

# **Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral**

Tese para obtenção do grau de Mestre em Medicina

**André Emanuel Ferreira da Silva**

Orientador:

Doutor Pedro Amorim

Co-Orientador:

Professor Doutor Álvaro Moreira da Silva

Porto, Junho de 2016

Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral

## **Nota Introdutória**

O seguinte trabalho foi realizado no âmbito da cadeira de Dissertação e é apresentado na modalidade de Artigo de Investigação Médica com vista à conclusão do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS). A tese foi redigida de acordo com o novo acordo ortográfico

Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral

## **Agradecimentos**

Ao Dr. Pedro Amorim, obrigado por toda a sua disponibilidade e entusiasmo depositados ao longo da realização deste trabalho.

A toda a equipa do grupo de Investigação de Anestesiologia, que auxiliaram e colaboraram ao longo das diferentes fases deste projeto.

À equipa de enfermagem do bloco cirúrgico de neurocirurgia, particularmente o enfermeiro Paulo Barbosa, que mostrou sempre uma grande receptividade em todas as ações necessárias realizar no bloco operatório, mesmo atendendo às várias condicionantes que um estudo deste género acarreta.

A toda a equipa de enfermagem do internamento de neurocirurgia que colaborou e apoiou com total disponibilidade todas as atividades inerentes à realização deste estudo.

A todos os elementos do secretariado do Serviço de Anestesia pela disponibilidade que sempre demonstraram em atender as minhas dúvidas.

Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral

## Lista de tabelas

Tabela I - .....	21
Tabela II - .....	24
Tabela III - .....	25
Tabela IV - .....	26
Tabela V - .....	27
Tabela VI - .....	29
Tabela VII - .....	30
Tabela VIII - .....	30

## Lista de figuras

Figura 1 - .....	18
Figura 2 - .....	18
Figura 3 - .....	19
Figura 4 - .....	19
Figura 5 - .....	22
Figura 6 - .....	23
Figura 7 - .....	28
Figura 8 - .....	31
Figura 9 - .....	32
Figura 10 - .....	32

## Abreviaturas

BIS - Índice bi-espectral

Ce - Concentração no local efetor - concentração cerebral

C<sub>PROP</sub> - concentração cerebral estimada de propofol

C<sub>REMI</sub> - concentração cerebral estimada de remifentanil

EEG - Eletroencefalograma

EMG - Eletromiografia

IMC - Índice de massa corporal

LOC - Loss of consciousness

ROC - Recovery of consciousness

SEF - Spectral Edge Frequency

TCI - Target Controlled Infusion

Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A administração de fármacos anestésicos adequados é da maior importância já que as consequências de anestesia insuficiente ou excessiva são deletérias. Tratando-se a anestesia de um estado de inconsciência com algumas relações com o sono fisiológico é aliciante investigar de que modo o sono fisiológico e a resposta à anestesia geral possam estar relacionadas. Não existe todavia qualquer estudo, do nosso conhecimento, que relacione o sono de um indivíduo com a sua resposta à anestesia geral. Este estudo tem como objetivo avaliar, em doentes a submeter a cirurgia por neurocirurgia, o sono na noite da véspera da cirurgia, as quantidades de anestésico - Propofol - e analgésico - Remifentanil - administradas durante a cirurgia, analisando a respetiva variabilidade e a possível relação entre a profundidade do sono e as necessidades de anestésico durante a anestesia

**MATERIAL e MÉTODOS:** O sono na noite da véspera da cirurgia foi monitorizado por um sensor de BIS que captou o eletroencefalograma, a eletromiografia frontal e o valor do índice bi-espectral (BIS) durante o sono em doentes propostos a cirurgia por neurocirurgia. No protocolo anestésico foi usada anestesia intravenosa total com remifentanil e propofol por *Target Controlled Infusion* e os fármacos foram titulados pelo anestesiológico de modo a manter o índice bi-espectral entre 40 e 60. Foram registados e quantificados, para cada paciente, o sono na noite da véspera, o nível de anestesia e necessidade de anestésicos.

**RESULTADOS:** Foi possível obter bons resultados com o monitor de BIS no que à monitorização do sono da noite da véspera da cirurgia diz respeito, tendo sido observados os seguintes valores de BIS médio para as diferentes fases do sono: N1+N2  $71,02 \pm 6,4$ ; N3  $46,2 \pm 5,2$ ; REM  $81,3 \pm 3,8$  e  $92,6 \pm 3,6$  para o estado Vígil. Não obstante não terem sido encontradas correlações com significado estatístico, observou-se uma tendência para uma correlação positiva com um valor de  $R=0,587$  ( $p=0,074$ ) entre o valor do BIS na fase N3 do sono e a concentração cerebral média estimada de propofol no intra-operatório. De igual forma observamos também uma tendência no sentido de uma correlação positiva entre o valor de BIS na fase N3 e o consumo de propofol no intra-operatório, com um valor de  $R=0,447$  ( $p=0,195$ ). A concentração estimada de propofol no momento de perda de consciência apresentou uma variabilidade de 23,5%, a concentração média de propofol durante a anestesia 24,1%. Não se encontrou qualquer correlação entre a concentração cerebral média estimada de remifentanil no intra-operatório e os valores de BIS no intra-operatório ou os valores de BIS no sono.

