

Influência da Anestesia Venosa Total, Entropia e Laparoscopia sobre o Estresse Oxidativo

Rogean Rodrigues Nunes ¹, Fernando Squeff Nora ², Danielle Maia Holanda Dumaresq ³, Rute Maria Araújo Cavalcante ⁴, Amanda Antunes Costa ⁵, Lara Moreira Mendes Carneiro ⁵, Julio Cesar Garcia de Alencar ⁵, Flávia Pereira Fernandes Cardoso ⁵

Resumo: Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DMH, Cavalcante RMA, Costa AA, Carneiro LMM, Alencar JCG – Influência da Anestesia Venosa Total, Entropia e Laparoscopia sobre o Estresse Oxidativo.

Justificativa e objetivos: Estudos recentes correlacionam mortalidade pós-operatória e anestésica, especialmente a profundidade anestésica e pressão arterial sistólica (PAS). O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da profundidade da anestesia venosa total (AVT) realizada com remifentanil e propofol com monitoração da entropia de resposta (RE) sobre as concentrações sanguíneas dos marcadores do estresse oxidativo: TBARS e glutatona, durante operações pelo acesso vídeolaparoscópico.

Método: Vinte pacientes adultas, ASA I, IMC 20-26 kg.m⁻², idades entre 20 e 40 anos, foram aleatoriamente distribuídas em dois grupos iguais: Grupo I - submetidas a procedimento anestésico-cirúrgico com RE mantida entre 45 e 59 e Grupo II - submetidas a procedimento anestésico-cirúrgico com RE entre 30 e 44. Em ambos os grupos, a infusão de remifentanil e propofol foi controlada pelo sítio efetor (Se), ajustados para manter RE nos valores desejados (Grupos I e II) e avaliando-se sempre a taxa de supressão (TS). As pacientes foram avaliadas em seis momentos: M1 (imediatamente antes da indução anestésica), M2 (antes da intubação traqueal [IT]), M3 (5 minutos após IT), M4 (imediatamente antes do pneumoperitônio-PPT), M5 (1 minuto após o PPT) e M6 (uma hora após a operação). Em todos os momentos foram avaliados os seguintes parâmetros: PAS, PAD, FC, RE, TS, TBARS e glutatona.

Resultados: Observaram-se aumentos no TBARS e glutatona em M5, tanto no Grupo I como no Grupo II ($p < 0,05$), com maiores valores no Grupo II. TS em três pacientes no Grupo II, imediatamente após PPT.

Conclusões: A elevação dos marcadores no Grupo I (em M5) sugere aumento do metabolismo anaeróbico (MA) na circulação esplâncica enquanto os valores mais elevados observados no Grupo II ($GII > GI$ em M5 – $p < 0,05\%$) sugerem interferência de mais um fator (anestesia profunda), como responsável pelo aumento no MA, provavelmente como resultados de maior depressão do sistema nervoso autônomo e menor autorregulação esplâncica.

Unitermos: ANESTESIA, Venosa; CIRURGIA, Entropia; Estresse Oxidativo; Videolaparoscópica.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Estudos recentes sugerem que a mortalidade pós-operatória pode ser influenciada pela conduta anestésica intraoperatória, especialmente os controles da profundidade anestésica e

da pressão arterial sistólica. Operações de grande porte, traumas graves, sepse, síndrome de estresse respiratório, lesões de isquemia e reperfusão (procedimentos laparoscópicos) têm importantes componentes inflamatórios agudos e representam um novo desafio para o anestesiologista através do manuseio de medicamentos e técnicas anestésicas ¹. Muitos estudos em animais e humanos têm demonstrado a diminuição dos antioxidantes endógenos em situações de estresse oxidativo (desequilíbrio entre peroxidante e antioxidante em favor do primeiro, ou melhor, um estado químico-biológico em que a produção de espécies reativas de oxigênio ultrapassa a capacidade antioxidante), particularmente na situação de isquemia-reperfusão e, mais recentemente, na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio é um dos mecanismos apontados na patogênese das reações inflamatórias em resposta ao trauma-cirúrgico, sepse, transplante de órgãos, queimaduras e isquemia e reperfusão (I/R) ^{2,3}. Em sistemas aeróbicos, é essencial o equilíbrio entre agentes óxido-redutores (como ERMO) e o sistema de defesa antioxidante ³⁻⁵. Estes agentes são gerados endogenamente como consequência direta do

Recebido do Hospital São Carlos, Fortaleza, CE, Brasil.

1. Doutor em Medicina; Diretor Clínico Hospital São Lucas
2. Anestesiologista; Membro da Câmara Técnica de Anestesiologia do CRM/RS
3. Responsável pelo CET do Instituto Dr. José Frota (IJF), Fortaleza; Diretora Científica da SAEC
4. R3 Anestesiologia, IJF, Fortaleza
5. Graduanda em Medicina (Estudante).

Submetido em 10 de setembro de 2010.
Aprovado para publicação 23 de novembro de 2011.

Correspondência para:
Dr. Rogean Rodrigues Nunes
Avenida Comendador Francisco Ângelo, 1185, casa
Dunas
60181500 – Fortaleza, CE, Brasil
E-mail: rogean@fortalnet.com.br

metabolismo do O_2 e também em situações não fisiológicas, como a exposição da célula a xenobióticos que provocam a redução incompleta de O_2 . Para proteger-se, a célula possui um sistema de defesa que pode atuar em duas linhas. Uma delas como detoxicadora do agente antes que ele cause lesão. Esta linha é constituída por glutatona reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutatona-peroxidase (GSH-Px) e vitamina E (α -tocoferol). A outra linha de defesa tem a função de reparar a lesão ocorrida, sendo constituída pelo ácido ascórbico, pela glutatona-redutase (GSH) e pela GSH-Px, entre outros. Com exceção da vitamina E, que é um antioxidante estrutural da membrana, a maior parte dos agentes antioxidantes está no meio intracelular. Outras moléculas, como alfa e beta caroteno, ubiquinol, cisteína, também removem radicais livres ^{4,6}. Este trabalho teve como objetivos avaliar os efeitos do pneumoperitônio (lesão de isquemia-reperfusão) sobre o estresse oxidativo e peroxidação lipídica e avaliar a influência da adequação anestésica com anestesia venosa total (AVT), monitorada pelo eletroencefalograma sobre as concentrações *in vivo* dos marcadores do estresse oxidativo e peroxidação lipídica – (glutatona e TBARS).

MÉTODO

Trata-se de um estudo prospectivo e aleatório, realizado após aprovação pelo Comitê Ética em Pesquisa Clínica, assim como o consentimento informado.

