



Artigo de Investigação

INFLUÊNCIA DO POSICIONAMENTO DO DOENTE NAS REPERCUSSÕES CEREBRAIS E HEMODINÂMICAS DURANTE A INDUÇÃO DA ANESTESIA GERAL COM PROPOFOL

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante
Ano Lectivo 2012-2013

Autor: Isabel Maria Gomes Pinto
isagomespinto@gmail.com

Orientador: Dr. Pedro de Pinho e Costa Amorim | Chefe de Serviço de Anestesiologia do HSA; Professor Associado Convidado do ICBAS.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 PORTO

Porto, Junho de 2013

Índice remissivo

Resumo/ Abstract	3
I Introdução	7
II Material e métodos	10
II.I População	10
II.II Recolha e registo de dados	10
III Resultados	13
IV Discussão	21
V Referências	24
VI Agradecimentos	26
VII Anexo	27

Resumo

Introdução: O propofol é o agente de indução anestésica mais amplamente utilizado. A indução da anestesia com propofol provoca uma redução de 17% a 27% da pressão arterial e diminui o débito cardíaco. As alterações hemodinâmicas causadas pela anestesia, sobretudo durante a indução, podem afectar adversamente o outcome. Evitar ou atenuar tais mudanças é um objectivo clínico importante. Colocámos a hipótese de que a realização da indução da anestesia com o paciente numa posição com a cabeceira elevada, seguido, após a perda de consciência (loss of consciousness - LOC), pela posição de Trendelenburg a 20°, poderia atenuar a queda na pressão arterial causada pelo propofol. A hipótese era de que um provável aumento do retorno venoso causado pela mudança de posição de cabeceira elevada para Trendelenburg causaria um aumento do débito cardíaco e uma atenuação na queda da pressão arterial.

Objectivo: Investigar se a posição de cabeceira elevada seguida, após LOC, da posição de Trendelenburg, minimizaria a queda da pressão arterial durante a indução.

Métodos: Pacientes agendados para procedimentos electivos, ASA I a III, foram randomizados para a indução da anestesia na posição supina horizontal normal ou na posição com a cabeceira elevada (45°), seguida da posição de Trendelenburg (20°) logo após a LOC e antes da intubação. Em ambos os grupos, a anestesia foi induzida com propofol a 1% a 3,3 ml / kg / h. LOC foi avaliada por ausência de abertura dos olhos ao chamamento e ao estímulo mecânico de bater com o dedo na testa do doente. O sistema de Target Controlled Infusion (TCI) Fresenius Base Primea foi utilizado para a infusão de propofol. As concentrações alvo previstas (Ce) foram calculadas por este sistema, durante a infusão de propofol, usando o modelo farmacocinético de Schnider. No momento de LOC a concentração cerebral calculada foi anotada e passou-se a infusão de propofol para TCI com alvo cerebral (Ce). O alvo cerebral foi determinado de acordo com uma fórmula anteriormente publicada, resultando numa concentração alvo significativamente inferior à Ce de LOC. Seguidamente administrou-se rocurónio (1mg/kg). Esperou-se até as concentrações calculadas plasmática e cerebral equilibrarem e, um minuto depois o estudo terminava. A pressão arterial não invasiva foi monitorizada "continuamente". BIS foi monitorizado. O software Rugloop foi utilizado para gravar dados de pressão arterial, frequência cardíaca, BIS e dados de Propofol a cada 5 segundos. Os dados são a média ± SD. O teste *t* de Student foi utilizado para análise estatística. Foi obtida aprovação pela

Comissão de Ética e outras autoridades da instituição e obtidos os consentimentos informados.

Resultados: Foram estudados 24 pacientes, dos quais 11 receberam propofol na posição horizontal e 13 na posição de cabeceira elevada. Não ocorreram diferenças entre os doentes na posição horizontal e cabeceira elevada no que respeita às variáveis demográficas: a idade foi de 50 ± 16 vs 52 ± 17 anos, o peso de 70 ± 17 Kg vs 81 ± 16 Kg e a altura de 167 ± 11 vs 171 ± 6 cm. A pressão arterial média caiu $14 \pm 10\%$ no grupo horizontal vs $25,3 \pm 12\%$ no grupo da cabeceira elevada ($P=0,02$). A frequência cardíaca aumentou $25 \pm 17\%$ no grupo horizontal vs $14 \pm 17\%$ no grupo da cabeceira elevada ($P=0,13$). Após a indução o BIS mínimo foi de 38 ± 7 vs 36 ± 8 ($P=0,72$). A média do BIS entre um minuto após LOC e o final do estudo foi de 51 ± 7 vs 46 ± 9 ($P=0,2$). A concentração cerebral calculada de propofol no momento de LOC foi de $5,1 \pm 1,1$ ug/ml no grupo horizontal vs $6,1 \pm 1,3$ ug/ml no grupo cabeceira elevada ($P=0,07$). A concentração cerebral de propofol resultante da redução calculada pelo uso da fórmula foi de $3,4 \pm 0,4$ ug/ml no grupo horizontal vs $3,7 \pm 0,4$ ug/ml no grupo cabeceira elevada ($P=0,05$). A percentagem de redução da Ce do propofol após LOC foi de $32 \pm 7\%$ vs $37 \pm 7\%$ ($P=0,12$).

Conclusão: Os pacientes que receberam propofol para a indução na posição de cabeceira elevada tiveram uma maior queda da pressão arterial, e uma tendência para aumento da frequência cardíaca e maior necessidade de propofol para atingir o LOC. Estes resultados demonstram que a nossa teoria inicial estava errada e que a indução da anestesia em posição horizontal é superior à indução da anestesia com o paciente em posição semi-sentada. A maior redução da pressão arterial em pacientes com a cabeceira elevada parece ser resultado de uma maior necessidade de propofol para o LOC. É provável que a posição do doente altere a farmacocinética do propofol.

Palavras-chave: Propofol; BIS; Pressão Arterial; Posição; Perda de Consciência.

Abstract

Background: Propofol is the mostly widely used induction agent. Anesthesia induction with propofol causes a 17% to 27% reduction in blood pressure and diminishes cardiac output. Hemodynamic changes caused by anesthesia, namely during induction, may adversely affect outcome. Avoidance or attenuation of such changes is an important clinical goal. We hypothesized that performing induction with the patient in an head-

elevated position, followed, after loss of consciousness (LOC), by 20° Trendelenburg, might attenuate the fall in blood pressure caused by propofol. The hypothesis was that a likely increase in venous return caused by switching from head-elevated to Trendelenburg would cause an increase in cardiac output and an attenuation in blood pressure fall.

Objective: Investigated if switching from head-elevated to Trendelenburg minimize induction BP fall.

Methods: Patients scheduled for elective procedures, ASA I to III, were randomized to anesthesia induction in the normal horizontal supine position or head-elevated (45°) position, followed by slight Trendelenburg position (20°) right after loss LOC and before intubation. In both groups anesthesia was induced with propofol 1% at 3,3 ml/kg/h. LOC was assessed by lack of eye opening to name calling and a tap on the forehead. A Fresenius Base Primea TCI pump was used for propofol infusion. Effect site predicted concentrations (Ce) were calculated on-line by this pump during the propofol infusion using Schnider's Pk model. At the moment of LOC the predicted effect site concentration was noted and the pump was switched to TCI mode with the target Ce set according to a previously published formula⁴, so that the target was well below the LOC Ce. Rocuronium was administered. One minute after the target, plasma and effect site concentration (Ce) equilibrated the study was terminated. Non-invasive blood pressure was monitored "continuously". BIS was monitored. Rugloop software was used to record data from blood pressure, heart rate, BIS and Propofol infusion every 5 seconds. Data are mean±SD. Student's t-Test was used for comparisons. IRB and informed signed consent were obtained.

