



### Em resposta a: Uso preventivo de cetamina nebulizada para controle da dor após amigdalectomia em crianças: estudo randômico e controlado

Dear Editor,

We read with great interest the article by Abdel-Ghaffar and colleagues<sup>1</sup> investigating the use of preemptive nebulized ketamine for pain control after tonsillectomy in 100 pediatric patients. These patients reported its effectiveness for post-tonsillectomy pain relief and is an alternative route to intravenous (IV) ketamine. This constitutes a very important advance for tonsillectomy anesthesia, as it may influence the choice of medication administration route and the prevention of inadequately treated postoperative pain, which can lead to dehydration and prolonged hospitalization. It may also be useful to avoid complications caused by systemic opioids and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), namely respiratory depression, sedation, nausea, vomiting, and bleeding interference.

The primary outcome in the study was the consumption of rescue painkillers in the first 24 hours after surgery. However, we would like to extend the discussion to include postoperative data on sleep quality, another factor that may also be influenced by the use of preemptive nebulized ketamine. Monitoring preoperative and postoperative sleep quality using in-lab polysomnography, for example, could detect any previously non-existent sleep disturbance. This may not only be a consequence of pain, but can also be a causative agent or aggravating factor.<sup>2</sup> Thus, greater sleep efficiency and sleep time can be a sign of improved pain control in the postoperative period,<sup>3</sup> and the bidirectional association of sleep and pain are described.<sup>4</sup>

This could be extended to other common pediatric otorhinolaryngological surgeries, such as adenoidectomy. Studies describing a procedure using nebulized ketamine, similar to that used by Abdel-Ghaffar and colleagues,<sup>1</sup> reported improvements in postoperative pain<sup>5</sup>; however, there is

a lack of clinical trials about its postoperative analgesic effects in isolated adenoidectomy, and further studies are required. These could consider the use of sleep quality as an outcome measure.

Despite the important advances made in the understanding of pain mechanisms and management, postoperative pain remains a health care issue, and is associated with a number of adverse effects. Therefore, understanding whether the use of preemptive nebulized ketamine reduces pain following pediatric otorhinolaryngological surgeries is relevant. Nebulized ketamine administration is a relatively recent practice in Medicine, and studies on its analgesic efficiency in tonsillectomy and adenoidectomy are still scarce. Hence, new clinical and experimental studies focusing on these specific associations should evaluate a range of different outcome measures, including postoperative sleep quality. This can help to promote the best choice in the route of the administration of ketamine and contribute to improved recovery and the avoidance of possible complications.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Acknowledgments

Our studies are supported by the Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP). ST and MLA received support from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### References

1. Abdel-Ghaffar HS, Abdel-Wahab AH, Roushdy MM, Osman AMM. Preemptive nebulized ketamine for pain control after tonsillectomy in children: randomized controlled trial. *Rev Bras Anesthesiol.* 2019;69:350–7.
2. Chouchou F, Khoury S, Chauny JM, Denis R, Lavigne GJ. Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Med Rev.* 2014;18:273–82.
3. Miller A, Roth T, Roehrs T, Yaremchuk K. Correlation between sleep disruption on postoperative pain. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:964–8.
4. Andersen ML, Araujo P, Frange C, Tufik S. Sleep disturbance and pain: a tale of two common problems. *Chest.* 2018;154:1249–59.

5. Zanaty OM, Metainy ELSA. A comparative evaluation of nebulized dexmedetomidine, nebulized ketamine, and their combination as premedication for outpatient pediatric dental surgery. *Anesth Analg.* 2015;121:167–71.

Matheus Medina, Vinícius Dokkedal-Silva, Sergio Tufik, Monica Levy Andersen \*

*Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia, São Paulo, SP, Brazil*

\*Corresponding author.

E-mail: [ml.andersen12@gmail.com](mailto:ml.andersen12@gmail.com) (M.L. Andersen).

10 August 2020

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.08.012>

0104-0014/ © 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Occupational team safety in ECT practice during the COVID-19 pandemic



### Segurança ocupacional da equipe na prática de ECT durante a pandemia de COVID-19

Dear Editor,

Electroconvulsive Therapy (ECT) is a procedure indicated for the treatment of several neuropsychiatric conditions, including severe and life-threatening disorders and situations such as depression with risks of suicide or malnutrition, catatonia, refractory schizophrenia, mania with severe psychomotor agitation and status epilepticus.<sup>1</sup> Although this is a life-saving treatment, maintaining the ECT services during the COVID-19 pandemic has become a challenge due to the intrinsic risks of anesthetics and airway management during the procedure.<sup>2</sup> Anesthesia for ECT consists in the use of a short-acting hypnotic agent (propofol, etomidate, or thiopental) followed by a neuromuscular blocker, the most used is succinylcholine due to its rapid onset and offset of action. Oxygen supply is provided through a noninvasive bag and mask ventilation.<sup>3</sup> This is a critical point in the procedure because noninvasive ventilation poses a higher risk of contamination due to aerosol release from contaminated patients. To address this challenge, some services are using

a Laryngeal Mask (LMA) for ventilation, others are trying not to ventilate patients during the procedure, using pre-oxygenation via a non-rebreather mask. The latter can be dangerous because the patient's oxygen saturation may drop to a level that requires some kind of ventilatory support. Although the procedure is fast enough to allow the use of LMA, the risk of contamination due to the aerosol spray does not decrease significantly; in addition, LMA can induce the patient to cough.<sup>4</sup>

In our ECT service, we modified the noninvasive ventilation technique (Fig. 1) by installing a HEPA (High-Efficiency Particulate Arrestance) filter between the bag and the mask to retain the viral particles. Additionally, a sterile plastic bag surrounding the mask and the patient's face is attached to the ventilatory system. This device protects against the aerosol that may escape from between the mouth and the mask and spread viral particles around the ECT room. The edge of the plastic bag can be fixed with clamps. All ventilatory material is replaced among patients. The use of low O<sub>2</sub> flow during ventilation is also a recommended measure. The psychiatrist, anesthesiologist, and nurses should all use personal protective equipment such as a N95 mask, face shield, gloves, and an impermeable gown.

We believe this is a safe and effective way to reduce the risk of contamination from COVID-19 during the ECT procedure.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### References

1. Espinoza RT, Kellner CH, McCall WV. Electroconvulsive therapy during COVID-19: an essential medical procedure-maintaining service viability and accessibility. *J ECT.* 2020;36:78–9.
2. Tor PC, Phu AHH, Koh DSH, Mok YM. ECT in a time of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *J ECT.* 2020, 10.1.
3. American Psychiatric Association, Weiner RD. Committee on electroconvulsive therapy. In: *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileges: a task force report of the American Psychiatric Association.* 2nd ed Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2001.



**Figure 1** Technique to reduce the risk of contamination from COVID-19 during the ECT procedure.

4. Bryson EO, Aloysi AS. A strategy for management of ECT patients during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 12]. *J ECT*. 2020.

Renato Ferreira Araujo \*, Lucio de Oliveira Quites

*Clínica Mangabeiras, Departamento de Eletroconvulsoterapia, Belo Horizonte, MG, Brazil*

\* Corresponding author.

*E-mail:* [ararenato@gmail.com](mailto:ararenato@gmail.com) (R.F. Araujo).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.08.010>  
0104-0014/ © 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia.  
Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## COVID-19 pandemic: demand creates its own supply in a residency program



### Pandemia COVID-19: A demanda cria sua própria oferta em programa de residência

*Dear Editor,*

The pandemic of COVID-19 tested both our vulnerability and resilience in all aspects of life including education. With the announcement of the COVID-19 pandemic, most of the educational programs were adversely affected including medical residency programs in teaching hospitals in many countries. Our anesthesiology residency program in Kurdistan University of Medical Science was not an exception. With the announcement of the appearance of the first cases of COVID-19 in our country we were so shocked that we stopped all teaching activities such as morning reports, journal clubs, weekly rounds, and noon conferences. Nevertheless, recovery is the essence of our specialty. Very soon we, as an academic department, recovered from the initial shock and restored our educational programs while considering safety measures.

We were already familiar with the concept and procedures of virtual and online learning. The new COVID-19 crisis made us use all means at hand to continue our teaching and learning. Let us borrow the phrase “demand creates its own supply” from Keynes (Greenlaw & Shapiro,<sup>1</sup> 2017) to explain the situation. We desperately needed to continue our trainings for our residents and at the same time keep all of us safe by avoiding gatherings and maintaining physical distance. We reviewed our programs and decided that one of the most valuable and indispensable programs was our morning report.