Casuística

Foram avaliadas 20 pacientes, sexo feminino, submetidas a operações pelo acesso videolaparoscópico para ooforectomia ou miomectomia, estado físico ASA I (*American Society of Anesthesiologists*), idade entre 20 e 50 anos e índice de massa corpórea (IMC) entre 22 e 26. As pacientes foram alocadas em dois grupos de 10, de forma aleatória, por sorteio realizado antes da indução anestésica: realizado antes da indução anestésica: Grupo I (anestesia mais superficial) - AVT para manter entropia de resposta (RE) entre 45 e 59; Grupo II (anestesia mais profunda) - AVT para manter RE entre 30 e 44.

Equipamentos utilizados

- 1) Módulo entropia; o sinal eletroencefalográfico é coletado na região fronto-temporal e tratado através da equação de Shannon ⁷ ($H = -\sum p_k \log p_k$), onde p_k são as probabilidades de um evento discreto k , resultando em dois tipos de análises: a. entropia de estado (SE), que consiste na avaliação da atividade elétrica cortical cerebral (0,8-32 Hz) e b. entropia de resposta (RE), que analisa frequências de 0,8-47 Hz (contêm componentes eletroencefalográficos tanto cortical como subcortical). A ativação da musculatura frontal pode indicar inadequação do componente subcortical (região bulbo-



Figura 1 – Montagem dos Eletrodos da Entropia.

pontina). Deste modo, tem-se a possibilidade de avaliar a profundidade anestésica com um índice misto, entretanto, a janela temporal da entropia de resposta é menor que a da entropia de estado, o que possibilita uma adequação dos componentes anestésicos com maior rapidez ^{8,9}. Além destes dados, o equipamento avalia, também, a presença de surto-supressão (TS), podendo este ser indicativo de hipoperfusão cerebral, na ausência de outros fatores tais como: hipotermia profunda, anestesia muito profunda ou ambas.

A montagem utilizada foi a referencial unilateral com eletrodo explorador na posição FT10 (região fronto-temporal), e eletrodo de referência na posição FPz (fronto-polar) (Figura 1). Isto determina que o traçado do EEG obtido seja monocanal (esquerdo ou direito, segundo a posição do eletrodo fronto-temporal).

- 2) Bomba de infusão com alvo controle (plasma e sítio efetor) para remifentanil e propofol, utilizando-se os seguintes modelos farmacocinéticos: Minto, para o remifentanil e Marsh, para o propofol; 3) Eletrocardiograma em dois canais-DII e V5; 4) Oximetria de pulso; 5) Capnografia e capnometria; 6) Pressão arterial não invasiva automática; 7) Aquecedor de ar térmico forçado convectivo; 8) Material específico para coleta de marcadores plasmáticos e, 9) Termômetro com sensor naso-faríngeo.

Avaliação pré-operatória

Todas as pacientes foram submetidas a avaliações clínica e laboratorial pré-operatória.

Técnica anestésica

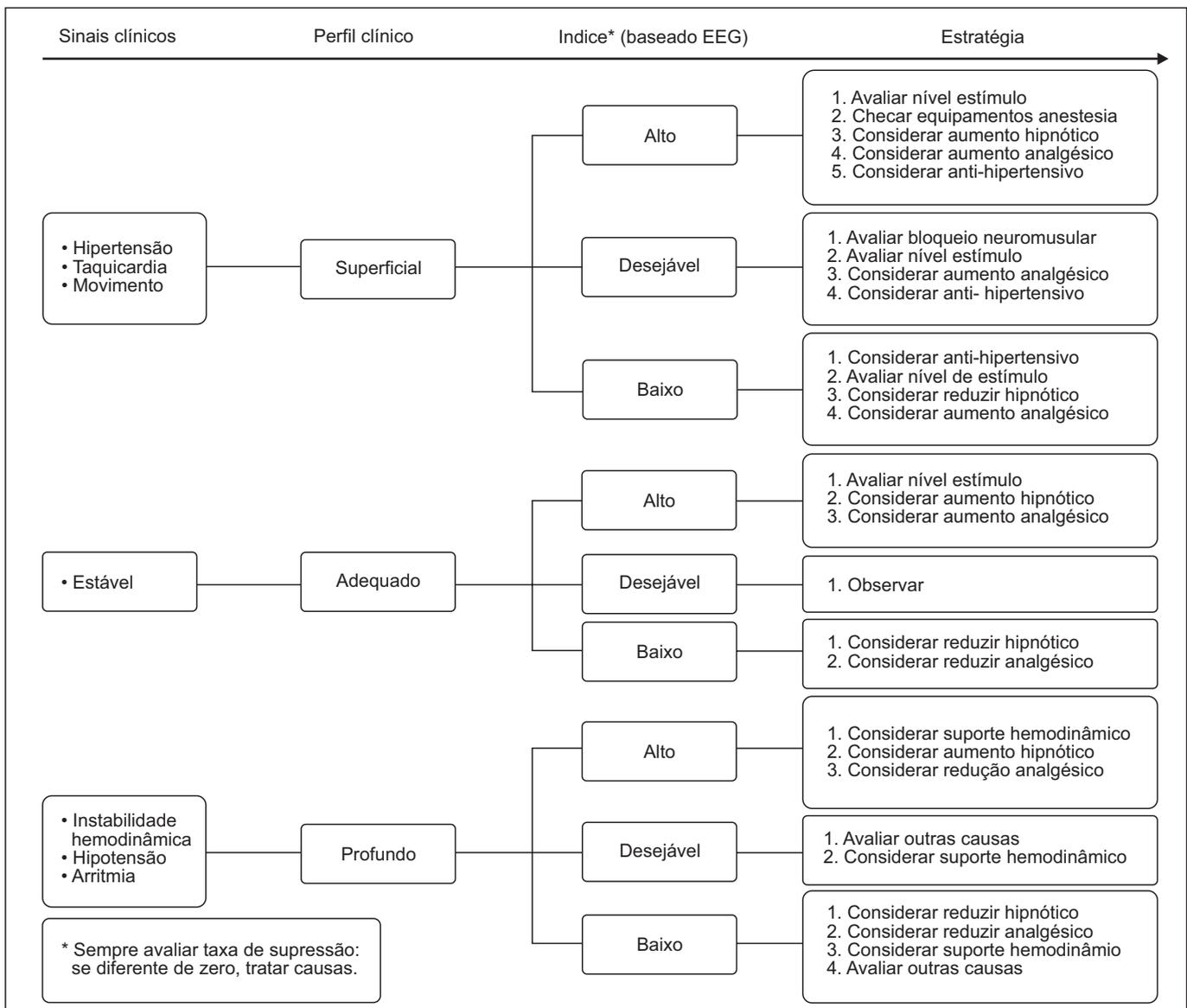
Nenhuma das pacientes recebeu medicação pré-anestésica. Todas as pacientes foram submetidas aos efeitos da mesma técnica anestésico-cirúrgica, mantendo o pneumoperitônio