**DISCUSSÃO e CONCLUSÃO:** A análise do sono com o monitor BIS permitiu constatar a existência de uma considerável variabilidade inter-individual e permitiu confirmar a utilidade do monitor BIS na análise do sono, nomeadamente na determinação das suas fases. Apesar de outros parâmetros do monitor BIS mostrarem os maiores valores absolutos de variabilidade

para as diferentes fases do sono, foi com o valor de BIS que se encontraram as maiores variações relativas entre as diferentes fases do sono no que à de variabilidade diz respeito, nomeadamente entre a fase mais profunda N3 e as restantes. Comparando a variabilidade observada nos parâmetros relativos ao sono fisiológico, nomeadamente nos relativos ao BIS nas fases N1-N2 (9,1%), N3 (11,3%) e REM 4,7% com a variabilidade nas necessidades de anestésico no intra-operatório a qual foi sempre superior a 23%, verificamos que a variabilidade no intra-operatório foi claramente superior á variabilidade observada no sono. Em conclusão pensamos que os nossos resultados, apesar de se tratarem de análise de dados com um reduzido número de doentes, proporcionam evidência a favor da utilidade do monitor BIS na avaliação do sono, sugerem a existência de menor variabilidade individual no sono fisiológico do que nas necessidades de anestésicos

**Palavras Chave:** Sono, Fases de Sono, Remifentanil, Propofol, BIS

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Administration of suitable anesthetics is of utmost importance since insufficient or excessive anesthesia has deleterious consequences. Since anesthesia is a state of unconsciousness with some relations with the physiological sleep is attractive to investigate a possible link between the physiological sleep and the response to general anesthesia. There is however no study, to our knowledge, correlating the sleep of an individual with his response to general anesthesia. This study aims to assess patient neurosurgical a possible correlation between sleep the night before surgery and the amount of anesthetic administered during surgery.

**MATERIAL & METHODS:** The sleep of the night before the surgery was monitored by a BIS sensor that captured the electroencephalogram, frontal electromyography and the value of the bi-spectral index (BIS) during sleep in patients proposed to neurosurgical surgery. In the anesthetic protocol was used total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol by Target Controlled Infusion and drugs were titrated by the anesthesiologist to maintain the bi-spectral index between 40 and 60. For each patient, was recorded and quantified the sleep in the night before the surgery, the level of anesthesia during the surgery and the need for anesthetics.

**RESULTS:** It was possible to obtain good results of the sleep with the BIS monitor during the night before the surgery. The observed average BIS values for the different stage of sleep were the following: N1-N2  $71.02 \pm 6.4$ ; N3  $46.2 \pm 5.2$ ; REM  $81.3 \pm 3.8$  and  $92.6 \pm 3.6$  for the awake state. Although no correlations with statistical significance were found, there was a trend towards a positive correlation with a R value=0.587 ( $p=0.074$ ) between the BIS value at N3 sleep stage and the intraoperative mean concentration of propofol in the brain. Likewise we also observed a trend towards a positive correlation between the BIS value in the N3 sleep stage and the consumption of propofol during surgery, with a value of  $R=0.447$  ( $p=0.195$ ). The estimated propofol concentration at the time of loss of consciousness showed a variation of 23.5% and the average concentration of 24.1% propofol during anesthesia. We didn't find any correlation between the intraoperative mean concentration of remifentanil in the brain and intraoperative BIS values or BIS during sleep.

**DISCUSSION / CONCLUSION:** Sleep analysis with the BIS monitor revealed the existence of a considerable inter-individual variability and confirmed the usefulness of the BIS monitor in the sleep analysis, namely in determining sleep stages. Although other BIS monitor parameters show larger absolute variability values for the different stages of sleep, the highest relative variations between the different stages of sleep was obtained with the BIS value, in particular between the deep (N3) and light (N1-N2) sleep. Comparing the observed variability in the parameters related to physiological sleep, in particular relating to the BIS N1-N2 stages

(9.1%), N3 (11.3%) and 4.7% REM, with the variability in intraoperative anesthetic requirements which was always above 23%, we find that the intraoperative variability was clearly greater than the variability observed in the sleep.

In conclusion, we think that our results, although refer to data obtained with a small number of patients, provide evidence for the utility of the BIS monitor in the evaluation of sleep and suggest the existence of smaller individual variability in physiological sleep than the one observed during anesthesia.

**Keywords:** Sleep, Sleep stages, Remifentanil, Propofol, BIS

## Introdução

Atualmente muita atenção tem sido dada à chamada medicina personalizada que visa adequar as intervenções terapêuticas às particularidades e características individuais de cada paciente. Este conceito tem por base o reconhecimento da elevada variabilidade inter-individual existente, nomeadamente no que diz respeito a oscilações na resposta observada a uma mesma terapêutica farmacológica. Tal também se verifica naquilo a que à anestesia diz respeito, e recentemente tem sido possível verificar a existência de uma grande variabilidade, particularmente no que respeita às necessidades farmacológicas dos doentes aquando a indução e manutenção da anestesia geral em contexto cirúrgico<sup>1,2</sup>.