After consulting with our medical educationalist colleague in the university’s educational development center we formed an interactive group on WhatsApp and invited all residents, attendings, interns and residency alumni of the department. We chose WhatsApp because of its popularity and availability in Iran and its ability to create groups for discussions and text, voice, and video communications.

The night shift residents were instructed and obliged to upload their patients’ reports to the attendings in details in the group. They were also asked to upload one or two patients’ cases in the virtual group for virtual morning report. Confidentiality and the rights of patients to remain unidentifiable was emphasized and maintained. The residents uploaded history, physicals, Para clinic findings,

preoperative and post-operative measures, and patient management activities the night before the morning report.

All of the members of the virtual group were invited to attend the online morning report at 7:45 am. The night shift resident who was in charge explained the case and managed the discussions using texts, voice, and video messages.

The residents were obliged to present their cases based on evidence-based medicine principles especially with providing information on Patient, Intervention, Comparator, Outcome (PICO), and the procedure of searching for evidence (Pronovost et al.,<sup>2</sup> 2001). We urged residents to clarify their PICO as follows:

P – To briefly introduce the patients including their Physiopathology, previous and current history, preferences, and socioeconomic status while maintaining confidentiality.

I – To explain what Interventions they have considered and why.

C – To clarify what alternative they Compare their chosen intervention to.

O – To describe what Outcomes they hope to achieve.

All of these aspects provoked questions and discussions.

We had already trained our residents on EBM and they are able to explain how they converted the needs for information into a searchable question and where they found the best available evidence.

However, any educational program must be evaluated to determine usefulness and aptitude. This is true with any method of conducting morning reports. We evaluated this program using Kirkpatrick’s model for learning evaluation (Kirkpatrick & Kirkpatrick,<sup>3</sup> 2006). This model examines and evaluates the results of educational programs in four successive levels of reaction, learning, behavior, and results. Evaluation starts with level one, after which should continue in order through levels two, three, and four according to the aims and objectives of the evaluators. We evaluated our program at the first two levels to understand if the participants enjoyed their participations and if they found the material in the program useful in terms of learning.

All participants including residents, interns, alumni, and attendings expressed their satisfaction with the content and the procedure using the WhatsApp group throughout the day after each session. In addition, in our informal discussions with residents they maintained that they had learnt from the virtual morning reports and they found it as useful as face to face morning reports.

Creating and managing a strong alumni network is essential to a department’s success. We invited our alumni to join our virtual morning reports in their convenience. Their participation and their comments made a wider learning community and enriched our residents’ learning experi-

ences. Relationship with alumni had some spin-off benefits for our residents because this is an online meeting people can attend the meeting regardless their place and position. This increases the rate of participation, the degree of sharing experiences, and hopefully the rate of learning. As the cases are uploaded hours before the actual meeting participants find the opportunity to search and find information, they may need and get more prepared for the morning report meeting. This increases the rate of commenting and entering the discussions. The cases and discussions remain in the group for further elaborations and references.

A salient drawback of this virtual type of morning report is that it is far from normal and natural human face to face communications which are enriched with gesture, body language, expressing more emotions and humanity.

Based on this concrete experience we recommend this type of morning report in the time of COVID-19 pandemic and in similar situations as an alternative or complementary way of conducting morning reports when situation dictates.

### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### References

1. Greenlaw DSSA, Shapiro D. Principles of Economics 2e. OpenStax. 2017.
2. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Dorman T, Merritt WT, Martinez EA, Guyatt GH. Evidence-based medicine in anesthesiology. *Anesth Analg*. 2001;92:787–94.
3. Kirkpatrick D, Kirkpatrick J. Evaluating training programs: The four levels. Berrett-Koehler Publishers; 2006.

Yadollah Zarezadeh<sup>a</sup>, Karim Nasser<sup>b,\*</sup>   
Dr, Associate Professor

<sup>a</sup> Kurdistan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Education, Sanandaj, Iran

<sup>b</sup> Kurdistan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Sanandaj, Iran

\*Corresponding author.

E-mail: [nasser.k@muk.ac.ir](mailto:nasser.k@muk.ac.ir) (K. Nasser).

11 June 2020

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.08.011>  
0104-0014/

## Safety sequence intubation: the 10 ‘‘P’s’’ algorithm and cognitive aid for airway management in COVID-19 patients



### Sequência de segurança de intubação: o algoritmo 10 ‘‘Ps’’ e ferramenta cognitiva para manuseio de vias aéreas em pacientes com COVID-19

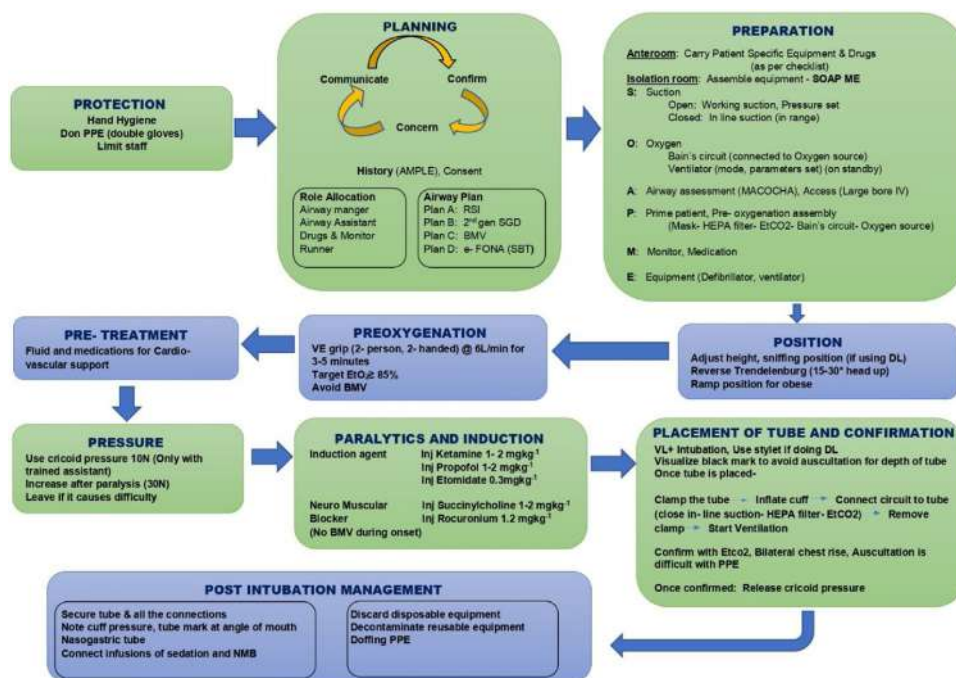
Dear Editor,

The past few months have shown an increasing incidence of transmission of SARS-CoV-2 from patients to health care providers (HCPs). Figures from China’s National Health Commission show that more than 3300 HCPs had been infected as of early March. In Italy, 20% of responding health-care workers were infected.<sup>1</sup> It is important to protect staff from transmission during high-risk procedures like tracheal intubation. The cognitive aid (Fig. 1) formulated suggests the following 10 ‘‘P’s’’ a series of steps for safety sequence intubation in Coronavirus Disease (COVID-19) patients, with the intent to simplify the substantial amount of information currently related to COVID-19 in scientific literature.

1. Protection: All aerosol generating procedures (AGPs) are to be done in negative pressure isolation rooms with minimum personnel involved. WHO’s interim guidance published on March 19th, on ‘‘Rational use of

personal protective equipment for COVID-19’’ recommends, AGP-PPE to include respirator N95 or FFP2 standard, or equivalent, gown, gloves, eye protection and apron.<sup>2</sup>

2. Planning: Assign roles and responsibilities, plan the airway management strategy before entering the isolation room. Quick airway assessment of the patient can be done using MACOCHA score.<sup>3</sup> Subsequently airway plan (plan A to plan D) can be tailored by the team to achieve successful intubation in the first attempt. The team members should practice closed loop communication and watch for cross-contamination.
3. Preparation: This step involves preparation of patient specific airway equipment kit and drugs outside the isolation room. Cricothyroidotomy kit can be kept outside with the runner. Once inside the isolation room, check and assemble equipment using mnemonic SOAP ME (Fig. 1).
4. Position: Appropriate positioning of the patient recommends 30-degree head up to improve oxygenation and ramp position in the obese to ease intubation.
5. Pre-oxygenation: An appropriately sized well-fitting mask applied to the patient’s face using 2-person, 2-handed VE-grip for a better seal.<sup>4</sup> The preferable circuit is a closed dual limb circuit or rebreathing circuit like Mapleson’s C (Waters’) or coaxial modification of Mapleson’s D (Bain’s).
6. Pre-treatment: Judicious hemodynamic resuscitation can be undertaken.
7. Pressure: We recommend it to be used only when a trained assistant is available as it can cause difficulty in glottis visualization if not properly applied.



