

Medicina perioperatória em oncologia: papel do anesthesiologista no controle da morbidade cirúrgica

Perioperative medicine in oncology: the role of anesthesiologists in the control of surgical morbidity

José Jorge Soares Netto

Resumo

O anesthesiologista contribui decisivamente no período perioperatório da cirurgia oncológica, exercendo atividades médicas na tentativa de minimizar o risco de seqüelas resultantes das respostas metabólicas, hormonais, imunológicas e hematológicas das grandes ressecções cirúrgicas; sempre com o objetivo de implementar estratégias terapêuticas durante o procedimento anestésico para redução das complicações e rápida recuperação pós-operatória, diminuindo os custos hospitalares. O presente estudo descreve os fatores que possam estar relacionados a disfunções orgânicas - cardiovascular, respiratória e nutricional - no pré-operatório; a influência das condutas no per-operatório frente a hipotermia das cirurgias prolongadas, hemorragia, transfusão e imunossupressão; e os cuidados pós-operatórios de relevância, prevenindo e revertendo a hipoxemia, as disfunções cardiovasculares, pulmonares, os estados neurológicos confusionais, o íleo neurogênico e o controle da dor com toda sua expressão na indução de fenômenos deletérios à homeostasia. Ao concluir esta revisão, fica evidente que o anesthesiologista desempenha um papel de fundamental importância no controle da morbidade cirúrgica oncológica. As considerações aqui mencionadas visam a atualizar e melhorar os conceitos da medicina perioperatória, sendo passíveis de revisão conforme a evolução da tecnologia e da prática da anesthesiologia.

Palavras-chave: Medicina perioperatória; Morbidade em cirurgia oncológica; Papel do anesthesiologista.

Abstract

Anesthesiologists play a decisive role in the perioperative period of cancer surgery, attempting to minimize the risk of impacts from metabolic, hormonal, immunological and hematological responses to major surgical trauma. The objective of these activities is always to implement therapeutic strategies during anesthetic procedures that reduce complications and speed up postoperative recovery, reducing hospital costs. This study describes the factors that can be related to cardiovascular, respiratory and nutritional organic dysfunctions during the preoperative stage; the influence of perioperative conduct on hypothermia during prolonged surgeries, hemorrhages, transfusions and immunosuppression; and relevant postoperative care, that prevents and reverses hypoxemia, cardiovascular dysfunctions, pulmonary complications, confused neurological states, neurogenic ileus and the treatment of pain, of all types, in the induction of disturbances that harm homeostasis. The conclusion of this review shows that the anesthesiologist is of fundamental importance in controlling morbidity in cancer surgery. The considerations mentioned here aim to update and improve the knowledge of perioperative medicine, and can be reviewed in accordance with the evolution of the technology and the practice of anesthesiology.

Key words: Perioperative medicine; Cancer surgical morbidity; Anesthesiologist role.

INTRODUÇÃO

As grandes ressecções em cirurgia oncológica determinam respostas locais e sistêmicas de grande amplitude que visam a manutenção da homeostasia.¹ Todas com o intuito de limitar a lesão tecidual, ativar respostas biológicas como a atividade antimicrobiana, mieloestimulação e mobilização de substratos necessários ao processo de reparação e restauração do equilíbrio das funções orgânicas. No entanto quando há produção excessiva de mediadores inflamatórios, como as moléculas polipeptídicas das citocinas, são desencadeados efeitos deletérios como hipotensão, hipoxemia e falência de múltiplos órgãos.

Várias técnicas anestésicas têm sido estudadas para verificar sua influência na resposta aos grandes estresses no período perioperatório: infecção, fenômenos tromboembólicos, complicações cárdio-pulmonares, disfunções neurológicas, distúrbios gastrointestinais, dor e fadiga. Atualmente, diversos trabalhos na literatura buscam estabelecer uma correlação entre as citocinas pró-inflamatórias e a conduta anestésica nos procedimentos de grande porte.^{2,3}

Em oncologia cirúrgica alguns procedimentos, inerentes à técnica e tática tanto anestésica quanto cirúrgica, são responsáveis pela morbidade pós-operatória. Na clínica oncológica identificamos pacientes em quimioterapia neoadjuvante com acentuado comprometimento do estado nutricional, imunológico e grande prevalência da fadiga⁴. Este estudo tem como objetivo descrever conceitos fisiopatológicos do trauma anestésico-cirúrgico no paciente com neoplasia maligna que possam ser empregados pelo

anestesiologista desde o ambulatório de anestesiologia até os cuidados intensivos no pós-operatório.