A administração da quantidade de anestesia adequada é da maior importância já que as consequências de anestesia insuficiente ou excessiva são deletérias. Anestesia insuficiente pode resultar em “awareness” ou consciência intra-operatória e anestesia excessiva tem sido associada a disfunção cognitiva e a uma maior mortalidade ao fim de um ou mais anos após a cirurgia<sup>3</sup>. Adicionalmente, a incidência e o potencial para a ocorrência de Reações Adversas Medicamentosas Graves (RAMG) em anestesia são elevados não só graças à já referida elevada variabilidade inter-individual mas também devido às estreitas janelas terapêuticas dos fármacos anestésicos e analgésicos usados<sup>4</sup>. A quantificação do nível de anestesia é hoje relativamente fácil de realizar, utilizando-se para esse fim índices baseados no eletroencefalograma (EEG), como é o caso do índice bi-espectral ou BIS. Trata-se de um índice que varia entre 100 (pessoa normal desperta) e 0 (coma ou anestesia muito profunda) e que durante o procedimento cirúrgico deve ser mantido entre 40 e 60 para que o nível ou profundidade anestésica sejam adequados<sup>5</sup>.

A grande variabilidade inter-individual no que diz respeito às necessidades de anestésicos é independente de fatores como a idade, o tamanho corporal ou o género, e hoje suspeita-se que fatores genéticos poderão ser os elementos chave a que esta variabilidade diz respeito<sup>6</sup>. Quer os anestesistas quer outros clínicos têm-se concentrado em perceber como a variabilidade genética altera a resposta farmacocinética a diferentes fármacos e hoje sabe-se que polimorfismos genéticos em proteínas relacionadas com o metabolismo celular, proteínas com função de transportadores membranares e também em proteínas que funcionam como recetores de determinado fármaco influenciam as necessidades e a resposta aos diferentes fármacos, em particular dos anestésicos<sup>4</sup>. No entanto, e apesar de o *screening* rotineiro destes polimorfismos poder vir a ser ponderado em algumas áreas clínicas da medicina, este método dificilmente seria custo-efetivo em anestesia.

Assim, torna-se relevante procurar identificar outros fatores relacionados com esta variabilidade, nomeadamente aqueles que possam ser identificados no pré-operatório e assim serem utilizados para melhor adequar a anestesia ao doente em questão.

Tratando-se a anestesia de um estado de inconsciência com algumas relações com o sono fisiológico, é tentador tentar perceber se existe alguma relação entre ambos. Assim é plausível pensar em utilizar o monitor BIS para avaliar o sono fisiológico, uma vez que a forma clássica de avaliação do sono por polissonografia é complexa do ponto de vista tecnológico e de recursos humanos. Sendo o monitor BIS de uso muito simples e fácil interpretação, alguns investigadores exploraram a possibilidade de monitorizar o sono através da utilização do BIS<sup>7,8</sup>. O mais recente, publicado no final do ano transato, comparou a utilização do monitor BIS com a polissonografia e demonstrou a fiabilidade do BIS para identificar as diferentes fases do sono, mostrando uma correlação entre a progressiva diminuição dos valores de BIS com a profundidade do sono<sup>9</sup>. Este estudo, em voluntários, também sugere a existência de uma variabilidade individual grande no que respeita aos valores de BIS para cada uma das fases do sono. Os três estudos citados mostram que o monitor BIS pode ser usado não só para identificar, num determinado indivíduo, as diferentes fases do sono como ainda para quantificar a “profundidade” de cada uma das fases do sono ou do período total de sono.

Não existe, todavia, qualquer estudo do nosso conhecimento que relacione o sono de um indivíduo com a sua resposta à anestesia geral. Dada esta lacuna na literatura e sabendo-se que a anestesia geral é um estado de coma farmacologicamente induzido e que as semelhanças com o sono são sobretudo aparentes, propusemo-nos realizar um estudo que avaliasse de que modo o sono fisiológico e a resposta á anestesia geral pudessem estar relacionadas. Será que um indivíduo com sono mais profundo necessita de mais ou menos anestésico para induzir e manter um estado de anestesia geral?

Assim através de um estudo observacional prospetivo não interventivo, avaliamos, em doentes a submeter a cirurgia por neurocirurgia, o sono na noite da véspera da cirurgia, as quantidades de anestésico - Propofol - e analgésico - Remifentanil - administradas durante a cirurgia, analisando a respetiva variabilidade e a possível relação entre a profundidade do sono e as necessidades de anestésico durante a anestesia