com pressão de 12 mm Hg e fluxo de 3 L.min⁻¹. Após punção venosa no membro superior direito, foi instalado, em todas as pacientes, solução fisiológica NaCl 0,9% (2 mL.kg⁻¹ para reposição do jejum e 6 mL.kg⁻¹ para reposição das perdas no intraoperatório). A indução anestésica foi realizada por via venosa com infusões simultâneas de propofol, cujas infusões foram realizadas com auxílio de bombas de infusão com controle através do sítio efetor (S_e), com alvo inicial de 4 µg.mL⁻¹ e remifentanil, S_e, com alvo inicial de 4 ng.mL⁻¹ até que o valor da entropia de resposta (RE) atingisse 40. Caso a RE não atingisse 40, a concentração S_e do remifentanil seria aumentada de 0,5 em 0,5 ng.mL⁻¹ até que se obtivesse uma RE de 40. Neste momento, seria fixada a concentração S_e do remifentanil e realizada a intubação orotraqueal (IOT). No Grupo I, as infusões de propofol e remifentanil foram ajustadas para manter uma RE de 45 a 59. No Grupo II, as infusões

de propofol e remifentanil foram ajustadas para manter uma RE de 30 a 44. Em ambos os grupos, realizou-se pré-oxigenação com oxigênio 100% sob máscara, 5 minutos antes da indução anestésica até imediatamente antes da intubação traqueal. Não foi utilizado bloqueador neuromuscular pela possibilidade de interferência nos valores processados do eletroencefalograma¹⁰. A condução da manutenção da anestesia foi realizada de acordo com as diretrizes especificadas no Quadro 1.

Entretanto, os valores de RE dentro dos limites especificados (Grupos I e II), foram ajustados da seguinte forma: a determinação do grau de hipnose foi feita através da RE e a analgesia foi avaliada por meio da pressão arterial sistólica (PAS) que não deveria variar de 20% do basal (M1) para o limite superior e nem abaixo de 80 mm Hg para o limite inferior, observando-se os índices derivados do eletroencefalograma

Quadro 1 – Estratégias para Manutenção da Anestesia com Monitoração baseada na EEG.



(EEG), para seguir a melhor estratégia. Assim, após a IOT o propofol foi regulado em concentrações suficientes para manter os valores da RE especificados nos Grupos I e II e o remifentanil foi regulado de acordo com a concentração necessária para manter uma PAS com as variações especificadas neste protocolo. Modificações nas concentrações de propofol foram realizadas a cada $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ sendo as variações subsequentes somente realizadas após ser atingida a concentração no local efetor, fornecida pela bomba de infusão. A mesma conduta foi aplicada ao remifentanil, sendo que suas variações seriam de $0,1$ em $0,1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$. Frequência cardíaca com variações maiores que $\pm 25\%$ do basal (M1) foram consideradas de significância clínica. Após a intubação traqueal, a frequência respiratória foi ajustada para manter $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ entre 35 e 40 mm Hg, FiO_2 de 35%, com volume corrente de $8 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$. A ventilação foi realizada em sistema circular com reabsorvedor de CO_2 .

Para fins de estudos clínicos e avaliação estatística, foram analisados 06 momentos: M1 - admissão no centro cirúrgico; M2 - imediatamente antes da intubação traqueal; M3 - 5 minutos após a intubação traqueal; M4 - imediatamente antes da instalação do pneumoperitônio; M5 - 1 minuto após término do pneumoperitônio e M6 - uma hora após o término da operação.

Em cada momento citado, foram anotadas as seguintes variáveis: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, saturação periférica da hemoglobina, concentração expirada de gás carbônico e temperatura nasofaríngea. Os marcadores plasmáticos do estresse oxidativo (TBARS e glutatona) foram determinados nas amostras de sangue venoso nos seguintes momentos: M1, M2, M3, M4, M5, M6. O tempo de despertar foi considerado como: desde a interrupção dos agentes anestésicos até RE maior ou igual a 90. A duração da operação foi considerada como: desde a incisão da pele até o final do curativo e a duração da anestesia o tempo decorrido desde o início da infusão do remifentanil até a extubação traqueal. Em todos os pacientes, a temperatura nasofaríngea foi mantida entre 35° e 36°C com auxílio de lençol térmico de ar quente forçado convectivo. Para a posição de Trendelenburg foi considerado limite máximo o valor de 15° . Os dados eletroencefalográficos foram mensurados através de aparelho específico (eletroencefalograma processado), com sensor recomendado pelo fabricante, nos seguintes pontos: FT10 (captação do sinal-região temporal anterior), FP2 (eliminação de artefatos) e FPz (referencial), acoplados a um conversor analógico-digital, sendo computados os dados após teste de impedância realizado pelo próprio aparelho e posterior leitura. Ao final do procedimento, foi mantida a mesma frequência respiratória e interrompidas as administrações de remifentanil e propofol. Foram avaliados também o tempo de alta hospitalar, intervalo entre a extubação orotraqueal até Romberg satisfatório, sendo este teste aplicado solicitando ao paciente para permanecer em pé, imóvel, com os pés bem juntos e com os olhos fechados. O teste é considerado satisfatório quando o paciente consegue manter esta postura durante um minuto. Este teste foi realizado a cada 15 minutos e iniciado 10 minutos após a paciente encontrar-se em condições de se manter em posição sentada sem ajuda.

Coleta sanguínea venosa para dosagem dos marcadores plasmáticos

Amostras foram coletadas através de cateter venoso (veia cefálica), utilizando-se seringas descartáveis de 10 mL, pelo método de duas seringas.

Dosagem da concentração das substâncias reagentes do ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A avaliação da peroxidação lipídica (indicação de lesão celular) foi realizada através da reação com ácido tiobarbitúrico.

Dosagem da concentração de glutatona

A determinação da concentração de glutatona baseia-se na reação do 2-ácido nitrobenzóico com o tiol livre, originando um dissulfeto misto mais ácido 2-nitro-5-tiobenzoico. A medida do produto de formação da reação é feita em espectrofotômetro de Beckman, por leitura da absorbância a 412 nm.

Crerios de avaliação

Os dados obtidos sejam variáveis hemodinâmicas, autonômicas, parâmetros farmacodinâmicos, metabólicos ou oxidativos, foram comparados tanto entre os momentos no mesmo grupo como entre os grupos nos momentos equivalentes.

