



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

MURILO MOREIRA THOM

Avaliação da administração de Plasmalyte 148 ou solução salina a 0,9% no equilíbrio ácido-base em pacientes submetidos à neurocirurgia: ensaio clínico randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2023

MURILO MOREIRA THOM

Avaliação da administração de Plasmalyte 148 ou solução salina a 0,9% no equilíbrio ácido-base em pacientes submetidos à neurocirurgia: ensaio clínico randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Thom, Murilo Moreira.

Avaliação da administração de Plasmalyte 148 ou solução salina a 0,9% no equilíbrio ácido-base em pacientes submetidos à neurocirurgia : ensaio clínico randomizado / Murilo Moreira Thom. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo
Capes: 40102130

1. Sistema nervoso - Cirurgia. 2. Eletrólitos.
3. Fluidoterapia. 4. Soluções cristaloides. 5. Equilíbrio ácido-base.

Palavras-chave: Eletrólitos; Equilíbrio ácido-base;
Fluidoterapia; Neurocirurgia; Soluções cristaloides.

FOLHA DE APROVAÇÃO

MURILO MOREIRA THOM

Avaliação da administração de Plasmalyte 148 ou solução salina a 0,9% no equilíbrio ácido-base em pacientes submetidos à neurocirurgia: ensaio clínico randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Comissão examinadora:

Profa. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Prof. Dr. Paulo do Nascimento Junior

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Prof. Dr. Guilherme Antonio Moreira de Barros

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Prof. Dr. Marco Antonio Cardoso de Resende

Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Prof. Dr. Rogerio Luiz da Rocha Videira

Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Botucatu, 13 de abril de 2023.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que com sua infinita sabedoria, sempre foi o autor da minha vida e do meu destino.

Aos meus avós Florêncio (in memoriam), Dermeval (in memoriam), Onelina e Valdelice, pois depois de muito lutar, cheguei aqui me espelhando em vocês. Se não desisti em meio às dificuldades, foi para honrar a oportunidade que tive e que vocês jamais puderam ter. Sei que, de algum lugar, vocês olham por mim. Dedico essa tese e toda a minha jornada a vocês.

Aos meus pais, Sydnei e Lêda, como sinal do meu amor e gratidão por tudo que fizeram por mim. À minha mãe por ter me alfabetizado em casa e por ter se dedicado tão de perto a minha formação. Por se doarem em silêncio e viverem comigo os meus sonhos. Pelos exemplos de força que me mantiveram firme pela certeza de, em vocês, encontrar o conforto para as decepções. Por me ensinarem a missão de amar. Tomara Deus que eu possa transmiti-la no exercício de minha profissão. Se cresci e alcancei meus sonhos, foi porque tive o seu apoio, pais queridos. Ofereço-lhes essa vitória, pois tudo o que tenho feito até o momento foi receber. A vocês que iluminaram minha vida com aquilo que ninguém jamais poderá tirar, minha eterna gratidão e amor.

À minha noiva, Maria Laura, pela paciência, compreensão e apoio. Com certeza esse título é nosso. Foi você que esteve ao meu lado em todos os momentos e sempre acreditou na minha capacidade de alcançar meus objetivos.

À minha irmã, Nathália, primeira médica da família, por ter sido meu maior exemplo de coragem e superação.

À minha afilhada Laura, presente de Deus em minha vida.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Prof.^a Dra. **Norma Sueli Pinheiro Módolo**, por todo o amor, carinho e dedicação empregados. Por ser um ser humano e profissional por quem guardo tão profundo orgulho e admiração. Por ter segurado minhas mãos durante as turbulências dessa jornada. Obrigado pela oportunidade de desenvolvermos juntos essa pesquisa e pela amizade. Desejo que Deus abençoe nossa Universidade reservando muitos anos de vida para a senhora, para que mais alunos possam ter a oportunidade de aprender contigo. Concluo essa etapa, mas levarei com carinho seus ensinamentos, preciosos conselhos e inestimável confiança para sempre em meu coração. Muitíssimo obrigado!

AGRADECIMENTOS

À minha amada família, pela união, por compreenderem minha ausência em tantos momentos e por seguramente serem os que mais compartilham da minha alegria.

Dedico essa tese de doutorado a cada professor que passou pela minha vida.

Aos meus amigos Mauro Menegaz, Thaysa Louzada, Ivy Pedrini e Douglas Stocco, cujos laços não se alteram mesmo com a distância.

Ao Lucas Fonseca, meu colega de residência e amigo para a vida, pela parceria durante esse projeto e por sua sincera amizade.

Ao Murillo Gonçalves, doutor em Anestesiologia pela UNESP, por ter dividido comigo seu tempo e expertise para abrilhantar essa tese.

Ao Daniel Gadelha, por manter os envelopes opacos confidenciais para proteger a confidencialidade da alocação dos grupos.

A todos os docentes e médicos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pela disponibilidade em ensinar e dividir comigo os conhecimentos necessários ao cuidado do paciente cirúrgico.

Aos meus colegas de residência médica pela parceria no trabalho e nos estudos. De modo especial, minha gratidão ao Arthur Caus, também contemporâneo de doutorado, por ter me auxiliado sempre que necessário. A Cindy Ogawa, Fernanda de Luca, Gabriele Silva, João Lameu e Priscila Prado por terem se empenhado na realização das neuroanestesias e na coleta de dados para esse estudo.

À equipe de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, responsável pelo tratamento dos participantes do estudo até sua completa recuperação.

Aos profissionais de Enfermagem que auxiliaram no cuidado aos pacientes.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Alves, pelo auxílio na análise estatística desse estudo.

À Vitória Giriboni, aluna da graduação e bolsista da iniciação científica, pela contribuição na organização dos dados desse estudo.

À Tatiane Biondo e Márcia, sempre atenciosas e dispostas a auxiliar nas questões referentes à pós-graduação.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia, em especial à dona Joana, por sua disponibilidade em ajudar sempre que solicitados.

Meus respeitosos agradecimentos aos Professores Doutores pela contribuição da banca do exame de qualificação e pela participação dos membros da banca examinadora da defesa. Sua capacitação técnica, ética e experiência foram primordiais para o aprimoramento do conteúdo e apresentação dessa tese.

Ao fomento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - Código de Financiamento 312872/2018-6.

À Editage (www.editage.com) pela edição do inglês do manuscrito produzido a partir desse estudo e submetido para publicação.

Aos pacientes, pela confiança e disponibilidade em colaborar com essa pesquisa durante a recuperação de sua saúde.

À ciência, responsável por tantas descobertas em prol da humanidade.

Dedico essa tese de doutorado a todos que acreditam que só a educação é o caminho.

EPÍGRAFE

“Não permita que aquilo que você não pode fazer interfira naquilo que você pode fazer.”

John Wooden

RESUMO

Thom, Murilo M. Avaliação da administração de Plasmalyte 148 ou solução salina a 0,9% no equilíbrio ácido-base em pacientes submetidos à neurocirurgia: ensaio clínico randomizado. Botucatu, 2023. 83p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Introdução: A escolha do fluido utilizado para reposição volêmica é um desafio em neurocirurgia. **Objetivo do estudo:** Avaliou-se os efeitos do Plasmalyte 148 ou da solução salina a 0,9% sobre o equilíbrio ácido-base e hidroeletrolítico em pacientes submetidos à cirurgia intracraniana. **Delineamento:** Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego. **Cenário:** Este estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020. **Pacientes:** Adultos submetidos a cirurgia intracraniana. **Intervenções:** Os pacientes foram randomizados para receber Plasmalyte 148 ou solução salina a 0,9% a $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. O volume de fluidos foi ajustado de acordo com a pressão arterial média e a variação da pressão de pulso. **Medições:** Foram coletadas amostras de gasometria arterial e eletrólitos plasmáticos. O resultado da análise do pH sanguíneo ao término da cirurgia foi considerado como o desfecho primário. Os desfechos secundários foram a dosagem de HCO_3^- , excesso de bases e eletrólitos plasmáticos, lactato, glicemia, extubação em sala operatória, tempo de internação hospitalar e em unidade de terapia intensiva, déficit neurológico novo e mortalidade. **Resultados principais:** Trinta e três e trinta e cinco pacientes nos grupos Plasmalyte 148 e solução salina a 0,9%, respectivamente, completaram o estudo. Os volumes totais (mediana [quartis]) de cristaloides administrados foram 2.227 (1.416, 3.000) e 3.000 (2.000, 4.000) nos grupos Plasmalyte 148 e solução salina a 0,9%, respectivamente ($p = 0,107$). Ao término do procedimento cirúrgico, os valores médios (desvio padrão) de pH, HCO_3^- , excesso de bases e cloreto foram $7,39 \pm 0,04$ e $7,35 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), $22,5 \pm 1,8$ e $20,6 \pm 2,2 \text{ mmol.l}^{-1}$ ($p < 0,001$), $-1,6 \pm 2,3$ e $-3,9 \pm 2,6$ ($p < 0,001$) e $109,1 \pm 6,6$ e $113,9 \pm 4,5 \text{ mmol.l}^{-1}$ ($p = 0,001$) nos grupos Plasmalyte 148 e salina a 0,9%, respectivamente. O cálcio iônico sérico foi reduzido no grupo Plasmalyte 148 em comparação com o grupo salina a 0,9% ($1,14 \pm 0,04$ versus $1,17 \pm 0,05 \text{ mmol.l}^{-1}$; $p = 0,040$). Não houve diferenças entre os grupos quanto aos demais desfechos secundários. **Conclusões:** Para situações habituais de

neurocirurgias eletivas sem grandes demandas de reposição volêmica, o uso do Plasmalyte 148 está associado a maiores valores de pH sanguíneo, bicarbonato arterial e excesso de bases, e mais baixos de cloro plasmático ao término da cirurgia, embora o pH permaneça dentro da faixa fisiológica normal em ambos os grupos, não implicando em acidose. **Considerações finais:** Não havendo diferença na incidência de distúrbios ácido-base ou eletrolíticos entre os grupos, entendemos que essa vantagem teórica do Plasmalyte não lhe garante relevância clínica suficiente para recomendar seu uso rotineiro sobre a amplamente utilizada, estudada, barata e segura solução salina a 0,9% em neurocirurgia.

Palavras-chave: Neurocirurgia; fluidoterapia; soluções cristaloides; eletrólitos; equilíbrio ácido-base.

ABSTRACT

Thom, Murilo M. Evaluation of the effects of Plasmalyte 148 or 0.9% saline on acid-base balance in patients undergoing neurosurgery: A randomized trial. Botucatu, 2023. 83p. Thesis (PhD degree in Anesthesiology) - Botucatu Medical School, UNESP.

Introduction: The choice of fluid used for volume replacement is a challenge in neurosurgery. **Study objective:** The effects of Plasmalyte 148 or 0.9% saline solution on acid-base and hydro-electrolyte balance in patients undergoing intracranial surgery were evaluated. **Design:** Double-blind randomized controlled clinical trial. **Setting:** This study was conducted at the Clinical Hospital of Botucatu Medical School from January 2019 to February 2020. **Patients:** Adults undergoing intracranial surgery. **Interventions:** Patients were randomized to receive either Plasmalyte 148 or 0.9% saline at $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Fluid volume was adjusted according to mean arterial pressure and pulse pressure variation. **Measurements:** Arterial blood gas and plasma electrolyte samples were collected. Blood gas pH analysis result at the end of surgery was considered as primary endpoint. The secondary outcomes were HCO_3^- , base excess and plasma electrolytes, lactate, glycemia, extubating in the operating room, length of hospital and intensive care unit stay, new neurological deficit and mortality. **Main results:** Thirty-three and thirty-five patients in the Plasmalyte 148 and 0.9% saline groups, respectively, completed the study. The total volumes (median [quartiles]) of crystalloids administered were 2227 (1416, 3000) and 3000 (2000, 4000) in the Plasmalyte 148 and 0.9% saline groups, respectively ($p = 0.107$). At the end of the surgical procedure, the mean values (standard deviation) of pH, HCO_3^- , Base Excess and chloride were 7.39 ± 0.04 and 7.35 ± 0.05 ($p < 0.001$), 22.5 ± 1.8 and $20.6 \pm 2.2 \text{ mmol.l}^{-1}$ ($p < 0.001$), -1.6 ± 2.3 and -3.9 ± 2.6 ($p < 0.001$) and 109.1 ± 6.6 and $113.9 \pm 4.5 \text{ mmol.l}^{-1}$ ($p = 0.001$) in Plasmalyte 148 and 0.9% saline groups, respectively. Serum ionic calcium was reduced in the Plasmalyte 148 group compared to the 0.9% saline group (1.14 ± 0.04 versus $1.17 \pm 0.05 \text{ mmol.l}^{-1}$; $p = 0.040$). There were no differences between the groups regarding the other secondary outcomes. **Conclusions:** For usual elective neurosurgery situations without major volume replacement demands, the use of Plasmalyte 148 is associated with higher blood pH, arterial bicarbonate and base excess, and lower plasma chloride values at the end of surgery, although pH remains within the normal physiologic range in both groups, not implying acidosis. **Final**

considerations: As there is no difference in the incidence of acid-base or electrolyte disturbances between groups, we understand that this theoretical advantage of Plasmalyte 148 does not guarantee enough clinical relevance to recommend its routine use over the widely used, studied, cheap and safe 0.9% saline in neurosurgery.

Keywords: Neurosurgery; fluid therapy; crystalloid solutions; electrolytes; acid-base balance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de administração de fluidos intra-operatóriosPágs. 31 e 32

Figura 2 – Diagrama de recrutamento de pacientes segundo o *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*Pág. 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, indicação cirúrgica e estado de saúde pela classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (<i>ASA</i>).....	Pág. 39
Tabela 2 – Condições ácido-base e eletrolíticas basais.....	Pág. 40
Tabela 3 – Dados do intraoperatório.....	Pág. 41
Tabela 4 – Intervenções e eventos no intraoperatório.....	Pág. 41
Tabela 5 – Condições ácido-base e eletrolíticas ao final do procedimento.....	Pág. 42
Tabela 6 – Intervenções e eventos no pós-operatório.....	Pág. 43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> ou Sociedade Americana de Anestesiologistas
BE	<i>Base excess</i> ou excesso de bases
BH	Balanço hídrico
BHE	Barreira hematoencefálica
BI	Bomba de infusão
BIS	Índice Bispectral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
Cr	Creatinina
DOI	<i>Digital object identifier</i>
DP	Desvio padrão
DPO	Dia de pós-operatório
Dr(a)	Doutor(a)
DU	Débito urinário
ECG	Eletrocardiograma
ERAS	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
et al.	Colaboradores
EUA	Estados Unidos da América
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência cardíaca
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
FR	Frequência respiratória
FSE	Fluxo Sanguíneo Encefálico
GDFT	<i>Goal Directed Fluid Therapy</i> ou terapia hídrica guiada por metas
Hb	Hemoglobina
HCO ₃ ⁻¹	Bicarbonato
HR	<i>Hazard rate</i> ou taxa de risco
Ht	Hematócrito
IC	Intervalo de Confiança
IV	Intravenoso
M	Momento
NaCl0,9%	Solução salina a 0,9%

O2	Oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i> ou razão de chances
PaCO2	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PaO2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PEEP	Pressão positiva expiratória final
pH	Potencial Hidrogeniônico
PIC	Pressão Intracraniana
PL148	Plasmalyte 148
POC	Pressão oncótica coloidal
Prof(a)	Professor(a)
PPC	Pressão de Perfusão Cerebral
PPV ou VPP	<i>Pulse pressure variation</i> ou Variação da Pressão de Pulso
PVC	Pressão Venosa Central
QQplot	Gráfico Quartil-Quartil
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RL	Ringer Lactato
SaO2	Saturação arterial de oxigênio
TCI ou IAC	<i>Target-controlled Infusion</i> ou Infusão alvo controlada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIVA	<i>Total intravenous anesthesia</i> ou Anestesia venosa total
TOF	<i>Train-of-four</i> ou sequência de quatro estímulos
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vs	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
$p < 0,05$	Estatisticamente significativo
$p > 0,05$	Não significativo estatisticamente
=	Igual
±	Mais ou menos
<	Menor
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
>	Maior
o	Grau
°C	Graus Celsius
α	Alfa
N	Número
Na ⁺	Íon sódio
K ⁺	Íon potássio
Ca ²⁺⁺	Íon cálcio iônico
Cl ⁻¹	Íon cloro
Å	Angström

LISTA DE UNIDADES

cm	Centímetro
cmH ₂ O	Centímetro de água
dl	Decilitro
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
g	Gramma
g.l ⁻¹	Gramma por litro
h	Hora
l.min ⁻¹	Litro por minuto
kg	Quilograma
mcg	Micrograma
mcg.kg ⁻¹	Micrograma por quilograma
mcg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Micrograma por quilograma por minuto
mg	Miligramma
mg.dl ⁻¹	Miligramma por decilitro
mg.kg ⁻¹	Miligramma por quilograma
mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	Miligramma por quilograma por hora
min	Minuto
ml	Mililitro
ml.kg ⁻¹	Mililitro por quilograma
ml.kg ⁻¹ .h ⁻¹	Mililitro por quilograma por hora
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol.l ⁻¹	Milimol por litro
mOsm.l ⁻¹	Miliosmol por litro
mOsm.kg ⁻¹	Miliosmol por quilograma
ng.ml ⁻¹	Nanograma por mililitro

Sumário

1	INTRODUÇÃO	21
2	MATERIAIS E MÉTODOS	28
2.1	DECLARAÇÕES DE ÉTICA	28
2.2	DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	28
2.3	PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS.....	29
2.4	COLETA DE DADOS E DESFECHOS DO ESTUDO	34
2.5	MOMENTOS ESTUDADOS	35
2.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
2.6.1	<i>Descrição do cálculo da amostra</i>	35
2.6.2	<i>Descrição estatística</i>	36
2.6.3	<i>Validação do estudo</i>	36
3	RESULTADOS.....	38
4	DISCUSSÃO.....	44
5	LIMITAÇÕES.....	51
6	CONCLUSÃO	53
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
	DESTAQUES.....	55
	DISPONIBILIDADE DE DADOS.....	56
	CONFLITOS DE INTERESSE	57
	CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES PARA O MANUSCRITO	58
	FINANCIAMENTO.....	59
	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICE 1	68
	APÊNDICE 2	71
	ANEXO A.....	77
	ANEXO B.....	80
	ANEXO C.....	82
	ANEXO D.....	83

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 312 milhões de cirurgias sejam realizadas anualmente em todo o mundo, segundo Weiser et al. (1), procedimentos esses que envolvem a administração de fluidos intravenosos.