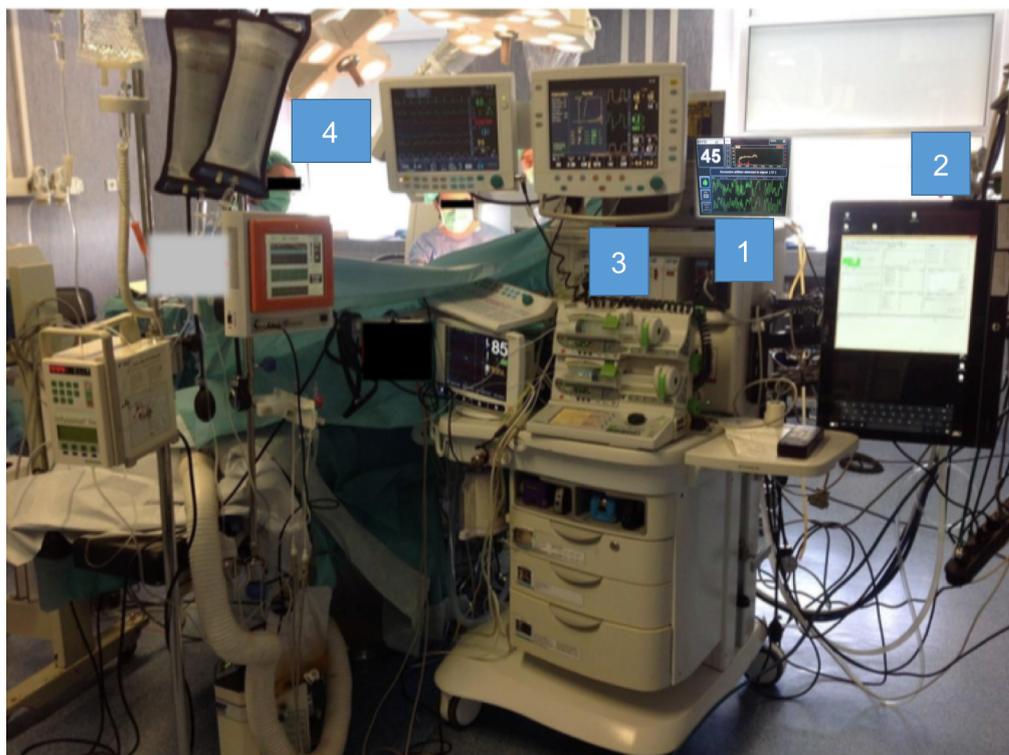
## Material e Métodos

Estudamos pacientes adultos (entre 18 e 75 anos) admitidos no serviço de Neurocirurgia, e propostos para cirurgia não cerebral na sala 1 do bloco operatório de neurocirurgia entre a segunda semana de Maio (data de obtenção da aprovação do CHP para a realização do estudo) e a primeira semana de Junho (data limite para a submissão da tese). Os critérios de exclusão definidos foram: patologia cerebral, doença pesada do foro cardio-respiratório, insuficiência renal ou hepática e doentes com classificação ASA superior a 3 na escala de avaliação do estado físico da American Society of Anesthesiologists<sup>®</sup>. A toma regular (3 ou mais vezes por semana) de fármacos ansiolíticos, hipnóticos ou sedativos durante o mês que antecedeu a cirurgia foi considerado critério de exclusão. A calendarização cirúrgica foi analisada semanalmente de modo a avaliar a elegibilidade dos doentes para o estudo.

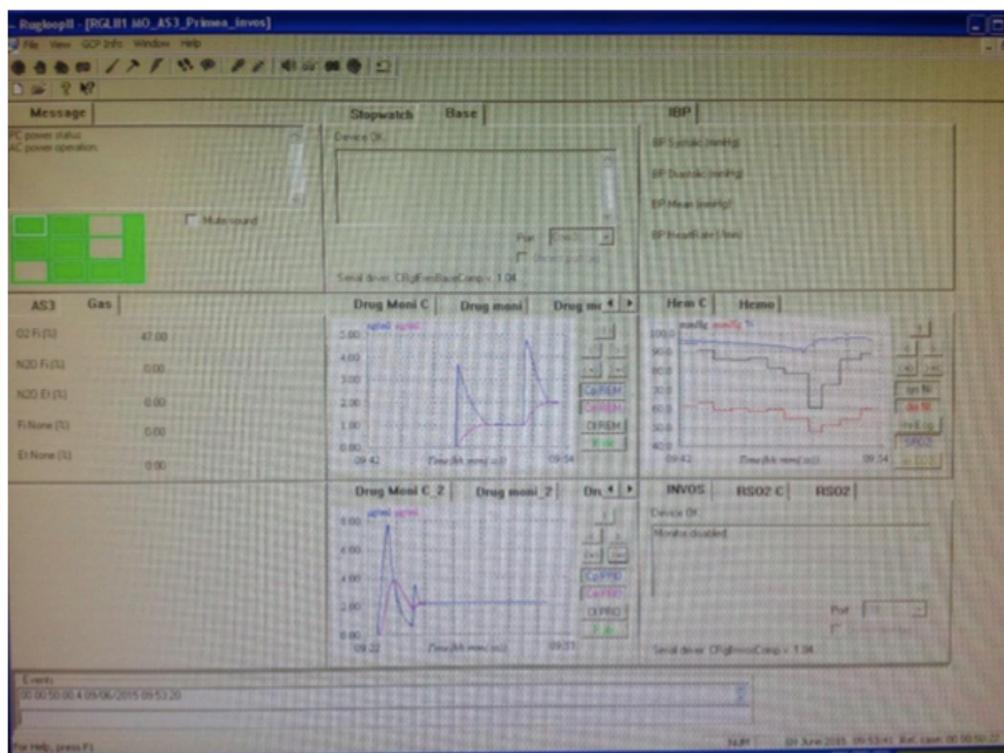
Os doentes adultos admitidos no serviço de Neurocirurgia, propostos para cirurgia eletiva não cerebral, com critérios de elegibilidade foram abordados pelo investigador que explicou o trabalho de investigação, apresentou o folheto informativo (Anexo 1) e obteve o consentimento informado (Anexo 2). Dado tratarem-se de pacientes que foram sempre admitidos na tarde da véspera da cirurgia, foram dados os esclarecimentos e as informações necessárias para que na noite da véspera da cirurgia fosse colocado um sensor de BIS na região frontal e, aquando do momento em que se deitassem para dormir, fosse conectado o sensor a um monitor BIS de forma a captar o EEG, a eletromiografia frontal (EMG) e o BIS durante o sono. O doente foi ainda instruído para que ele próprio ser capaz de desconectar o sensor fosse necessário sair da cama, por exemplo para ir ao quarto de banho, e o voltar a ligar quando regressasse à cama. De manhã, aquando do despertar, o doente desconectou o sensor, sem todavia o retirar da testa de modo a que este pudesse ser utilizado durante a cirurgia.