**Figure 1** Cognitive aid/checklist for safety sequence intubation in COVID-19 suspect or confirmed patient. PPE, Personal Protective Equipment; AMPLE, Allergies, Medication, Past history, Last meal, Events; RSI, Rapid Sequence Intubation; 2<sup>nd</sup> gen, Second Generation Supraglottic Airway Device; BMV, Bag Mask Ventilation; e-FONA (SBT), emergency Front of Neck access (scalpel-bougie-tube); HEPA, High Efficiency Particulate Air; DL, Direct Laryngoscope; VL, Video Laryngoscope; PPV, Positive Pressure Ventilation; NMB, Neuro Muscular Blockers.

8. Paralytics and induction: The purpose is to ensure adequate depth and avoid coughing. Avoid positive pressure ventilation before securing the airway to prevent potential aerosolization of virus present in the airway.
9. Placement of tube and confirmation: Laryngoscopy should be undertaken with the device most likely to achieve prompt first pass successful tracheal intubation. Using a video laryngoscope is recommended. Additional barrier like plastic sheet tent or box may be used. Use a standard failed tracheal intubation algorithm with a cognitive aid if difficulty arises.
10. Post-intubation management: Avoid circuit disconnection – push twist all connections. If the disconnection of circuit is warranted, then always disconnect with filter or apply tube clamp to the endotracheal tube before doing so. Seal all used airway equipment in a double zip-locked plastic bag. Clean the room 20 minutes after tracheal intubation (or last AGP).

Airway management of COVID-19 patients involves specific challenges of risk of infection to HCPs and rapid desaturation of patients during apnea leading to added stress if the patient's airway is not handled smoothly in the first attempt of intubation. The positive impact of cognitive aids and checklists in anesthesia has been investigated by a number of studies.<sup>5</sup> These studies have kept patient's


safety as foremost priority. In conclusion, an adequate balance has to be maintained between the safety of HCPs and management of COVID-19 patients.

### Conflicts of interest

The authors declare no have conflicts of interest.

### References

1. Lancet T. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020;395:922.
2. Rational use of Personal Protective Equipment (PPE) for Coronavirus Disease (COVID-19): Interim Guidance; 19 March 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498> [accessed 20.4.20].
3. De Jong A, Molinari N, Terzi N, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:832–9.
4. Fei M, Blair JL, Rice MJ, et al. Comparison of effectiveness of two commonly used two-hand mask ventilation techniques on unconscious apnoeic obese adults. *Br J Anaesth*. 2017;118:618–24.
5. Arriaga AF, Bader AM, Wong JM, et al. Simulation-based trial of surgical-crisis checklists. *N Engl J Med*. 2013;368:246–53.

Poonam Arora, Ankita Kabi \*, Mridul Dhar,  
Bharat Bhushan Bhardwaj

*India Institute of Medical Sciences, Department of  
Emergency Medicine, Rishikesh, India*

\* Corresponding author.

E-mail: [ankitakabi@yahoo.com](mailto:ankitakabi@yahoo.com) (A. Kabi).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.08.009>

0104-0014/ © 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article  
under the CC BY-NC-ND license ([http://creativecommons.org/  
licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).





## CARTA AO EDITOR

### Em resposta a: Uso preventivo de cetamina nebulizada para controle da dor após amigdalectomia em crianças: estudo randômico e controlado



### Response to: Preemptive nebulized ketamine for pain control after tonsillectomy in children: randomized controlled trial

Prezada Editora,

Lemos com grande interesse o artigo de Abdel-Ghaffar e colegas<sup>1</sup> investigando, em 100 pacientes pediátricos, o uso preemptivo de cetamina nebulizada para controle da dor após amigdalectomia. Esses pacientes relataram eficácia da intervenção no alívio da dor pós-tonsilectomia e a nebulização é uma via de administração alternativa à cetamina intravenosa (IV). O relato constitui progresso muito importante na técnica anestésica para tonsilectomia, pois pode influenciar a escolha da via de administração da medicação e a prevenção da dor pós-operatória, que se inadequadamente tratada, pode levar à desidratação e hospitalização prolongada. Também pode ser útil para evitar complicações associadas ao uso de opioides sistêmicos e Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE), especificamente depressão respiratória, sedação, náuseas, vômitos e interferência no sangramento.

O desfecho primário do estudo foi o consumo de analgésicos de resgate nas primeiras 24 horas pós-operatórias. Entretanto, gostaríamos de ampliar a discussão e incluir dados relativos à qualidade do sono pós-operatório, outro parâmetro que também pode ser influenciado pelo uso preemptivo de cetamina nebulizada. O monitoramento da qualidade do sono no pré- e pós-operatório por meio de polissonografia em laboratório do sono, por exemplo, pode detectar qualquer distúrbio do sono previamente inexistente. O distúrbio do sono pode não ser apenas consequência da dor, mas também um agente causador ou fator agravante.<sup>2</sup> Assim, maior eficiência do sono e tempo de sono podem ser um sinal de melhora no controle da dor no pós-operatório.<sup>3</sup> Além disso, a associação bidirecional de sono e dor já foi descrita.<sup>4</sup>

Isso poderia ser estendido a outras cirurgias otorrinolaringológicas pediátricas comuns, como a adenoidectomia. Estudo que descreve procedimento com cetamina nebulizada, semelhante ao usado por Abdel-Ghaffar e colegas,<sup>1</sup>

relatou melhora na dor pós-operatória;<sup>5</sup> no entanto, faltam estudos clínicos sobre seus efeitos analgésicos pós-operatórios na adenoidectomia isolada, e mais estudos são necessários. Esses poderiam considerar o uso da qualidade do sono como uma medida de desfecho.

Apesar dos importantes avanços feitos na compreensão dos mecanismos e tratamento da dor, a dor pós-operatória continua sendo um problema de saúde e está associada a diversos efeitos adversos. Portanto, é relevante entender se o uso preemptivo de cetamina nebulizada reduz a dor após cirurgias otorrinolaringológicas pediátricas. A administração de cetamina nebulizada é uma prática relativamente recente, e os estudos sobre sua eficácia analgésica na tonsilectomia e adenoidectomia ainda são escassos. Portanto, novos estudos clínicos e experimentais enfocando essas associações específicas devem avaliar múltiplas medidas de desfechos, incluindo a qualidade do sono pós-operatório. Isso pode ajudar a promover a melhor escolha na via de administração da cetamina e contribuir para a melhor recuperação e prevenção de possíveis complicações.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Agradecimentos

Nossos estudos são apoiados pela Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP). ST e MLA também receberam apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### Referências

1. Abdel-Ghaffar HS, Abdel-Wahab AH, Roushdy MM, Osman AMM. Preemptive nebulized ketamine for pain control after tonsillectomy in children: randomized controlled trial. *Rev Bras Anesthesiol.* 2019;69:350–7.
2. Chouchou F, Khoury S, Chauny JM, Denis R, Lavigne GJ. Postoperative sleep disruptions: A potential catalyst of acute pain? *Sleep Med Rev.* 2014;18:273–82.
3. Miller A, Roth T, Roehrs T, Yaremchuk K. Correlation between Sleep Disruption on Postoperative Pain. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:964–8.
4. Andersen ML, Araujo P, Frange C, Tufik S. Sleep Disturbance and Pain: A Tale of Two Common Problems. *Chest.* 2018;154:1249–59.
5. Zanaty OM, Metainy ELSA. A comparative evaluation of nebulized dexmedetomidine, nebulized ketamine, and their combination

as premedication for outpatient pediatric dental surgery. *Anesth Analg.* 2015;121:167-71.

Matheus Medina, Vinícius Dokkedal-Silva, Sergio Tufik e Monica Levy Andersen \*

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia, São Paulo, SP, Brasil

\*Corresponding author.

E-mail: [ml.andersen12@gmail.com](mailto:ml.andersen12@gmail.com) (M.L. Andersen).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.10.006>

0034-7094/ © 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de 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/>).