Results: Results from 24 patients are presented: 11 received propofol in the supine position and 13 in the head-elevated position. Age was 50±16 vs 52±17, weight was 70±17 vs 81±16 and height was 167±11 vs 171±6. Mean arterial pressure fell by 14±10% in the supine group vs 25,3±12% in the head-elevated (P=0,02). Heart rate increased by 25±17% in the supine vs 14±16% (P=0,13). Minimum BIS following induction was 38±7 vs 36±8. Average BIS between one minute after LOC and the end of the study was 51±7 vs 46±9 (P=0,2). Propofol predicted effect site concentration at the moment of LOC was 5,1±1,1ug/ml in the supine vs 6,1±1,3ug/ml in the head-elevated (P=0,07). Propofol Ce resulting from the reduction applied by the use of the formula was 3,4±0,4ug/ml in the supine vs 3,7±0,4ug/ml in the head-elevated (P=0,05). Percent reduction in Propofol Ce from LOC was 32±7% vs 37±7% (P=0,12).

Conclusions: Patients receiving propofol for induction in the head-elevated position showed a trend towards a higher fall in blood pressure, an increase in heart rate and higher propofol requirement for LOC. These results suggest that our initial theory was wrong and that inducing anesthesia in the horizontal supine position may be superior to inducing anesthesia with the patient in a semi-seated position. The trend towards a higher reduction in blood pressure in the head-elevated patients certainly results from the fact that these patients required more propofol for LOC. It is likely that the position of the patient alters the pharmacokinetics of propofol

Key-words: Propofol; BIS; Blood Pressure; Position; Loss of Consciousness (LOC).

I INTRODUÇÃO

A indução da anestesia geral tanto pode ser feita com o doente deitado em posição neutra (o mais frequente), como em posição de Trendelenburg ou Trendelenburg invertido. O uso destas diferentes posições está habitualmente relacionado com questões do domínio da hemodinâmica (hipotensão, choque, insuficiência cardíaca) ou relacionadas com o risco de regurgitação (estômago cheio na cirurgia de urgência, doença de refluxo, hérnia do hiato, gravidez).

Todavia o posicionamento do doente no momento da indução pode ter influência na própria indução da anestesia, nomeadamente na quantidade de fármaco necessária para produzir inconsciência ou nas repercussões hemodinâmicas. A indução da anestesia implica essencialmente produzir inconsciência, através da administração de um hipnótico, sendo que o mais usado é o propofol. A perda de consciência (*Loss Of Consciousness* – LOC) é avaliada por sinais clínicos, tradicionalmente pela ausência de abertura dos olhos quando se chama pelo doente batendo na testa com vigor. A manutenção do estado de hipnose é hoje realizada através da monitorização do índice BIS (índice biespectral) do electroencefalograma, o qual deve ser mantido entre 40 e 60 numa escala adimensional em que 100 corresponde à pessoa desperta e 0 à ausência de actividade eléctrica cerebral.

Por regra o propofol é administrado em injeção endovenosa lenta, até que ocorra inconsciência. Nesse momento suspende-se a administração, mas a concentração cerebral ainda continua a aumentar, devido ao fenómeno de histeresis (1). Acontece que quando se administra um fármaco, nomeadamente através de um bólus lento, ocorre uma subida progressiva da concentração plasmática acompanhada, embora com um considerável atraso no tempo, de uma subida da concentração no local efeito. No caso do propofol o atraso na concentração cerebral em relação à plasmática é de cerca de 90 segundos. Assim, quando se interrompe de modo abrupto um bólus lento, por exemplo, no momento em que se observa no doente a perda consciência, a concentração cerebral continuará a subir, porque a concentração plasmática permanecerá durante algum tempo acima da cerebral devido ao movimento do fármaco do plasma para o cérebro até que as concentrações se equilibrem. Assim, sempre que se cessa a administração do fármaco, a sua concentração no local de efeito continua a subir por algum tempo. Este tempo está relacionado com a velocidade de administração e com as características farmacocinéticas do fármaco (volume de distribuição, ligação às proteínas, inotransformação, ionização, clearance de eliminação).

Na técnica de TIVA (total intravenous anesthesia), muito usada, a manutenção da hipnose durante a anestesia é feita com infusão contínua de propofol. Modernamente usa-se TCI (Target Controlled Infusion) ou infusão guiada pelo alvo, sendo o alvo a concentração plasmática ou cerebral pretendida (2,3). Assim, na anestesia endovenosa total depois da dose de propofol necessária para produzir inconsciência, administrada na forma de uma injeção lenta, segue-se uma perfusão contínua do mesmo fármaco.

É bem conhecido que o propofol tem efeitos laterais importantes, nomeadamente hemodinâmicos, causando vasodilatação periférica e diminuição do débito cardíaco, dos quais resultam hipotensão arterial (4,5). A tensão arterial verificada após a administração do propofol é normalmente 17%-27% inferior ao seu valor basal (6). Estes efeitos são mais marcados e mais indesejáveis nos doentes idosos ou com menor reserva cardiovascular ou hipovolémicos. Os efeitos laterais do propofol são tanto maiores quanto as concentrações do fármaco, possivelmente ao nível plasmático e cerebral (6).

Como estes efeitos laterais são importantes e temidos, existe uma grande preocupação em administrar a dose adequada de propofol, isto é a mínima dose capaz de produzir perda de consciência. Por outro lado há muitas vezes necessidade de tratar a hipotensão com fármacos vasoactivos e com fluidos para evitar a má perfusão de órgãos nobres, nomeadamente quando já há doença isquémica cardíaca, renal ou cerebral prévia que aumenta esse risco.

Há estudos que revelam que a posição do doente altera o débito cardíaco (7,8,9).

A indução da anestesia com o paciente em posição de Trendelenburg invertido (cabeceira elevada e pés descidos), isto é com um débito cardíaco menor, pode resultar em que para a mesma dose administrada, as concentrações atingidas sejam menores. Por outro lado, se a indução for realizada em Trendelenburg invertido e, uma vez produzida inconsciência, se passar à posição de Trendelenburg (cabeceira abaixada e pés elevados), o aumento do débito cardíaco resultante do maior retorno venoso pode contribuir para compensar as alterações hemodinâmicas provocadas pela indução e como que diluir o propofol provocando uma descida nas suas concentrações, o que também contribuiria para atenuar os seus efeitos hemodinâmicos. De acordo com esta especulação é tentador realizar um estudo clínico para testar a validade desta hipótese.

A realização de tal estudo implica induzir anestesia com propofol com o doente em anti-Trendelenburg e passar a posição de Trendelenburg logo após a perda de consciência e ainda antes da intubação traqueal. Tal protocolo levanta questões que importantes.

Uma primeira questão que deve ser levantada é a de esta técnica poder causar uma redução da concentração de propofol que fizesse com que o doente recuperasse a consciência. Tal não é provável devido ao conhecido efeito de histeresis na indução da anestesia (1), sendo bem possível que esta mudança de posição possa, por si só, contribuir para obter um nível mais adequado de hipnose, minimizando os efeitos laterais do propofol.