No bloco operatório o protocolo anestésico em nada diferiu do habitual, tendo sido usada anestesia intravenosa total com remifentanil e propofol por *Target Controlled Infusion* (TCI) através de um sistema Fresenius Base Primea<sup>®</sup> como é prática habitual. Os fármacos foram titulados pelo anestesiolista de modo a manter o BIS entre 40 e 60, como é norma nestes procedimentos.

O monitor BIS e o sistema Fresenius<sup>®</sup> foram conectados a um computador já existente na sala de operações 1 do bloco operatório de neurocirurgia o qual tem o software Rugloop<sup>®</sup> que permite gravar os dados fornecidos pelos equipamentos (Figura 1 e 2). Todos os registos foram feitos com base num número de código aleatório, gerado por computador, de modo a garantir que todos os dados recolhidos são anonimizados.



**Figura 1** - Monitorização no bloco operatório. 1: Monitor BIS®; 2: Computador de investigação com software Rugloop®; 3: TCI - Fresenius Base Primea Orchestra®; 4: Datex Ohmeda Aisys/GE®



**Figura 2** - Software Rugloop® quando do registo intra-operatório de um dos doentes

Posteriormente os dados da monitorização durante a anestesia foram analisados com o software Labgrab® de modo a quantificar, para cada paciente, o nível de anestesia e necessidade de anestésicos (Figura 3).

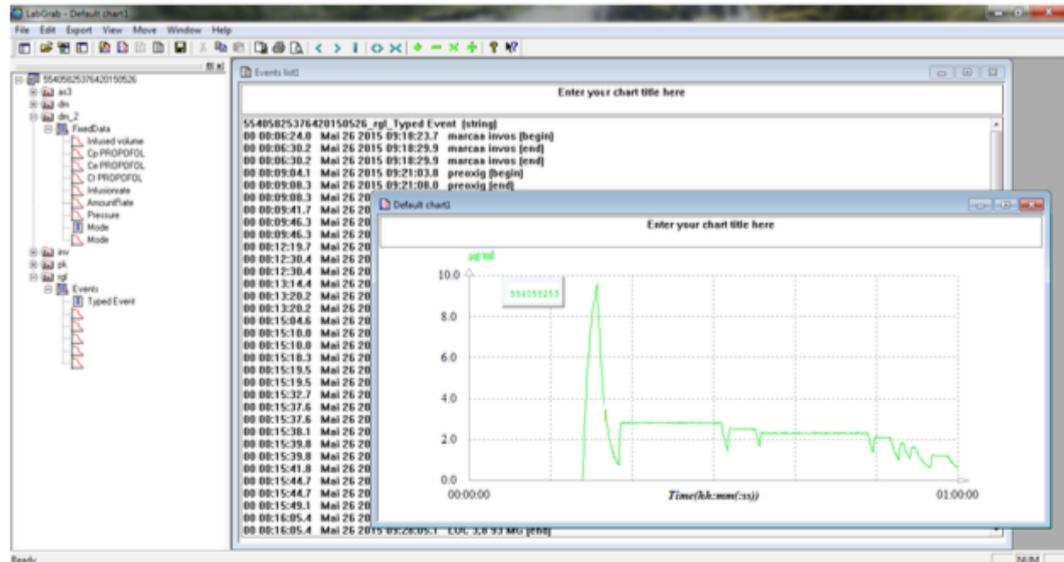


Figura 3 - Software LabGrab® com dados obtidos após a cirurgia

Os dados relativos à noite de sono foram registados no monitor BIS e exportados para Excel® de forma a obter um ficheiro único tendo sido selecionados os valores de BIS, EMG, SEF e TotalPower (Figura 4). A sua análise compreendeu a definição, para cada doente, e a dos diferentes estadios de sono com base nos valores do BIS e de acordo com a metodologia proposta por Giménez S<sup>9</sup>, considerando as seguintes fases: vígil, sono ligeiro (N1/N2), sono profundo (N3) e sono REM. Foram calculados os valores médios de BIS, EMG, SEF e TotalPower em cada uma das fases acima referidas usando o software LabVIEW®, sendo que as fases REM correspondem a valores elevados de BIS e EMG.

The screenshot shows a large Excel spreadsheet with multiple columns of data. The columns include patient ID, time, and various physiological parameters. The data is organized into rows, with some rows highlighted in red. The spreadsheet contains a large amount of numerical data, likely representing the BIS, EMG, SEF, and TotalPower values mentioned in the text.