Análise estatística

Utilizou-se análise de variância segundo modelo com medidas repetidas com dois fatores de classificação (grupo e momento), sendo aplicado o teste de Tukey para comparação das medidas do momento dentro do grupo e para grupo dentro do momento, considerando-se como estatisticamente significante $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os dois grupos foram considerados homogêneos em relação à idade, massa, estado físico, altura (Tabela I) e duração do pneumoperitônio (Tabela II). A duração da anestesia no Grupo I foi de $118,00 \pm 6,10$ minutos e no Grupo II de $114,00 \pm 5,22$ minutos ($p > 0,05$). A duração da operação no Grupo I foi $82,80 \pm 4,81$ minutos e no Grupo II de $75,40 \pm 7,20$ minutos ($p < 0,05$). O tempo de despertar no Grupo I foi $7,70 \pm 1,24$ minutos e no Grupo II de $10,20 \pm 0,90$ minutos ($p < 0,05$) (Tabela III). Todos os pacientes apresentaram con-

Tabela I – Variáveis: Idade, Massa e Altura (Média \pm DP)

Grupos	Idade (anos)	Massa (kg)	Altura (cm)
I	$30,50 \pm 2,95$	$64,7 \pm 3,15$	$163,20 \pm 3,45$
II	$28,00 \pm 3,65$	$61,3 \pm 4,05$	$160,70 \pm 3,02$

Tabela II – Duração do Pneumoperitônio por Grupo (Média±DP)

Pneumoperitônio	Grupos	N	Mínimo	Máximo	Média ± DP
Duração (min)	I	10	60	70	61,90 ± 2,50
	II	10	56	64	62,40 ± 3,32

Tabela III – Duração da Anestesia, Duração da Operação, Tempo de Despertar e Tempo de Alta Hospitalar por Grupo (Média ± DP)

Grupos	Duração da anestesia (min)	Duração da operação (min)	Tempo de despertar (min)	Tempo de Alta Hospitalar (min)
I	118,00 ± 6,10	82,80 ± 4,81	7,70 ± 1,24	362,40 ± 14,80
II	114,00 ± 5,22	75,40 ± 7,20*	10,20 ± 0,90*	430,50 ± 17,81*

* p < 0,05.

Tabela IV – Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) por Grupo (Média ± DP)

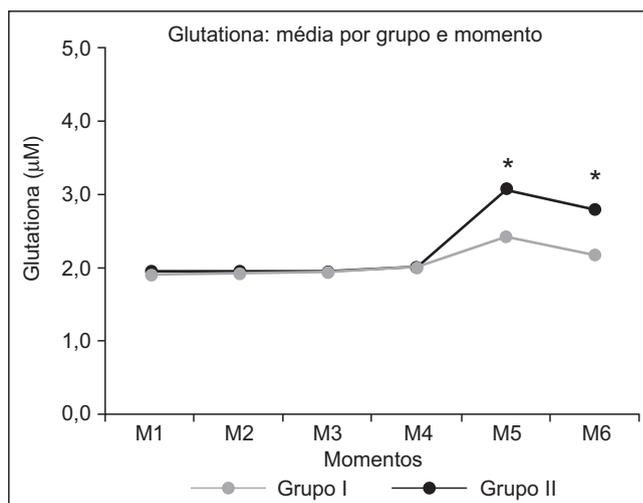
Tempos	Grupos	Frequência cardíaca Média ± DP (bat.min ⁻¹)	Pressão sistólica Média ± DP (mm Hg)	Pressão diastólica Média ± DP (mm Hg)
M1	I	77,00 ± 7,13	110,70 ± 9,24	75,70 ± 4,32
	II	73,70 ± 7,07	111,90 ± 5,07	74,20 ± 3,79
M2	I	66,70 ± 4,47	94,30 ± 5,21	61,00 ± 4,27
	II	63,00 ± 3,97	95,80 ± 8,48	67,00 ± 3,46
M3	I	69,10 ± 2,77	96,00 ± 9,35	69,00 ± 2,98
	II	65,40 ± 2,46	97,60 ± 8,97	65,80 ± 4,21
M4	I	67,30 ± 4,21	95,20 ± 7,76	61,00 ± 3,09
	II	62,30 ± 3,47	100,30 ± 8,64	62,60 ± 3,81
M5	I	71,10 ± 5,51	104,00 ± 9,64	71,60 ± 3,84
	II	63,40 ± 3,92	106,20 ± 10,08	70,70 ± 2,98
M6	I	79,90 ± 3,84	114,90 ± 7,40	79,60 ± 3,95
	II	82,80 ± 7,33	111,40 ± 8,17	78,50 ± 3,27

dições de extubação traqueal imediatamente após o despertar. Em relação ao tempo de alta hospitalar, no Grupo I foi de 362,40 ± 14,80 minutos e no Grupo II de 430,50 ± 17,81 minutos (p < 0,05), não sendo estes valores clinicamente relevantes (Tabela III).

Os valores de PAS, PAD e FC estão anotados na Tabela IV e não ultrapassaram os limites estabelecidos no protocolo.

Em relação à RE, observa-se que os valores nos momentos M1 e M6 são significativamente diferentes em relação a M2, M3, M4 e M5, tanto no Grupo I como no Grupo II (p < 0,05) (Tabela V). Em relação à avaliação inter-grupo, verifica-se que existe diferença significativa entre as medidas, analisando-se o efeito interativo momento-grupos para níveis de significância menor que 5%, nos seguintes momentos: M2, M3, M4, e M5 (Figura 2).

No que diz respeito à taxa de supressão, a qual representa, neste estudo, alterações deletérias celulares do SNC, houve 03 casos no Grupo II, imediatamente após o término do pneumoperitônio.

**Figura 2** – RE e sua Avaliação entre Momentos.

*p < 0,05 para M2-M5 entre GI e GII. RE: entropia de resposta.

Tabela V – Eletroencefalograma: RE (Média ± DP)

Grupos	Momento	N	Média ± DP
I	M1	10	96,60 ± 3,80*
	M2	10	52,20 ± 2,10
	M3	10	53,40 ± 1,90
	M4	10	55,70 ± 2,30
	M5	10	52,40 ± 2,60
	M6	10	94,70 ± 3,50*
II	M1	10	98,20 ± 3,40*
	M2	10	36,20 ± 3,60
	M3	10	38,40 ± 3,40
	M4	10	36,10 ± 3,90
	M5	10	39,30 ± 2,30
	M6	10	96,90 ± 2,70*

*p < 0,05. Avaliação intragrupo.

Tabela VI – Variável Glutaciona (Média ± DP)

Grupos	Momento	N	Média ± DP
I	M1	10	1,90 ± 0,15
	M2	10	1,93 ± 0,14
	M3	10	1,94 ± 0,11
	M4	10	2,02 ± 0,08
	M5	10	2,42 ± 0,14*
	M6	10	2,18 ± 0,05
II	M1	10	1,94 ± 0,14
	M2	10	1,96 ± 0,14
	M3	10	1,94 ± 0,10
	M4	10	2,00 ± 0,08
	M5	10	3,07 ± 0,19*
	M6	10	2,80 ± 0,18

*p < 0,05. Avaliação intragrupo.