Uma segunda questão que deve ser considerada, em associação com as alterações de posicionamento na indução, é a possibilidade de regurgitação de eventual conteúdo gástrico. Todavia tal é altamente improvável pois os pacientes encontram-se em jejum e serão excluídos do estudo indivíduos que apresentem qualquer patologia que possa aumentar este risco. Por outro lado, na eventualidade de o posicionamento em Trendelenburg conduzir a regurgitação, tal dificilmente resultará em aspiração para os pulmões (10,11). A posição de Trendelenburg é advogada por alguns autores quando há risco elevado de regurgitação, porque se ocorrer regurgitação, o líquido regurgitado aloja-se na orofaringe por acção da gravidade e só em caso de um volume muito elevado poderia subir pelos brônquios e chegar aos pulmões.

Assim o objectivo deste estudo será avaliar se o posicionamento durante a indução da anestesia pode minorar as consequências hemodinâmicas da perda de consciência (diminuição da tensão arterial) e eventualmente resultar em doses mais baixas de propofol para induzir a perda de consciência e manter a inconsciência até ao momento da intubação traqueal. Os indicadores a medir serão a pressão arterial, o índice BIS e a quantidade de propofol administrada. Para isso será comparada a indução da anestesia no modo habitual com o paciente em decúbito dorsal e posição horizontal, com a indução com o doente semi-sentado com um ângulo de 45° seguido, após a indução, de posicionamento em Trendelenburg a 20°. Será comparada a diferença na variação do BIS, após LOC, nos doentes que se mantêm na posição horizontal e naqueles que passam à posição de Trendelenburg, de forma a verificar se a última por aumento do débito cardíaco, e conseqüente diminuição da concentração do propofol, vai implicar uma menor redução no BIS o que, seria o reflexo de uma diminuição dos efeitos laterais hemodinâmicos provocados pelo propofol. Para que esta relação possa ser estabelecida com maior rigor irá também comparar-se a variação da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de O₂, temperatura cutânea medida na ponta de um dedo da mão e concentração cerebral de propofol em ambos os grupos.

II MATERIAIS E MÉTODOS

II.I POPULAÇÃO

Os participantes deste estudo foram pacientes operados no bloco operatório de Neurocirurgia do HSA-CHP, com neurocirurgias programadas, ASA I-III, sujeitos a anestesia geral com intubação oro-traqueal realizada por laringoscopia. Excluíram-se pacientes com co-morbilidades cardiovascular, hepática ou renal graves, pacientes com patologias que aumentassem o risco de regurgitação, e idades inferiores a 18 ou superiores a 80 anos.

Os doentes foram randomizados nos dois seguintes grupos:

A: Doente na posição horizontal durante a indução da anestesia e depois do LOC.

B: Doente na posição de cabeceira elevada, com um ângulo de 45° durante na indução da anestesia e depois de LOC passa à posição Trendelenburg, num ângulo de 20°.

A randomização teve por base o último dígito do processo clínico do paciente, ou seja, caso fosse par, ficou alocado ao grupo A e caso fosse ímpar B, ao grupo B.

No dia anterior à cirurgia todos os doentes foram pesados e foi-lhes medida a tensão arterial.

Tal como referido, anteriormente, com a indução da anestesia ocorre uma descida de tensão arterial entre 17-27%. Se o nosso protocolo resultasse numa atenuação dessa descida para valores próximos ou abaixo dos 17%, tal seria clinicamente relevante. Para que tal redução possua poder estatístico antecipou-se a necessidade de estudar 24 doentes.

O estudo teve aprovação pela Comissão de Ética e Conselho de Administração do HSA. Foi entregue a cada doente uma folha em que se explicava o procedimento e uma outra onde, caso concordassem em participar no estudo, assinavam o seu consentimento informado (Anexo).

II.II RECOLHA E REGISTO DE DADOS

Depois de deitados na mesa operatória os doentes foram cobertos por um lençol e por uma colcha dobrada a meio em cujo interior, e ao nível do abdómen, é colocado um dispositivo aquecedor com ar forçado, é cateterizada uma veia do dorso da mão esquerda e começa-se a infundir soro fisiológico a uma velocidade de 7ml/kg/h (se 60

kg dá 420 ml/h). Serão então monitorizados os seguintes parâmetros: tensão arterial não invasiva (NIBP), oximetria de pulso (SpO₂), frequência cardíaca (FC), electrocardiografia (ECG), índice biespectral (BIS), temperatura medida na ponta do dedo médio da mão esquerda e direita e bloqueio neuromuscular na mão direita.

O registo contínuo destes parâmetros foi feito através do programa Rugloop (Demed, Genk, Bélgica) instalado num computador dedicado. Este software comunica com o monitor Datex/GE para obter os dados da monitorização do doente e do BIS e com o sistema Fresenius Base Primea Orchestra que é utilizado para a administração de propofol e remifentanil. Com o software Rugloop obtém-se um ficheiro que regista, a cada 5 segundos, os valores das variáveis a estudar (TA, FC, SpO₂, BIS, EMG, etc.) e as doses administradas e concentrações estimadas de propofol e remifentanil. Para a administração de propofol é seleccionado o modelo farmacocinético de Schnider e o modo inicial "TCI View". Para o remifentanil é seleccionado o modelo farmacocinético de Minto e o modo inicial "Effect site TCI". Programa-se o módulo de propofol para iniciar a perfusão a 3,3ml/kg/h.

Os doentes do grupo B foram posicionados na posição semi-sentado e, para tal, foi usado um ângulo de 45°, medido com um transferidor. Em ambos os grupos iniciou-se a anestesia geral com infusão endovenosa de 20 mg de lidocaína, com oclusão venosa durante 40s (de forma a reduzir a dor provocada pela infusão de propofol e as respostas autonómicas à infusão do rocurónio (14, 15)) e administração de O₂ a 100% através de máscara facial. Simultaneamente iniciou-se a infusão endovenosa de propofol a uma velocidade de 3,3 mg/kg/hora até à perda de consciência (LOC), momento identificado pela ausência de resposta do doente aos estímulos externos, nomeadamente quando deixa de abrir os olhos ou franzir o sobrolho em resposta ao chamamento e a um estímulo mecânico (bater na testa). O chamamento foi efectuado a cada 10 segundos. Quando o doente deixava de responder ao chamamento aplicava-se o estímulo mecânico (acompanhado de chamamento) também a cada dez segundos.

Regista-se com rigor o momento de LOC. Após LOC o propofol passou nos dois grupos a ser administrado por TCI com concentração cerebral (Ce) inferior à Ce no momento de LOC, de acordo com uma fórmula já publicada (75% da redução de manutenção) (16) e os doentes do grupo B passavam à posição de Trendelenburg. Administrava-se, então, o relaxante muscular – rocurónio – numa dose de 1 mg/Kg. Esta redução destinava-se a compensar os efeitos da histeresis e da redução do débito cardíaco associados à perda de consciência, esperando-se que atenuasse a descida de tensão arterial que sempre se observa, de forma a evitar o uso de efedrina.

Sendo aplicada de igual modo nos dois grupos não deverá mascarar o eventual efeito positivo esperado no grupo B.

O monitor do bloqueio neuromuscular era calibrado e, de seguida era administrado o remifentanil com alvo cerebral de 3ng/ml (17,18).