FISIOPATOLOGIA PERIOPERATÓRIA

Disfunção orgânica pré-operatória

As diretrizes de uma avaliação pré-operatória devem ser estabelecidas no ambulatório de anestesiologia, particularmente nas proposições de grandes ressecções com linfadenectomias. A correção da anemia, normalização da pressão arterial, otimização da função respiratória e controle da glicemia têm como objetivo a redução da morbidade no pós-operatório.

A transfusão de concentrado de hemácias, além do risco de transmissão de infecções virais, está implicada em complicações microcirculatórias e imunossupressivas, sendo esta última associada ao maior risco de infecção hospitalar.⁵

Os pacientes diabéticos geralmente se apresentam no pré-operatório com alterações cardíacas, vasculares e renais. A manutenção rígida dos valores da glicemia diminui complicações como gastroparesias, trombofilia, sepse e outras disfunções orgânicas que prolongarão o tempo de internação, a morbidade e a mortalidade cirúrgica.⁶

Um estudo prospectivo observacional em 1072 pacientes, para avaliação dos determinantes clínicos das complicações cardíacas pós-operatórias e de mortalidade geral em até 30 dias após cirurgia não cardíaca concluiu que o algoritmo do "American College of Physicians" (1997) foi a melhor forma de avaliação pré-operatória dentre os diversos índices disponíveis, e a classificação do estado físico da "American Society of Anesthesiology" a

que detectou os pacientes com maior chance de morrer em 30 dias.⁷

Estresse e resposta metabólica ao trauma

Classicamente a resposta normal ao trauma grave inclui pelo menos duas fases bem características. Na fase inicial há um predomínio da circulação inadequada, metabolismo anaeróbico, acidose e hiperlactacidemia. Na fase seguinte as alterações metabólicas decorrem do aumento da secreção e atividade de interleucinas, catecolaminas, corticoesteróides e hormônio do crescimento, com hiperinsulinemia. Ao mesmo tempo, o fígado produz uma série de produtos denominados reagentes da fase aguda: proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, ceruloplasmina, transferrina e a antitripsina, fundamentais para a coagulação, inibição de proteases e outros fenômenos defensivos e inflamatórios.⁸

As citocinas primárias, interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (FNT), liberadas no início da fase aguda pelo estímulo dos macrófagos e monócitos, provocam a liberação de mais citocinas, com destaque para a interleucina 6 (IL-6) que induz à síntese de proteínas e a respostas de defesa orgânica. Níveis circulantes elevados das citocinas parecem estar implicados em complicações no perioperatório incluindo leucocitose, taquicardia, taquipnéia, má distribuição hídrica e diminuição do ferro e zinco plasmáticos.⁹

Após cirurgias com grande trauma, como as duodenopancreatectomias, há um grande aumento da IL-6 no sangue da veia porta em relação ao sangue periférico, o mesmo não acontecendo com os títulos plasmáticos do FNT, o que demonstra que a IL-6 é a maior mediadora endógena da resposta pós-operatória¹⁰. Outros estudos demonstram que a natureza da resposta inflamatória depende do local da lesão. As cirurgias abdominais que envolvem manipulação de alças intestinais potencializam o estímulo para liberação de IL-6. Os valores plasmáticos de IL-6 aumentam 2 a 4 horas após o início da cirurgia com pico em 6 a 12 horas, e os autores concluem que a IL-6 não é apenas um marcador com boa sensibilidade para lesão tecidual, mas também aquele que se altera precocemente. A determinação dos níveis séricos dos marcadores biológicos (PCR, procalcitonina, antígeno linfocítico humano, citocinas pró e antiinflamatórias) pode ajudar a caracterizar a resposta inflamatória sistêmica e distinguir aquela não-infecciosa da sepse.

Várias técnicas anestésicas têm sido estudadas com a finalidade de reduzir ou mesmo bloquear a propagação dos impulsos aferentes, a resposta do neuro-eixo e a

interferência no equilíbrio das citocinas pró e antiinflamatórias. Mas o desafio permanece tanto em nível clínico quanto experimental.¹¹

Hipotermia

Durante as primeiras horas de anestesia e cirurgia a temperatura central diminui, quase linearmente, de 0,5 até 1,5°C. É freqüente a ocorrência de hipotermia no perioperatório, especialmente em pacientes idosos. Embora a hipotermia produza alguns efeitos neuroprotetores,¹² ela provoca hiperatividade simpática com aumento do consumo de oxigênio, vasoconstrição, redução da função plaquetária e diminuição da cascata da coagulação, com aumento das perdas sanguíneas e conseqüente necessidade de transfusão alogênica. A hipotermia central de 1,5°C triplica a incidência de taquicardia ventricular e de outras arritmias importantes.¹³