Figura 4 - Print screen de um extrato de uma folha de Excel® após exportação dos dados da monitorização do sono pelo monitor BIS.

Estes dados foram interpretados também em função das respostas a breves questões sobre a noite de sono (quantas vezes acordou / desligou o sensor, hora a que terminou o registo) de modo a considerar eventuais períodos em que o doente tenha estado acordado durante a noite ou que os registos tenham sido interrompidos. Na análise dos valores do BIS, os valores médios foram calculados por média móvel simples usando um período de 5 minutos. No que respeita á anestesia foram recolhidos os seguintes dados: dose (mg/kg) e concentração cerebral estimada (ug/ml) de propofol necessárias para a perda de consciência, dose média (mg/kg/h) e concentração cerebral média estimada (ug/ml) de propofol durante a manutenção da anestesia e concentração de propofol no momento de despertar. Foi também analisada a dose e concentração cerebral média estimada de remifentanil (ng/ml) durante a manutenção da anestesia.

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão. A ocorrência de correlações entre as variáveis que caracterizam a noite de sono fisiológico e as necessidades de anestésico - Propofol - e analgésico - Remifentanil - administradas durante a cirurgia foi analisada através de correlação de Pearson, uma vez testada a normalidade das amostras. A variabilidade das variáveis foi calculada dividindo o desvio padrão pela média e expressa como percentagem. O nível de significância estatística foi de  $P < 0,05$ . Na análise estatística foi utilizado o software SPSS versão IBM SPSS 22<sup>®</sup> e Microsoft Excel<sup>®</sup> versão 2013.

O facto de os doentes no serviço de Neurocirurgia terem que tomar banho duas horas depois do jantar na véspera da cirurgia, implicou a necessidade de nos deslocarmos propositadamente ao Hospital de Santo António depois das 22 horas para colocação do sensor de BIS.

## Resultados

Durante o período de quatro semanas em que o estudo decorreu foram abordados um total de 14 doentes que reuniam critérios e condições para inclusão, tendo todos consentido na participação no estudo. Todavia quatro desses doentes foram excluídos, apesar de em dois ter sido feita a monitorização com BIS na noite da véspera da cirurgia. Os motivos de exclusão foram: erros irreversíveis e perda dos dados dos registos do BIS durante a monitorização da noite da véspera em um caso, cancelamento da cirurgia no caso de uma doente que tinha feito monitorização do BIS durante a noite e alteração da sala da cirurgia por conveniência cirúrgica e consequente impossibilidade de registo de dados pelo software Rugloop® em dois casos que não chegaram a ter monitorização na noite da véspera. Ainda durante o período do estudo, quatro outros doentes considerados elegíveis não puderam sequer ser abordados por ter sido cancelada a sua cirurgia e não terem sido internados. Assim, foram efetivamente estudados um total de 10 doentes, numerados de um a 12, sendo que os doentes número 7 e 9 foram os que apesar de terem monitorização na noite da véspera não vieram a ser incluídos.

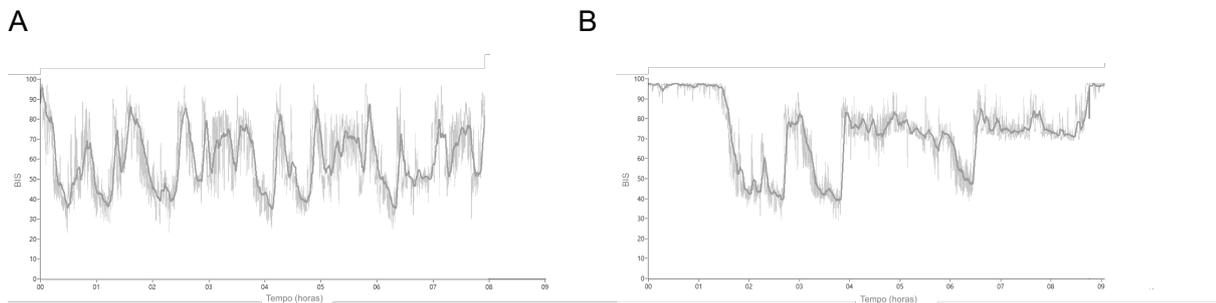
A caracterização biométrica (idade, peso, altura, IMC) dos doentes, o género e o tipo de cirurgia a que foram submetidos é apresentada na Tabela I.

<b>Doente</b> \ <b>Dados</b>	<b>Idade</b> (anos)	<b>Peso</b> (Kg)	<b>Altura</b> (cm)	<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	<b>Género</b>	<b>Tipo de cirurgia / Patologia</b>
<b>1</b>	37	51	164	18,9	Fem	HDC
<b>2</b>	59	89	150	39,5	Fem	Malformação COV
<b>3</b>	39	49	151	21,4	Fem	HDL
<b>4</b>	72	68	160	25,5	Fem	Meningioma CD
<b>5</b>	73	82	163	30,9	Masc	HDL
<b>6</b>	32	67	171	22,9	Masc	Fusão Lombar
<b>8</b>	75	80	163	30,1	Masc	HDC
<b>10</b>	73	115	161	44,3	Fem	Fusão Lombar
<b>11</b>	65	71	160	27,6	Masc	HDC
<b>12</b>	44	66	167	23,6	Masc	Troca gerador DBS

**Tabela I** - Caracterização biométrica dos 10 doentes englobados neste estudo. HDC - Hérnia discal cervical; COV - charneira occipito-vertebral HDL - Hérnia discal lombar; CD - Cérvico-dorsal; DBS - *Deep Brain Stimulation*; Fem - Feminino; Masc - Masculino

Foi possível obter bons resultados com o monitor de BIS no que à monitorização do sono da noite da véspera da cirurgia diz respeito, á exceção de um caso o qual por esse motivo foi excluído. Nesse caso, após os primeiros minutos de monitorização o monitor exibiu a mensagem de “erro irrecoverável” cessando o processamento do BIS.