Após isto os doentes do grupo B voltavam à posição horizontal e quando já não se verificassem respostas ao TOF – Train-of-four (TOF igual a zero) realizava-se a laringoscopia e consequente intubação.

O estudo terminava aquando do início da infusão do remifentanil.

Para evitar os riscos de uma excessiva hipotensão seria administrada efedrina numa dose de 0,2mg/kg se a pressão arterial fosse inferior a 30% da pressão arterial média inicial.

III RESULTADOS

A amostra é constituída por 24 doentes. Dos quais 11 (46%) pertenciam ao grupo A (posição horizontal durante toda a indução da anestesia) e 13 (54%) ao grupo B (posição de cabeceira elevada seguida da posição de Trendelenburg após LOC). A maioria da amostra era composta por elementos do sexo masculino (54%). Não existiu diferença na distribuição do género (χ^2 ; $p=0,11$). A média de idade nos dois grupos não apresentou diferença significativa: 50 ± 16 (grupo A) e 52 ± 17 (grupo B) anos.

Em relação as outras duas variáveis demográficas, peso e altura, a média entre os dois grupos foi também ela semelhante: o peso de 70 ± 17 Kg e 81 ± 16 Kg e a altura de 167 ± 11 e 171 ± 6 cm (grupo A e grupo B, respectivamente).

Verificou-se, também, que o tempo médio entre o momento de LOC e o fim do estudo (ou seja aquando do início do remifentanil) foi de $277s/4,6min$ no grupo A e de $307s/5,1min$ no grupo B, esta diferença não é significativamente significativa ($P=0,19$). O intervalo de tempo entre o início do propofol e o fim do estudo também não foi diferente entre os dois grupos ($P=0,2$).

III.I Resultados relativos ao BIS

- Valor mínimo de BIS

O valor mínimo de BIS, um minuto após LOC, foi de 38 ± 7 no grupo A e 36 ± 8 no grupo B. Não se verificou diferença estatística entre estes valores ($P=0,72$).

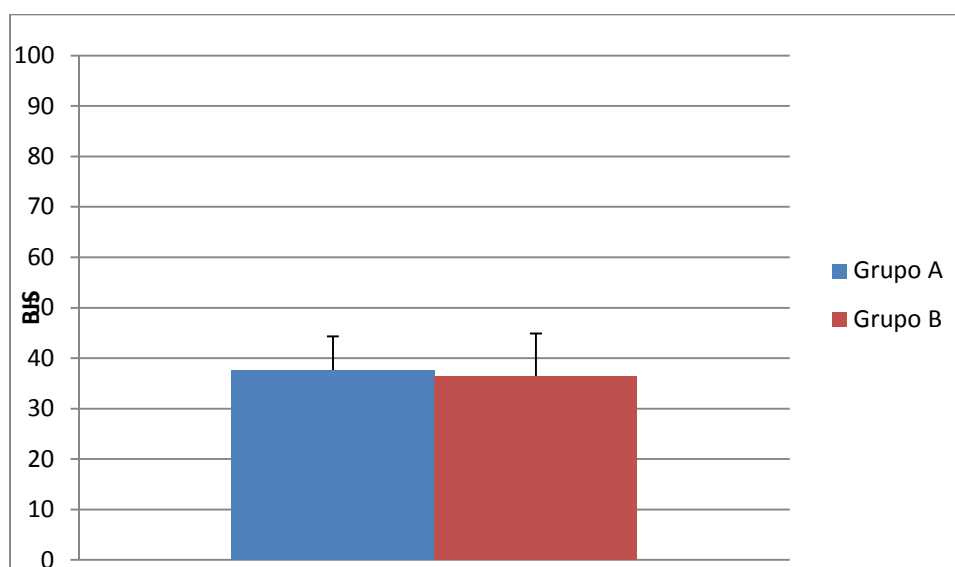


Fig. 1 Valor mínimo de BIS, um minuto após LOC.

- Média do BIS

O valor médio do BIS, entre um minuto após LOC e o final do estudo, foi 51 ± 7 no grupo A e 46 ± 9 no grupo B. Diferença sem valor estatístico ($P=0,2$).

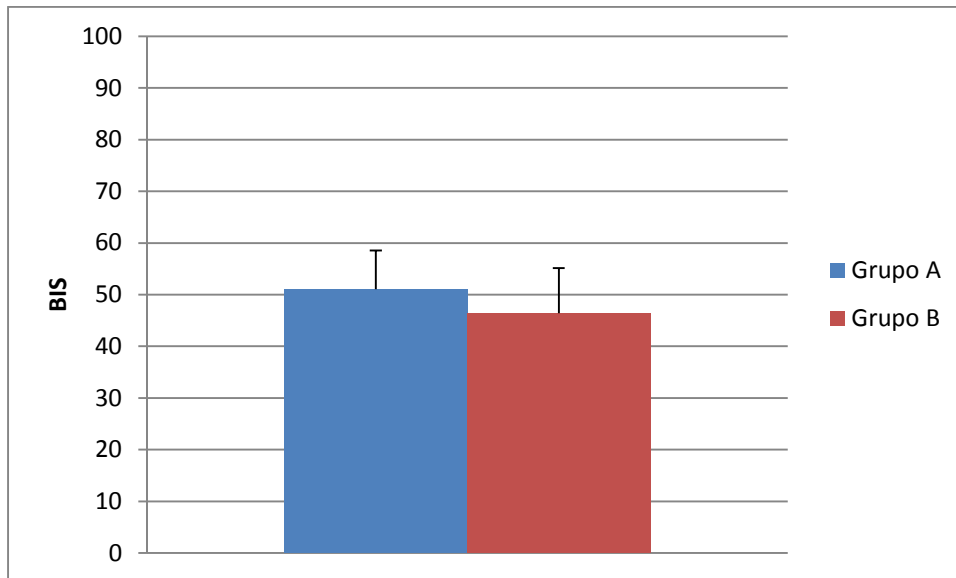


Fig. 2 Média de BIS 1min após LOC.

III.II Resultados relativos às variáveis: Pressão Arterial Média, Frequência Cardíaca e Temperatura Cutânea

- Pressão Arterial Média

A média da pressão arterial média baseline foi de 95 ± 11 mmHg no grupo A e de 103 ± 12 mmHg no grupo B. A pressão arterial média desceu significativamente em ambos os grupos após LOC, sendo que o seu valor mínimo foi de 81 ± 6 mmHg no grupo A ($P=0,001$) e 76 ± 9 mmHg no grupo B ($P=3 \times 10^{-5}$). Os gráficos relativos à queda tensional de cada doente, em cada grupo, encontram-se nas Figura 3 e 4. A redução pressão arterial média, em percentagem, após LOC foi de $14 \pm 10\%$ no grupo A e $25,3 \pm 12\%$ no grupo B, sendo que a queda de pressão arterial foi significativamente mais marcada no Grupo B ($p=0,02$).