## Segurança ocupacional da equipe na prática de ECT durante a pandemia de COVID-19



### Occupational team safety in ECT practice during the COVID-19 pandemic

Prezada Editora,

A Eletroconvulsoterapia (ECT) é procedimento indicado para o tratamento de vários transtornos neuropsiquiátricos, incluindo transtornos e situações que ameaçam a vida, tais como depressão com risco de suicídio ou má nutrição, catatonia, esquizofrenia refratária, mania com agitação psicomotora grave e estado de mal epilético.<sup>1</sup> Embora seja um tratamento que salva vidas, continuar os serviços de ECT durante a pandemia de COVID-19 tem sido um desafio devido aos riscos intrínsecos da anestesia e abordagem das vias aéreas durante o procedimento.<sup>2</sup> Anestesia para ECT consiste no uso de agente hipnótico de curta ação (propofol, etomidato ou tiopental) seguido por bloqueador neuromuscular, o mais usado sendo succinilcolina devido ao rápido início e término de ação. O suprimento de oxigênio é fornecido por meio de ventilação balão-máscara não invasiva.<sup>3</sup> Este é o ponto crítico no procedimento porque ventilação não invasiva representa risco maior de contaminação devido a liberação de aerossol pelos pacientes contaminados. Para enfrentar o desafio, alguns serviços estão usando Máscara Laríngea (ML) para ventilação, outros estão tentando não ventilar os pacientes durante o procedimento, usando pré-oxigenação via máscara, não *rebreather*. Este último pode ser perigoso porque a saturação de oxigênio do paciente pode cair para um nível que necessite de algum tipo de suporte ventilatório. Embora o procedimento seja suficientemente rápido para permitir o uso de ML, o risco de contaminação devido a spray de aerossol não diminui de forma significativa; além disso, a ML pode induzir o paciente a tossir.<sup>4</sup>

No nosso serviço de ECT, modificamos a técnica de ventilação não invasiva (fig. 1) com a instalação de filtro HEPA (*High-Efficiency Particulate Arrestance*) entre a bolsa e a máscara para reter as partículas virais. Além disso, bolsa plástica estéril circundando a máscara e a face do paciente é fixada ao sistema de ventilação. Esse dispositivo protege contra aerossol que pode escapar entre a boca e máscara e disseminar partículas virais pela sala de ECT. A borda da bolsa plástica pode ser fixada com *clamps*. Todo o material de ventilação é substituído entre o atendimento de um paci-

ente e outro. O uso de fluxo baixo de O<sub>2</sub> durante a ventilação também é medida recomendada. O psiquiatra, anestesiológico e enfermeiros devem todos estar usando equipamento de proteção individual como máscara N95, escudo de rosto, luvas e avental impermeável.

Acreditamos que seja uma forma segura e efetiva de reduzir o risco de contaminação pelo COVID-19 durante o procedimento de ECT.




**Figura 1** Técnica para redução do risco de contaminação por COVID-19 durante o procedimento de ECT.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Espinoza RT, Kellner CH, McCall WV. Electroconvulsive Therapy During COVID-19: An Essential Medical Procedure-Maintaining Service Viability and Accessibility. *J ECT.* 2020;36:78-9.
2. Tor PC, Phu AHH, Koh DSH, Mok YM. ECT in a time of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *J ECT.* 2020, 10.1.
3. American Psychiatric Association. Committee on Electroconvulsive Therapy, Weiner RD. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileges: a task force report of the American Psychiatric Association. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2001.
4. Bryson EO, Aloysi AS. A strategy for management of ECT patients during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print 12]. *J ECT.* 2020 May;2020.

Renato Ferreira Araujo \*  
e Lucio de Oliveira Quites

*Clínica Mangabeiras, Departamento de Eletroconvulsoterapia, Belo Horizonte, MG, Brasil*

\* Autor para correspondência.  
E-mail: [ararenato@gmail.com](mailto:ararenato@gmail.com) (R.F. Araujo).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.10.002>  
0034-7094/ © 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia.  
Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Pandemia COVID-19: A demanda cria sua própria oferta em programa de residência



### COVID-19 pandemic: demand creates its own supply in a residency program

Prezada Editora,

A pandemia de COVID-19 pôs à prova tanto nossa vulnerabilidade quanto a nossa resiliência em todos os aspectos de vida, inclusive o educacional. Com o anúncio da pandemia de COVID-19, muitos dos programas educacionais foram afetados de forma negativa, incluindo os programas de residência médica em hospitais de ensino em muitos países. Nosso programa de residência em anestesiologia na *Kurdistan University of Medical Science* não foi exceção. Com o anúncio dos primeiros casos de COVID-19 no país, ficamos tão chocados que paramos todas as atividades de ensino, tais como visitas matinais, discussões de artigos científicos, reuniões clínicas semanais e conferências do meio dia. Entretanto, a recuperação é a essência de nossa especialidade. Logo, enquanto departamento acadêmico, nos recuperamos do choque inicial e reestabelecemos nossos programas educacionais ao mesmo tempo em que avaliávamos medidas de segurança.

Já estávamos familiarizados com o conceito e procedimentos de aprendizagem virtual e online. A nova crise COVID-19 nos fez usar todos os meios que tínhamos à mão para continuar ensino e aprendizagem. Vamos emprestar a frase “a demanda cria sua própria oferta” de Keynes (Greenlaw & Shapiro,<sup>1</sup> 2017) para explicar a situação. Precisávamos desesperadamente continuar o treinamento de nossos residentes e, ao mesmo tempo, nos mantermos todos seguros, evitando reuniões e mantendo o distanciamento físico. Revisamos nossas atividades e decidimos que um dos programas mais valiosos e indispensáveis era a visita da manhã.

Depois de discutir com nosso colega de pedagogia médica do centro de desenvolvimento educacional da universidade, formamos um grupo interativo no WhatsApp e convidamos todos os residentes, médicos assistentes, internos e ex-residentes do departamento. Escolhemos o WhatsApp devido à sua popularidade, por estar acessível no Irã, e pela sua capacidade de criar grupos de discussão e comunicação por texto, voz e vídeo.

Os residentes do plantão noturno eram orientados de que deveriam carregar os relatos detalhados de seus pacientes para os assistentes do grupo. Também eram orientados a carregar um ou dois casos de pacientes no grupo virtual para a visita virtual da manhã. Foram enfatizados e mantidos a confidencialidade e o direito dos pacientes de permane-

rem sem identificação. Os residentes carregavam a história, exame físico, outros achados clínicos, medidas pré- e pós-operatórias e condutas com os pacientes do plantão noturno anterior à visita da manhã.

Todos os participantes do grupo virtual eram convidados a participar da visita online às 7:45 am. O residente responsável pelo plantão noturno apresentava o caso e conduzia a discussão usando mensagens de texto, voz e vídeo.

Os residentes eram obrigados a apresentar seus casos usando princípios de medicina com base em evidência, principalmente fornecendo informações sobre Paciente, Intervenção, Comparação, Desfecho (PICO, do inglês *Patient, Intervention, Comparator, Outcome*) e o procedimento utilizado para busca de evidência (Pronovost et al.,<sup>2</sup> 2001). Nós pedíamos que os residentes esclarecessem a estratégia PICO da seguinte forma:

P – Para introduzir breve história dos Pacientes, incluindo fisiopatologia, história atual e pregressa, preferências, hábitos e estrato socioeconômico, mas mantendo confidencialidade.

I – Para explicar quais Intervenções haviam considerado e porquê.

C – Esclarecer a que alternativa Comparavam sua intervenção escolhida

O – Descrever quais desfechos (*Outcomes*) esperavam alcançar.

Todos os aspectos suscitavam perguntas e discussões.

Já havíamos treinado nossos residentes em Medicina Baseada em Evidência e eles eram capazes de explicar como converteram suas necessidades de informação em pergunta passível de busca e onde encontraram a melhor evidência disponível.

Entretanto, qualquer programa educacional deve ser avaliado para determinar utilidade e aptidão. Isso se aplica a qualquer método de conduzir visitas matinais. Avaliamos o programa usando o modelo de Kirkpatrick para avaliação de aprendizagem (Kirkpatrick & Kirkpatrick<sup>3</sup> 2006). O modelo examina e avalia os resultados de programas educacionais em quatro sucessivos níveis de reação, aprendizagem, comportamento e resultados. A avaliação começa com nível um, depois do qual, deve-se continuar a ordem pelos níveis dois, três e quatro de acordo com as metas e objetivos dos avaliadores. Avaliamos nosso programa nos dois primeiros níveis para entender se os participantes gostaram de sua participação e se acharam o material do programa útil em termos de aprendizagem.

Todos os participantes, inclusive residentes, internos, ex-alunos e assistentes expressaram satisfação com o conteúdo e o procedimento usando o grupo de WhatsApp durante o dia após cada sessão. Além disso, nas nossas discussões informais com os residentes, eles confirmavam ter aprendido com as visitas virtuais das manhãs e as consideravam tão úteis quanto as visitas presenciais.