O princípio fundamental do manejo hídrico é manter a euvolemia central, prevenindo o excesso de água e sódio e consequente alteração da osmolaridade sérica. Dessa forma, é possível obter adequada perfusão tecidual sem edema intersticial (2). Um elemento-chave do protocolo *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)* é limitar o volume de fluidos administrados durante o período perioperatório e a consequente sobrecarga de sódio e água (3). A terapia hídrica guiada por metas (*GDFT*) reúne medidas de otimização hemodinâmica para melhorar o prognóstico de pacientes cirúrgicos, comumente guiada por variáveis fisiológicas dinâmicas de pressão, volume ou fluxo sanguíneo. Dessa forma, é possível individualizar a reposição volêmica, uma vez que identifica quais pacientes são responsivos a volume e evita sobrecarga hídrica em outros (4).

A análise da variação da pressão de pulso (VPP) repercutiu em melhor estabilidade hemodinâmica e menor necessidade de fluidos pós-operatórios, quando comparada a pressão venosa central (PVC), em ensaio clínico realizado com pacientes submetidos a ressecção de tumor intracraniano em hospital terciário (5). Dessa forma, determinar a responsividade a fluidos por mudanças na variação do volume sistólico ou VPP em resposta a testes de pequeno volume é uma boa técnica para pacientes em ventilação controlada e parece ser superior à avaliação por exame físico, mensuração da pressão venosa central, aferição do débito urinário e colapsibilidade da veia cava (6). Essa estratégia pode reduzir complicações pós-operatórias como edema pulmonar, disfunção cardíaca, distúrbios de coagulação, translocação bacteriana, piora da cicatrização de feridas, injúria renal aguda, trombose venosa profunda, dentre outras, com consequente diminuição do tempo de internação (2).

Em neurocirurgia, o manejo hídrico perioperatório é um componente vital da prática anestésica. Seu principal objetivo é prevenir dano cerebral por prejuízo na perfusão, além de promover um adequado ambiente cirúrgico. Para tal, é fundamental que

se obtenha desejável estabilidade hemodinâmica e pressão de perfusão cerebral. Por outro lado, sabe-se que alterações hemodinâmicas e eletrolíticas são frequentes em neurocirurgia em virtude do uso habitual de diuréticos para alívio da pressão intracraniana e edema cerebral. Além disso, alguns tipos de neurocirurgias requerem grandes reposições volêmicas para corrigir hipovolemia e instabilidades hemodinâmicas perioperatórias, prevenindo o vasoespasmo cerebral. Para alcançar um estado volêmico adequado, evitando hiper-hidratação ou excessiva restrição hídrica, a quantidade e a duração da administração de fluidos deve ser considerada uma vez que as mudanças hemodinâmicas são relativamente comuns em neurocirurgia, e recomenda-se uma estratégia individualizada de fluido utilizando *GDFT* baseada em parâmetros dinâmicos (7).

Além dos regimes de hidratação e expansão volêmica, o tipo de fluido também é um desafio (8,9), especialmente em neurocirurgia, quando a infusão de água livre em excesso, como a contida em soluções de glicose desprovidas de eletrólitos ou outras soluções hipoosmolares, promove um aumento do teor de água cerebral e, conseqüentemente, da pressão intracraniana. Numa situação de barreira hematoencefálica normal, o movimento da água entre o plasma e o cérebro é principalmente influenciado pelo gradiente osmótico. Assim, em neurocirurgia, a osmolaridade do fluido escolhido é o fator mais importante na prevenção do edema cerebral (7).

Com a terapia de fluidos intravenosos, três propriedades do sangue podem ser manipuladas: osmolalidade, devido a concentrações de moléculas grandes e pequenas; pressão oncótica coloidal (POC), devido apenas a moléculas grandes, e hematócrito. Dessa forma, algumas variáveis são importantes para o entendimento do princípio fisiológico que permeia o manejo hídrico. A primeira delas é a pressão osmótica, definida como a força hidrostática que atua para equalizar a concentração de água em ambos os lados de uma membrana impermeável a substâncias dissolvidas em água. A água se move ao longo de seu gradiente de concentração até que ambas as osmolalidades, conceito discutido adiante, se equalizem. Cada diferença de 1 mOsm.kg^{-1} através de uma membrana semipermeável gera uma pressão osmótica de aproximadamente 19,3 mmHg. Se duas soluções de igual concentração forem separadas por uma membrana, não haverá força motriz (7).

A segunda variável é a osmolaridade, a qual quantifica o número molar de partículas osmoticamente ativas por litro de solução, sendo expressa em mOsm.l^{-1} . Este valor é calculado pela soma das concentrações de miliequivalentes (mEq) dos vários íons na solução. A terceira delas, a osmolalidade, descreve o número molar de partículas osmoticamente ativas por quilograma de solvente (mOsm.kg^{-1}). Este valor é medido pela determinação do ponto de congelamento ou da pressão de vapor da solução. Para a maioria das soluções salinas diluídas, a osmolalidade é igual ou ligeiramente menor que a osmolaridade (10).

A quarta variável é a pressão oncótica, definida como a pressão osmótica gerada por grandes moléculas como, por exemplo, a albumina, hidroxietilamido, dextran, dentre outras. Em sistemas biológicos, onde as membranas vasculares são frequentemente permeáveis a íons pequenos, mas não a moléculas grandes, as proteínas são as únicas partículas osmoticamente ativas. Seu valor de referência normal é de aproximadamente 20 mmHg (ou cerca de 1 mOsm.kg^{-1}). A osmolaridade e osmolalidade são determinadas pelo número total de partículas dissolvidas em uma solução, independentemente de seu tamanho (10).

A partir do entendimento dessas quatro variáveis, é possível determinar o movimento de fluidos entre tecidos e capilares baseando-se na equação de Starling (11). Os principais fatores que controlam o movimento do fluido entre os espaços intra e extravasculares são o gradiente hidrostático transcapilar, os gradientes osmóticos e oncóticos e a permeabilidade relativa das membranas capilares que separam esses espaços. A equação de Starling descreve as forças que impulsionam a água através das membranas vasculares: $FM = k(P_c + \pi_i - P_i - \pi_c)$. Nessa fórmula, a FM (força motriz) é o movimento do fluido, k é o coeficiente de filtração da parede capilar, P_c é a pressão hidrostática nos capilares, P_i é a pressão hidrostática, geralmente negativa, no espaço intersticial (extravascular), e π_i e π_c são as pressões osmóticas intersticial e capilar, respectivamente. O movimento do fluido é assim proporcional ao gradiente de pressão hidrostática menos o gradiente de pressão osmótica através da parede de um vaso. A magnitude do gradiente osmótico dependerá da permeabilidade relativa dos vasos aos solutos (7).

Na periferia (músculo, intestino, pulmão, dentre outros), o endotélio capilar possui um tamanho de poro de 65 \AA , sendo livremente permeável a pequenas moléculas e íons

(Na^+ e Cl^-), mas não a moléculas grandes, como as proteínas (12). Como resultado, π é definido apenas por colóides e o movimento de água é governado pela concentração plasmática de grandes moléculas (gradiente oncótico). Assim, a equação de Starling pode ser simplificada ao ponto de dizermos que o fluido se moverá para um tecido sempre que o gradiente hidrostático aumentar (ou a pressão intravascular aumentar ou a pressão intersticial diminuir) ou o gradiente osmótico diminuir. A pressão oncótica intravascular é mais alta do que no interstício e atrai água de volta para o espaço vascular. Se essa pressão for reduzida, por exemplo, pela infusão de grandes volumes de cristalóides iso-osmolares com consequente diluição das proteínas plasmáticas, o fluido começará a se acumular no interstício, causando edema. Em contraste, no cérebro, Fenstermacher et al. (12) calcularam o tamanho do poro efetivo como sendo de apenas 7 a 9 Å, resultando numa barreira mais coesa. Esse pequeno tamanho de poro na barreira hemato-encefálica (BHE) previne não apenas o movimento de grandes moléculas como proteínas plasmáticas e colóides sintéticos, mas também de muitos pequenos solutos polares (como Na^+ , K^+ e Cl^-). Assim, o movimento de fluido através da BHE é determinado pelo gradiente osmótico total, gerado tanto pelas grandes moléculas quanto pelos pequenos íons. Como há tão poucas moléculas de proteína em comparação com o número de íons inorgânicos, a pressão oncótica contribui apenas com uma pequena fração (em torno de 20 mmHg ou 1 mOsm.kg^{-1}) sobre a osmolalidade total. Dessa forma, a influência das mudanças da osmolalidade na distribuição de água cerebral anula os efeitos da alteração na POC. Estas diferenças explicam porque a administração de grandes volumes de cristalóides iso-osmolares, com redução dilucional da POC, resulta em edema periférico, entretanto, por não alterar a osmolalidade plasmática, não aumenta o conteúdo de água no cérebro e/ou a pressão intracraniana. Por outro lado, a administração de cristalóides hipoosmolares, ao reduzir a osmolalidade do plasma, faz o gradiente osmótico conduzir água através da BHE para o tecido cerebral. Mesmo pequenas mudanças na osmolalidade plasmática (<5%) aumentam o conteúdo de água no cérebro e a PIC (13).

O cenário acima descreve condições de BHE normal. Entretanto, após uma lesão cerebral, de acordo com a gravidade do dano (trauma cranioencefálico, tumor, convulsão, abscesso cerebral ou outros), pode haver variados graus de integridade da BHE, que pode responder diferentemente às mudanças osmóticas e oncóticas. Com a ruptura completa da BHE, nenhum gradiente osmótico pode ser estabelecido (14). É possível que com um dano menos grave, a barreira possa funcionar de forma semelhante ao tecido periférico

(15). Geralmente há uma porção significativa do cérebro onde a BHE é normal. A presença de uma barreira funcional intacta é essencial para que a osmoterapia seja bem sucedida (13).

Por fim, a terceira propriedade do sangue passível de ser manipulada pela terapia hídrica é o hematócrito, sendo a sua redução uma consequência comum da infusão de fluidos intravenosos. Esta hemodiluição é normalmente acompanhada por um aumento no fluxo sanguíneo encefálico (FSE) (16). No cérebro normal, o aumento do FSE produzido pela hemodiluição é uma resposta compensatória ativa à diminuição do conteúdo arterial de oxigênio, e esta resposta é essencialmente idêntica àquela observada com a hipóxia (17). Entretanto, em vigência de dano cerebral, as respostas normais do FSE à hipóxia e à hemodiluição são atenuadas, ou seja, esse mecanismo compensatório é prejudicado, podendo contribuir para a ocorrência de dano secundário do tecido cerebral (18). Um nível de hematócrito de 30-33% dá a combinação ideal de viscosidade e capacidade de carreamento de oxigênio, e pode melhorar o desfecho neurológico. Entretanto, a hemodiluição acentuada ($Hct < 30\%$) exacerba a lesão neurológica (19).

À luz dos conceitos discutidos, pode-se calcular a osmolaridade plasmática ($mOsm.l^{-1}$) a partir da seguinte fórmula: $2 \times Na^+ (mmol.l^{-1}) + Ureia/6 (mg.dl^{-1}) + Glicose/18 (mg.dl^{-1})$. Seu valor normal se encontra entre 275 e 290 $mOsm.l^{-1}$ (20). As principais soluções cristaloides atualmente disponíveis para reposição volêmica intraoperatória possuem pressão oncótica de zero e são: o Ringer lactato, levemente hipoosmolar em relação ao plasma (osmolaridade, 273 $mOsm.l^{-1}$) (21); Salina 0,9% ($NaCl$ 0,9%), levemente hiperosmolar em relação ao plasma, contendo 308 $mOsm.l^{-1}$; e Plasmalyte 148, o qual é iso-osmolar (294 $mOsm.l^{-1}$) (22). Assim, a escolha tipicamente utilizada em craniotomia eletiva é a solução salina a 0,9% para evitar fluidos hipoosmolares (10,23,24).

Dessa forma, o uso de solução salina a 0,9% ainda é o padrão-ouro de cuidado em pacientes neurocirúrgicos, apesar de preocupações crescentes de segurança com relação à hipercloremia, pois seu conteúdo supra-fisiológico de sódio pode proteger contra o edema cerebral, em contraste com soluções hipoosmolares (23). Entretanto, dados de pacientes com lesão cerebral mostraram uma maior incidência de acidose hiperclorêmica com solução salina a 0,9% em comparação com soluções mais equilibradas, sem diferença na pressão intracraniana (25).

Há uma escassez de estudos na literatura comparando Plasmalyte 148 (solução cristalóide balanceada contendo 140 mEq.l^{-1} de sódio, 5 mEq.l^{-1} de potássio, 3 mEq.l^{-1} de magnésio, 98 mEq.l^{-1} de cloreto, 27 mEq.l^{-1} de acetato, e 23 mEq.l^{-1} de gluconato; osmolaridade = 294 mOsm.l^{-1} e $\text{pH} = 7,4$) e solução salina a 0,9% (solução cristalóide com 154 mEq.l^{-1} de sódio e 154 mEq.l^{-1} de cloreto; osmolaridade = 308 mOsm.l^{-1} e $\text{pH} = \sim 5,5$) em neurocirurgia (26). Atualmente, a solução salina a 0,9% é amplamente utilizada no cenário neurocirúrgico porque é levemente hiperosmolar em comparação ao plasma humano, contendo quantidades iguais de sódio e cloreto (154 mEq.l^{-1}), superior a concentração plasmática normal de $97\text{-}107 \text{ mEq.l}^{-1}$. Entretanto, estudos realizados em outros ambientes, como cirurgias abdominais (27,28), trauma (29) e transplantes de órgãos (30) questionam o uso indiscriminado de solução salina a 0,9% devido à acidose metabólica hiperclorêmica e ao risco de lesão renal aguda.