O aquecimento de líquidos utilizados na hidratação durante a cirurgia e a insuflação de ar aquecido diretamente na superfície do paciente diminuem a queda da temperatura central. Para que haja a transferência de quantidades consideráveis de calor através da superfície da pele, há necessidade de, pelo menos, meia hora de aquecimento prévio.¹⁴

Hemorragia e Transfusão

O sangue desempenha papel importante em nosso organismo, tendo como principais funções: transporte de oxigênio, energia, neuromediadores, manutenção do volume vascular, imunidade e coagulação. Entretanto a transfusão perioperatória de células sanguíneas acarreta riscos. Um estudo, baseado em doadores sadios, analisou a incidência de transmissão de doenças, incluindo a possibilidade de doação durante a janela imunológica, onde os testes ainda são negativos, com o resultado por unidade de hemácias transfundidas: HIV 1/493; Hepatite B 1/63.000; Hepatite C 1/103.000.¹⁵ Outro problema da transfusão alogênica é o fenômeno da imunomodulação que pode resultar no aumento da infecção pós-operatória, bem como a recorrência de lesões tumorais.¹⁶

O sangue estocado por mais de 15 dias tem os níveis de 2,3 difosfoglicerato reduzido, o que dificulta a liberação do oxigênio e causa a deformidade da membrana da hemácia, com impacto na microcirculação. Por outro lado, não podemos evitar a transfusão de sangue e derivados nas cirurgias oncológicas de grande porte, envolvendo perdas sanguíneas e linfáticas elevadas com concentrações de hemoglobina abaixo de 9 g/dl-1, especialmente em pacientes com doença arterial

coronariana ou condições mórbidas relevantes. Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, mostrou que uma estratégia de transfusão mais restritiva considerou a hemoglobina de 7g/dl-1 como o limiar para a prescrição de concentrado de hemácias em pacientes sem doenças isquêmicas agudas.¹⁷

Imunossupressão

As cirurgias torácicas e abdomino-pélvicas em oncologia, por sua magnitude sobre a homeostase, causam resposta orgânica como: retardo da produção de anticorpos células T dependentes, produção de interleucina², produção e expressão do antígeno linfocítico humano DR e produção de interferon gama. Também são ativados os neutrófilos e macrófagos gerando aumento de radicais livres, FNT e quimiotaxia. As alterações do sistema imune no perioperatório aumentam a susceptibilidade a complicações infecciosas.¹⁸

Dor

Quando é realizado um trabalho de controle da dor antes da incisão cirúrgica, através da administração de drogas que diminuem a sensibilização central e periférica ao estímulo nociceptivo repetitivo, observamos que a duração e a intensidade da dor pós-operatória é muito menor. Considerando que as citocinas pró-inflamatórias (FNT alfa; IL-1; IL-2; IL-6; IL-8; IL-15; interferon gama, e outros) estimulam terminações nervosas periféricas, com condução do impulso para o corno dorsal da medula espinhal e encéfalo, várias condutas anestésicas com o uso de opióides tanto via sistêmica como peridural comprovam que a analgesia preventiva atenua a produção das citocinas pró-inflamatórias e reduz a dor pós-operatória.¹⁹

Recentes pesquisas sobre o complexo mecanismo do processo algico direcionam para alvos a nível molecular, como os receptores opióides delta, canabinóides, vanilóide, purinérgico P2x3, canais de sódio, canais de cálcio, etc.²⁰

O paciente que não tem dor no perioperatório, ou tem uma dor mínima no pós-operatório imediato apresentará menos complicações pulmonares, cardíacas, metabólicas, e, por fim, terá uma alta hospitalar precoce.²¹

Hipoxemia

Diz-se hipoxemia ao teor reduzido de oxigênio no sangue arterial, capilar ou venoso ou ainda da redução da saturação da hemoglobina. A hipoxemia pós-operatória episódica e distúrbios do sono não são

acontecimentos raros no período pós-operatório de cirurgias de longa duração, e resulta do shunt pulmonar devido à disfunção diafragmática e da dor quando presente. O segundo e terceiro dias após cirurgias de longa duração com hipoxemia transitória associam-se a complicações cardíaca, cerebral e ao processo de reparação tecidual.²²