Na figura 5 mostram-se os traçados referentes ao registo do valor do BIS de dois doentes ao longo do sono na noite da véspera da cirurgia, ilustrando um doente com muitas variações das fases do sono e outro com um menor número de variações.

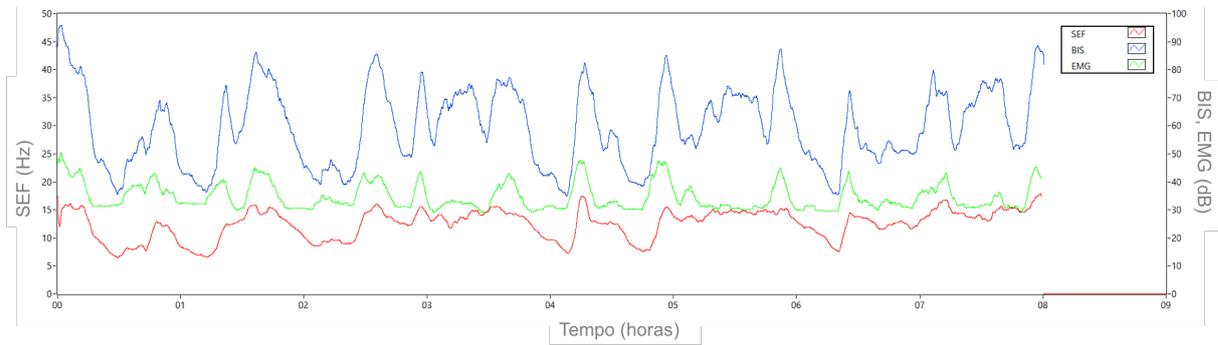


**Figura 5** - Traçados do valor do BIS obtidos a partir do monitor de BIS aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia de 2 dos doentes estudados (A e B). A linha de maior espessura foi calculada através de uma média móvel dos valores de BIS com uma janela de 5 min = 300s e é apresentada sobre o conjunto de valores de BIS sem filtro (cinza claro).

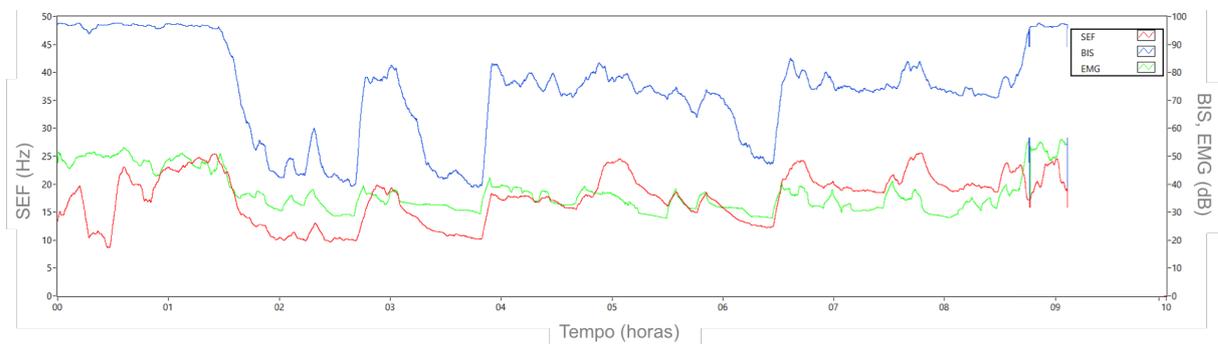
Na figura 6 e nos mesmos doentes, mostra-se, para além do traçado do BIS os traçados do EMG e SEF - captados também pelo monitor BIS.

Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral

A



B



**Figura 6** - Traçados ilustrativos da variação do valor do BIS, EMG e SEF obtidos a partir do monitor de BIS aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia. Os traçados foram calculados através de uma média móvel dos respetivos valores com uma janela de 5 min = 300s.

Para cada doente, foram calculados os valores médios de BIS, EMG, SEF e TotalPower para cada uma das fases de sono N1/N2, N3, REM e também no período de vigília (Tabelas II, III, IV e V).