O Plasmalyte 148 foi projetado para ser semelhante ao plasma e, portanto, uma solução "fisiológica" ou "equilibrada". Ele possui a vantagem de não conter cálcio em sua formulação, o qual se liga a drogas e pode inibir o efeito anticoagulante do citrato. Assim, a ausência de cálcio permite seu uso em combinação com sangue e hemoderivados. Além disso, ele apresenta uma capacidade tampão adicional ao conter bases metabolizáveis como acetato e gluconato que, ao serem convertidas em bicarbonato, evitam acidose. Essas bases possuem como vantagem serem convertidas de forma rápida e eficiente a bicarbonato, consumindo menos oxigênio e gerando menos CO_2 que outras bases como o lactato, por exemplo. Além disso, o acetato é metabolizado pela maioria das células teciduais, enquanto a depuração do lactato depende do fígado e rim, sendo prejudicada em situações de falência de órgãos. A conversão do acetato em bicarbonato ocorre mais rapidamente que a do lactato, mesmo em situações de choque hipovolêmico, resultando em menor risco de acumulação. Sabe-se que o déficit de magnésio é comum em pacientes graves e o Plasmalyte 148 pode corrigi-lo. Por outro lado, do magnésio resulta sua principal desvantagem uma vez que esse íon é conhecido por neutralizar a resposta vasoconstritora à hipovolemia. Outros efeitos vasculares conhecidos do magnésio e do gluconato são a possibilidade de resultar em bradicardia, diminuição da resistência vascular periférica e piora da microcirculação, resultando em maior isquemia de órgãos (31).

Diversos estudos relataram uma associação dose-dependente entre hipercloremia e o uso de solução salina a 0,9% (28,32). Em um grande estudo retrospectivo de 22.851 pacientes que foram submetidos a cirurgia não-cardíaca, a hipercloremia pós-operatória resultou em acidose metabólica aguda, levando ao aumento da mortalidade em 30 dias e do tempo de hospitalização (33). Por outro lado, os efeitos adversos da solução salina a 0,9% não foram observados em estudos controlados e randomizados em pacientes de terapia intensiva (34,35), em pacientes hospitalizados fora de unidades de terapia intensiva (36) e em pacientes submetidos a neurocirurgias (37). Nessa meta-análise (38), não houve evidências suficientes de que cristaloides balanceados apresentam melhor desfecho quanto a mortalidade e falência de órgãos, sendo os intervalos de confiança amplos e a qualidade da evidência baixa (3 ensaios de 276 participantes para mortalidade; *odds ratio (OR)* 1,85, 95% CI 0,37 a 9,33; $I^2 = 0\%$).

De uma maneira geral, as soluções balanceadas trazem em comum o fato de substituírem os íons cloreto por lactato, acetato ou gluconato e, com isso, prevenirem a ocorrência de acidose metabólica hiperclorêmica (39,40). Por esse motivo, essas soluções se tornaram a principal escolha para reposição volêmica na prática clínica (41). Por outro lado, a ressuscitação pré-hospitalar com solução hipoosmolar de Ringer Lactato, em comparação com salina a 0,9%, aumentou a mortalidade em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico, tornando essa solução não elegível para neurocirurgias (*hazard rate [HR]* = 1,78, intervalo de confiança [CI] 1,04-3,04, $p = 0,035$) (42).

Evidências são insuficientes para conclusões definitivas sobre o manejo de fluidos em pacientes neurocirúrgicos, e dados de alta qualidade comparando solução salina a 0,9% e soluções balanceadas em neurocirurgias ainda não estão disponíveis. Assim, esse estudo foi desenhado com o objetivo de avaliar os efeitos do Plasmalyte 148 e da solução salina a 0,9% no equilíbrio ácido-base e hidroeletrolítico utilizando *GDFT* em pacientes sem disfunção renal prévia submetidos a neurocirurgias. Levantamos a hipótese de que o Plasmalyte 148, por ser uma solução cristalóide com composição e osmolaridade mais próximas as do plasma humano, levaria a menor alteração do equilíbrio ácido-base e hidroeletrolítico do que a administração de solução salina a 0,9% em volumes hemodinamicamente semelhantes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Declarações de ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas - número: 2.879.197 - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), registrado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) sob o número: RBR-2592-hd, data de registro: 6 de setembro de 2018, e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT/EQUATOR)*. Os pacientes foram incluídos após eles ou seus representantes legais assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2 Desenho e população do estudo

Foi conduzido um ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020. Foram considerados elegíveis os pacientes que: foram submetidos a neurocirurgias, tais como ressecção de tumor intracraniano ou clipagem de aneurisma cerebral; possuíam idade maior ou igual a 18 anos; e aqueles classificados como estado físico I, II, III ou IV da Sociedade Americana de Anestesiologistas (*ASA*). Não incluímos pacientes submetidos a qualquer outro procedimento neurocirúrgico que não fosse ressecção de tumor ou clipagem de aneurisma (por exemplo, trauma cranioencefálico, shunt ventriculoperitoneal, e outros), pacientes com arritmia cardíaca, lesão renal crônica, anormalidades previamente diagnosticadas do balanço ácido-base ou eletrolítico, gestantes e usuários prévios de diuréticos. Excluímos pacientes que desistiram após a randomização, foram perdidos no acompanhamento ou necessitaram de transfusão acima de 4 concentrados de hemácias em 1 hora ou de 10 concentrados de hemácias em 24 horas, pelo fato de cursarem com distúrbios que não podem ser atribuídos apenas a solução randomizada administrada (43).

Os pacientes foram randomizados em dois grupos (solução salina a 0,9% e Plasmalyte 148) de acordo com o protocolo de reposição de fluidos com códigos gerados por software (random.org) e alocados em uma proporção de 1:1. Após o sorteio de alocação, o protocolo do estudo foi protegido colocando os números 1 e 2, que correspondiam ao grupo salina a 0,9% e ao grupo Plasmalyte 148, respectivamente, em envelopes lacrados e opacos mantidos por indivíduo não envolvido no estudo em um local confidencial para proteger o sigilo da alocação. Antes de cada procedimento, a farmácia do hospital foi responsável por abrir um envelope contendo o protocolo do estudo e proteger os frascos da solução randomizada, cobrindo-os com bolsas pretas opacas que foram mantidas durante a infusão. Cada bolsa foi rotulada com um número de kit e um código de barras para garantir que o paciente recebesse apenas o fluido randomizado, conforme preconizado na metodologia do estudo. Dessa forma, antes da administração da anestesia, a farmácia foi responsável por fornecer a solução randomizada protegida por uma bolsa preta para garantir o cegamento do anestesiolegista assistente.

Os pacientes e pesquisadores responsáveis pela avaliação dos resultados dos testes laboratoriais e possíveis complicações apresentadas pelos pacientes do estudo foram cegados quanto ao grupamento dos pacientes até o término do estudo, caracterizando este estudo como duplo-cego randomizado e controlado. O estudo foi interrompido ao se atingir o número amostral calculado em ambos os grupos.

2.3 Procedimentos

A avaliação pré-anestésica foi realizada em todos os casos e incluiu a aplicação do termo de consentimento informado e a orientação quanto ao jejum de oito horas antes da cirurgia para alimentos sólidos e de duas horas para água.

Uma vez na sala de cirurgia, os pacientes foram monitorados com um monitor multiparamétrico Philips IntelliVue MX550 (2014 Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Holanda) contendo um eletrocardioscópio (derivações DII e V5) e um oxímetro de pulso. A pressão arterial inicial foi obtida de forma não invasiva e, após a indução anestésica, uma linha arterial invasiva foi obtida após avaliação da perfusão da mão utilizando o teste

de Allen com punção da artéria radial subsequente, permitindo o monitoramento da VPP, além do acesso venoso central para infusão de drogas vasoativas, quando necessário.

A consciência foi monitorada com um monitor *Vista Covidien BIS (Covidien Ireland Limited, IDA Business and Technology Park Tullamore, Mansfield, NA, EUA)* para garantir a adequação anestésica. Durante a indução anestésica guiada pelo *BIS*, foram administrados os seguintes medicamentos: midazolam (2 mg intravenoso [IV]), fentanil (0,005 mg.kg⁻¹ IV), lidocaína (1 mg.kg⁻¹ IV), propofol (2% de infusão alvo controlada [TCI], 4 mcg.ml⁻¹ IV) (*Terufusion Syringe Pump TE-372 TCI/TIVA Hatagaya, Shibuya-Ku, Tóquio, Japão*), e rocurônio (0,6 mg.kg⁻¹ IV), seguido de ventilação manual com máscara até que o *BIS* fosse <60 e não houvesse resposta a nenhum dos estímulos da sequência de quatro estímulos. Neste momento, foi realizada laringoscopia e intubação orotraqueal, seguida de insuflação do balonete até a pressão de selo traqueal (44).

A manutenção anestésica foi realizada com propofol (2% TCI, 2,8-3,4 mcg.ml⁻¹ IV), remifentanil (0,05 a 0,5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ IV) (*Injectomat® TIVA Agilia, Fresenius Vial S.A., Le Grand Chemin, Brézins, França*) e dexmedetomidina (0,3 a 0,7 mcg.kg⁻¹.hora⁻¹) (*Injectomat® TIVA Agilia, Fresenius Vial S.A.*).

Após o acoplamento do paciente ao ventilador mecânico, a ventilação foi ajustada com um volume corrente de 8 ml.kg⁻¹ (45) de peso predito (46) e a frequência respiratória (FR) foi ajustada objetivando uma pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) na gasometria arterial de 30 a 35 mmHg. A pressão expiratória final positiva (PEEP) foi aplicada a depender da complacência pulmonar, sendo considerada ideal uma *driving pressure* <13 cmH₂O (47). O fluxo de gás fresco foi de 1,4 l.min⁻¹ e a fração de oxigênio inspirado foi de 0,4 com uma mistura de oxigênio e ar que podia ser aumentada visando saturação de oxigênio >94%. Entretanto, recomendamos evitar a hiperóxia com uma pressão parcial de oxigênio >100 mmHg (48).

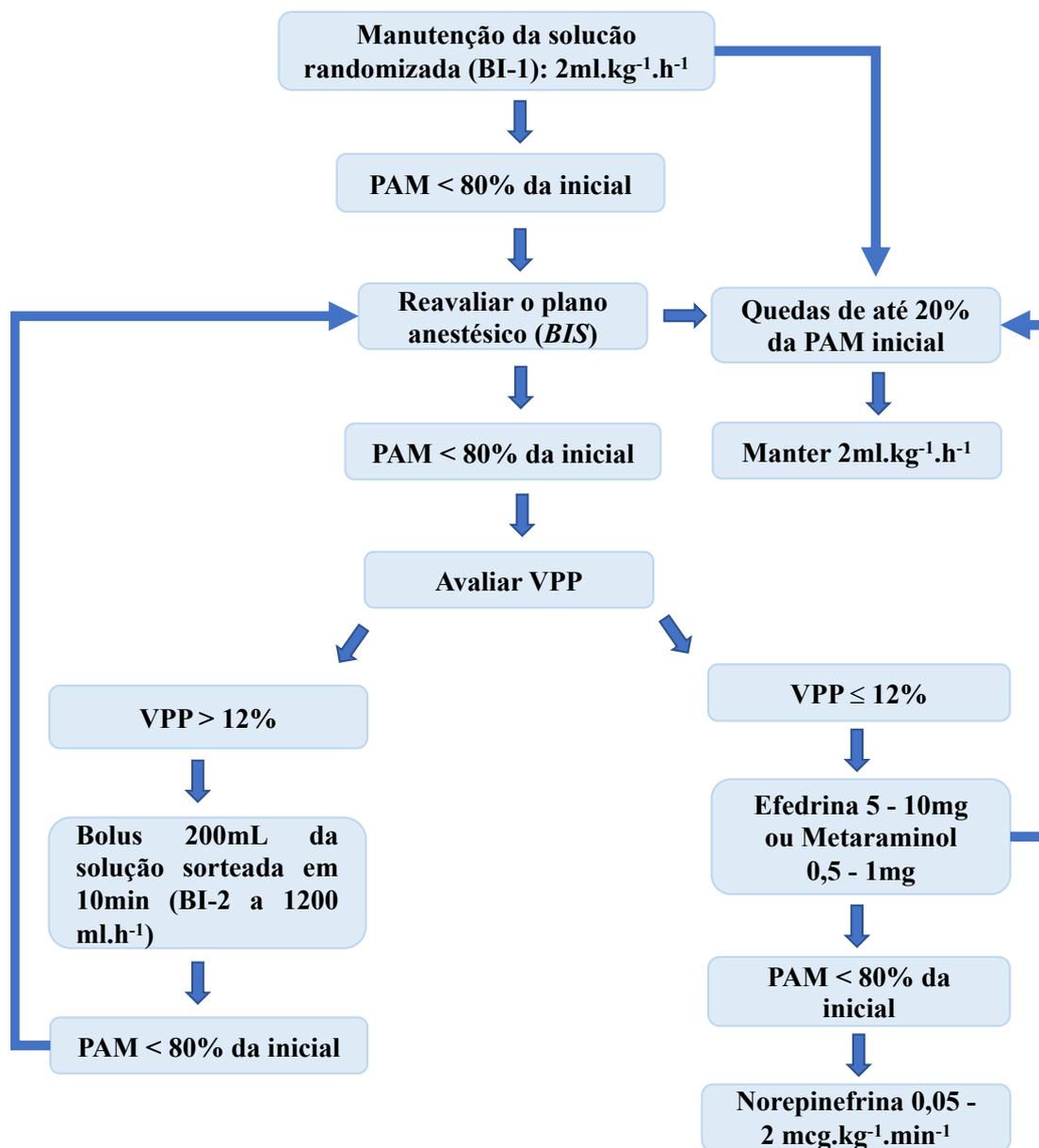
Os pacientes foram monitorados com termômetro esofágico e aquecidos desde o início da anestesia até o final do procedimento cirúrgico com uma manta térmica específica para membros inferiores tipo *Bair Hugger®*, modelo 750, *Arizant Healthcare (Minneapolis, EUA)* (23). O aquecimento foi ajustado para manter uma temperatura esofágica entre 36 e 36,8°C (49).

Para monitorar a transmissão neuromuscular, usamos o método de aceleromiografia com um monitor de bloqueio neuromuscular (50) (*TOF-Watch! SX*,

Organon, Swords Co., Dublin, Ireland). Se duas respostas no *TOF* estivessem presentes, 25% da dose inicial de rocurônio foi administrada de modo a evitar qualquer possibilidade de tosse ou mal acoplamento ao ventilador mecânico, o que poderia resultar em aumento da pressão intracraniana (51,52).

Após a indução da anestesia, foi realizado um bloqueio de escalpe para melhorar o controle da dor e do sistema nervoso autônomo durante a inserção do pino de Mayfield, reduzindo assim a administração de opioides. Ropivacaína 0,5% (*Naropin Astrazeneca AB Forskargatan*) foi utilizada e recomendou-se não exceder a dose tóxica (3 mg.kg^{-1} do peso do paciente) com base no estudo de Yang et al (53).

Figura 1 - Fluxograma de administração de fluidos intra-operatórios



Considerações:

1. O peso utilizado para o cálculo da manutenção hídrica foi o peso ideal, calculado por: altura (em cm) – 100 para homens ou 105 para mulheres.
2. O valor da VPP acima de 12% não deve ser considerado isoladamente como indicativo para bolus de fluido, mas apenas em vigência de sangramento agudo com sinais clínicos de depleção intravascular e sem arritmias cardíacas, tais como taquicardia, hipotensão, enchimento capilar lentificado, mucosas secas e diminuição do débito urinário.
3. Considere transfusão de concentrados de hemácias se $Hb < 9 \text{ mg.dL}^{-1}$ ou conforme indicação clínica.
4. A reposição volêmica ocorreu em duas bombas de infusão (BI): BI-1 mantida a $2\text{ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$; BI-2 ajustada a 1200 ml.h^{-1} e mantida por 10 minutos (equivalente a 200ml).

Legenda: PAM, pressão arterial média; Hb, hemoglobina; BI, bomba de infusão; VPP, variação da pressão de pulso.

Fonte: material elaborado pelo autor.

O fluido intra-operatório foi administrado de acordo com o diagrama de fluxo (Figura 1). Os pontos-chave para reposição volêmica no estudo foram a pressão arterial média (PAM) e VPP, com base em estudos anteriores (5,54).