Criar e manter uma rede coesa de ex-alunos é essencial para o sucesso de um departamento. Convidamos nossos ex-alunos a participar das visitas da manhã de acordo com suas disponibilidades. A participação e comentários criaram uma comunidade de aprendizagem mais ampla e enriqueceram a experiência de aprendizagem de nossos residentes. A interação com os ex-alunos forneceu alguns benefícios adicionais aos nossos residentes. Como se trata de reunião on-line, as pessoas podem participar independentemente da localização e do posto que ocupam. Isso aumenta a taxa de participação, o grau de compartilhamento de experiências e, espera-se, o ritmo de aprendizagem. Como os casos eram carregados horas antes da reunião, os participantes tinham a possibilidade de pesquisar e encontrar as informações de que precisavam e estarem mais preparados para as reuniões. Isso aumentou o número de comentários e a participação nas discussões. Os casos e discussões permaneciam no grupo de WhatsApp para mais comentários e referências.

Uma desvantagem evidente desse tipo de visita matinal é o fato de ser virtual, estando longe da comunicação humana normal e natural que, quando presencial, é enriquecida pelo gestual, linguagem corporal e expressão de mais emoções e o aspecto humano.

Com base nessa experiência concreta, recomendamos esse tipo de visita matinal durante a pandemia de COVID-19 ou em situações semelhantes como alternativa ou modo complementar de conduzir as visitas quando a situação assim requer.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Greenlaw DSSA, Shapiro D. Principles of Economics 2e. OpenStax. 2017.
2. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Dorman T, Merritt WT, Martinez EA, Guyatt GH. Evidence-based medicine in anesthesiology. *Anesth Analg*. 2001;92:787-94.
3. Kirkpatrick D, Kirkpatrick J. Evaluating training programs: The four levels. Berrett-Koehler Publishers. 2006.

Yadollah Zarezadeh<sup>a</sup>  
e Karim Naseri <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Kurdistan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Education, Sanandaj, Irã

<sup>b</sup> Kurdistan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Sanandaj, Irã

\* Autor para correspondência.

E-mail: [nasseri.k@muk.ac.ir](mailto:nasseri.k@muk.ac.ir) (K. Naseri).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.10.005>

0034-7094/ © 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

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

## Sequência de segurança de intubação: o algoritmo 10 "Ps" e ferramenta cognitiva para manuseio de vias aéreas em pacientes com COVID-19

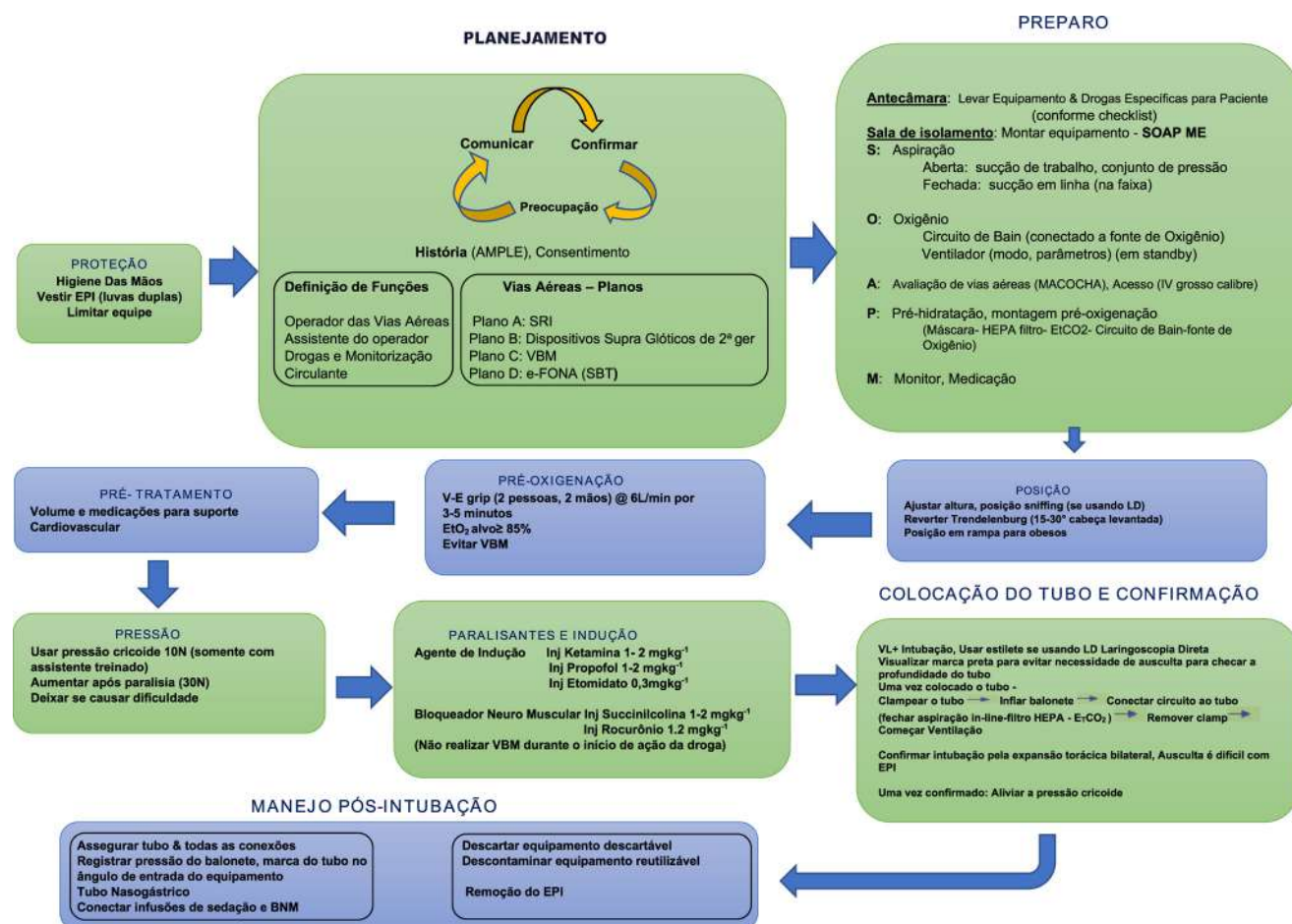


### Safety sequence intubation: the 10 "Ps" algorithm and cognitive aid for airway management in COVID-19 patients

Prezada Editora,

A incidência de transmissão do SARS-CoV-2 de pacientes para profissionais da saúde (PS) aumentou nos últimos meses. Dados da *National Health Commission* da China mostram que mais de 3300 PS foram infectados desde o início de março. Na Itália, 20% dos profissionais da saúde na linha de frente do atendimento ao COVID-19 foram infectados.<sup>1</sup> É importante proteger a equipe da transmissão durante procedimentos de alto risco, como intubação traqueal. Formulamos ferramenta de ajuda cognitiva (fig. 1) que sugere os seguintes 10 Ps como uma série de passos para sequência de intubação segura em pacientes com COVID-19, com o objetivo de simplificar a grande quantidade de informações atualmente apresentadas na literatura científica de COVID-19.

1. Proteção: Todo procedimento gerador de aerossol (PGA) deve ser realizado em sala de isolamento com pressão negativa, com o mínimo de pessoal envolvido. A orientação provisória da OMS publicada em 19 de março, sobre "Uso racional de equipamento de proteção individual para COVID-19", recomenda que Equipamento de Proteção Individual (EPI) durante PGA inclua máscara N95 ou padrão FFP2, ou equivalente, avental cirúrgico impermeável, luvas, proteção ocular e avental.<sup>2</sup>
2. Planejamento: Determinar funções e responsabilidades, planejar estratégia de abordagem de vias aéreas antes de entrar na sala de isolamento. Avaliação rápida de vias aéreas do paciente pode ser realizada usando o escore MACOCHA.<sup>3</sup> Subsequentemente, o plano para o manuseio das vias aéreas (plano A ao plano D) pode ser personalizado pela equipe para que se obtenha sucesso na primeira tentativa de intubação. Os integrantes da equipe devem praticar comunicação em alça fechada e estar atentos para contaminação cruzada.
3. Preparo: Este passo envolve preparar kit de equipamento e fármacos específicos para cada paciente externamente à sala de isolamento. Kit de cricotiroidotomia pode ser mantido pelo circulante externo. Uma vez dentro da sala de isolamento, verificar e montar o equipamento usando o mnemônico SOAP ME (fig. 1).



**Figura 1** Ferramenta cognitiva/checklist para seqüência de intubação segura em paciente suspeito ou confirmado com COVID-19. EPI, Equipamento de Proteção Individual; AMPLE, Alergias, Medicação, Passado clínico, Última Refeição (do inglês, *last meal*), Eventos; ISR, Intubação de Sequência Rápida; DSA, Dispositivo Supraglótico de Via Aérea de Segunda Geração; VBM, Ventilação Balão Máscara; e-FONA (SBT), Acesso de Emergência à Região Cervical Anterior (*bisturi-bougie-tubo*); HEPA:, Alta Eficiência na retenção de Partículas; LD, Laringoscopia Direta; VL, Vídeo Laringoscópio; VPP, Ventilação com Pressão Positiva; BNM, Bloqueadores Neuromusculares.