Íleo

Íleo é uma resposta neurogênica ao estresse cirúrgico. A porção descendente do cólon é o último segmento a recuperar a motilidade no pós-operatório. O aumento da atividade simpática e o estímulo nociceptivo inibem a função e o movimento peristáltico resultando em distensão abdominal e distúrbio do equilíbrio hidroeletrólítico. O aumento da pressão intra-colônica, com redução do fluxo sanguíneo e perfusão local, além de comprometer a integridade das anastomoses, favorecerem a translocação bacteriana e a possível evolução para uma disfunção orgânica.²³

Profilaxia antimicrobiana

A utilização de antimicrobianos no período perioperatório tem a finalidade de obter altas concentrações séricas e tissulares do antibiótico durante o ato cirúrgico. A profilaxia antimicrobiana é importante tanto em cirurgias limpas quanto no controle de microorganismos endógenos nas cirurgias potencialmente contaminadas, contaminadas ou mesmo na contaminação inadvertida do campo operatório. Cada instituição tem seu perfil epidemiológico e as comissões de infecção recomendam os agentes de acordo com o procedimento cirúrgico e a provável flora bacteriana. Deve ser lembrada a necessidade de administrar a primeira dose do antibiótico antes da indução anestésica, repeti-la no per-operatório, de acordo com o tempo de cirurgia e proceder à reposição volêmica das perdas sanguíneas e linfáticas.

MORBIDADE PÓS-OPERATÓRIA

Complicações cardiovasculares

As complicações cardíacas incidem em torno de 2 a 4 % das cirurgias de grande porte, com maior ocorrência, ao redor de 18%, em pacientes com fatores de risco cardíacos elevados.²⁴ Dentre as causas de baixo débito cardíaco no pós-operatório imediato estão o infarto per e pós-operatório e suas complicações: arritmias cardíacas e disfunções ventriculares. Quando a infusão de volume apenas não é suficiente para restaurar o débito cardíaco, as drogas inotrópicas

adrenérgicas ou não-adrenérgicas, com efeito vasodilatador, são utilizadas. Este uso pode ser isolado ou associado a outros vasodilatadores, com o critério de escolha dependente do perfil hemodinâmico do paciente. O estado volêmico ideal é aquele em que o volume circulante efetivo e/ou o volume estressado do leito vascular estejam restaurados e mantenham variáveis hemodinâmicas adequadas à manutenção da oferta de oxigênio e da perfusão tecidual regional e sistêmica, com normalização do metabolismo oxidativo.²⁵

As arritmias no pós-operatório de cirurgias extensas são muito mais frequentes que as diagnosticadas. As mais comuns são: as extra-sístolis ventriculares, as taquicardias supraventriculares e a fibrilação atrial aguda, e podem estar relacionadas ao excesso de catecolaminas, hipotermia, hipoxemia e acidose, combinados ou não com algum substrato prévio como a disfunção ventricular.

A importância da função ventricular diastólica vem sendo muito enfatizada e sua avaliação é fundamental naqueles pacientes hipertensos, com hipertrofia ventricular, coronariopatas, idosos e obesos. Nestes casos não há um benefício comprovado de uma técnica anestésica sobre a outra. O propofol e os opióides são as drogas que menos interferem com a função diastólica.²⁶

A anestesia combinada, geral mais epidural, causa dilatação arterial e venosa por bloqueio simpático, com redução da pré-carga e do débito cardíaco, com maior repercussão em pacientes hipovolêmicos no pré-operatório. A reposição com volume deve ser criteriosa pelo risco de falência cardíaca pós-operatória.

Complicações pulmonares

As complicações pulmonares são as causas mais frequentes da morbimortalidade pós-operatória, especialmente nos pneumopatas, com uma incidência entre 1 e 4 % após cirurgias não-torácicas e 20 e 30% após as torácicas.²⁷ Todos os pacientes submetidos a um ato anestésico-cirúrgico estão sujeitos a intercorrências respiratórias secundárias às alterações fisiológicas impostas pelo procedimento. A atelectasia pós-operatória é a que ocorre com maior frequência podendo ser extensa ou muitas vezes imperceptível à radiografia do tórax e até mesmo à ausculta pulmonar. Há redução da capacidade residual funcional, redução do volume corrente, da capacidade vital e da pressão arterial de oxigênio. Os impactos em ordem decrescente, são provenientes de cirurgias de abdome superior, torácicas e abdome inferior com pico entre 24 e 48 horas após a cirurgia.²⁸

A pneumonia em pacientes idosos aumenta a mortalidade pós-operatória principalmente se já exista

previamente ou quando a necessidade de suporte ventilatório com intubação traqueal é prolongada. O diagnóstico por vezes é difícil, pois pode existir febre nos primeiros dias após a cirurgia, mesmo sem complicações; as imagens radiológicas podem confundir-se com atelectasia, derrames ou congestão, e as culturas da secreção brônquica dos pacientes intubados geralmente indicam colonização ou contaminação.