O cristalóide randomizado foi mantido em um bomba de infusão contínua (bomba 1) a $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (10,55) de peso ideal (56–59) durante todo o procedimento até o final do curativo, quando este foi interrompido. O anestesiolegista assistente administrou apenas o cristalóide randomizado. O peso ideal foi calculado da seguinte forma (60): altura (em cm) subtraída de 100 para homens e 105 para mulheres.

Reduções na PAM $>20\%$ da pressão inicial não foram toleradas (61,62) e sempre consideramos a necessidade de preservar a pressão de perfusão cerebral (PPC) ($\text{PPC} = \text{PAM} - \text{PIC}$). Nas situações em que a PAM esteve $<80\%$ do valor inicial, o primeiro passo foi reavaliar o plano anestésico observando o índice bispectral (BIS) (63,64), fazendo ajustes nos medicamentos infundidos continuamente. Se a PAM melhorasse, uma infusão contínua de $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ era mantida. Entretanto, se ela persistisse abaixo do limite aceitável, a VPP era avaliada. VPP $>12\%$ (65) na presença de sangramento agudo com sinais clínicos de depleção intravascular e sem arritmias cardíacas, tais como taquicardia, hipotensão, enchimento capilar lentificado, mucosas secas e diminuição do débito urinário, foram considerados sugestivos de fluido responsividade (10,66), indicando um bolus de 200 ml do cristalóide escolhido na bomba 2 ajustado para $1200 \text{ ml.hora}^{-1}$ e mantido por 10 minutos.

A transfusão de concentrados de hemácias foi indicada quando o nível de hemoglobina esteve $<9 \text{ mg.dl}^{-1}$ ou quando clinicamente indicada (67).

Se a VPP era $<12\%$, vasopressores de curto prazo, como efedrina (5-10 mg) ou metaraminol (0,5-1 mg), foram administrados de acordo com o cenário clínico. Se a PAM melhorasse para $>80\%$ do valor inicial, uma infusão contínua de $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ era mantida. Caso contrário, todas as etapas foram reavaliadas, começando pelo plano anestésico.

Nos casos em que a PAM persistiu abaixo do limite desejável a despeito da reavaliação do plano anestésico, da administração de bolus do cristalóide randomizado, sangue e vasopressores de curta duração, a administração de norepinefrina em bomba de infusão foi iniciada com constante reavaliação do plano anestésico e administração de bolus adicionais do cristalóide randomizado guiados pelos mesmos parâmetros discutidos anteriormente.

Para a antiemese, dexametasona (4 mg IV) foi administrada após a indução anestésica, assim como ondansetrona (8 mg IV) e metoclopramida (10 mg IV) 60 min antes do final da cirurgia. Para analgesia, dipirona (2 g IV), cetoprofeno (100 mg IV) e tramadol (100 mg IV) foram administrados 40 minutos antes do final da cirurgia. Entretanto, independente do esquema analgésico inicialmente proposto, a analgesia pós-operatória foi realizada a critério do médico assistente.

A manutenção da anestesia foi realizada com ajustes nas concentrações-alvo de propofol, remifentanil e dexmedetomidina, objetivando manter um *BIS* entre 40 e 60, associado a alterações hemodinâmicas na pressão arterial e frequência cardíaca de até 20% dos valores imediatamente anteriores a indução anestésica. O controle glicêmico foi realizado objetivando valores de glicose no sangue entre 100 e 180 mg.dl⁻¹, com correção da glicose quando necessário (68–70). Vale ressaltar que a diluição das drogas e medicações administradas foi realizada exclusivamente com a solução randomizada.

Assim, os pacientes diferiram apenas quanto ao tipo de solução cristalóide infundida: solução salina a 0,9% (n = 35) ou Plasmalyte 148 (n = 33).

2.4 Coleta de dados e desfechos do estudo

Foram estudados os seguintes atributos: idade (anos), sexo (masculino ou feminino), peso (kg), altura (cm), classificação *ASA*, indicação cirúrgica (tumor ou aneurisma), duração da cirurgia e da anestesia (min), volume de solução cristalóide (ml), diurese (ml), balanço hídrico (ml), dosagem de eletrólitos plasmáticos (sódio, potássio, cálcio iônico e cloro), dosagem de lactato plasmático, glicemia, resultados da análise gasométrica (pH, HCO₃⁻ e excesso de bases), transfusão de concentrados de hemácias, dose de efedrina e metaraminol (mg), uso de norepinefrina, extubação precoce na sala de cirurgia, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) (dias), tempo de permanência no hospital (dias), novo déficit neurológico, e morte.

Os seguintes valores de referência foram considerados (71): pH 7,35 a 7,45 ; PaO₂ 90 a 100 mmHg ; PaCO₂ 30 a 35 mmHg ; HCO₃⁻ 22 a 26 mmol.l⁻¹ ; *Base Excess* -3,5 a +3,5 ; sódio 135 a 142 mmol.l⁻¹ (72); potássio 3,5 a 5,3 mmol.l⁻¹ (73); cálcio iônico 1,11

a 1,4 mmol.l⁻¹ (74); cloro 97 a 107 mmol.l⁻¹ (75); lactato 0,5 a 1,8 mmol.l⁻¹ (76) e glicemia 100 a 180 mg.dl⁻¹ (69). O balanço hídrico foi calculado a partir da subtração entre o volume total infundido e a diurese, ao término do procedimento (77).

O resultado da análise do pH nos gases sanguíneos ao término da cirurgia foi considerado como o desfecho primário, sendo coletado em 2 momentos (M0 e M1 – especificados a seguir). Os desfechos secundários foram a dosagem de HCO₃⁻, excesso de bases e eletrólitos plasmáticos, extubação em sala operatória, déficit neurológico novo e mortalidade. Os eventos tempo de internação hospitalar ou em unidade de terapia intensiva (UTI) (dias), novo déficit neurológico e óbito foram avaliados durante os 7 primeiros dias de pós-operatório.

2.5 Momentos estudados

Os parâmetros foram coletados no M0 - controle (coletados imediatamente após a indução anestésica), M1 – ao término do procedimento cirúrgico, e M2 – durante os 7 primeiros dias de pós-operatório. Amostras de gasometria arterial e eletrólitos plasmáticos foram coletadas, e a diurese foi avaliada.

2.6 Análise estatística

2.6.1 Descrição do cálculo da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base na meta-análise realizada por Huang et al. (78), que avaliou estudos comparativos de reposição volêmica intraoperatória com salina ou soluções balanceadas em adultos submetidos a cirurgias diversas não renais. Nessa meta-análise, cinco estudos que avaliaram o pH pós-operatório apresentaram uma média de desvio padrão de 0,05 para esse parâmetro. Além disso, desejamos detectar uma diferença considerada clinicamente relevante de 0,035 ponto no

pH entre os grupos ao final da cirurgia, a semelhança de outros estudos na literatura (79). Dessa forma, 33 pacientes em cada grupo forneceram 80% de poder de detecção desta diferença com uma tolerância de 5% para o erro tipo 1 (erro alfa).

2.6.2 Descrição estatística

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas, e as variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio padrão (distribuição normal) ou mediana e quartis (distribuição não normal). A avaliação de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi realizada a partir da análise do histograma e do gráfico QQplot utilizando o teste de Shapiro-Wilk.

Os testes Qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para comparar variáveis qualitativas entre grupos, e o teste t de Student foi empregado para comparar as médias das variáveis contínuas com distribuição normal entre grupos. O teste Mann-Whitney U e a estimativa da diferença de medianas de Hodges-Lehmann foram utilizados para analisar as variáveis contínuas/discretas com distribuição não-normal.

Todas as diferenças entre as variáveis de resultados foram apresentadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A significância estatística foi definida em $p < 0,05$ e as análises foram realizadas utilizando o software *IBM SPSS Statistics* para *Windows* versão 22.0 (Armonk, NY, EUA: IBM Corp).

2.6.3 Validação do estudo

Por se tratar de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, os critérios estabelecidos no diagrama *CONSORT* (Figura 2) foram utilizados a fim de garantir o seguimento das normas para essa pesquisa, conforme Anexo B.

Para a análise da qualidade metodológica do ensaio clínico desenvolvido, utilizou-se a escala Jadad (80), expressa no Anexo C, composta por uma lista de cinco perguntas

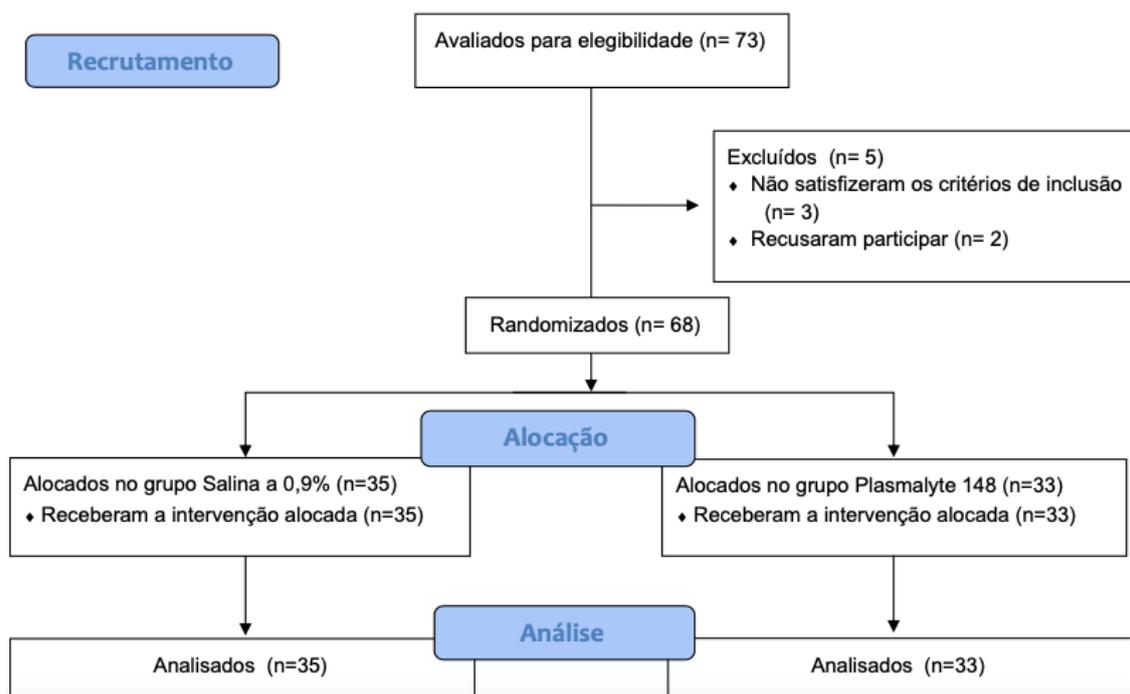
que avalia três aspectos dos ensaios clínicos (randomização, cegamento e descrição das perdas no seguimento), resultando num escore que varia de 0 a 5. De acordo com essa escala, o ensaio clínico atende às normas de qualidade quando a pontuação é superior a três, refletindo confiança em seus resultados e reduzindo, assim, a possibilidade de vieses.

3 RESULTADOS

Figura 2 - Diagrama de recrutamento de pacientes segundo o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)



CONSORT 2010 Fluxograma



Fonte: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010, 11:32. (24 March 2010).

Neste estudo, trinta e cinco pacientes foram analisados no grupo salina a 0,9% e trinta e três no grupo Plasmalyte 148, conforme demonstrado no fluxograma do CONSORT (Figura 2). Os resultados apresentados mostram os desfechos dos pacientes que chegaram ao final do estudo conforme sua alocação inicial (*per protocol*).

Tabela 1 – Dados demográficos, indicação cirúrgica e estado de saúde pela classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA)

VARIÁVEL	GRUPO SALINA (n=35)	GRUPO PLASMALYTE (n=33)
Idade (anos)†	50,6 ±15,6	48,3 ±14,1
Sexo‡		
Homem	15 (42,9%)	13 (39,4%)
Mulher	20 (57,1%)	20 (60,6%)
Peso (Kg) †	73,5 ±14,5	74,8 ±13,6
Altura (cm) †	1,67 ±0,10	1,65 ±0,12
ASA‡		
I	0	2 (6,1%)
II	17 (48,6%)	11 (33,3%)
III	16 (45,7%)	18 (54,5%)
IV	2 (5,7%)	2 (6,1%)
Indicação cirúrgica‡		
Tumor	24 (68,6%)	24 (72,7%)
Aneurisma	11 (31,4%)	9 (27,3%)

† Valores expressos em média e desvio padrão - Teste t de Student

‡ Valores expressos em frequências absolutas e relativas - Teste do chi quadrado e teste exato de Fisher

Tabela 2 – Condições ácido-base e eletrolíticas basais.

VARIÁVEL	GRUPO SALINA (n=35)	GRUPO PLASMALYTE (n=33)
pH†	7,37 ±0,05	7,40 ±0,04
HCO ₃ ⁻ (mmol.l ⁻¹)†	22,9 ±2,5	23,6 ±2,7
<i>Base Excess</i> †	-1,2 ±2,7	-0,4 ±2,6
Sódio(mmol.l ⁻¹)†	139,2±2,8	138,9 ±3,2
Potássio(mmol.l ⁻¹)†	3,9 ±0,3	3,9 ±0,3
Cálcio iônico(mmol.l ⁻¹)†	1,18 ±0,04	1,16 ±0,04
Cloro(mmol.l ⁻¹)†	109,1 ±3,1	108,8 ±2,7
Lactato(mmol.l ⁻¹)*	1,0 (0,8 / 1,4)	1,0 (0,7 / 1,4)
Glicemia(mg.dl ⁻¹)*	107 (100,0 / 132,0)	102 (92,0 / 114,0)

† Valores expressos em média e desvio padrão

* Valores expressos em medianas e quartis

As tabelas 1 e 2 mostraram as semelhanças entre os grupos no que diz respeito às características importantes da linha de base, como idade, sexo, peso, altura, classificação de estado de saúde da Sociedade Americana de Anestesiologistas (*ASA*), indicação cirúrgica e condições ácido-base e eletrolíticas basais, uma consequência da randomização. Os níveis basais de cloreto, previamente a intervenção, estavam aumentados em ambos os grupos.

Tabela 3 – Dados do intraoperatório.

VARIÁVEL	GRUPO SALINA (n=35)	GRUPO PLASMALYTE (n=33)	DIFERENÇA ENTRE ESTIMATIVAS DE MEDIANAS (IC 95%)	P
Duração da cirurgia (min)*	360 (220 / 440)	270 (227 / 330)	-75 (0,0 a +135,0)	0,058
Duração da anestesia (min)*	480 (360 / 570)	370 (302 / 465)	-70 (0,0 a 140,0)	0,053
Volume de soluções cristaloides (ml)*	3000 (2000 / 4000)	2227 (1416 / 3000)	-515 (-100,0 a +1160,0)	0,107
Diurese (ml)*	900 (380 / 1750)	925 (457 / 1450)	+50 (-325,0 a +400,0)	0,846
Balço hídrico (ml)*	+1785 (850 / 2570)	+1200 (634 / 1950)	-400 (-250,0 a +999,0)	0,216

*Valores expressos em mediana, primeiro e terceiro quartis - Teste U de Mann-Whitney

IC 95 – Intervalo de confiança 95% (estimativa de Hodges Lehmann)

Tabela 4 – Intervenções e eventos no intraoperatório.

VARIÁVEL	GRUPO SALINA (n=35)	GRUPO PLASMALYTE (n=33)	DIFERENÇA ENTRE GRUPOS (IC 95%)	P
Transfusão de hemácias‡	6 (17,1%)	4 (12,1%)	-5% (-14,7 a +24,0)	0,735
Dose de efedrina (mg)*	0,0 (0,0 / 0,0)	0,0 (0,0 / 10,0)	0,0 (0,0 a 0,0)	0,052
Dose de metaraminol (mg)*	1,0 (0,0 / 2,3)	0,0 (0,0 / 1,0)	0,0 (0,0 a 1,0)	0,075
Uso de norepinefrina‡	18 (51,4%)	14 (42,4%)	-10% (-15,9 a +32,5)	0,457

* Valores expressos em mediana, primeiro e terceiro quartis - Teste U de Mann-Whitney e estimativa de Hodges Lehmann

‡ Valores expressos em frequências absolutas e relativas - Teste do chi quadrado e teste exato de Fisher

As tabelas 3 e 4 não mostraram diferenças significativas entre o manejo intraoperatório de pacientes em ambos os grupos, incluindo o volume total da solução cristalóide administrada. Não encontramos uma diferença significativa na transfusão de concentrados de hemácias ou na quantidade de drogas vasoativas. Foi observado um aumento na diurese no grupo Plasmalyte 148 em comparação ao grupo salina a 0,9%, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Tabela 5 – Condições ácido-base e eletrolíticas ao final do procedimento.