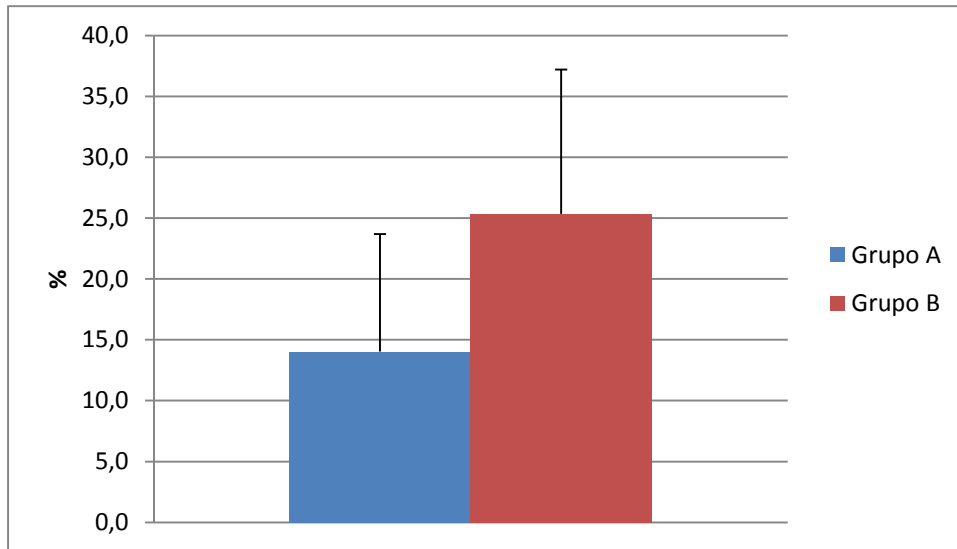


Fig. 5 Descida da pressão arterial média após LOC, como porcentagem do valor baseline (P=0.02).

- Frequência Cardíaca

Após LOC, a frequência cardíaca aumentou 25±17% no grupo A (P= 0,0004) e 14±17% no grupo B (P=0,02). A variação da frequência cardíaca não diferiu entre os dois grupos (P=0,13).

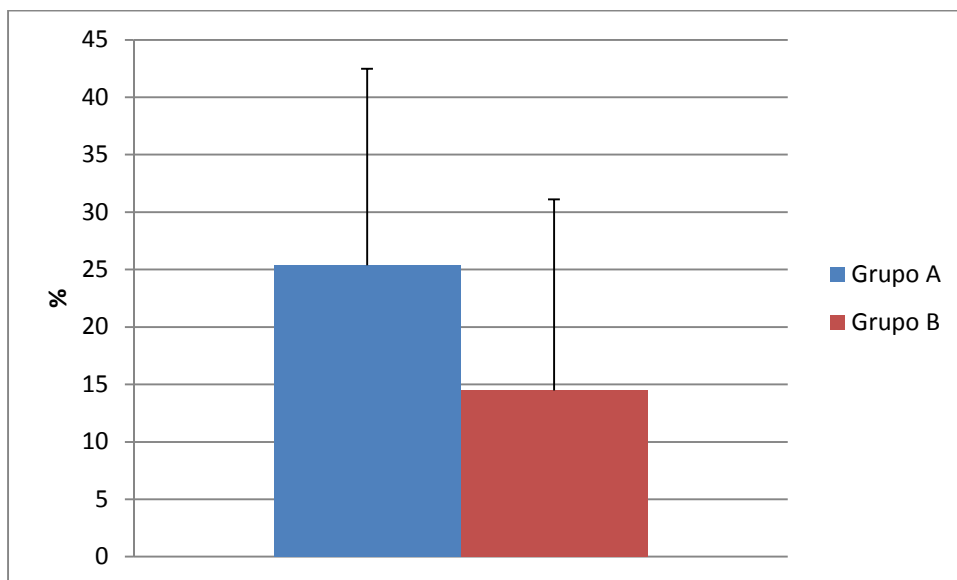


Fig. 6 Subida da frequência cardíaca após LOC, como porcentagem do valor baseline.

- Temperatura Cutânea

A subida da temperatura cutânea, medida no dedo médio da mão esquerda, após LOC, foi de $17 \pm 17\%$ no grupo A ($P=0,006$) e $11 \pm 11\%$ no grupo B ($P=0,003$). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,35$).

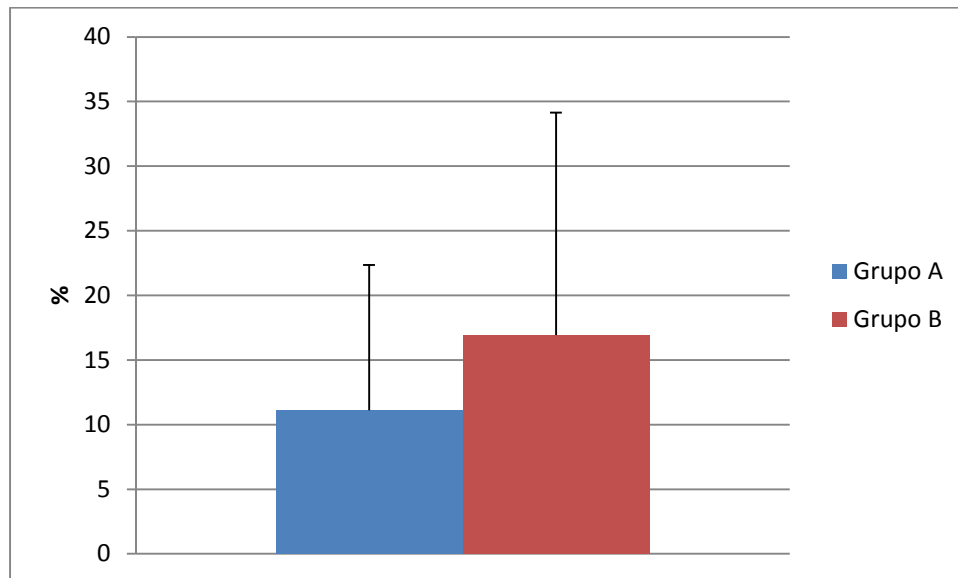


Fig. 7 Subida da temperatura após LOC, como porcentagem do valor baseline.

III.III Resultados relativos à Concentração Cerebral (Ce) de Propofol

- Concentração cerebral calculada de propofol no momento de LOC

No momento de LOC a concentração cerebral calculada de propofol, em ug/ml, foi em média $5,1 \pm 1,1$ no grupo A e $6,1 \pm 1,3$ no grupo B. Esta diferença não é estatisticamente significativa ($P=0,07$).

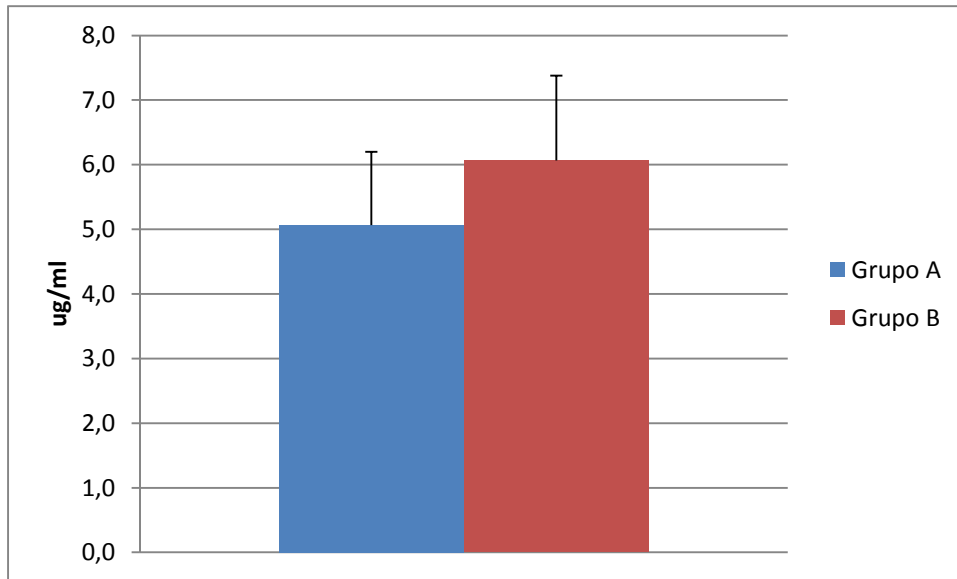


Fig. 8 Concentração cerebral calculada de propofol no momento de LOC em ug/ml.