4. Posição: O posicionamento adequado do paciente recomenda a elevação da cabeça a 30 graus para melhorar a oxigenação e a posição em rampa de pacientes obesos para facilitar a intubação.
5. Pré-oxigenação: Máscara bem ajustada e de tamanho apropriado deve ser aplicada na face do paciente por duas pessoas e aplicando-se a máscara facial com duas mãos usando o V-E-grip para obter melhor vedação.<sup>4</sup> O circuito preferencial é o fechado com ramos inspiratório e expiratório ou circuito com re-inalação como o circuito C de Mapleson C (Waters) ou modificação coaxial do circuito D de Mapleson (Bain).
6. Pré-tratamento: Ressuscitação hemodinâmica criteriosa deve ser realizada.
7. Pressão: Recomendamos que seja usada somente quando assistente treinado estiver disponível, já que pode causar dificuldade na visualização da glote se não for aplicada adequadamente.
8. Profundidade da indução e relaxamento muscular: O objetivo é assegurar profundidade adequada e evitar tosse. Evitar ventilação com pressão positiva antes de ter certeza de que a intubação das vias aéreas foi bem-sucedida para prevenir potencial aerossolização de vírus presente nas vias aéreas.
9. Colocação (*Placement*) do tubo e confirmação: A laringoscopia deve ser realizada com o dispositivo que tem maior probabilidade de prontamente conseguir intubação traqueal bem sucedida na primeira tentativa. O uso de vídeo laringoscópio é recomendado. Pode ser utilizada uma barreira adicional como barraca de lençol plástico ou caixa de plástico. Caso surja dificuldade, usar um algoritmo padrão para falha de intubação traqueal como a ferramenta de ajuda cognitiva.
10. Preocupações pós-intubação: Evitar desconexão do circuito – assegurar-se de que todas as conexões estejam bem fixadas. Se houver necessidade de desconexão do circuito, sempre desconectar com filtro ou usar *clamp* para o tubo endotraqueal antes de desconectar. Colocar todo o equipamento de vias aéreas em saco plástico selado com fecho duplo. Limpar a sala 20 minutos após a intubação traqueal (ou último PGA).


O manuseio de vias aéreas de pacientes com COVID-19 envolve desafios específicos dos riscos de infecção dos PS e de rápida dessaturação dos pacientes durante a apneia, levando a estresse adicional se a via aérea do paciente não é facilmente intubada na primeira tentativa. O impacto positivo de ferramentas de ajuda cognitiva e de checklists em anestesia tem sido avaliado em vários estudos.<sup>5</sup> Esses estudos têm priorizado, antes de mais nada, a segurança do paciente. Concluindo, um equilíbrio adequado precisa ser mantido entre a segurança dos PS e os cuidados com pacientes com COVID-19.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Lancet T. COVID-19: protecting health-care workers. *The Lancet*. 2020;395(10228):922.
2. Rational use of Personal Protective Equipment (PPE) for Coronavirus Disease (COVID-19): Interim Guidance; 19 March, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>. [Último acesso em 20 de abril de 2020].
3. De Jong A, Molinari N, Terzi N, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multi-center cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:832–9.
4. Fei M, Blair JL, Rice MJ, et al. Comparison of effectiveness of two commonly used two-hand mask ventilation techniques on unconscious apnoeic obese adults. *Br J Anaesth*. 2017;118:618–24.
5. Arriaga AF, Bader AM, Wong JM, Lipsitz SR, Berry WR, Ziewacz JE, et al. Simulation-based trial of surgical-crisis checklists. *N Engl J Med*. 2013;368:246–53.

Poonam Arora, Ankita Kabi \*, Mridul Dhar e Bharat Bhushan Bhardwaj

*India Institute of Medical Sciences, Department of Emergency Medicine, Rishikesh, Índia*

\* Autor para correspondência.

E-mail: [ankitakabi@yahoo.com](mailto:ankitakabi@yahoo.com) (A. Kabi).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.10.001>

0034-7094/ © 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

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

## Acknowledgement to BJAN's reviewers

Dear reviewers,\* thank you for reviewing for BJAN in this challenging year.  
Your hard work and collaboration helped us to improve the quality of the manuscripts.  
We hope this partnership lasts for the next years!