VARIÁVEL	GRUPO SALINA (n=35)	GRUPO PLASMALYTE (n=33)	DIFERENÇA ENTRE MÉDIAS OU MEDIANAS (IC 95%)	P
pH†	7,35 ±0,05	7,39 ±0,04	+0,04(-0,06 a -0,02)	<0,001
HCO ₃ ⁻ (mmol.l ⁻¹)†	20,6 ±2,2	22,5 ±1,8	+1,83 (-2,82 a -0,83)	<0,001
<i>Base Excess</i> †	-3,9 ±2,6	-1,6 ±2,3	+2,36 (-3,57 a -1,16)	<0,001
Sódio(mmol.l ⁻¹)†	140,9 ±3,6	139,8 ±3,7	-1,03 (-0,76 a +2,82)	0,255
Potássio(mmol.l ⁻¹)†	4,1 ±0,3	4,1 ±0,2	-0,05 (-0,10 a +0,21)	0,480
Cálcio iônico(mmol.l ⁻¹)†	1,17 ±0,05	1,14 ±0,04	-0,02 (+0,00 a +0,51)	0,040
Cloro(mmol.l ⁻¹)†	113,9 ±4,5	109,1 ±6,6	-4,83 (+2,09 a +7,58)	0,001
Lactato(mmol.l ⁻¹)*	1,4(1,0 / 2,0)	1,3 (1,0 / 1,9)	-0,9 (-0,23 a +0,40)	0,595
Glicemia(mg.dl ⁻¹)*	133 (118,0 / 162,0)	119 (109,0 / 140,2)	-15,0 (+1,00 a +28,0)	0,030

† Valores expressos em média e desvio padrão – teste T de Student

* Valores expressos em medianas e quartis – Teste de Mann-Whitney / Estimativa de diferença de medianas de Hodges Lehmann

‡ Valores expressos em frequências absolutas e relativas - Teste do chi quadrado e teste exato de Fisher

IC 95 – Intervalo de confiança 95%

Como apresentado na Tabela 5, o pH médio foi menor no grupo salina a 0,9% do que no grupo Plasmalyte 148 ($p < 0,001$), embora os valores médios em ambos os grupos tenham se mantido dentro da faixa fisiológica normal. As diferenças entre médias do pH, HCO₃⁻ e excesso de bases foi positiva, porque os valores eram mais altos no grupo Plasmalyte 148 do que no grupo salina a 0,9% (todos, $p < 0,001$). Ao contrário do pH, os valores médios de HCO₃⁻ e excesso de bases foram menores no grupo salina a 0,9% do que no grupo Plasmalyte 148 e estiveram abaixo do limite inferior da normalidade. Não houve acidose em nenhum dos grupos.

Além disso, os níveis de cloreto foram maiores no grupo salina a 0,9% do que no grupo Plasmalyte 148 ($p = 0,001$), embora seus níveis já se encontravam aumentados previamente a intervenção, e tenham permanecido aumentados ao término do procedimento cirúrgico em ambos os grupos. Os níveis de cálcio iônico sérico foram menores no grupo Plasmalyte 148 do que no grupo salina a 0,9% ($p = 0,040$), embora os valores médios em ambos os grupos estivessem normais. De forma semelhante, houve

uma diferença significativa nos níveis de glicose sanguínea entre os grupos ($p = 0,030$), mas seus valores também permaneceram dentro da normalidade, não implicando em necessidade de correção ou repercussões clínicas. Não observamos diferenças entre os grupos quanto aos valores de sódio, potássio e lactato.

Tabela 6 – Intervenções e eventos no pós-operatório.

VARIÁVEL	GRUPO SALINA (n=35)	GRUPO PLASMALYTE (n=33)	DIFERENÇA ENTRE GRUPOS (IC 95%)	P
Extubação em sala‡	29 (82,9%)	31 (93,9%)	+11,0% (-7,4 a +28,9)	0,260
Tempo de hospital (dias)*	4,0 (3,0 / 9,0)	4,0 (3,0 / 6,0)	0,0 (-1,0 a +1,0)	0,642
Tempo de UTI (dias)*	0,0 (0,0 / 2,0)	0,0 (0,0 / 0,0)	0,0 (0,0 a 0,0)	0,065
Novo déficit neurológico‡	5 (14,3%)	6 (18,2%)	+3,9% (+15,9 a +23,8%)	0,749
Óbito‡	3 (8,75%)	0 (0%)	-8,75% (-0,61 a +18,11%)	0,239

* Valores expressos em mediana, primeiro e terceiro quartis - Teste U de Mann-Whitney e estimativa de Hodges Lehmann

‡ Valores expressos em frequências absolutas e relativas - Teste do chi quadrado e teste exato de Fisher

Como mostrado na Tabela 6, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação a extubação realizada na sala de cirurgia, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI, novo déficit neurológico ou mortalidade.

Nenhum paciente em nenhum dos grupos apresentou qualquer reação adversa, tal como hipersensibilidade, ao fluido intravenoso infundido.

Nenhum paciente recebeu manitol ou solução salina hipertônica.

4 DISCUSSÃO

Trinta e três e trinta e cinco pacientes nos grupos Plasmalyte 148 e solução salina a 0,9%, respectivamente, completaram o estudo. Os volumes totais (mediana [quartis]) de cristaloides administrados foram 2.227 (1.416, 3.000) e 3.000 (2.000, 4.000) nos grupos Plasmalyte 148 e solução salina a 0,9%, respectivamente ($p = 0,107$). Ao término do procedimento cirúrgico, os valores médios (desvio padrão) de pH, HCO_3^- , excesso de bases e cloreto foram $7,39 \pm 0,04$ e $7,35 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), $22,5 \pm 1,8$ e $20,6 \pm 2,2$ mmol.l^{-1} ($p < 0,001$), $-1,6 \pm 2,3$ e $-3,9 \pm 2,6$ ($p < 0,001$) e $109,1 \pm 6,6$ e $113,9 \pm 4,5$ mmol.l^{-1} ($p = 0,001$) nos grupos Plasmalyte 148 e salina a 0,9%, respectivamente. O cálcio iônico sérico foi reduzido no grupo Plasmalyte 148 em comparação com o grupo salina a 0,9% ($1,14 \pm 0,04$ versus $1,17 \pm 0,05$ mmol.l^{-1} ; $p = 0,040$). Não houve diferenças entre os grupos quanto aos demais desfechos secundários.

Há uma carência de estudos na literatura comparando Plasmalyte 148 e solução salina a 0,9% em neurocirurgia. Atualmente, a salina a 0,9% é amplamente utilizada em neurocirurgia por ser ligeiramente hiperosmolar em relação ao plasma humano, embora estudos realizados em outros ambientes, tais como cirurgias abdominais (27,28), trauma (29) e transplantes de órgãos (30,81) tenham questionado o uso indiscriminado da solução salina a 0,9% devido a acidose metabólica hiperclorêmica e ao risco de lesão renal aguda.

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da reposição volêmica com Plasmalyte 148 e solução salina a 0,9% utilizando *GDFT* em pacientes sem disfunção renal prévia submetidos a neurocirurgia. Nossa hipótese foi de que o Plasmalyte 148, por ser uma solução cristalóide com composição e osmolaridade mais próxima à do plasma humano (31), levaria a menos alterações no equilíbrio ácido-base e hidroeletrolítico do que a solução salina a 0,9%.

Para a análise da qualidade metodológica do ensaio clínico desenvolvido, utilizou-se a escala Jadad (80), expressa no Anexo C. De acordo com essa escala, nosso ensaio clínico apresentou pontuação igual a cinco, atendendo às normas de qualidade, refletindo confiança em nossos resultados e reduzindo, assim, a possibilidade de vieses.

Nenhum paciente recebeu manitol ou solução salina hipertônica. O uso dessas soluções para alívio da pressão intracraniana e edema cerebral poderiam ter resultado em

alterações hemodinâmicas e eletrolíticas que não poderiam ser atribuídas apenas a solução randomizada estudada (7).

Para determinarmos a responsividade a fluidos, utilizamos a PAM e a VPP. Um ensaio clínico randomizado realizado em hospital terciário (5) comparou a VPP e a pressão venosa central (PVC) em 60 pacientes (30 em cada grupo) submetidos a ressecção de tumor intracraniano, para avaliar a estabilidade hemodinâmica e o estado de perfusão. O manejo hídrico intraoperatório foi titulado para manter a PVC entre 5-10 cmH₂O no grupo 1 e, no grupo 2, a VPP menor que 13%. Os pacientes do grupo VPP apresentaram melhor estabilidade hemodinâmica e menos necessidade de fluidos pós-operatórios [2100ml (1350, 2200) *versus* 2400ml (1850, 3110); $p = 0,03$]. Dessa forma, determinar a responsividade a fluidos por mudanças na variação do volume sistólico ou VPP em resposta a testes de pequeno volume é uma boa técnica para pacientes em ventilação controlada e parece ser superior à avaliação por exame físico, mensuração da pressão venosa central, aferição do débito urinário e colapsibilidade da veia cava (6). Essa estratégia pode reduzir complicações pós-operatórias como edema pulmonar, disfunção cardíaca, distúrbios de coagulação, translocação bacteriana, piora da cicatrização de feridas, injúria renal aguda, trombose venosa profunda, dentre outras, com consequente diminuição do tempo de internação (2).

Como mostrado na Tabela 5, o pH médio foi menor no grupo salina a 0,9% do que no grupo Plasmalyte 148 ($p < 0,001$), embora os valores médios em ambos os grupos tenham se mantido dentro da faixa fisiológica normal. Estes resultados são similares aos do ensaio clínico realizado por Ankita Dey et al. (79), que randomizou 22 indivíduos em cada grupo e comparou solução salina a 0,9% com Plasmalyte 148 em pacientes submetidos a craniotomia eletiva para tumores cerebrais supratentoriais. O fluido randomizado também foi mantido a uma taxa de 2 ml.kg⁻¹.h⁻¹, embora eles não tenham permitido a realização de bolus do cristalóide randomizado guiado por metas, como nós fizemos. Não houve diferença entre o volume total infundido entre os grupos (4,11L ± 1,09 *versus* 4,00L ± 0,88 nos grupos salina a 0,9% e Plasmalyte 148, respectivamente; $p = 0,70$). Eles também encontraram um pH médio menor no grupo salina a 0,9% em comparação ao grupo Plasmalyte 148 ao término do procedimento (7,38 ± 0,04 *versus* 7,47 ± 0,04; $p = 0,004$), apesar de seus valores permanecerem dentro da normalidade em ambos os grupos, não repercutindo em acidose.

É interessante notar que o ensaio clínico realizado por Abhiruchi et al. (82), que randomizou 35 pacientes em cada grupo e comparou solução salina a 0,9% e Plasmalyte 148 em neurocirurgia mostrou que, nas primeiras horas de cirurgia, não houve diferença no pH entre os grupos; entretanto, ao final do procedimento, os valores de pH estavam marcadamente abaixo do limite inferior da normalidade no grupo salina a 0,9% ($p < 0,0001$), além de redução no excesso de bases ($p < 0,001$). A metodologia deste estudo foi semelhante à nossa, cursando com volume infundido equivalente entre os grupos ($p = 0,78$), exceto por terem utilizado uma taxa de infusão significativamente maior (de 8 a 10 $\text{ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$). Da mesma forma, outros estudos realizados em diferentes cenários nos quais uma reposição volêmica mais generosa é usualmente realizada, tais como cirurgias abdominais (27,28), cirurgias ginecológicas (83), trauma (29) e transplantes de órgãos (30,81), encontraram resultados semelhantes aos nossos, mas com acidose significativa no grupo salina a 0,9% em comparação ao grupo Plasmalyte 148. Assim, nossa hipótese é de que os valores de pH estiveram dentro da faixa fisiológica normal em ambos os grupos, provavelmente porque as taxas de infusão das soluções cristaloides foram semelhantes e menores que as utilizadas em outros estudos realizados para procedimentos e populações diferentes (84).

Ao contrário do pH, os valores médios de HCO_3^- e excesso de bases foram menores no grupo salina a 0,9% do que no grupo Plasmalyte 148 ($p < 0,001$) e estiveram abaixo do limite inferior da normalidade. Ankita Dey et al (79) não encontraram diferenças entre os grupos (para o HCO_3^- : $18,98 \pm 1,14$ vs $21,35 \pm 1,86$ com $p = 0,9$; e para o excess de bases: $-4,65 \pm 2,2$ vs $0,02 \pm 1,44$ com $p=0,17$; ambos para os grupos salina a 0,9% e Plasmalyte 148, respectivamente), possivelmente porque fixaram sua reposição volêmica a uma taxa de $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, não permitindo a realização de bolus do cristalóide randomizado guiado por metas, como nós fizemos. Por outro lado, vários outros estudos encontraram resultados semelhantes aos nossos (27,29,30,82).

A literatura suporta a ideia de que a acidose metabólica hiperclorêmica que ocorre como consequência de grandes volumes de solução salina a 0,9% (85) pode prejudicar a função renal por causar vasoconstrição da arteríola aferente, aumentando a resistência vascular renal e reduzindo a taxa de filtração glomerular (2,83,86–91). A creatinina sérica, que é o índice de função renal mais utilizado mundialmente, aumenta 24 a 72 horas após um insulto clínico. Em nosso estudo, o volume total de cristaloides administrados foi comparável entre os dois grupos e os níveis de cloreto foram maiores no grupo salina

a 0,9% em comparação ao grupo Plasmalyte 148 ($p = 0,001$), semelhante a outros estudos (27,82,86,92,93), embora seus níveis já se encontravam aumentados previamente a intervenção, e tenham permanecido aumentados ao término do procedimento cirúrgico em ambos os grupos. Entretanto, não houve acidose em nenhum dos grupos. Vale ressaltar que não controlamos a infusão hídrica no período pré-operatório, quando presente. Assim, pacientes que ficaram internados no pré-operatório ou que passaram pelo departamento de emergência não tiveram sua hidratação contemplada em nosso método. A administração de fluidos previamente a randomização pode ter afetado os efeitos do tipo de fluido sobre os desfechos. Além disso, sabe-se que a hipoalbuminemia pode resultar em medidas imprecisas do cloreto quando se utiliza o método indireto de análise (94). Embora não tenhamos analisado o estado nutricional dos pacientes em nosso estudo, hipotetizamos que esses fatores podem ter contribuído para os valores aumentados dos níveis de cloreto desde o momento basal em ambos os grupos.

Lima et al (95) realizaram um ensaio clínico randomizado para estudar os efeitos da solução salina a 0,9% ($n=25$) e do Plasmalyte 148 ($n=24$) em crianças de 6 meses a 12 anos submetidas a ressecção de tumores intracranianos. Os pacientes receberam a solução randomizada desde a indução anestésica até 24 horas após o procedimento cirúrgico. Anestesiologistas e intensivistas seguiram a regra 4-2-1 para a administração de fluidos perioperatórios: $4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ para os primeiros 10 kg de peso corporal, $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de 11 a 20 kg, e $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por kg acima de 20 kg. Em casos de hipotensão ou sinais clínicos de hipovolemia, um bolus adicional de 10 ml.kg^{-1} foi dado tantas vezes quanto necessário. O total de fluidos infundidos no intraoperatório não diferiu entre os grupos, sendo de $9,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ no grupo salina a 0,9% *versus* $10,2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ no grupo Plasmalyte 148 ($p = 0,557$). O desfecho primário deste estudo foi a diferença absoluta entre os níveis de cloreto após a cirurgia e os níveis basais, tendo observado que, após a cirurgia, 17/25 (68%) *versus* 2/24 (8%) pacientes tiveram um aumento do cloreto em relação aos níveis basais no grupo salina a 0,9% em comparação ao grupo Plasmalyte 148 ($P < 0,01$). A incidência de acidose hiperclorêmica após a cirurgia foi maior no grupo salina a 0,9% em comparação ao grupo Plasmalyte 148 (6/25 [24%] vs. 0; $P = 0,022$) mas não no primeiro dia (quando apenas 1 paciente no grupo salina a 0,9% teve acidose hiperclorêmica). Dessa forma, atribuímos as diferenças encontradas em relação aos nossos resultados ao fato de esse estudo ter utilizado taxas de infusão significativamente maiores que as nossas (de 9,5 a $10,2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), cientes das peculiaridades da população pediátrica estudada,

resultando em uma variação perioperatória de cloreto melhor controlada no grupo Plasmalyte 148, bem como menor variação perioperatória do excesso de bases (-0,4 [-2,7 a 1,3] *versus* -4,4 [-5,0 a -2,3]; $p < 0,001$) e menor incidência de acidose metabólica hiperclorêmica, benefícios esses que nós não detectamos em nosso estudo.