- Concentração cerebral de propofol resultante da redução calculada pela fórmula

No momento de LOC foi calculada, através de uma fórmula, a redução a aplicar na concentração alvo cerebral de propofol, em ug/ml. A concentração obtida foi de $3,4 \pm 0,4$ ug/ml no grupo A e $3,7 \pm 0,4$ ug/ml no grupo B. Trata-se de uma diferença com significado estatístico ($P=0,049$).

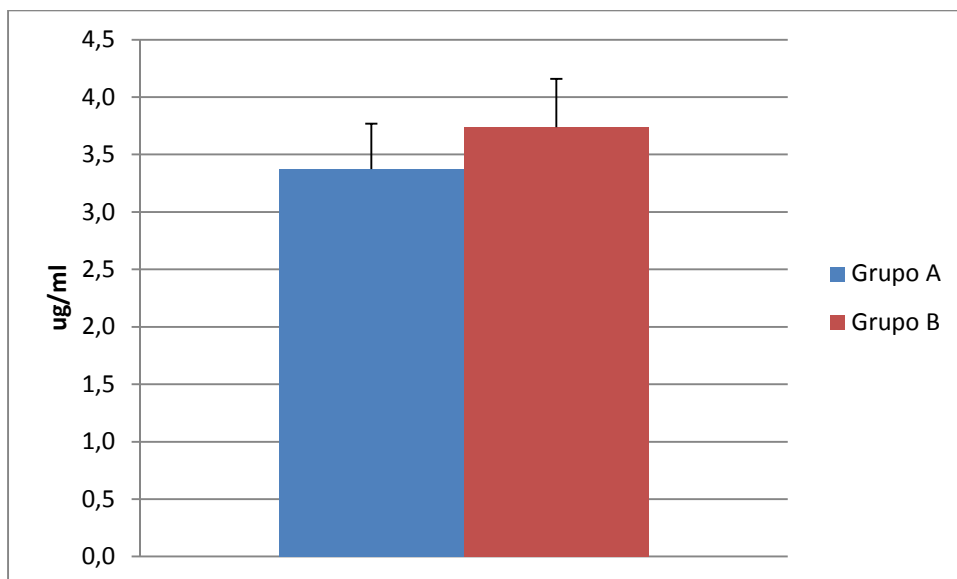


Fig. 8 Concentração cerebral de propofol resultante da redução calculada pela fórmula em ug/ml ($P=0,049$).

- Percentagem de redução da concentração cerebral de propofol

Após LOC, a percentagem de redução da concentração cerebral de propofol, comparando a média da Ce no momento de LOC e a média da Ce de manutenção, calculada pela fórmula, foi de $32\pm 7\%$ no grupo A e $37\pm 7\%$ no grupo B. Não é uma diferença com significado estatístico ($P=0,12$).

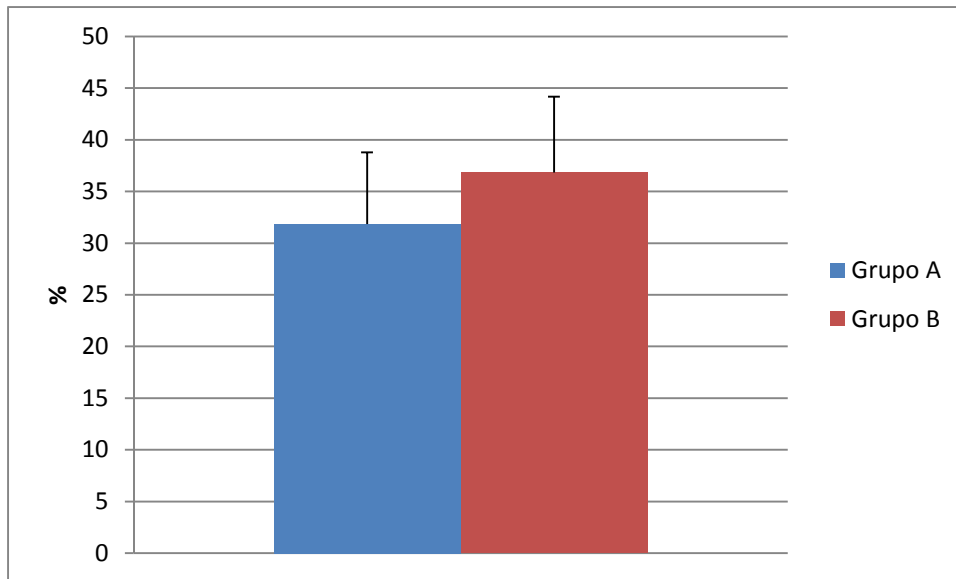


Fig. 9 Percentagem de redução da concentração cerebral de propofol após LOC.

III.IV Resultados relativos à dor ao Propofol e reacção ao Rocurónio

- Dor à infusão do propofol

Aquando do início da infusão de propofol, 3 doentes do Grupo A e 3 doentes do grupo B, referiram dor no braço. Os restantes 8 doentes do Grupo A e 10 doentes do grupo B não se queixaram de qualquer dor de forma espontânea ou quando questionados sobre a mesma. Não existe diferença estatística entre os 2 grupos (X^2 ; $p=0,81$).

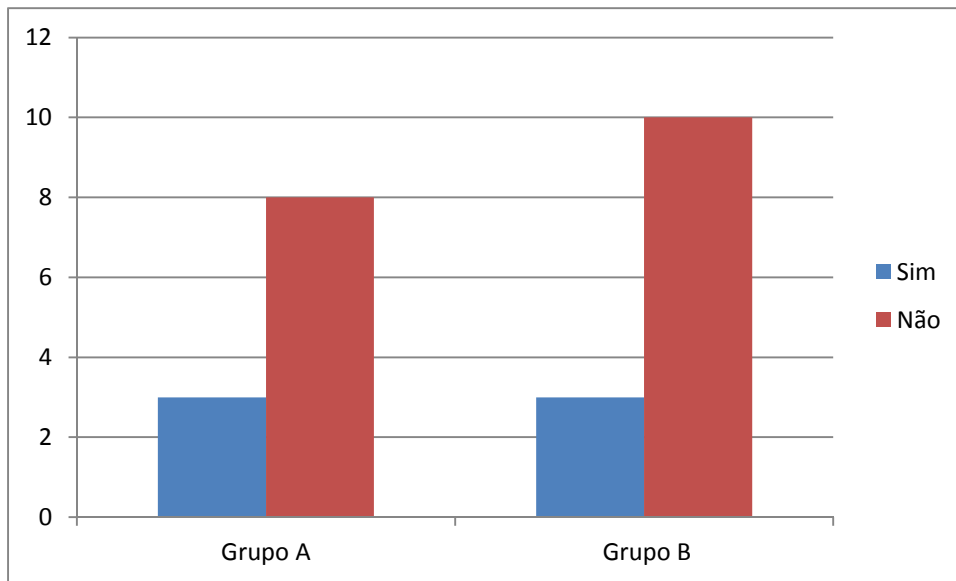


Fig. 10 Número de doentes, em cada grupo, que referiu no braço dor à infusão do propofol.