Adriano Fernandes  
Adriano Martimbianco de Assis (0000-0002-1953-7831)  
Adriene Stahlschmidt (0000-0002-1136-7348)  
Ahmed Ali Badawy (0000-0001-5152-9391)  
Ahmet Murat Yayik (0000-0002-2783-7041)  
Airon Bagatini (0000-0001-6922-5222)  
Alice Santos (0000-0001-8115-7090)  
Alessandro De Cassai (0000-0002-9773-1832)  
Alexandre Fabricio Martucci (0000-0001-7299-0988)  
Alexandre Pacchioni  
Alexandre Guedes  
Alexandre Slullitel (0000-0003-3770-4290)  
Ali Ahiskalioglu (0000-0002-8467-8171)  
Alparslan Apan (0000-0001-9660-3276)  
Ana Cláudia Mesquita Garcia (0000-0001-9793-7905)  
Ana Cristina Pereira (0000-0002-3079-7300)  
Ana Maria Menezes Caetano (0000-0002-8074-6093)  
André Prato Schmidt (0000-0001-5425-2180)  
André Fogaça Souza (0000-0002-1174-5580)  
André Quincozes-Santos (0000-0001-8611-4890)  
André Cicone Liggieri (0000-0002-5035-6481)  
André Bussmann  
André A.J. Van Zundert (0000-0002-1836-6831)  
Ángel Borrego (0000-0002-6462-3966)  
Angela Sousa, Angela Ribeiro  
Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro  
Antonio Serafim (0000-0002-0676-1500)  
Antônio Márcio Arantes Pereira (0000-0003-0521-6524)  
Antonio Roberto Carrareto (0000-0003-1167-3350)  
Antonio Vanderlei Ortenzi (0000-0002-1289-6348)  
Ariane Clairoux (0000-0003-3030-6708)  
Arnaud Oliveira Filho (0000-0001-8989-4490)  
Balkrishna Bhattarai (0000-0002-9297-291X)  
Başar Erdivanlı (0000-0002-3955-8242)  
Breno Lima  
Bruno Tonelotto  
Bruno Buchholz (0000-0001-6712-8103)  
Bruno Lucena  
Caetano Nigro Neto (0000-0001-8134-3440)  
Caio Xavier Abimussi (0000-0003-2129-1356)  
Calin Mitre (0000-0001-5176-2521)  
Camila Sommerauer Franchim (0000-0002-8713-2422)  
Carlos Galhardo Júnior (0000-0001-8358-183X)  
Carlos Rodrigues Almeida (0000-0001-6980-841X)  
Carlos Gustavo dos Santos Silva (0000-0002-8165-4297)  
Carmen Barbas (0000-0002-3922-6256)  
Carolina Baeta Neves Duarte Ferreira (0000-0001-9894-0751)  
Carter Jones (0000-0003-3277-1224)  
Catia Sousa Goveia (0000-0002-6700-5979)  
Célio Gomes de Amorim  
César de Araujo Miranda (0000-0002-2062-6110)  
Chandra Sekhar Garudadri  
Chiara Gatto (0000-0001-8109-1829)  
Christiano dos Santos e Santos (0000-0002-3581-4165)  
Clarissa Mendanha (0000-0003-1288-5152)  
Claudia Marquez Simões (0000-0002-4306-5168)  
Cláudia Memória (0000-0003-3951-3543)  
Claudia Lutke (0000-0003-3032-5765)  
Claudia Gutierrez  
Claudia Saad-Magalhaes (0000-0002-7631-7093)  
Clovis Bevilacqua Filho (0000-0002-1375-7489)  
Cristiane Tavares (0000-0002-7669-0795)  
Cristiane Luchesi de Mello Morais (0000-0003-2088-1493)  
Damián Claudio Bendersky (0000-0002-7054-4236)  
Daneshvari Solanki (0000-0003-2458-3792)  
Daniel Perin (0000-0001-6136-5829)  
Daniel D. Kim (0000-0001-9335-4526)  
Daniel Volquind (0000-0002-8298-823X)  
Daniel Fabri  
Daniel Ibanhes  
Daniela Mokra  
Daniela Ponce (0000-0002-6178-6938)  
Daniela Bianchi Garcia (0000-0003-3325-6857)  
Danielle Dumaresq  
David Petroff  
Denise Aya Otsuki (0000-0002-7411-3898)  
Derlin Thomas (0000-0002-1399-197X)  
Diná Hatanaka (0000-0002-1399-197X)  
Diogo Bahia (0000-0001-9193-2222)  
Domingos Dias Cicarelli (0000-0001-5508-4019)  
Duncan L. Hamilton (0000-0003-2132-4867)  
Durval Campos Kraychete (0000-0001-6561-6584)  
Eduardo Moro (0000-0003-0145-4111)  
Eduardo Tibirica (0000-0002-3406-9300)  
Eduardo Carvalho Pessoa (0000-0002-8330-0222)  
Elaine Aparecida Felix (0000-0001-7540-1288)  
Elaine Gomes Martins  
Elena Pita Calandre (0000-0003-1379-1246)  
Eliane Cristina de Souza Soares (000-0001-6243-7206)  
Emanuele Piraccini (0000-0002-4762-2312)  
Emmanuel Boselli (0000-0002-4949-351)  
Eric Benedet Lineburger (0000-0003-2467-0634)  
Erick Freitas Luri (0000-0003-1790-568)  
Estêvão Braga (0000-0003-3021-7369)  
Esther Angelica Luiz Ferreira (0000-0003-2582-9045)  
Eva Marquez Flores (0000-0002-3170-2115)  
Fabiano Timbó Barbosa (0000-0001-6630-0629)  
Fabien Espitalier (0000-0001-6803-0976)  
Fabio De Vasconcelos Papa (0000-0003-3063-0348)  
Fabiola Minson  
Fabrício Tavares Mendonça (0000-0002-9579-6659)  
Faranak Behnaz (0000-0003-2856-3975)  
Fátima Carneiro Fernandes (0000-0003-2628-1333)  
Federico Bilotta (0000-0003-2496-6646)  
Felipe Chiodini Machado (0000-0003-1615-2597)  
Felipe Rangel (0000-0002-1131-7535)  
Felipe Rodrigues Braz (0000-0002-3575-4182)  
Felipe Alves  
Fernanda Fukushima (0000-0001-8055-5425)  
Fernando Abelha (0000-0002-2805-2908)  
Fernando Bliacheriene (0000-0001-9580-1596)  
Fernando Araujo  
Filiz Çay Şenler (0000-0002-7156-4650)  
Flavia Mori Sarti (0000-0003-2834-2005)  
Flora M B Bisinotto (0000-0002-5620-8615)  
Florence Julien-Marsollier  
Florentino Fernandes Mendes (0000-0001-8223-6786)  
Frank Weber (0000-0001-6644-3435)  
Franklin Dexter (0000-0001-5897-2484)  
Fuat Saner (0000-0002-9157-4573)  
Gabriel Magalhães Nunes Guimarães (0000-0001-6289-2233)  
Gabriel Soares de Sousa (000-0002-5068-1647)  
Gastão Fernandes Duval Neto (0000-0001-9913-8621)  
Gaurav Jain  
Germán Soto (0000-0002-8589-2540)  
Getúlio R de Oliveira Filho (0000-0001-6190-5653)  
Geunjo Choi  
Giane Nakamura  
Gilbert J Grant (0000-0001-9786-0637)  
Gilberto Braulio  
Gilvandro Lins  
Giorgio Pretto (0000-0003-3592-015X)  
Gisèle Passos da Costa Gribel (0000-0002-0573-392X)  
Gisele Hansel (0000-0001-5048-1293)  
Guilherme Campos (0000-0002-6308-0314)  
Guilherme Grysckek (0000-0002-1228-6371)  
Guilherme Antonio Moreira de Barros (0000-0001-6421-353X)  
Guinther Badessa (0000-0003-4250-332X)  
Gustavo Ayala de Sá (0000-0002-6500-9319)  
Gustavo Murta (0000-0003-3343-2689)  
Gustavo Bigaton Lovadini (0000-0001-6129-2260)  
Hazem Ashmawi (0000-0003-0957-971X)  
Heber Penna (0000-0001-6500-5126)  
Helga Cristina Almeida da Silva (0000-0002-9372-7019)  
Hermann dos Santos Fernandes (0000-0001-9298-6118)  
Hiroshi Otake (0000-0002-4776-3211)  
Hiroshi Hanamoto (0000-0002-7527-102X)  
Hoda Alsaid Ahmed Ezz (0000-0002-9493-3797)  
Hugo Muscelli Alecrim (0000-0002-0585-6030)  
Hugo Ribeiro (0000-0002-4160-3268)  
Hugo Barros (0000-0003-2034-3281)  
Humberto Katsuji Tango  
İbrahim Arzıman  
Iqbal Khan  
Iraci Lucena da Silva Torres (0000-0002-3081-115X)  
Iraci L. S. Torres (0000-0002-3081-115X)  
Ismar Lima Cavalcanti (0000-0002-0412-2609)  
Jacqueline Teixeira Caramori (0000-0002-0093-9515)  
Jairo Alberto Dussán Sarria (0000-0002-1271-0638)  
Jan Jakobsson (0000-0002-5829-1803)  
Jaqueline Betina Correa (0000-0001-5129-4983)  
Jean-Pierre Estebe (0000-0003-3287-4477)  
Jedson dos Santos Nascimento  
Jérôme Cros  
Jeungchan Lee (0000-0002-4424-175X)  
Jijian Zheng  
João Abrão (0000-0003-1810-5575)  
João Batista Santos Garcia (0000-0002-3597-6471)  
João M Silva-Jr  
João Paulo Jordão Pontes (0000-0003-3428-0664)  
Joaquim Edson Vieira (0000-0002-6225-8985)  
Jonas Lenzi de Araújo (0000-0002-5134-7413)  
Jose Orosz  
José Cardoso  
José Osvaldo Barbosa Neto (0000-0003-2005-3137)  
Josyanne Pedrazzi Sampaio  
Judymara Gozzani (0000-0002-5549-4824)  
Karen Braghiroli  
Karen Rumiantzeff  
Katarzyna Nowicka-Saué (0000-0002-7510-5478)  
Kouichi Yamamoto (0000-0002-8073-2871)  
Lais Helena Navarro Lima (0000-0001-9596-7289)  
Laura A. Frey-Law (0000-0002-3574-3715)  
Lauro Boggiotti (0000-0003-0874-906X)  
Leandro G. Braz (0000-0002-1927-8729)  
Lee Chang (0000-0003-0969-8591)