Vários outros estudos relataram uma maior incidência de acidose metabólica e hiperclorêmia em pacientes que receberam solução salina a 0,9% em comparação com soluções equilibradas (29,93). No entanto, outros estudos não conseguiram mostrar diferenças em desfechos clinicamente relevantes (35,36). Esse estudo controlado prospectivo (86) mostrou que uma estratégia restritiva de cloreto esteve associada a uma diminuição significativa de insuficiência renal em pacientes gravemente doentes de uma UTI terciária. A incidência de lesão renal aguda foi 14% (95% CI, 11%-16%; $n = 105$) *versus* 8,4% (95% CI, 6,4%-10%; $n = 65$) ($p < 0,001$), e o uso de terapia de substituição renal foi 10% (95% CI, 8,1%-12%; $n = 78$) *versus* 6,3% (95% CI, 4,6%- 8,1%; $n = 49$) ($p = 0,005$). Shaw et al. (28) que avaliaram a morbimortalidade após grandes cirurgias abdominais, também encontraram aumento de insuficiência renal com necessidade de diálise em pacientes que receberam salina a 0,9%. Embora não tenhamos prosseguido com a avaliação do equilíbrio ácido-base e eletrolítico no pós-operatório, tampouco nosso estudo tenha sido desenhado com poder estatístico suficiente para avaliar lesão renal aguda e mortalidade, encontramos valores de cloreto significativamente maiores no grupo salina a 0,9%, o qual está associado a desfechos desfavoráveis e pode ser considerado um marcador de mortalidade (96).

Zampieri et al. (97) estudaram os efeitos do Plasmalyte 148 e da solução salina a 0,9% sobre a sobrevida de 90 dias em pacientes gravemente doentes. Eles realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico envolvendo 75 unidades de terapia intensiva brasileiras e analisaram 10520 pacientes. O desfecho primário foi sobrevida em 90 dias. No dia 90, 1381 dos 5230 pacientes (26,4%) do grupo Plasmalyte 148 morreram contra 1439 dos 5290 pacientes (27,2%) do grupo salina a 0,9% (*adjusted hazard ratio*, 0,97 [95% CI, 0,90-1,05]; $p = 0,47$). Assim, entre os pacientes graves que necessitaram de provas volêmicas, o uso do Plasmalyte 148 em comparação a solução salina a 0,9% não reduziu significativamente a mortalidade de 90 dias, não apoiando, baseado nesses resultados, o uso da solução balanceada. Além disso, de todas as análises secundárias ou de subgrupo, nenhuma demonstrou benefício com o uso do Plasmalyte 148 e houve inclusive um sinal de possível dano aos pacientes desse grupo com traumatismo

cranioencefálico, resultando em uma pontuação pior do componente neurológico do escore SOFA no dia 7. Esses resultados corroboram as sugestões de soluções equilibradas como potencialmente prejudiciais para pacientes com traumatismos cerebrais (42), embora os resultados sejam inconsistentes (25).

Em nosso estudo, os níveis de cálcio iônico sérico foram menores no grupo Plasmalyte 148 do que no grupo salina a 0,9% ($p = 0,040$), embora os valores médios em ambos os grupos estivessem normais. Isso pode ter ocorrido como consequência da quelatação do cálcio pelo acúmulo de gluconato plasmático e ausência de cálcio no Plasmalyte 148, semelhante aos resultados de outros estudos (98), sugerindo que a calcemia ionizada seja monitorada nos pacientes que recebem Plasmalyte 148. Ankita Dey et al. (79) e Lima et al. (95) também não encontraram diferença com relação ao cálcio entre os grupos.

Não houve diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de lactato, sódio ou potássio em ambos os grupos, semelhantes aos resultados de outros estudos (27,29,82,92,99). Os níveis plasmáticos de lactato têm sido utilizados mundialmente como um marcador de perfusão tecidual em pacientes gravemente doentes, sendo úteis na avaliação da resposta a terapia hídrica (100). A ausência de diferenças nos valores de lactato entre os grupos em nosso estudo ($p = 0,595$) ratifica que o manejo hídrico foi equivalente e adequado para garantir uma ótima perfusão tecidual, independentemente da solução hídrica infundida. Além disso, a despeito de concentrações de sódio diferentes entre as duas soluções estudadas (Plasmalyte 148, contendo 140 mEq.l^{-1} de sódio e a solução salina a 0,9%, 154 mEq.l^{-1}), os níveis de sódio ao término do procedimento cirúrgico não diferiram entre os grupos ($p = 0,255$), semelhante a outros estudos com metodologia semelhante a nossa (79).

O'Malley et al (101) compararam solução de Ringer lactato e solução salina a 0,9% durante transplante renal e encontraram um aumento nos níveis de potássio no grupo salina a 0,9% (19% *versus* 0%; $p = 0,05$). O mecanismo para o desenvolvimento de hipercalemia no grupo salina a 0,9% foi presumivelmente devido ao deslocamento extracelular de potássio causado por alterações agudas na concentração de íons hidrogênio no sangue (102), que ocorre em associação a acidose metabólica hiperclorêmica. Nosso estudo não incluiu pacientes com lesão renal crônica, aqueles com anormalidades previamente diagnosticadas do equilíbrio ácido-base ou eletrolítico, ou usuários de diuréticos, que são situações comuns em cirurgias de transplante renal que

levam a maior propensão à acidose e a redução da excreção de potássio na presença de doença renal em fase terminal. Além disso, embora tenhamos encontrado uma redução significativa no pH no grupo salina a 0,9%, não houve acidose. Estas são razões plausíveis pelas quais não detectamos nenhuma diferença nos níveis de potássio entre os grupos.

Um aumento na diurese no grupo Plasmalyte 148 foi observado possivelmente devido ao efeito diurético do gluconato, embora o aumento não tenha sido estatisticamente relevante. Roquilly et al (25), que compararam solução salina a 0,9% com soluções balanceadas para reposição volêmica em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico, bem como Chaussard et al (98), que compararam Ringer Lactato com Plasmalyte 148 em pacientes em terapia intensiva vítimas de queimaduras, têm relatado resultados similares.

Conclusões advindas da análise dos desfechos secundários devem ser interpretadas com parcimônia, uma vez que o cálculo do tamanho amostral e, conseqüentemente, o poder estatístico de detecção deste estudo não foi calculado para esses desfechos. Dessa forma, embora houvesse poder limitado para detectar tal mudança, em virtude da natureza exploratória dos desfechos secundários, não identificamos diferença estatística entre os grupos no que diz respeito ao tempo de permanência no hospital e na UTI, assim como novo déficit neurológico e mortalidade. Estudos conduzidos em neurocirurgia utilizando metodologia semelhante a nossa, como os de Ankita Dey et al (79) e Abhiruchi Patki et al (82), não avaliaram estes parâmetros. Portanto, nosso estudo traz uma contribuição inovadora neste sentido. Reconhecemos que nosso tamanho amostral não foi capaz de mostrar nenhuma diferença, uma vez que foi calculado focando apenas no desfecho primário. Mesmo assim, nosso trabalho trouxe uma nova contribuição, servindo como substrato para pesquisas mais robustas no futuro.

Havia uma diferença significativa na glicemia entre os grupos, embora seus valores tenham permanecido dentro da normalidade, não implicando em necessidade de correção ou repercussões clínicas ($p = 0,03$). Reconhecemos que múltiplas análises univariadas aumentam o risco de erro tipo I (ou alfa), fenômeno conhecido como taxa de erro familiar (ou *family-wise error rate - FWER*). Portanto, esta diferença encontrada na glicemia pode ser resultado de múltiplas comparações, que aumentam o risco de significância estatística ao acaso, porém sem repercussões clínicas. Abhiruchi et al. também não encontraram diferença nos níveis de glicose entre os grupos (82).

5 LIMITAÇÕES

Este estudo possui diversas limitações. Primeiro, não controlamos a infusão hídrica no período pré-operatório, quando houve. Assim, pacientes internados no pré-operatório ou que passaram pelo departamento de emergência não tiveram sua hidratação contemplada em nosso método. A administração de fluidos previamente a randomização pode ter afetado os efeitos do tipo de fluido sobre os desfechos. Além disso, sabe-se que a hipoalbuminemia pode resultar em medidas imprecisas do cloreto quando se utiliza o método indireto de análise. Embora não tenhamos analisado o estado nutricional dos pacientes em nosso estudo, consideramos esses fatores como possíveis contribuintes para os níveis aumentados de cloreto desde o momento basal em ambos os grupos.

Segundo, dada a natureza exploratória dos desfechos secundários, conclusões baseadas nos seus resultados estatísticos devem ser interpretadas com cautela, já que não foram submetidos a cálculos amostrais nem métodos de correção para múltiplas comparações. Por conta disso, há incertezas sobre o risco de erro em situações de ausência de diferença (erro tipo 2) e do risco de erro tipo 1 ao acaso nas eventuais diferenças observadas (*family-wise error rate*), respectivamente.

Terceiro, excluímos pacientes que necessitaram de transfusão acima de 4 concentrados de hemácias em 1 hora ou de 10 concentrados de hemácias em 24 horas, pelo fato de cursarem com distúrbios que não podem ser atribuídos apenas a solução randomizada administrada. Esse critério de exclusão poderia, por outro lado, introduzir um viés, caso resultasse no subdiagnóstico de possíveis distúrbios. No entanto, nenhum paciente se enquadrou nesses critérios de transfusão, não ocorrendo, portanto, exclusão de nenhum caso por esse critério.

Por fim, reconhecendo que o prognóstico neurológico após uma neurocirurgia é multifatorial, não se analisou os efeitos de variáveis clínicas do paciente tais como o tamanho do tumor, sua localização, estruturas envolvidas, histopatologia e vascularização, entre outros, bem como da técnica cirúrgica sobre os desfechos pós-operatórios. Desse modo, fomos conservadores ao comentar tais desfechos pois não se justificaria atribuir a eles apenas desordens ácido-base ou eletrolíticas. Assim, nossos dados devem ser interpretados no contexto da ampla literatura sobre administração de

fluidos intravenosos, e nossas limitações abrem espaço para serem abordadas em pesquisas futuras nessa área.

6 CONCLUSÃO

Para situações habituais de neurocirurgias eletivas sem grandes demandas de reposição volêmica, o emprego do Plasmalyte 148 está associado a maiores valores de pH sanguíneo ao término do procedimento cirúrgico, quando comparado ao emprego da solução salina a 0,9%. O uso do Plasmalyte 148, nessa situação, também mostra valores mais elevados de bicarbonato arterial e excesso de bases, e mais baixos de cloro plasmático, embora o pH permaneça dentro da faixa fisiológica normal, não implicando em acidose.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de os valores médios de HCO_3^- e excesso de bases mostrarem um perfil metabólico favorável ao Plasmalyte 148, clinicamente não há diferença entre os dois grupos uma vez que os valores de pH permaneceram dentro da faixa fisiológica normal. Além disso, os níveis de cloreto, apesar de maiores no grupo salina a 0,9% em comparação ao grupo Plasmalyte 148, estiveram aumentados ao término do procedimento cirúrgico em ambos os grupos. Sendo assim, não houve diferenças na incidência de distúrbios ácido-base ou eletrolíticos entre os grupos, nos levando a acreditar que essa vantagem teórica do Plasmalyte 148 não lhe garante relevância clínica suficiente para recomendar seu uso rotineiro sobre a amplamente utilizada, estudada, barata e segura solução salina a 0,9% em neurocirurgia.

Por outro lado, em situações em que uma maior reposição volêmica é esperada, como demonstrado em trabalhos desenvolvidos em cenários como neurocirurgias com grandes reposições volêmicas, trauma, transplantes de órgãos, cirurgias ginecológicas e grandes cirurgias abdominais, o Plasmalyte 148, baseado em seu perfil metabólico mais favorável com composição e osmolaridade mais próximas a do plasma humano, pode ser considerado por estar associado a melhor perfusão tecidual e reduzida morbidade. Entretanto, estudos adicionais são necessários em cenários de perda sanguínea mais expressiva, para assegurar se o Plasmalyte 148 pode apresentar benefício clínico sobre a solução salina a 0,9% em neurocirurgia.

DESTAQUES

- Escolher a solução errada pode promover aumento da pressão intracraniana.
- Plasmalyte 148 associou-se a valores médios de HCO_3^- e excesso de bases maiores ao término do procedimento cirúrgico, embora não tenha ocorrido acidose em nenhum dos grupos.
- Os níveis de cloreto, apesar de maiores no grupo salina a 0,9% em comparação ao grupo Plasmalyte 148, estiveram aumentados ao término do procedimento cirúrgico em ambos os grupos.
- Embora a hipótese nula tenha sido refutada em nosso estudo, não foram observadas diferenças na incidência de distúrbios ácido-base ou eletrolíticos entre os dois grupos.
- A vantagem teórica do Plasmalyte não lhe garante relevância clínica suficiente para recomendar seu uso rotineiro sobre a amplamente utilizada, estudada, barata e segura solução salina a 0,9% em neurocirurgias eletivas sem grandes demandas de reposição volêmica.
- Por outro lado, em neurocirurgias com grandes perdas sanguíneas e reposições volêmicas mais expressivas, o Plasmalyte 148 pode ser considerado por estar associado a melhor perfusão tecidual e reduzida morbidade.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Você pode acessar os arquivos de nossos dados brutos on-line neste endereço:

Thom, Murilo (2022), “Evaluation of the effects of Plasmalyte 148 and 0.9% saline on acid-base balance in patients undergoing neurosurgery”, Mendeley Data, V1, DOI: 10.17632/8nnpbgz86g.1

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não haver conflitos de interesses.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES PARA O MANUSCRITO

Murilo Moreira Thom: Conceptualização, Metodologia, Investigação, Cura de Dados, Escrita - Rascunho Original, Escrita - Revisão & Edição, Visualização.

Guilherme Antonio Moreira de Barros: Software, Validação, Análise formal, Aquisição de fundos, Escrita - Revisão & Edição.

Lucas Guimarães Ferreira Fonseca: Conceptualização, Metodologia, Investigação, Escrita - Esboço original.

Rodrigo Leal Alves: Software, Validação, Análise Formal.

Murillo Gonçalves Santos: Metodologia, Investigação.

Vitória Mariah Giriboni: Software, Investigação, Cura de Dados, Visualização.

Paulo do Nascimento Junior: Metodologia, Análise formal, Escrita - Revisão & Edição, Aquisição de fundos.

Norma Sueli Pinheiro Módolo: Conceptualização, Metodologia, Análise formal, Recursos, Escrita - Revisão e Edição, Supervisão, Administração de projetos, Aquisição de fundos.