A presença de broncoespasmo no pós-operatório pode ser preocupante, principalmente sem história prévia, pois pode ser a manifestação inicial de congestão pulmonar, infecção ou embolia pulmonar.

Após cirurgias traumáticas envolvendo o diafragma, tórax, abdome e pelve, o paciente pode necessitar de assistência ventilatória com manutenção do tubo traqueal e ventilação mecânica devido a alterações do estado de consciência, necessidade de proteção das vias aéreas ou ainda a exigência de uma analgesia mais profunda. Este paciente deverá ser mantido com níveis de pressão positiva expiratória para manter a fração inspirada de oxigênio menor que 40%, volume corrente de 6 a 8 ml/Kg-1 e frequência respiratória ao redor de 20 por minuto, com controle oxihemodinâmico e ventilatório intensivo.

Um estudo comparativo do suporte ventilatório mecânico, na modalidade controlada a volume ou a pressão, no tratamento da hipoxemia pós-operatória, mostrou que ambas são igualmente eficientes mesmo em pneumopatas prévios que apresentem distúrbios cardiovasculares.

Complicações tromboembólicas

As cirurgias oncológicas abdomino-pélvicas têm um alto risco para a trombose venosa, com mortalidade de 29% em pacientes não tratados.²⁹ A prevenção, diagnóstico e tratamento permanecem sendo um grande desafio. O tempo de utilização da heparina de baixo peso molecular (HBPM) na profilaxia não está claramente definido. Um estudo duplo-cego, multicêntrico, comparou o uso de enoxaparina 40 mg por dia, iniciada 10 a 14 horas no pré-operatório, em pacientes submetidos a cirurgias abdominais e pélvicas por neoplasia maligna, e concluíram que há significativa redução de trombose, demonstrada pela venografia, no grupo com duração de tratamento por 4 semanas em relação aos que a utilizaram por 6 a 10 dias.³⁰

No perioperatório, a trombose venosa profunda, a embolia pulmonar e a embolia pulmonar fatal são de difícil diagnóstico e muitas vezes evoluem de modo silencioso. As manifestações de taquidispnéia, com sibilos à ausculta pulmonar, períodos de hiperventilação

e taquiarritmias são sutis e podem não ser interpretadas como fenômenos tromboembólicos.

Nos procedimentos anestésicos, com acesso ao espaço peridural ou subaracnóideo, admite-se que todos os pacientes com trombopprofilaxia empregando HBPM têm a coagulação alterada e nestes a punção deve ser realizada pelo menos 10 a 12 horas após a administração da HBPM. Para a retirada do cateter, na técnica peridural contínua, aguarda-se 10 a 12 horas após a última dose da HBPM.

Disfunção neurológica pós-operatória

A disfunção cognitiva no pós-operatório (DCPO) é uma complicação comum e importante no paciente idoso. A maioria é representada por perda da concentração e alteração da memória que pode persistir por longo período. Em um estudo multicêntrico em que foram alocados 1218 pacientes maiores de 65 anos submetidos a cirurgias abdominal e torácica de grande porte, a incidência de DCPO foi de 26% na primeira semana de pós-operatório e 10% até três meses após a cirurgia.³¹ Os fatores de risco identificados foram: idade, tempo anestésico, reoperação, complicação respiratória e infecção no pós-operatório.