- Reacção à infusão de rocurónio

Após a infusão de rocurónio, o número de doentes que reagiu foi de 6 no grupo A e de 6 no grupo B. Os restantes 5 doentes do grupo A e 7 do grupo B não reagiram. Não se verifica uma diferença estatística entre os 2 grupos (χ^2 ; $p=0,68$).

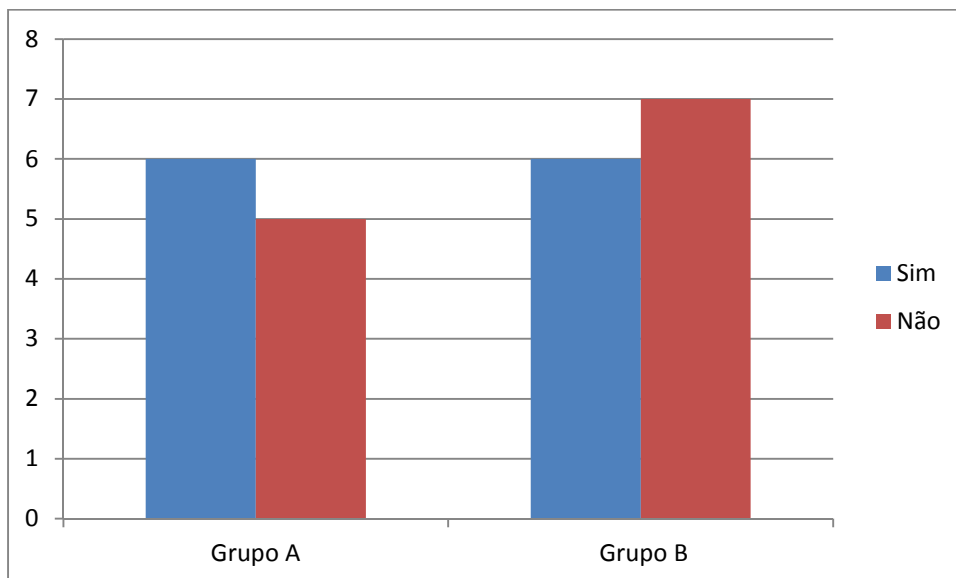


Fig. 11 Número de doentes, em cada grupo, que reagiu à infusão de rocurónio.

IV DISCUSSÃO

A administração de propofol para indução da anestesia resultou em descidas significativas da pressão arterial. Os valores mínimos de pressão arterial média pós indução, nos nossos doentes, foram de 81 ± 6 mmHg nos doentes na posição horizontal e 76 ± 9 mmHg naqueles com a cabeceira elevada que após LOC passavam à posição de Trendelenburg. A percentagem de redução desta variável foi de $14\pm 10\%$ e $25,3\pm 12\%$, respectivamente. Estas reduções aproximam-se das descritas, em outros estudos, que reportam descidas entre 17% e 27% (6).

Com a indução da anestesia ocorreu ainda uma subida significativa da frequência cardíaca, a qual se explica pela resposta fisiológica à descida da pressão arterial. É sabido que o propofol provoca vasodilatação arterial periférica e, descida do débito cardíaco. Estas alterações hemodinâmicas não podem ser atribuídas a uma administração excessiva de propofol. A quantidade de propofol administrado pode ser considerada adequada, uma vez que os valores de BIS após LOC se mantiveram, em média, no intervalo recomendado entre 40 e 60. Assim, deve ser entendido como inerente à perda de consciência, pelo propofol, a ocorrência de descida da pressão arterial e subida compensatória de frequência cardíaca. A subida da temperatura medida na ponta do dedo traduz a vasodilatação periférica causada pelo propofol.

Curiosamente a descida da pressão arterial foi mais acentuada no grupo com variação da posição ($25,3\pm 12\%$) do que no horizontal ($14\pm 10\%$). Este resultado representou uma surpresa e, demonstrou que a nossa teoria inicial estava errada. Apesar de uma maior descida da pressão arterial, a variação, durante a indução da anestesia na posição com a cabeceira elevada seguida da passagem a Trendelenburg, da frequência cardíaca e da temperatura cutânea não foram diferentes entre os 2 grupos. Ao contrário do que inicialmente supusemos a mudança da posição para Trendelenburg não se reflectiu num aumento compensatório do débito cardíaco, que assim permitiria, diminuir a queda na pressão arterial e a consequente subida na frequência cardíaca.

A dor associada ao propofol foi referida por 25% dos doentes, sem diferença entre os 2 grupos. Esta incidência ocorreu apesar da administração prévia, à infusão de propofol, de lidocaína e é semelhante à reportada na literatura (14). Poder-se-ia pensar que doentes com dor à infusão de propofol tivessem uma menor descida da pressão arterial por terem um estímulo doloroso. Como não houve diferença entre os 2 grupos não podemos atribuir a esta dor a responsabilidade pelas diferenças

observadas. O mesmo se aplica para a reacção à infusão do rocurónio que, como é sabido, representa um estímulo nódico e que, portanto, poderia fazer subir a pressão arterial mesmo no doente já inconsciente. 50% dos doentes reagiram ao rocurónio mas, também aqui, não se verificou qualquer diferença entre os dois grupos, pelo que esta também não pode ser a explicação para as diferenças verificadas.

Em relação ao propofol apesar de estatisticamente apenas a redução da concentração alvo após LOC (determinada através da aplicação da fórmula) ser significativa, parece haver uma tendência para maior necessidade de propofol quando se faz a indução com o doente com a cabeceira elevada. Os doentes, deste grupo, necessitaram, em média, de $6,1 \pm 1,3$ ug/ml para atingir LOC enquanto, que os do outro grupo necessitaram de $5,1 \pm 1,1$ ug/ml, sendo que $P=0,07$.

Não sabemos a razão pela qual, tendencialmente, os doentes que iniciam a indução da anestesia na posição de cabeceira elevada, necessitam de uma maior concentração de propofol. Podemos supor que em analogia com o que ocorre com o sono, a posição horizontal seja aquela em que é mais natural e fácil adormecer e se manter adormecido.

As diferenças na redução da pressão arterial também não podem ser explicadas por diferenças na volémia uma vez que, todos os doentes fizeram infusão de soro fisiológico a uma velocidade constante de 7ml/kg/h e o intervalo de tempo em que decorreu o estudo (do início do propofol até ao início do remifentanil) não foi diferente entre os dois grupos.

A aplicação da fórmula e, portanto, uma redução muito acentuada na concentração cerebral de propofol de manutenção após LOC, mostrou ser uma opção bastante eficaz uma vez que, apesar da diminuição na concentração do propofol o BIS, em média, não subiu acima de 60. Caso esta fórmula não tivesse sido aplicada, teríamos tido descidas mais acentuadas da pressão arterial, o que valida a sua importância e aplicabilidade clínica.

Este estudo abre a porta à resolução futura de certas questões, nomeadamente:

- Explicação para o aumento da necessidade de propofol nos doentes que iniciam a anestesia na posição de cabeceira elevada e que, após LOC mudam para a posição de Trendelenburg.