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado por recursos próprios da Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) [número da bolsa: 42 312872/2018-6]. Declaramos nenhum financiamento da indústria farmacêutica, bem como ausência de influência do patrocinador no desenho do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, ou na redação do relatório e decisão de submeter o artigo para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015;385:S11.
2. Myles PS, Andrews S, Nicholson J, Lobo DN, Mythen M. Contemporary Approaches to Perioperative IV Fluid Therapy. *World J Surg*. 2017;41(10):2457–63.
3. Mythen MG, Swart M, Acheson N, Crawford R, Jones K, Kuper M, et al. Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership. *Perioper Med*. 2012;1(1):2–5.
4. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: A cochrane systematic review. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):535–48.
5. Sundaram SC, Salins SR, Nandha Kumar A, Korula G. Intra-operative fluid management in adult neurosurgical patients undergoing intracranial tumour surgery: Randomised control trial comparing Pulse Pressure Variance (PPV) and Central Venous Pressure (CVP). *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(5):UC01–5.
6. Miller TE, Roche AM, Mythen M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can J Anesth*. 2015;62(2):158–68.
7. Ryu T. Fluid management in patients undergoing neurosurgery. *Anesth Pain Med*. 2021;16(3):215–24.
8. Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC, Cannesson M, Rocca G Della, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med*. 2015;4(1).
9. Dabrowski W, Woodcock T, Rzecki Z, Malbrain MLNG. The use of crystalloids in traumatic brain injury. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(2):160–7.
10. Tommasino C, Picozzi V. Volume and electrolyte management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(4):497–516.
11. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol*. 1896 May;19(4):312–26.
12. Fenstermacher JD, Johnson JA. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am J Physiol*. 1966 Aug;211(2):341–6.
13. Tommasino C, Moore S, Todd MM. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions. Vol. 16, *Critical Care Medicine*. 1988. p. 862–8.
14. Kaieda R, Todd MM, Warner DS. Prolonged Reduction in Colloid Oncotic Pressure Does Not Increase Brain Edema Following Cryogenic Injury in Rabbits.

- Anesthesiology [Internet]. 1989 Oct 1;71(4):554–60. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-198910000-00013>
15. Drummond JC, Patel PM, Cole DJ, Kelly PJ. The Effect of the Reduction of Colloid Reduction of Oncotic Pressure, with and without Reduction of Osmolality, on Post-traumatic Cerebral Edema. *Anesthesiology* [Internet]. 1998 Apr 1;88(4):993–1002. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-199804000-00020>
 16. Harrison MJ. Influence of haematocrit in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989;1(1):55–67.
 17. Todd MM, Wu B, Maktabi M, Hindman BJ, Warner DS. Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: Role of arterial oxygen content. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1994;267(5 36-5).
 18. Todd MM, wu bo, Warner DS. The Hemispheric Cerebrovascular Response to Hemodilution Is Attenuated by a Focal Cryogenic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 1994;11(2):149–60.
 19. Reasoner DK, Ryu KH, Hindman BJ, Cutkomp J, Smith T. Marked hemodilution increases neurologic injury after focal cerebral ischemia in rabbits. *Anesth Analg*. 1996;82(1):61–7.
 20. Blumberg N, Cholette JM, Pietropaoli AP, Phipps R, Spinelli SL, Eaton MP, et al. 0.9% NaCl (Normal Saline) – Perhaps not so normal after all? *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2018;57(1):127–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2018.02.021>
 21. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: Effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg*. 1992;76(1):91–8.
 22. Marques S. PLASMA-LYTE 148 (An Electrolyte Solution) Injection / PLASMA-LYTE A (An Electrolyte Solution) Injection Baxter Contraindications [Internet]. Vol. 148. 2021 [cited 2023 Mar 1]. p. 2. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106830102>
 23. van der Jagt M. Fluid management of the neurological patient: A concise review. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1309-2>
 24. Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S, Finfer S, Bellomo R, Billot L, et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: Is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma*. 2013;30(7):512–8.
 25. Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, Mahe PJ, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: A randomised double-blind pilot study. *Crit Care*. 2013;17(2).
 26. Weinberg L, Collins N, Mourik VK, Tan C, Bellomo R. Plasma-Lyte 148: A clinical review. *World J Crit Care Med*. 2016;5(4):235.
 27. McFARLANE C, LEE A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994;49(9):779–81.

28. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann Surg.* 2012;255(5):821–9.
29. Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline versus plasma-lyte A in initial resuscitation of trauma patients: A randomized trial. *Ann Surg.* 2014;259(2):255–62.
30. Kim SY, Huh KH, Lee JR, Kim SH, Jeong SH, Choi YS. Comparison of the effects of normal saline versus plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney transplantation using the Stewart and base excess methods. *Transplant Proc* [Internet]. 2013;45(6):2191–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.02.124>
31. Rizoli S. PlasmaLyte. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2011;70(5 SUPPL.):17–8.
32. Morgan TJ. The ideal crystalloid - What is “balanced”? *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(4):299–307.
33. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: A propensity-matched cohort study. *Anesth Analg.* 2013;117(2):412–21.
34. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in Critically Ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829–39.
35. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(16):1701–10.
36. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced crystalloids versus saline in Noncritically Ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):819–28.
37. Hassan MH, Wan Hassan WMN, Zaini RHM, Shukeri WFWM, Zainal Abidin H, Chong SE. Balanced fluid versus saline-based fluid in post-operative severe traumatic brain injury patients: Acid-base and electrolytes assessment. *Malaysian J Med Sci.* 2017;24(5):83–93.
38. Bampoe S, Odor PM, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, Cro S, Gan TJ, et al. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9):1–13.
39. Robergs RA, McNulty CR, Minett GM, Holland J, Trajano G. Lactate, not Lactic Acid, is Produced by Cellular Cytosolic Energy Catabolism. *Physiology* [Internet]. 2018 Jan 1;33(1):10–2. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physiol.00033.2017>
40. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2004 Sep;287(3):R502–16. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00114.2004>

41. Hammond NE, Taylor C, Finfer S, Machado FR, An Y, Billot L, et al. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. Moine P, editor. PLoS One [Internet]. 2017 May 12;12(5):e0176292. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0176292>
42. Rowell SE, Fair KA, Barbosa RR, Watters JM, Bulger EM, Holcomb JB, et al. The impact of pre-hospital administration of lactated ringer's solution versus normal saline in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2016;33(11):1054–9.
43. Haematology BC for S in, Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* [Internet]. 2006 Dec 1;135(5):634–41. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x>
44. El-Boghdadly K, Bailey CR, Wiles MD. Postoperative sore throat: a systematic review. *Anaesthesia*. 2016 Jun;71(6):706–17.
45. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: Influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005;31(4):517–23.
46. &NA; Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Surv Anesthesiol*. 2001;45(1):19–20.
47. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747–55.
48. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation*. 2011;123(23):2717–22.
49. Care S, Excellence C. Clinical practice guideline The management of inadvertent perioperative hypothermia in adults National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care commissioned by National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008;(April).
50. Plummer-Roberts AL, Trost C, Collins S, Hewer I. Residual neuromuscular blockade. *AANA J*. 2016;84(1):57–65.
51. Greenbaum R. General anaesthesia for neurosurgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 1976;48(8):773–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/48.8.773>
52. Archer DP. Intracranial pressure and the anaesthetist. *Can J Anaesth*. 1987 May;34 Suppl 1:S51-4.
53. Yang Y, Ou M, Zhou H, Tan L, Hu Y, Li Y, et al. Effect of Scalp Nerve Block with Ropivacaine on Postoperative Pain in Patients Undergoing Craniotomy: A Randomized, Double Blinded Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9.
54. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K. State of the art in fluid and volume therapy: A user-friendly staged concept. English version. *Anaesthesist*. 2019;68:1–14.

55. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: Consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(3):289–334.
56. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Vol. 49, *Critical care medicine.* 2021. 1063–1143 p.
57. Pfortmueller CA, Messmer AS, Hess B, Reineke D, Jakob L, Wenger S, et al. Hypertonic saline for fluid resuscitation after cardiac surgery (HERACLES): Study protocol for a preliminary randomised controlled clinical trial. *Trials.* 2019;20(1):1–9.
58. Quinn TD, Brovman EY, Urman RD. Analysis of Variability in Intraoperative Fluid Administration for Colorectal Surgery: An Argument for Goal-Directed Fluid Therapy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2017;27(9):892–7.
59. Jun IJ, Chung MH, Kim JE, Lee HS, Son JM, Choi EM. The influence of positive end-expiratory pressure (Peep) in predicting fluid responsiveness in patients undergoing one-lung ventilation. *Int J Med Sci.* 2021;18(12):2589–98.
60. Alejandro W-S, Ortega Sofia V, Pablo W-A. Validation of the Broca index as the most practical method to calculate the ideal body weight. *J Clin Investig Stud.* 2018;1(1):1–4.
61. Charlson ME, MacKenzie R, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires T. Intraoperative Blood Pressure. Vol. 212, *Annals of Surgery.* 1990. p. 567–80.
62. Bijker JB, Van Klei WA, Kappen TH, Van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology.* 2007;107(2):213–20.
63. Boztuğ N, Bigat Z, Akyuz M, Demir S, Ertok E. Does using the bispectral index (BIS) during craniotomy affect the quality of recovery? *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18(1):1–4.
64. Shafer SL, Stanski DR. Defining Depth of Anesthesia. In: *Modern Anesthetics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; p. 409–23. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-74806-9_19
65. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):1–11.
66. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(6):1–13.
67. Kisilevsky A, Gelb AW, Bustillo M, Flexman AM. Anaemia and red blood cell transfusion in intracranial neurosurgery: a comprehensive review. *Br J Anaesth* [Internet]. 2018;120(5):988–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.108>
68. Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed

- diabetes [1] (multiple letters). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1402.
69. Rydén L, Standl E, Małgorzata B, Van Den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28(1):88–136.
 70. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119–31.
 71. Évora PRB, Garcia LV. EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE. *Med (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2008 Sep 30;41(3):301–11. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/275>
 72. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. *N Engl J Med.* 2015;372(1):55–65.
 73. Castro D, Sharma S. Hypokalemia. In *Treasure Island (FL)*; 2023.
 74. Andriolo A, Moreira SR, Silva LA, Carvalho AB de, Vieira JGH, Ghiringhello MT, et al. Cálcio ionizado no soro: estimativa do intervalo de referência e condições de coleta. *J Bras Patol e Med Lab.* 2004;40(2):85–9.
 75. Astapenko D, Navratil P, Pouska J, Cerny V. Clinical physiology aspects of chloremia in fluid therapy: a systematic review. *Perioper Med.* 2020;9(1):1–8.
 76. Freund Y, Delerme S, Goulet H, Bernard M, Riou B, Hausfater P. Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. *Biomarkers.* 2012;17(7):590–6.
 77. Gutiérrez Alejandro Á, Calvo Buey JA, Marcos Camina RM. Estudio para la disminución de errores en el registro de los balances hídricos de pacientes críticos ingresados en una unidad de cuidados intensivos. *Enfermería Intensiva* [Internet]. 2005 Sep;16(3):100–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130239905733952>
 78. Huang L, Zhou X, Yu H. Balanced crystalloids vs 0.9% saline for adult patients undergoing non-renal surgery: A meta-analysis [Internet]. Vol. 51, *International Journal of Surgery*. IJS Publishing Group Ltd; 2018. 1–9 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.003>
 79. Dey A, Adinarayanan S, Bidkar P, Bangera R, Balasubramaniyan V. Comparison of normal saline and balanced crystalloid (plasmalyte) in patients undergoing elective craniotomy for supratentorial brain tumors: A randomized controlled trial. *Neurol India.* 2018;66(5):1338–44.
 80. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1–12.
 81. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg.* 2008;107(1):264–9.

82. Kumar S, Patki A, Padhy N, Moningi S, Kulkarni D, Gopinath R. A comparison of the effect of 0.9% saline versus balanced salt solution (plasma-lyte a) on acid base equilibrium, serum osmolarity and serum electrolytes in supratentorial neurosurgical procedures requiring craniotomy. Vol. 04, Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care. 2017.
83. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999 May;90(5):1265–70.
84. Hopf HW, Morrissey C. Perioperative Fluid Management: Turning Art to Science. *Anesthesiology*. 2019;130(5):677–9.
85. Reddi BAJ. Why is saline so acidic (and does it really matter?). *Int J Med Sci*. 2013;10(6):747–50.
86. Yunos NRAM, Bellomo R, Hegarty FC, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;308(15):1566–72.
87. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256(1):18–24.
88. Zhou F, Peng ZY, Bishop J V., Cove ME, Singbartl K, Kellum JA. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42(4):1–19.
89. Renjen P, Chaudhari Di, Sagar G, Jasuja S. Neurology of renal disorders. *Neurol India*. 2018;66(1):163–7.
90. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest*. 1983;71(3):726–35.
91. Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest* [Internet]. 2019;156(3):594–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.004>
92. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* [Internet]. 2012;27(2):138–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.01.007>
93. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2011;29(6):670–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.004>
94. Story DA, Morimatsu H, Egi M, Bellomo R. The effect of albumin concentration on plasma sodium and chloride measurements in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2007;104(4):893–7.
95. Lima MF, Neville IS, Cavalheiro S, Bourguignon DC, Pelosi P, Malbouisson LMS. Balanced Crystalloids Versus Saline for Perioperative Intravenous Fluid

- Administration in Children Undergoing Neurosurgery: A Randomized Clinical Trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2019;31(1):30–5.
96. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. *Crit Care Med.* 2017;45(2):e146–53.
 97. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of Intravenous Fluid Treatment with a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;326(9):818–29.
 98. Chaussard M, Dépret F, Saint-Aubin O, Benyamina M, Coutrot M, Jully M, et al. Physiological response to fluid resuscitation with Ringer lactate versus Plasmalyte in critically ill burn patients. *J Appl Physiol.* 2020;128(3):709–14.
 99. Hasman H, Cinar O, Uzun A, Cevik E, Jay L, Comert B. A randomized clinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids on acid-base status in dehydrated patients in the emergency department. *Int J Med Sci.* 2012;9(1):59–64.
 100. Vincent J-L, Quintairos e Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care [Internet].* 2016;20(1):257. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1403-5>
 101. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg.* 2005;100(5):1518–24.
 102. Halperin ML, Kamel KS. Potassium Lancet 1998 352 135.pdf. 1998;352.

APÊNDICE 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

CONVIDADO _____ o _____ senhor(a)

_____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“Avaliação da administração de Plasma-Lyte 148 e solução salina a 0,9% no equilíbrio ácido-base em pacientes submetidos à neurocirurgia: ensaio clínico randomizado”**, que será desenvolvido pelos médicos anesthesiologistas abaixo identificados sob a orientação da Professora Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (FMB – UNESP).

Estamos estudando os efeitos da administração de líquidos necessários para a manutenção da pressão arterial, da frequência cardíaca e do bom funcionamento dos órgãos durante neurocirurgias. Podemos administrar dois tipos de líquidos: solução salina ou outro chamado Plasmalyte, e o senhor(a) poderá ser sorteado(a) para receber qualquer um desses dois líquidos (solução salina ou Plasmalyte). Ambos poderão ser administrados sem nenhuma contraindicação, mas ainda não sabemos qual dos dois é o melhor. Faz parte da rotina da sua cirurgia a coleta de sangue para avaliação do sódio, potássio, cálcio, lactato, bicarbonato, oxigenação do sangue e perda sanguínea. Estes exames já fazem parte da avaliação da estabilidade da cirurgia e da anestesia. Com a análise desses exames, poderemos descobrir qual dos dois líquidos administrados é o melhor.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como evolução de sua doença e exames já realizados, como ultrassom, tomografia, ressonância e exames de sangue, referentes a consultas feitas anteriormente pelo(a) senhor(a).

Seu benefício em participar será em contribuir para a escolha do líquido mais adequado para a manutenção da estabilidade durante a cirurgia, beneficiando futuros pacientes com doenças semelhantes à sua.

Fique ciente de que a sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, uma via será entregue ao senhor(a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de cinco anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609, que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 11:30 e das 14:00 às 17:00 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Após terem sido sanadas todas as minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente de que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ___ / ___ / _____

Pesquisador

Nome: Murilo Moreira Thom

Endereço: Departamento de Anestesiologia da FMB/Unesp

Telefone: (21) 9 8339-1710

Email: murilomt@gmail.com

Nome: Lucas Guimarães Ferreira Fonseca

Endereço: Departamento de Anestesiologia da FMB/Unesp

Telefone: (11) 9 8644-5044

Participante da Pesquisa

Email: lucasgffonseca@gmail.com

Nome Profa. Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n, UNESP -
Campus de Botucatu – Departamento de Anestesiologia

Telefone: (14) 3880-1414

Email: nmodolo@fmb.unesp.br

APÊNDICE 2

FICHA DE COLETA DE DADOS

Crítérios de inclusão: aqueles que foram submetidos a neurocirurgias, tais como ressecção de tumor intracraniano ou clipagem de aneurisma cerebral; aqueles com 18 anos de idade ou mais; e aqueles que foram classificados como estado físico I, II, III ou IV da Sociedade Americana de Anestesiologistas (*ASA*).