Leonardo Ferraro (0000-0002-5389-8796)  
Leonardo Teixeira Domingues Duarte  
Leopoldo Muniz da Silva (0000-0003-4703-0832)  
Leslie Domenici Kulikowski (0000-0003-2236-3956)  
Liana Maria Tôrres de Araujo Azi (0000-0002-9466-6537)  
Ligia Andrade da Silva Telles Mathias (0000-0003-1437-4073)  
Livia Stocco Sanches Valentin (0000-0003-1520-5570)  
Lorena Ibiapina Mendes de Carvalho (0000-0001-7945-6315)  
Luc Vanlinthout (0000-0002-4541-5037)  
Lucas Nepomuceno Barros (0000-0002-5231-1324)  
Lucas Lucena (0000-0001-6530-6420)  
Lucia Terzuoli (0000-0002-1738-3779)  
Luciana Cadore Stefani (0000-0002-3038-3108)  
Luciana Lima  
Luciano Costa Ferreira (0000-0002-3662-0573)  
Luís Vicente Garcia (0000-0001-9365-2208)  
Luis Portela  
Luís Alberto Rodriguez Linares (0000-0003-1146-1841)  
Luis Antonio Diego (0000-0002-4413-5770)  
Luis Gustavo Modelli de Andrade (0000-0002-0230-0766)  
Luisa Politano (0000-0002-0925-7158)  
Luiz Cangiani (0000-0002-4881-5888)  
Luiz Vane (0000-0002-0844-7670)  
Luiz Fernando dos Reis Falcão (0000-0002-8527-3125)  
Luiz Guilherme Villares da Costa (0000-0001-5044-9998)  
M. P. Santhosh Kumar (0000-0002-7512-6009)  
Maddalena De Bernardo (0000-0003-4566-0064)  
Madhuri S. Kurdi  
Magda Lourenço Fernandes (0000-0002-5021-9065)  
Maharajan Mari Kannan (0000-0001-6812-0533)  
Malika Hameed (0000-0002-4060-5026)  
Marc Kriege (0000-0002-7350-7908)  
Marcella Marino Malavazzi Clemente (0000-0002-6769-7485)  
Marcello Fonseca Salgado-Filho (0000-0001-8285-0356)  
Marcelo Vaz Perez (0000-0002-1056-6089)  
Marcelo S. Xavier (0000-0001-8664-4533)  
Marcelo Martins  
Marcelo de Abreu Pinto (0000-0003-1833-2524)  
Marcelo T O Carlucci (0000-0002-1991-3649)  
Marcelo Luis Abramides Torres  
Marcio Matsumoto (0000-0003-4425-4902)  
Marco Aurelio Gralha de Caneda (0000-0002-3137-7121)  
Marco Antonio Cardoso de Resende (0000-0003-4658-2440)  
Marcos Albuquerque (0000-0002-2464-6944)  
Marcos Cruvinel (0000-0002-0912-8807)  
Marcus Vinicius Ribeiro  
Maria Angela Tardelli (0000-0001-8596-2791)  
Mariana Lima  
Marília Mastrocolla de Almeida Cardoso (0000-0002-6231-5425)  
Marília Montenegro  
Mario Conceicao (0000-0002-1292-4011)  
Marlene Moro  
Massimiliano Sorbello (0000-0002-9331-2788)  
Matheus Vane (0000-0003-3062-1484)  
Matheus Fecchio Pinotti (0000-0001-5065-8992)  
Matthias Kreuzer (0000-0003-2472-3556)  
Mauricio Luiz Malito (0000-0003-2838-2963)  
Mauricio Daher (0000-0001-7069-7470)  
Mauricio do Amaral Neto (0000-0001-8307-0343)  
Milo Engoren (0000-0002-3367-1906)  
Miriam Menezes (0000-0002-7685-5174)  
Mirlane Cardoso (0000-0001-9739-8235)  
Miroslaw Czuczwar (0000-0002-9025-6717)  
Mitsuru Ida (0000-0001-5285-257X)  
Mohamed M Tawfik (0000-0003-2644-7794)  
Mohannad Al-Qudah (0000-0003-0734-9961)  
Monica Siauly  
Mônica Isabel Abrantes Leite Costa (0000-0002-9628-4882)  
Monique van Velzen (0000-0002-0289-6432)  
Morena Oliveira (0000-0001-9494-4827)  
Nádia Maria da Conceição Duarte (0000-0001-5448-7633)  
Nan Jiang (0000-0003-2416-1653)  
Nara Regina Spall Martins (0000-0003-2277-8502)  
Natalia Becker (0000-0002-5356-0875)  
Nazel Oliveira Filho  
Neeru Sahni (0000-0002-8506-8076)  
Neuber Martins Fonseca (0000-0001-7201-7408)  
Nian Chih Hwang (0000-0002-1220-345X)  
Nilen A. Shah  
Nilesh Parekh  
Nivaldo Ribeiro Villela (0000-0002-5947-9189)  
Nobuko Ito (0000-0001-9581-3925)  
Norma Sueli Pinheiro Modolo (0000-0002-8549-6820)  
Oscar César Pires (0000-0002-7033-0764)  
Pascal Beuret (0000-0003-4870-0076)  
Passakorn Sawaddiruk (0000-0001-7412-424X)  
Paul J. St. Jacques (0000-0003-2640-7178)  
Paula Azevedo  
Paula Schmidt Azevedo Gaiolla (0000-0002-5843-6232)  
Paula Márcia Coelho da Silva Gomes  
Paulo do Nascimento Junior (0000-0002-2323-9159)  
Paulo Alipio  
Paulo Herrera (0000-0003-3495-1907)  
Pedro Brandao  
Pedro Beltrame  
Pedro Kimachi  
Pedro Tanaka (0000-0002-4723-3122)  
Pedro Thadeu Galvão Vianna  
Pengcheng Xie (0000-0002-9454-9170)  
Peter Charles Goodwin (0000-0001-6533-0949)  
Piti Rattanaprichavej (0000-0002-2802-0762)  
Plínio da Cunha Leal (0000-0003-1336-8528)  
Poupak Rahimzadeh (0000-0002-9042-3925)  
Prerana Nirav Shah (0000-0001-7068-2420)  
Priscila Medeiros (0000-0002-6787-9801)  
Priscilla Ferreira Neto Cardoso (0000-0003-3866-8949)  
Rafael Dias de Almeida  
Raghuraman M.S. (0000-0001-8464-7458)  
Rakhee Goyal (0000-0001-8670-6917)  
Raquel Chan  
Ravi Shankar Sharma (0000-0003-1641-8746)  
Ricardo Vieira Carlos (0000-0002-5787-8979)  
Ricardo Kobayashi  
Ricardo Gonçalves Prado (0000-0001-8923-0520)  
Ricardo Antonio Guimarães Barbosa (0000-0002-8532-6637)  
Rigmor Hojeland Jense  
Rita Graça (0000-0003-0248-8081)  
Robert Gaiser  
Roberta Vieira (0000-0002-5508-6513)  
Roberto Farina Almeida (0000-0002-2429-3309)  
Rodrigo Leal Alves (0000-0001-8009-3726)  
Rodrigo Mascarenhas Vieira (0000-0002-9981-894X)  
Rodrigo Diaz (0000-0002-1580-1578)  
Rodrigo Souza  
Rodrigo Aires (0000-0003-3044-2064)  
Rogerio Luiz da Rocha Videira (0000-0002-7719-1795)  
Ronaldo Antonio da Silva (0000-0002-3079-1056)  
Roseny Rodrigues  
Rubén Casans Francés (0000-0002-0620-9871)  
Rupert Conrad (0000-0003-3207-2677)  
Salomé Alejandra Oriol-López  
Samiat M Jinadu (0000-0002-6777-1331)  
Sanderland Gurgel (0000-0002-8079-1724)  
Santiago Mc Loughlin (0000-0003-1608-765X)  
Sara Cavalcante  
Saurabh Kumar Das (0000-0001-7798-4528)  
Sávio Passos (0000-0002-5219-6346)  
Sebastião Ernesto Silva Filho (0000-0002-6305-991)  
Sergey Motov  
Serkan Dogru (000-0003-1400-7628)  
Serkan Tulgar (0000-0003-1996-7505)  
Seunguk Bang  
Sevim Cesur (0000-0002-8764-1251)  
Shawniqua Williams Roberson (0000-0003-1331-380X)  
Shirley Santos (0000-0002-7796-4145)  
Shivinder Singh  
Sibtain Anwar (0000-0002-7017-022X)  
Silke Anna Theresa Weber (0000-0003-3194-3039)  
Silvia Soares  
Silvia Minhye Kim  
Silviu Brill (0000-0001-7150-5821)  
Simone D'Angelo Vanni (0000-0002-7443-2450)  
Stephen Aniskevich (0000-0001-9571-234X)  
Sujeet Kumar Singh Gautam (0000-0001-9462-521X)  
Sussan Soltani Mohammadi (0000-0003-0128-1871)  
Telma Mariotto Zakka (0000-0002-3222-2244)  
Thulio Vago  
Thais Cancado (0000-0003-4707-8385)  
Thaissa Figueiredo  
Thiago Ramos Grigio (0000-0002-6271-8718)  
Thiago Maranhão (0000-0001-5389-0615)  
Thierry Deltombe (0000-0001-6817-163X)  
Thierry Gustin (0000-0003-0932-0521)  
Vanessa Henriques Carvalho (0000-0002-1001-1948)  
Vanessa Moll (0000-0001-6092-0202)  
Vaniely Queiroz (0000-0003-4476-2552)  
Victor Sampaio de Almeida (0000-0003-1843-4539)  
Vincent Minville (0000-0003-0516-4939)  
Vinicius Quintao (0000-0001-6459-7983)  
Vinicius Lima  
Virender K. Mohan (0000-0002-9359-0016)  
Walkiria Vilas Boas  
Wallace Andrino da Silva (0000-0002-7049-0979)  
Wania Partata  
Waston Vieira Silva (000-0003-3286-7461)  
Waynice Paula-Garcia  
Xiaobao Zhang (0000-0003-4013-1075)  
Xiaoliang Gan  
Yahya Shehabi (0000-0003-4707-7462)  
Yair Binyamin (0000-0003-2147-7353)  
Yang Gong  
Yasuhiro Morimoto (0000-0001-7658-2834)  
Yavuz Gurkan (0000-0002-2307-6943)  
Yerkes Silva

\* The reviewers are cited as requested or as registered on Editorial Manager, followed by their ORCID iD.





# Brazilian Journal of ANESTHESIOLOGY



*Happy 2021!*

from the Editorial Office

[www.bjan-sba.org](http://www.bjan-sba.org)  
[editor.bjan@sbaHQ.org](mailto:editor.bjan@sbaHQ.org)