O delírio pós-anestésico parece ser maior em pacientes com idade avançada, parkinsonianos, em uso de drogas anti-colinérgicas, com desnutrição ou deficiência calórico-proteica e vitamínica (tiamina). As medidas anestésicas incluem a prevenção e tratamento da hipóxia, da hipertensão arterial perioperatória com monitorização adequada e invasiva em pacientes selecionados, suporte ventilatório pós-operatório, equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, otimização hemodinâmica, rastreamento de infecção e aplicação de testes cognitivos à beira do leito.³²

Fadiga pós-operatória

A fadiga é um sintoma prevalente em cirurgia oncológica. Fatores fisiológicos que contribuem para o desenvolvimento da fadiga estão inter-relacionados e incluem a anemia, a radioterapia, a quimioterapia, a desnutrição e a liberação de interleucinas. Altas concentrações do FNT alfa, IL-1 e IL-6 são descritas em vários tipos de neoplasia maligna e podem levar a febre, perda de peso, anemia e fadiga. No pós-operatório imediato a fadiga pode ter como etiologia as alterações do ciclo sono-vigília e a acentuada resposta inflamatória à cirurgia. A fadiga tardia fala a favor da perda da função e massa muscular, imobilidade ao leito e o não condicionamento cárdio-respiratório.³³

As intervenções não farmacológicas (educação,

exercício, repouso, sono e redução do estresse) e farmacológicas devem ser implementadas e não subestimadas no perioperatório da cirurgia oncológica.

CONCLUSÃO

Ao concluir o presente artigo, fica claro que o anestesiológista desempenha um papel de fundamental importância em medicina perioperatória. O conhecimento da fisiopatologia dos processos mórbidos no pós-operatório, particularmente nas grandes ressecções em cirurgia oncológica, com grande repercussão na homeostasia, é imperioso para adoção de medidas preventivas e terapêuticas. No entanto, muitas perguntas não foram ainda respondidas e estudos devem ser realizados, buscando esclarecer os desafios da resposta orgânica ao estresse anestésico-cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg.* 1997;84:920-35.
2. Naito Y, Tamai S, Shingu K. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology.* 1992;77:426-31.
3. Norman JG, Fink GW. The effects of peridural anesthesia on the neuroendocrine response to major surgical stress: a randomized prospective trial. *Am Surg.* 1997;63:75-8.
4. Kaasa S, Loge JH, Knobel H, Jordoy MS, Brenne E. Fatigue: measures and relation to pain. *Acta Anesthesiol Scand.* 1999;43:939-47.
5. Taylor RW. Preliminary impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critical ill patient. *Crit Care Med.* 2002;30:2249-54.
6. Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:359-67.
7. Machado FS. Determinantes clínicos das complicações cardíacas pós-operatórias e de mortalidade geral em até 30 dias após cirurgia não cardíaca. [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.
8. Sganga G, Siegel JH, Brown G. Reprioritization of hepatic plasma protein release in trauma and sepsis. *Arch Surg.* 1985;120:187-99.
9. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin.* 1999;15:17-33.
10. Wortel CH, Van Deventer SJ, Aarden LA. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery.* 1993;114:564-70.
11. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215-52.

12. Marion DW, Penrold LE, Kelsey SF. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336:540-6.
13. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. *JAMA.* 1997;277:1127-34.
14. Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B. Optimal duration and temperature of prewarming. *Anesthesiology.* 1995;82:674-81.
15. Schreiber GB, Bush MP, Koerelitz JT. The risk of transfusion transmitted viral infections. *N Engl J Med.* 1996;334:1685-90.
16. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transfusion.* 1996;36:175-86.
17. Herbert PC, Wells G, Blagchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999;340:409-17.
18. Windsor ACJ, Klava A, Somers SS, Guillou PF, Reynolds JV. Manipulation of local and systemic host defence in the prevention of perioperative sepsis. *Br J Surg.* 1995;82:1460-7.
19. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yardeni I, et al. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology.* 2003;98:151-5.
20. Dray A. Novel molecular targets in pain control. *Curr Opin Anesthesiol.* 2003;16:521-5.
21. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A. The effects on postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:822-7.
22. Rosenberg J, Pedersen MH, Ramsing T, Kehlet H. Circadian variation in unexpected postoperative death. *Br J Surg.* 1992;79:1300-2.
23. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg.* 1989;124:699-701.
24. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology.* 1990;72:153-84.
25. Peters J, Mack G, Lister G. Importance of the peripheral circulation in critical illness. *Intensive Care Med.* 2001;27:1446-58.
26. Cruvinel MGC, Castro CHV. Disfunção diastólica: sua importância para o anestesologista. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53:237-47.
27. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 1998;86:598-612.
28. Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg.* 1981;60:46-52.
29. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119 Suppl 1:132s-75s.
30. Bergovist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
31. Jenkins K, Baker AB. Consent and anaesthetic risk. *Anaesthesia.* 2003;58:962-84.
32. O, Keefe ST, Chonchubhair A. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth.* 1994;73:673-87.
33. Christensen T, Kehlet H. Postoperative fatigue. *World J Surg.* 1993;17:220-5.