Crítérios de não inclusão: pacientes submetidos a qualquer outro procedimento neurocirúrgico que não fosse ressecção de tumor ou clipagem de aneurisma (por exemplo, trauma cranioencefálico, shunt ventriculoperitoneal, e outros), pacientes com arritmia cardíaca, lesão renal crônica, anormalidades previamente diagnosticadas do balanço ácido-base ou eletrolítico, gestantes, e usuários prévios de diuréticos.

Crítérios de exclusão: pacientes que desistiram após a randomização, foram perdidos no acompanhamento ou necessitaram de transfusão acima de 4 concentrados de hemácias em 1 hora ou de 10 concentrados de hemácias em 24 horas.

Data: ___ / ___ / _____

Número do protocolo (envelope sorteado): _____

Residente responsável pela anestesia: _____

Médicos anesthesiologistas responsáveis pela supervisão: _____

Indicação cirúrgica: _____

Idade: ___ anos Peso: ___ kg Altura: ___ cm

Gênero: ___

ASA: _____

Comorbidades: _____

Monitorização:

- Monitor multiparamétrico contendo um eletrocardioscópio (derivações DII e V5) e um oxímetro de pulso.
- A pressão arterial inicial será obtida de forma não invasiva e, após a indução anestésica, uma linha arterial invasiva será obtida após avaliação de perfusão da mão utilizando o teste de Allen com punção da artéria radial subsequente, permitindo o monitoramento da pressão arterial invasiva e da VPP.
- Acesso venoso central para infusão de drogas vasoativas, quando necessário.
- Monitorização da consciência com um monitor Vista Covidien BIS para garantir a adequação do plano anestésico.
- TOF para monitorização do bloqueio neuromuscular.
- Termômetro esofágico.

Indução:

- Indução guiada por BIS.
- Pré oxigenação com O₂ a 100%.
- Midazolam 2 mg IV; fentanil 5 mcg.kg⁻¹ IV; lidocaína 1 mg.kg⁻¹ IV; propofol 2% infusão alvo controlada (IAC) 4 mcg.ml⁻¹ IV e rocurônio 0,6 mg.kg⁻¹ IV.
- Ventilação sob máscara facial até que BIS < 60 e TOF=0, prosseguindo-se com intubação traqueal, seguida de insuflação do balonete até a pressão de selo traqueal.
- Após a indução da anestesia, será realizado um bloqueio de escalpe com Ropivacaína 0,5%. Recomendamos não exceder a dose tóxica (3 mg.kg⁻¹ do peso do paciente).

Manutenção:

- Propofol 2% em IAC 2,8 a 3,4 mcg.ml⁻¹ IV; remifentanil 0,05 a 0,5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ IV e dexmedetomidina 0,3 a 0,7 mcg.kg⁻¹.hora⁻¹. Nova dose de rocurônio (25% da dose inicial) se TOF maior ou igual a 2.

Ventilação mecânica:

- Volume corrente de 8 ml.kg⁻¹ de peso predito.
- FR visando PaCO₂ em gasometria arterial entre 30 e 35 mmHg.
- PEEP a depender da complacência pulmonar, sendo considerada ideal uma *driving pressure* <13 cmH₂O.
- Fluxo de gás fresco de 1,4 l.min⁻¹ e fração de oxigênio inspirado de 0,4 com uma mistura de oxigênio e ar que poderá ser aumentada visando saturação de oxigênio >94%. Entretanto, recomendamos evitar hiperóxia com uma PaO₂ >100 mmHg.

Analgesia e antiemese:

- Dexametasona 4 mg IV após indução anestésica.
- Ondansetrona 8 mg IV e metoclopramida 10 mg IV 60 minutos antes do final da cirurgia.
- Dipirona 2 g IV, cetoprofeno 100 mg IV e tramadol 100 mg IV 40 minutos antes do final da cirurgia.
- A manutenção da anestesia deverá ser realizada com ajustes nas concentrações-alvo de propofol, remifentanil e dexmedetomidina, objetivando manter um *BIS* entre 40 e 60, associado a alterações hemodinâmicas na pressão arterial e frequência cardíaca de até 20% dos valores imediatamente anteriores a indução anestésica.

Outros

- O controle glicêmico deverá ser realizado objetivando glicemia entre 100 e 180 mg.dl⁻¹, com correção da glicose quando necessário.
- Aquecer o paciente desde o início da anestesia até o final do procedimento cirúrgico com uma manta térmica específica para membros inferiores. O aquecimento deverá ser ajustado para manter uma temperatura esofágica entre 36 e 36,8 °C.

Relate nesse espaço outras situações específicas, como por exemplo: alergia a determinada medicação, impossibilidade de realização de alguma conduta listada acima, intercorrências, dentre outros.

Reposição volêmica:

- **Bomba de infusão 1:** manter o cristalóide randomizado a $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de peso ideal durante todo o procedimento, até o final do curativo. Utilizar apenas o cristalóide randomizado.
- Cálculo do peso ideal: altura (em cm) subtraída de 100 para homens e 105 para mulheres.
- Nas situações em que a PAM for $<80\%$ do valor inicial, o primeiro passo será reavaliar o plano anestésico observando o índice bispectral (*BIS*), fazendo ajustes nos medicamentos infundidos continuamente. Se a PAM melhorar, uma infusão contínua de $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deverá ser mantida. Entretanto, se ela persistir abaixo do limite aceitável, a VPP deverá ser avaliada. VPP $>12\%$ na presença de sangramento agudo com sinais clínicos de depleção intravascular e sem arritmias cardíacas, tais como taquicardia, hipotensão, enchimento capilar lentificado, mucosas secas e diminuição do débito urinário, serão considerados sugestivos de fluido responsividade, indicando um bolus de 200 ml do cristalóide escolhido na **bomba de infusão 2** ajustado para $1200 \text{ ml.hora}^{-1}$ e mantido por 10 minutos.
- A transfusão de concentrados de hemácias estará indicada quando o nível de hemoglobina for $< 9 \text{ mg.dl}^{-1}$ ou quando clinicamente indicada.
- Se a VPP for $<12\%$, vasopressores de curto prazo, como efedrina (5-10 mg) ou metaraminol (0,5-1 mg), devem ser administrados de acordo com o cenário clínico. Se a PAM melhorar para $>80\%$ do valor inicial, uma infusão contínua de $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deverá ser mantida. Caso contrário, todas as etapas deverão ser reavaliadas, começando pelo plano anestésico.
- Nos casos em que a PAM persistir abaixo do limite desejável apesar da reavaliação

do plano anestésico, da administração de bolus do cristalóide randomizado, sangue e vasopressores de curto prazo, a administração de norepinefrina em bomba de infusão deverá ser iniciada com constante reavaliação do plano anestésico e administração de bolus adicionais do cristalóide randomizado guiado pelos mesmos parâmetros discutidos anteriormente.

Coleta de exames laboratoriais:

Exames pré-cirúrgicos: coletados imediatamente após a indução anestésica – momento M0 (controle)

pH: ___ PaCO₂ (mmHg): ___ PaO₂ (mmHg): ___ HCO₃⁻ (mmol/L): ___ *Base Excess*: ___

Na⁺ (mmol/L): ___ K⁺ (mmol/L): ___ Ca²⁺⁺ (mmol/L): ___ Cl⁻¹ (mmol/L): ___

Lactato (mmol/L):

Glicemia (mg/dL):

Hb (mg/dL): ___ Ht: ___ %

Exames ao final da cirurgia: momento M1

pH: ___ PaCO₂ (mmHg): ___ PaO₂ (mmHg): ___ HCO₃⁻ (mmol/L): ___ *Base Excess*: ___

Na⁺ (mmol/L): ___ K⁺ (mmol/L): ___ Ca²⁺⁺ (mmol/L): ___ Cl⁻¹ (mmol/L): ___

Lactato (mmol/L):

Glicemia (mg/dL):

Hb (mg/dL): ___ Ht: ___ %

Extubação em sala (sim ou não): ___

Exames e eventos no pós-operatório: momento M2 (7 primeiros dias)

Tempo de internação hospitalar (dias): ____

Tempo de internação em UTI (dias): _____

Novo déficit neurológico (sim ou não): ____

Óbito (sim ou não): ____

Dados do intraoperatório:

Duração da cirurgia (min): ____

Duração da anestesia (min): ____

Volume de cristalóide administrado (ml): ____

Diurese (ml): ____

Balanço hídrico (ml): ____

Intervenções no intraoperatório:

Transfusão de hemácias (sim ou não): ____

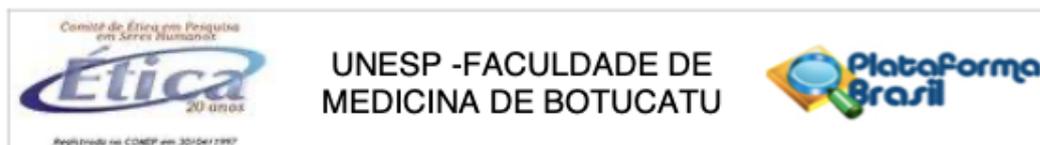
Dose de efedrina (mg):

Dose de metaraminol (mg):

Uso de norepinefrina (sim ou não): _____

ANEXO A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da administração de Plasma-Lyte e de cloreto de sódio a 0,9% no equilíbrio hidroeletrólítico, ácido- base e função renal em pacientes submetidos à neurocirurgia: ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Norma Sueli Pinheiro Módolo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 96280018.9.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.879.197

Apresentação do Projeto:

A reposição volêmica em neurocirurgia é essencial para manter perfusão do Sistema Nervoso Central e equilíbrio hidro-eletrólítico. Em geral, ela é feita com Soro Fisiológico 0,9%, porém há possibilidade de maior esgrurança no uso de Plasma-Lyte. Os pesquisadores propõem um ensaio clínico randomizado incluindo 60 pacientes que passarão por neurocirurgia: 30 no braço do SF0,9% e 30% no braço de Plasma-Lyte. Serão avaliados diversos parâmetros fisiológicos, tais como Saturação de O₂ e Pressão Arterial Média, no intra-operatório e pós-operatório imediato. Também será avaliado o impacto sobre o equilíbrio hidro-eletrólítico, ácido-básico e sobre a função renal dos sujeitos da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar eficácia e segurança da reposição volêmica com Plasma-lyte e com Soro Fisiológico a 0,9% quanto a equilíbrio hidroeletrólítico, equilíbrio ácido-básico, função renal e parâmetros fisiológicos de pacientes submetidos a neurocirurgia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são pequenos, pois se utilizarão soluções já em amplo uso em reposição volêmica e as avaliações laboratoriais realizadas são aquelas já previstas para pacientes em neurocirurgia. Os benefícios potenciais são diretos (àqueles que estiverem no braço de melhor performance) e indiretos (pela possibilidade de mudar rotina de reposição volêmica em pós-operatório).

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

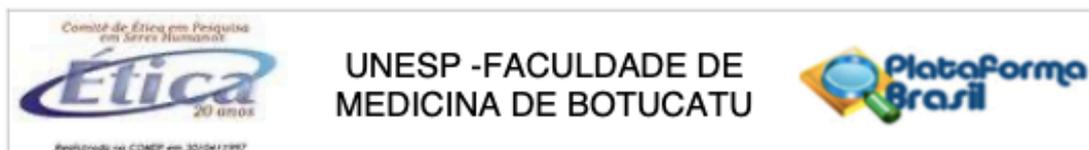
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.879.197

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante e factível nas condições propostas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam-se as autorizações pertinentes e anuência institucional. O TCLE está redigido de forma clara e compreensível.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 03 de setembro de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem (com) necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1143993.pdf	23/07/2018 16:53:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/07/2018 16:52:21	Norma Sueli Pinheiro Módulo	Aceito
Outros	AutorizacaoNeurocirurgia.pdf	23/07/2018 16:52:08	Norma Sueli Pinheiro Módulo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	23/07/2018 16:04:44	Norma Sueli Pinheiro Módulo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	23/07/2018 16:04:28	Norma Sueli Pinheiro Módulo	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

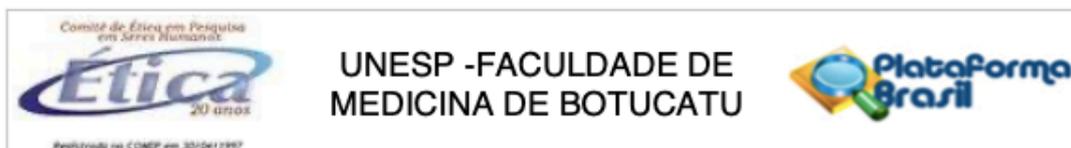
Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.879.197

Folha de Rosto	folha_rosto_1.pdf	23/07/2018 15:42:15	Norma Sueli Pinheiro Módolo	Aceito
----------------	-------------------	------------------------	--------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 06 de Setembro de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU **CEP:** 18.618-970
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

ANEXO B

LISTA DE INFORMAÇÕES CONSORT 2010 PARA INCLUIR NO RELATÓRIO DE UM ESTUDO RANDOMIZADO



Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado

Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
Título e Resumo	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	1
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	10 - 11
Introdução Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	21 - 27
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	27 e 35
Métodos Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	28 e 29
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	-
Participantes	4a	Crítérios de elegibilidade para participantes	28
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	28
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	28 - 37
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	35
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	-
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	35 - 36
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	29
Randomização: Seqüência geração	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	29
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	29
Alocação mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipients numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem atribuídas	29

Implementação	10	Quem gerou a seqüência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	29
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	29
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	34
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	36
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	-
Resultados			
Fluxo de participantes (é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	38
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	38
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	28
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	29
Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	39
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	38 - 43
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	39 - 43
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	39 - 43
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	-
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	-
Discussão			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	51
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	44
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	44 - 50
<hr/>			
Outras informações			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	28
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	56
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	59

* Recomendamos fortemente a leitura desta norma em conjunto com o CONSORT 2010. Explicação e Elaboração de esclarecimentos importantes de todos os itens. Se relevante, também recomendamos a leitura das extensões do CONSORT para estudos cluster randomizados, estudos de não-inferioridade e de equivalência, tratamentos não-farmacológicos, intervenções de ervas e estudos pragmáticos. Extensões adicionais estão por vir: para aquelas e até dados de referências relevantes a esta lista de informações, ver www.consort-statement.org.

ANEXO C**ESCALA JADAD PARA ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO
RANDOMIZADO DUPLO-CEGO**

Perguntas	Resposta	Página	Pontuação
Há descrição de randomização?	Sim	29	1
Há descrição de estudo duplo-cego?	Sim	29	1
Há descrição de seguimento ou perdas?	Sim	38	1
Randomização foi apropriada?	Sim	36-37	1
Mascaramento foi apropriado?	Sim	29	1

ANEXO D



Sociedade Brasileira de Anestesiologia



Rota para Excelência

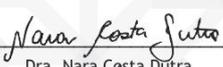
CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho AVALIAÇÃO DO USO DO PLASMA-LYTE (PL 148) E DO SORO FISIOLÓGICO (NACL 0,9%) NO EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO, ÁCIDO-BÁSICO E FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À NEUROCIRURGIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO. de autoria de Vitória Mariah Giriboni*; 23154 - Murilo Moreira Thom; 23153 - Lucas Guimarães Ferreira Fonseca; 24230 - Daniel Carlos Amorim Gadelha; 9194 - Paulo do Nascimento Júnior; 5674 - Norma Sueli Pinheiro Modolo foi apresentado na modalidade (Ensaio Clínico Randomizado - Apresentação Oral) no 66º CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA realizado no Centro de Convenções Goiânia no período de 13 a 16 de novembro de 2019.

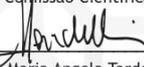
Goiânia, 16 de Novembro de 2019.



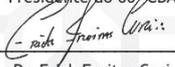
Dr. Heber de Moraes Penna
Presidente da Comissão Científica do 66º CBA



Dra. Nara Costa Dutra
Presidente do 66º CBA



Dra. Maria Angela Tardelli
Diretora Depto. Científico SBA



Dr. Erick Freitas Curi
Diretor Presidente SBA



SAEGO
Sociedade de Anestesiologia do Estado de Goiás



CBA
Congresso Brasileiro de Anestesiologia