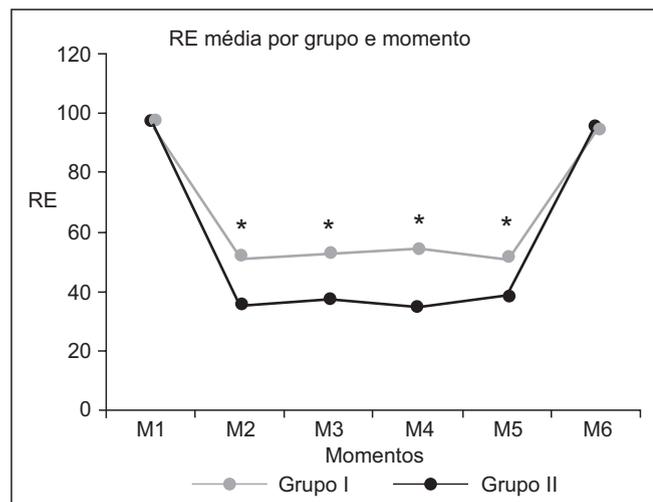


Figura 3 – Glutaciona: Análise Intergrupo.

*p < 0,05 para M5 e M6, entre GI e GII.

A análise dos marcadores do estresse oxidativo mostrou, em relação à glutaciona, diferenças significativas entre os momentos M4 e M5, comparando-se GI e GII isoladamente. Na análise dos grupos dentro de cada momento, os momentos M5 e M6 diferiram significativamente (p < 0,05) (Tabela VI; Figura 3).

Em relação à variável TBARS, a qual relaciona-se à peroxidação lipídica, observou-se aumentos significativos tanto no Grupo I como no Grupo II entre os momentos M4 e M5, sendo os maiores valores verificados no Grupo II e a análise dos grupos dentro de cada momento mostrou diferenças significativas nos momentos M5 e M6, com valores maiores observados no Grupo II (Tabela VII; Figura 4).

Tabela VII – Variável TBARS (Média ± DP)

Grupos	Momento	N	Média ± DP
I	M1	10	0,02 ± 0,01
	M2	10	0,02 ± 0,01
	M3	10	0,02 ± 0,01
	M4	10	0,03 ± 0,01
	M5	10	1,66 ± 0,46*
	M6	10	0,72 ± 0,10
II	M1	10	0,02 ± 0,01
	M2	10	0,02 ± 0,01
	M3	10	0,02 ± 0,01
	M4	10	0,02 ± 0,01
	M5	10	5,10 ± 0,68*
	M6	10	2,60 ± 0,60

*p < 0,05. Avaliação intragrupo.

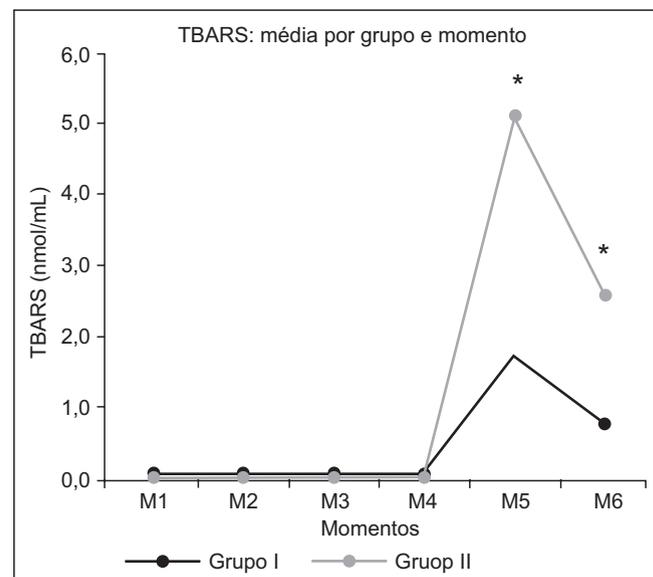


Figura 4 – TBARS: Análise Intergrupo.

*p < 0,05 em M5 e M6, entre GI e GII.

DISCUSSÃO

A resposta metabólica ao trauma é tema cada vez mais importante quando a anestesia é estudada como fator preditor de desfecho pós-operatório em anestesia geral. Os preditores de morbidade e mortalidade intra-operatória se dividem em três categorias: preditores relacionados às comorbidades associadas, preditores atribuíveis à própria operação, e preditores associados à conduta anestésica¹¹. Atualmente, o risco da anestesia durante o período perioperatório imediato parece ser bastante reduzido¹². Entretanto, pouco se sabe dos efeitos da conduta anestésica sobre os resultados a longo prazo. Embora nenhum benefício duradouro tenha até agora sido relacionado a anestésicos específicos, estudos sugerem que a anestesia local poderia melhorar a sobrevida em determinados grupos de pacientes¹³. A monitoração da profundidade anestésica é hoje possível graças ao uso de técnicas de processamento digital de sinais aplicados ao eletroencefalograma¹⁴ (EEG). Embora, nenhuma tecnologia, incluindo oximetria de pulso, tenha demonstrado, definitivamente, reduzir a mortalidade, foi sugerido que a monitoração da profundidade anestésica permite a utilização de doses exatas de anestésicos e, desta forma, reduzir os efeitos cardiovasculares decorrentes de superdosagens¹⁵. Estudo realizado por Monk e col.¹⁶ sugere que a mortalidade avaliada em até um ano pode ser influenciada pela conduta anestésica intraoperatória, especialmente os controles da profundidade e da pressão arterial. A associação independente do tempo acumulado de anestesia profunda com mortalidade em um ano constituiu um achado novo neste estudo. Lindholm e col.¹⁷ examinaram os dados obtidos do índice bispectral designados para avaliar os efeitos desta monitoração na incidência de despertar intraoperatório e mostraram que um cumulativo tempo de BIS abaixo de 45 foi associado com um aumento no risco de morte em avaliações até dois anos após a operação. Outro estudo recente, com análise de mortalidade a longo prazo, evidenciou que a ausência de um BIS menor que 40 (anestesia profunda) foi associado com uma melhor sobrevida e reduzida morbidade¹⁸. Um estudo envolvendo pacientes comatosos com encefalopatia isquêmica que foram submetidos à operação de emergência demonstrou que os dados coletados do BIS foram melhores preditores que julgamento clínico em identificar pacientes com boa chance de recuperação¹⁹. A monitoração da profundidade anestésica utilizando eletroencefalograma produz dados clinicamente úteis, uma vez que a prática de rotina resulta em grande variação na dosagem anestésica e na resposta do paciente²⁰. Pacientes idosos ou com diversas comorbidades associadas requerem doses menores de anestésicos que pacientes mais jovens e mais saudáveis, o que pode ser detectado pela monitoração EEG²¹. Possivelmente os estudos anteriores não detectaram os efeitos da anestesia geral sobre o desfecho a longo prazo porque focavam o tipo de anestesia administrada e não a quantidade do anestésico ou o efeito do mesmo sobre o cérebro. Mesmo quando anestesia inalatória ou venosa total são comparadas há a necessidade de manter doses e concentrações de ambos os agentes equiparados a fim de obter a mesma profundidade