- Aplicação da fórmula em doentes apenas anestesiados na posição habitual (horizontal), de forma a garantir que a posição não interfere com a aplicação da mesma, por forma, a validar efectivamente o seu uso e a sua mais-valia.
- Eventualmente realizar um novo estudo em que os doentes iniciam a indução na posição horizontal e, após LOC, passam a Trendelenburg. Talvez esta possibilidade seja mais eficaz a atenuar a redução da pressão arterial, que a hipótese que testamos. Tendo sempre em consideração que o grande objectivo é atenuar estas alterações hemodinâmicas que quando extremas implicam a administração de substâncias vasoactivas que são caras e que têm vários efeitos laterais.

Apesar de os resultados obtidos serem contrários à nossa hipótese inicial, este é um estudo inovador e com grande utilidade clínica e científica, pois pode constituir a base de várias investigações futuras nesta área.

V REFERÊNCIAS

(1) Ronald D. Miller, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish and William L. Young. (2010) Miller's Anesthesia 7ed., pp830-832. Philadelphia: Elsevier.

(2) Leslie K, Clavisi O. (2008) Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Anesthesia & Analgesia* 107:2089.

(3) Schraag S, Kreuer S. (2008) Target-controlled infusion (TCI) - a concept with a future?: state-of-the-art, treatment recommendations and a look into the future. *Anaesthesist* 57(3):223-30.

(4) Thomas Brüssel, Josef L. Theissen, Gisli Vigfusson, P. Paul Lunkenheimer, Hugo Van Aken, and Peter Lawin (1989) Hemodynamic and Cardiodynamic Effects of Propofol and Etomidate: Negative Inotropic Properties of Propofol. *Anesthesia & Analgesia* 69:35-40.

(5) David L. Reich, Sabera Hossain, Marina Krol, Bernard Baez, Puja Patel, Ariel Bernstein, and Carol A. Bodia (2005) Predictors of Hypotension After Induction of General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 101:622.

(6) V Billard, F Moulla, J L Bourgain, A Megnigbeto, D R Stanski (1994) Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology*; 81:1384-1393.

(7) Zorko N, Mekiš D, Kamenik M.J (2011) The influence of the Trendelenburg position on haemodynamics: comparison of anaesthetized patients with ischaemic heart disease and healthy volunteers. *Int Med Res.* 39(3):1084-9.

(8) Edgcombe H., Carter K. and Yarrow S. (2008) Anaesthesia in the prone position. *British Journal of Anaesthesia* 100:165-183.

(9) Takizawa D., Hiraoka H., Nakamura K. (2004) Influence of the prone position on propofol pharmacokinetics. *Anaesthesia* 59:1242-55.

(10) L. Illing, P. G. Duncan, R. Yip. (1992) Gastroesophageal reflux during anaesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia / Journal canadien d'anesthésie*, volume 39, número 5.

(11) Hans-Christian Jeske, Jan Borovicka, Achim von Goedecke, Christa Meyenberger, Thomas Heidegger, and Arnulf Benzer (2007) The Influence of Postural Changes on Gastroesophageal Reflux and Barrier Pressure in Nonfasting Individuals. *Anesthesia & Analgesia* 101:597–600.

(12) Bressan N., Moreira P., Amorim P. (2010) Anesthesia synchronization software: target controlled infusion system evaluation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 6777-80.

(13) Bressan N., Castro, Brás S., Oliveira H. (2007) Synchronization Software for Automation in Anesthesia. *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEE EMBS*; 5298-5301.

(14) Yew WS., Chong SY., Tan KH, Goh MH. (2005) The effects of intravenous lidocaine on pain during injection of medium- and long-chain triglyceride propofol emulsions. *Anesthesia & Analgesia* 100(6):1693-5.

(15) Dilek Memis, Alparslan Turan, Beyhan Karamanlioglu, Necdet Süt, and Zafer Pamukçu (2002) The Prevention of Pain from Injection of Rocuronium by Ondansetron, Lidocaine, Tramadol, and Fentanyl. *Anesthesia & Analgesia* 94:1517-1520.

(16) Castro A., Bressan N., Lobo F., Nunes CS., Amorim P. (2008) The higher the Propofol Concentration the Larger its Difference to the Concentrations Required at Maintenance, Using TCI and BIS Guided Anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology*; Volume 25, Supplement 44, p.150.

(17) Albertin A., Casati A., Federica L. (2005) The effect-site concentration of remifentanil blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. *Anesth Analg* 101:125-30.

(18) Annelies T. Moerman, Luc L. Herregods, Martine M. De Vos, Eric P. Mortier and Michel M. R. F. Struys (2009) Manual Versus Target-Controlled Infusion Remifentanil Administration in Spontaneously Breathing Patients. *Anesthesia & Analgesia* 108:828-834.

VI Agradecimentos

Aos meus Pais, que sempre estiveram ao meu lado nos momentos mais felizes e mais difíceis deste já longo percurso.

Ao meu Namorado por todo o amor, ajuda e paciência.

Ao meu Tutor, que mais do que ser apenas meu professor, meu deu a honra e o privilégio de ser meu Amigo. Sem ele nunca teria conseguido realizar este trabalho nem esta teria sido uma aventura tão feliz.

A todos os funcionários do bloco de Neurocirurgia do HSA, em especial aos Anestesiistas e aos Enfermeiros Anestesiistas que me proporcionaram as melhores condições de trabalho.

VII Anexo



Estudos de investigação Consentimento Informado



Influência do posicionamento do doente nas repercussões cerebrais e hemodinâmicas durante a indução da anestesia geral com propofol.

Eu, abaixo-assinado _____, fui informado(a) de que o estudo de investigação acima mencionado se destina a avaliar a influência da variação da posição do doente, durante a anestesia geral, nas repercussões cerebrais e hemodinâmicas.

Em todas as anestésias gerais ocorre uma diminuição da tensão arterial durante a indução, o que pode conduzir a uma diminuição do aporte de oxigénio ao coração e ao cérebro. Esta diminuição verifica-se também com o uso de propofol, o medicamento mais comumente utilizado para induzir a anestesia.

Acreditamos que um método simples de reduzir esta diminuição da tensão arterial será administrar o propofol com o doente numa posição de semi-sentado. Tal não será desconfortável, será como adormecer sentado num sofá. Logo após a perda de consciência deita-se o doente. Esta variação na posição vai permitir um aumento da quantidade de sangue que retorna ao coração o que, possivelmente, permitirá menores diminuições da tensão arterial. Por outro lado não existe qualquer risco em “adormecer” sentado.

Após a perda de consciência iremos proceder a colheita de cerca de 3 mL de sangue (procedimento indolor para o doente uma vez que este já perdeu a consciência) de forma a determinar a concentração do propofol no sangue.

O estudo termina cerca de 4 minutos após a indução da anestesia.

Todos os restantes procedimentos, à excepção da mudança de posição e da colheita do sangue, serão os habitualmente realizados durante uma anestesia geral.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper, a qualquer momento, a participação, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado ou Autorizo de livre vontade a participação daquele que legalmente represento no estudo acima mencionado (conforme o caso).

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do participante no estudo: _____

Assinatura _____ Data [Ano/mês/dia].

Nome do médico responsável: _____

Assinatura _____ Data [Ano/mês/dia].