anestésica com ambas as técnicas. A monitoração do EEG é um método não invasivo que utiliza um algoritmo específico, o qual mantém correlação direta com a adequação ou profundidade anestésica. O uso de sinais clínicos para avaliar esta adequação, embora empregados universalmente, não são confiáveis²². Sinais clínicos, como a pressão arterial e a frequência cardíaca, possuem índices de probabilidade em diagnosticar a possibilidade de superficialização da anestesia geral muito dispersos, mostrando-se sensíveis, mas pouco específicos (Pk variando de 0,6 até 0,9), o que pode resultar em despertar intraoperatório mesmo na ausência de taquicardia e hipertensão. Por isto, vários equipamentos surgiram objetivando o melhor manuseio intraoperatório das drogas anestésicas, alguns deles mensurando diretamente a atividade cortical cerebral (hipnose), atividade subcortical, ou ambos²³. Considerando que os anestésicos e as técnicas anestésicas, por si só, são capazes de alterar os perfis das citocinas significativamente^{16,24}, os achados de uma associação entre, por um lado, a profundidade e duração anestésica e, por outro, a mortalidade em um ano, levanta a hipótese plausível de um processo mediado por citocinas. É possível que a anestesia profunda prolongada altere a resposta inflamatória em pacientes de alto risco, predispondo-os a desfechos adversos. Glantzounis e col.²⁵ mostraram que radicais livres são gerados ao final de procedimentos laparoscópicos possivelmente como resultado do fenômeno de isquemia-reperusão induzido pela inflação e deflação do pneumoperitônio. Entretanto, os pacientes, neste estudo, apresentaram um pós-operatório normal, apesar do aumento das enzimas hepáticas e peroxidação lipídica. Outros estudos mostraram menor resposta inflamatória em operações pelo acesso videolaparoscópico comparado ao convencional em operações colorretais^{26,27}. Apesar de menor trauma operatório, as alterações hemodinâmicas determinadas pelo pneumoperitônio comprometem tanto o débito cardíaco quanto a perfusão esplâncnica, principalmente pressões intra-abdominais acima de 15 mm Hg^{28,29}. Isto tornou os procedimentos videolaparoscópicos modelos de isquemia-reperusão, onde o pneumoperitônio instalado durante laparoscopia produz um estado semelhante à síndrome de compartimento abdominal³⁰. Em pacientes saudáveis, o aumento da pressão intra-abdominal de 10 para 15 mm Hg diminui o fluxo sanguíneo do estômago em 54%, do jejuno em 32%, do cólon em 44%, do fígado em 39%, do peritônio parietal em 60% e do duodeno em 11%. O fluxo sanguíneo esplâncnico, normalmente representa 29% do débito cardíaco e permanece diminuído durante todo o tempo de insuflação³¹. A perfusão do sistema esplâncnico é feita através de três grandes artérias: artéria celíaca e as artérias mesentéricas superior e inferior e apresentam uma extensa distribuição de receptores adrenérgicos.

Experimentalmente, as alterações no fluxo sanguíneo visceral ocorrem rapidamente, mesmo com aumentos moderados na pressão intra-abdominal³². A hipoperfusão da mucosa gástrica pode persistir no período pós-operatório porque a circulação esplâncnica se recupera mais lentamente dos efeitos desencadeados pelo pneumoperitônio do que a circulação sistêmica³³. A diminuição da perfusão do intestino

é proporcional aos valores da pressão intra-abdominal. A diminuição da perfusão da circulação esplâncnica é mediada pela compressão mecânica dos vasos mesentéricos e pela vasoconstrição secundária à secreção de vasopressina³⁴. A elevação da pressão intra-abdominal e a diminuição do fluxo sanguíneo podem causar lesões endoteliais e nas células de Kupffer, enquanto a posição de céfalo-declive está relacionada à diminuição de fluxo sanguíneo hepático total³⁵. Para se evitar diminuições importantes no fluxo sanguíneo esplâncnico e hepático, a pressão intra-abdominal deve ser mantida entre 8 e 10 mm Hg, ou até mesmo a valores menores que estes³¹.

Não foram encontrados na literatura, trabalhos relacionando profundidade da anestesia baseada no EEG-RE e marcadores do estresse oxidativo. Entretanto, Shimogai e col.³⁶ descreveram redução importante no valor do BIS quando houve deflação do torniquete pneumático em membro inferior de paciente submetido a procedimento cirúrgico ortopédico, especulando que a transitória redução do BIS pode ter sido causada por toxicidade direta de substâncias como hipoxantina, produzida durante a fase de isquemia. No presente estudo, observou-se, no Grupo II, episódios de supressão em três pacientes, o que pode refletir dano celular direto das substâncias liberadas após deflação do pneumoperitônio (PPN), em células da glia e oligodendrócitos³⁷. Estas células neurais requerem defesas antioxidantes para lidar com o fornecimento contínuo de espécies de oxigênio reativo (ROS) gerados no cérebro durante o metabolismo aeróbico. O estresse oxidativo aumenta muito durante a respiração anaeróbica que ocorre durante a isquemia e a reperfusão. Em cultura, os oligodendrócitos parecem especialmente sensíveis ao stress oxidativo³⁷. Alguns dos motivos propostos para a alta vulnerabilidade dos oligodendrócitos, comparados com outras células, incluem elevado conteúdo de lipídeos, conteúdo elevado de ferro, redução nas enzimas antioxidantes ou substratos limitados³⁸. Thorburne e col.³⁹ observaram que nos oligodendrócitos existem baixos estoques de glutatona, o que pode, neste estudo, ter refletido o aparecimento de taxa de supressão no Grupo II, sem que houvesse alterações hemodinâmicas fora dos padrões clinicamente aceitos. Para este estudo, manteve-se alterada apenas a profundidade anestésica, a qual resultou em aumentos sanguíneos dos marcadores do estresse oxidativo (TBARS e glutatona), sendo estes aumentos estatisticamente mais significativos no Grupo II (M5), influência da adequação anestésica neste modelo de isquemia-reperfusão. Estudos demonstram que a atividade do sistema nervoso autônomo é deprimida dose-dependente, por anestésicos inalatórios^{40,41}. Assim, como o sistema nervoso autônomo é modulado de maneira importante pelo sistema barorreceptor (mecanismos reflexos), os efeitos dos anestésicos inalatórios no sistema eferente, também dependem da integridade do arco de barreflexo. Halotano, enflurano e isoflurano^{42,43} deprimem dose-dependente, o controle arterial barreflexo da frequência cardíaca, sendo sugerido que isoflurano tenha o menor efeito. Respostas similares no controle reflexo da frequência cardíaca têm sido demonstradas com sevoflurano e isoflurano^{42,44,45}. Tem sido observado dose-

dependente, depressão do controle reflexo do fluxo simpático relativamente equivalente para sevoflurano, isoflurano e desflurano. Anestesia com níveis mais superficiais, por exemplo, 0,5 CAM alteram pouco a função reflexa barorreceptora e isto pode ser muito importante em pacientes com estado clínico comprometido. Opioides e benzodiazepínicos têm somente mínimos efeitos na função reflexa barorreceptora os quais combinados com baixas concentrações de agentes inalatórios podem preservar estes reflexos^{46,47}. No presente estudo, onde se utilizou AVT (propofol e remifentanil) nos dois grupos, observou-se elevações significativas dos marcadores do estresse oxidativo no Grupo II, após o pneumoperitônio, mostrando que anestesia mais profunda contribuiu para um maior estresse oxidativo ou menor controle do mesmo. A inibição da atividade reflexa dos barorreceptores ocorre como resultado da depressão do sistema nervoso central, associado a modificações nos impulsos aferentes, atenuação de eferências da atividade do sistema nervoso autônomo, reduções nas transmissões ganglionares e respostas em órgãos alvo. Neste caso, observou-se como ponto complicador tanto a instalação do pneumoperitônio, onde se notou aumento dos marcadores oxidativos no Grupo I, como em anestesia profunda, já que no Grupo II houve elevações significativas durante M5, comparando-se ao Grupo I, no mesmo momento, mostrando que neste modelo de isquemia-reperfusão, a anestesia profunda contribuiu ainda mais para exacerbar o estresse oxidativo. Segundo Olshan e col.⁴⁸ e Gribbin e col.⁴⁹ a ação dos anestésicos voláteis sobre os reflexos barorreceptores, os quais exercem forte efeito modulador sobre o SNA, pode promover modificações importantes em pacientes idosos com disfunção autonômica ou naqueles com hipertensão arterial essencial, diabetes mellitus ou insuficiência cardíaca. Além disso, há aumento da secreção de hormônio antidiurético (ADH) estimulada pelo pneumoperitônio, o qual exerce efeito vasoconstrictor na artéria mesentérica superior, comprometendo ainda mais a perfusão esplâncnica³⁴. Estes pontos evidenciam que o pneumoperitônio, nas pressões empregadas gerou aumento na peroxidação lipídica assim como no requerimento de glutatona (com elevação inicial deste antioxidante natural), configurando maior estresse oxidativo como resposta à isquemia esplâncnica, quando a RE foi mantida entre 45 e 59. Observou-se, também, no Grupo II (anestésias mais profundas-RE entre 30 e 44) que os marcadores do estresse oxidativo elevaram-se significativamente em M5, com GII maior que GI ($p < 0,05$), evidenciando que a AVT com remifentanil e propofol, mais profunda, é um fator deletério importante, além do pneumoperitônio, tendo contribuído de maneira importante para aumentar o estresse oxidativo.

Concluindo: 1) O pneumoperitônio com CO₂, nas pressões empregadas (12 mmHg), resultou em respostas oxidativas significativamente elevadas, indicando dano celular importante. 2) AVT, com remifentanil e propofol para manter RE em valores mais baixos (anestesia mais profunda) esteve, nas condições deste estudo, associada a respostas oxidativas mais intensas em procedimentos pelo acesso videolaparoscópico, representando um fator deletério neste modelo de isquemia-reperfusão.

Este estudo permite sugerir o emprego de pressões intra-abdominais menores durante o pneumoperitônio, assim como melhor controle da adequação anestésica baseada no eletroencefalograma. Estudos futuros, com avaliações dos resultados a longo prazo poderão determinar a influência destas alterações na morbi-mortalidade, sobretudo em pacientes com comorbidades, além do melhor delineamento de métodos adjuvantes capazes de reduzir a peroxidação lipídica, tais como: vitamina C, vitamina E, glutamina ou outros antioxidantes.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Sherwood ER, Toliver-kinsky T – Mechanisms of the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004;18:305-405.
- Fink MP – O papel das citocinas como mediadores da resposta inflamatória. Em: Townsend JR CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL – Sabiston: Tratado de Cirurgia, 2ª Ed, Elsevier: São Paulo, 2005, pp 45-66.
- Weigand MA, Horner C, Bardenheuer HJ, Bouchon A – The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004;18:455-475.
- Wilson JX, Gelb AW – Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002;14:66-79.
- Ferreira ALA, Matsubara LS – Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Br*, 1997;43:61-68.
- Aldemir O, Celebi C, Cevik K, Duzung E – The effects of propofol on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:1221-1225.
- Shannon CE – A mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J*, 1948;27:379-423.
- Viertio-oja H, Maja V, Särkela M et al. – Description of the entropy™ algorithm as applied in the datex-ohmeda s/5™ entropy module. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004;48:154-161.
- Bein B – Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20: 101-109.
- Nunes RR, Cavalcante SL et al. – Influência do bloqueio neuromuscular despolarizante nas entropias. *São Paulo Med J*, 2007;125-126.
- Fleisher LA, Anderson GF – Perioperative risk: How can we study the influence of provider characteristics?. *Anesthesiology*, 2002;96:1039-1041.
- Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW – Mortality associated with anaesthesia: A qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*, 2001;56:1141-1153.
- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM – Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:260-266.
- Glass PS, Bloom M, Kears L – Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997;86:836-847.
- Buhre W, Rossaint R – Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*, 1997;362:1839-1846.
- Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC – Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*, 2005;100:4-10.
- Lindholm ML, Träff S, Granath F et al. – Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg*, 2009;108:508-512.
- Leslie K, Myles PS, Forbes A et al. – The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-ware trial. *Anesth Analg*, 2010;110:816-822.
- Myles PS, Daly D, Silver A, Chan MTV – Prediction of neurological outcome using bispectral monitoring in patients with severe ischemic-hypoxic brain injury during emergency surgery. *Anesthesiology*, 2009;110:1106-1115.
- Guignard B, Cost C, Menigaux C, Chauvin M – Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:308-314.
- Katoh T, Sato S – Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by isoflurane. *Anesthesiology*, 2000;92:55-61.
- Nunes RR – Componentes da atividade anestésica: uma nova visão. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:145-149.
- Nunes RR, Almeida MP, Sleigh JW- Entropia espectral: um novo método para adequação anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004;54:404-422.
- Kudoh A, Katagai H, Takazawa T, Matsuki A – Plasma proinflammatory cytokine response to surgical stress in elderly patients. *Cytokine*, 2001;15:270-273.
- Glantzounis GK, Tselepis AD, Tambaki AP et al. – Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surg Endosc*, 2001;15:1315-1319.
- Leung KL, Lai PBS, Ho RKL et al. – Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg*, 2000;231:506-511.
- Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Böhn B, Müller JM – Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - results of a prospective randomized trial. *Langenbeck's Archives Surgery*, 2000;385:2-9.
- Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-khoury SI – Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth*, 2006;18:67-78.
- Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A et al. – Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg*, 2004; 21:95-105.
- Morgan JR GE, Mikhail MS, Murray MJ- *Clinical Anesthesia*, 4th Ed, McGraw-Hill: San Francisco, 2006, pp 725-741.
- Schilling MK, Redaelli C, Signer C et al- Splanchnic microcirculatory change during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg*, 1997;184: 378-382.
- Schafer M, Sagesser H, Reichen J et al- Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. *Surg Endosc*, 2001; 15: 1197-1201.
- Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ritkari S et al.- Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. *Anesth Analg*, 1997;85: 886-891.
- Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K et al.- Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg Endosc*, 2004;7: 420-423.
- Bendet N, Morozov V, Lavi R et al.- Does laparoscopic cholecystectomy influence peri-sinusoidal cell activity?. *Hepatogastroenterology*, 1999;46:1603-1606.
- Shimogai M, Iranami H, Yamazaki A et al. - Transient but profound reduction of bispectral index values after tourniquet deflation: did the BIS detect an alteration of brain electrocortical activity?. *Anesth Analg*, 2006; 103: 1613-1614.
- Dewar D, Underhill SM, Goldberg MP- Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2003; 23: 263-274.
- Juurink BH, Thorburne SK, Hertz L - Peroxide-scavenging deficit underlies oligodendrocyte susceptibility to oxidative stress. *Glia*, 1998; 22: 371-378.
- Thorburne SK, Juurink BH- Low glutathione and high iron govern the susceptibility of oligodendroglial precursors to oxidative stress. *J Neurochem*, 1996; 67: 1014-1022.
- Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ et al.- Sympathetic efferent nerve activity in conscious and isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology*, 1984; 61: 266-270.
- Seagard JL, Hopp FA, Donegan JH et al.- Halotane and the carotid sinus reflex: evidence for multiple sites of action. *Anesthesiology*, 1982; 57:191-202.
- Muzi M, Ebert TJ- A randomized, prospective comparison of halothane, isoflurane and enflurane on baroreflex control of heart rate in humans. *Adv Pharmacol*, 1994; 31: 379-87.

43. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins EJ et al. - Human baroreceptor control of heart rate under isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1984;60:173-179.
44. Tanaka M, Nishikawa T- Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth*, 1999; 82: 350-354.
45. Ebert T, Muzi M, Lopatka C- Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: a comparison to desflurane. *Anesthesiology*, 1995; 83: 88-95.
46. Ebert TJ, Kotrly KJ, Madsen KS et al.- Fentanyl-diazepam anesthesia with or without N₂O does not attenuate cardiopulmonary baroreflex-mediated vasoconstrictor responses to controlled hypovolemia in humans. *Anesth Analg*, 1988;67:548-554.
47. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins EJ et al.- Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. *Br J Anaesth*, 1986; 58:406-414.
48. Olshan AR, O'connor DT, Cohen IM et al.- Baroreflex dysfunction in patients with adult-onset diabetes and hypertension. *Am J Med*, 1983; 74: 233-242.
49. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P et al.- Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circulation Research*, 1971;29: 424-431.

Resumen: Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DMH, Cavalcante RMA, Costa AA, Carneiro LMM, Alencar JCG – Influencia de la Anestesia Venosa Total, Entropía y Laparoscopia sobre el Estrés Oxidativo.

Justificativa y objetivos: Estudios recientes correlacionan la mortalidad postoperatoria y anestésica, especialmente con la profundidad anestésica y con la presión arterial sistólica (PAS). El objetivo de este estudio, fue evaluar los efectos de la profundidad de la anestesia venosa total (AVT) realizada con el remifentanil y el propofol, con la monitorización de la entropía de respuesta (RE) sobre las concentraciones sanguíneas de los marcadores del estrés oxidativo: TBARS y glutatona, durante operaciones por el acceso videolaparoscópico.

Método: Veinte pacientes adultas, ASA I, IMC 20 y 26 kg.m⁻², con edades entre 20 y 40 años, fueron aleatoriamente distribuidas en dos grupos iguales: Grupo I - sometidas a un procedimiento anestésico-quirúrgico con RE mantenida entre 45 y 59, y el Grupo II - sometidas a un procedimiento anestésico-quirúrgico con RE entre 30 y 44. En los dos grupos, la infusión de remifentanil y propofol fue controlada por el sitio efector (Se), ajustados para mantener RE dentro de los valores deseados (Grupos I y II) y evaluando siempre la tasa de supresión (TS). Las pacientes fueron evaluadas en seis momentos: M1 (inmediatamente antes de la inducción anestésica), M2 (antes de la intubación traqueal [IT]), M3 (5 minutos después de la IT), M4 (inmediatamente antes del pneumoperitoneo - PPT), M5 (1 minuto después del PPT) y M6 (una hora después de la operación). En todos los momentos fueron evaluados los siguientes parámetros: PAS, PAD, FC, RE, TS, TBARS y glutatona.

Resultados: Fueron observados aumentos en el TBARS y glutatona en M5, tanto en el Grupo I como en el Grupo II ($p < 0,05$), con mayores valores en el Grupo II. Y la TS en tres pacientes en el Grupo II, inmediatamente después del PPT.

Conclusiones: La elevación de los marcadores en el Grupo I (en M5) nos sugiere un aumento del metabolismo anaeróbico (MA) en la circulación espláncnica, mientras que los valores más elevados observados en el Grupo II ($GII > GI$ en M5 – $p < 0,05\%$) sugieren una interferencia de otro factor (anestesia profunda), como siendo la responsable del aumento en el MA, tal vez como resultado de una mayor depresión del sistema nervioso autónomo y una menor autorregulación espláncnica.

Descriptor: ANESTESIA, Intravenosa; Entropía; Estrés Oxidativo; Laparoscopia.