<b>Fase de Sono</b> <b>Doente</b>	<b>Vígil</b>	<b>N1 e N2</b>	<b>N3</b>	<b>REM</b>
<b>1</b>	88,8 ± 4,4	73,6 ± 7,2	49,4 ± 8,9	78,5 ± 2,6
<b>2</b>	97,2 ± 1,2	72,7 ± 9,3	38,1 ± 7,5	86,1 ± 7,6
<b>3</b>	95,3 ± 3,9	71,7 ± 11,5	47,7 ± 8,8	84,9 ± 6,7
<b>4</b>	85,9 ± 7,1	57,9 ± 11,8	40,6 ± 7,3	75,5 ± 9,6
<b>5</b>	91,0 ± 5,1	82,3 ± 6,3	51,9 ± 7,4	85,3 ± 5,9
<b>6</b>	96,7 ± 1,6	68,5 ± 9,2	44,1 ± 6,8	78,8 ± 5,2
<b>8</b>	94,2 ± 2,7	71,8 ± 9,6	44,3 ± 4,2	81,2 ± 3,2
<b>10</b>	93,6 ± 4,2	76,6 ± 7,2	54,5 ± 7,8	80,0 ± 6,6
<b>11</b>	90,4 ± 3,8	68,4 ± 5,0	42,0 ± 5,0	77,2 ± 8,1
<b>12</b>	93,2 ± 3,6	66,7 ± 11,7	49,1 ± 8,2	85,0 ± 3,8
<b>Média</b>	92,63	71,02	46,17	81,25
<b>Desvio padrão</b>	3,59	6,44	5,22	3,83
<b>Valor máximo</b>	97,2	82,3	54,5	86,1
<b>Valor mínimo</b>	85,9	57,9	38,1	75,5
<b>Variabilidade (%)</b>	3,87	9,06	11,3	4,71

**Tabela II** - Valor médio do BIS +/- desvio padrão em cada uma das fases de sono para cada doente e para o conjunto dos doentes englobados no estudo aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia.

<b>Fase de Sono</b> <b>Doente</b>	<b>Vígil</b>	<b>N1 e N2</b>	<b>N3</b>	<b>REM</b>
<b>1</b>	52,1 ± 1,6	38,5 ± 6	32,9 ± 1,7	37,3 ± 5,3
<b>2</b>	53,8 ± 6,2	33,2 ± 6	31,5 ± 3,7	33,7 ± 5,2
<b>3</b>	44,1 ± 8,1	31,0 ± 6	30,4 ± 3,3	30,9 ± 4,9
<b>4</b>	43,0 ± 6,0	33,2 ± 6,6	33,2 ± 5,6	37,9 ± 6,6
<b>5</b>	43,3 ± 5,8	35,1 ± 6,2	29,3 ± 2,0	33,7 ± 7,2
<b>6</b>	49,3 ± 5,4	32,4 ± 4,2	32,0 ± 4,4	36,0 ± 4,7
<b>8</b>	46,5 ± 3,7	34,4 ± 5,3	30,7 ± 2,7	28,3 ± 1,9
<b>10</b>	51,4 ± 6,3	38,6 ± 7,4	35,4 ± 3,2	45,6 ± 8,6
<b>11</b>	42,6 ± 5,2	32,2 ± 6,4	28,7 ± 2,6	32,9 ± 5,9
<b>12</b>	48,7 ± 6,2	38,3 ± 3,0	38,6 ± 3,6	40,8 ± 3,6
<b>Média</b>	47,48	34,69	32,27	35,71
<b>Desvio padrão</b>	4,15	2,84	2,97	5,0
<b>Valor máximo</b>	53,8	38,6	38,6	45,6
<b>Valor mínimo</b>	42,6	31,0	28,7	28,3
<b>Variabilidade (%)</b>	8,75	8,19	9,2	14,1

**Tabela III** - Valor médio do EMG +/- desvio padrão em cada uma das fases de sono para cada doente e para o conjunto dos doentes englobados no estudo aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia.

<b>Fase de Sono</b> <b>Doente</b>	<b>Vígil</b>	<b>N1 e N2</b>	<b>N3</b>	<b>REM</b>
<b>1</b>	25,1 ± 2,2	21,3 ± 2,8	15,4 ± 0,6	24 ± 1,2
<b>2</b>	23,6 ± 3,9	15,4 ± 2,4	7,5 ± 1,4	16,7 ± 2,6
<b>3</b>	18,4 ± 3,6	15,4 ± 2,3	10,1 ± 1,5	16,0 ± 3,4
<b>4</b>	16,0 ± 2,6	13,2 ± 2,0	8,1 ± 1,3	14,4 ± 1,9
<b>5</b>	18,8 ± 4,6	21,8 ± 2,3	11,1 ± 1,3	20,9 ± 3,0
<b>6</b>	19,7 ± 5,5	16,9 ± 2,8	10,7 ± 1,3	20,1 ± 3,3
<b>8</b>	21,2 ± 2,0	15,8 ± 1,7	8,9 ± 0,6	20,2 ± 1,3
<b>10</b>	23,1 ± 2,8	20,6 ± 3,7	11,3 ± 1,1	21,4 ± 4,8
<b>11</b>	23,3 ± 1,3	16,6 ± 1,5	9,2 ± 0,8	18,9 ± 2,0
<b>12</b>	22,0 ± 2,2	15,7 ± 2,6	11,1 ± 1,1	22,0 ± 1,4
<b>Média</b>	21,12	17,27	10,34	19,46
<b>Desvio padrão</b>	2,84	2,92	2,22	2,97
<b>Valor máximo</b>	25,10	21,80	15,40	24,00
<b>Valor mínimo</b>	16,00	13,20	7,50	14,40
<b>Variabilidade (%)</b>	13,43	16,90	21,46	15,26

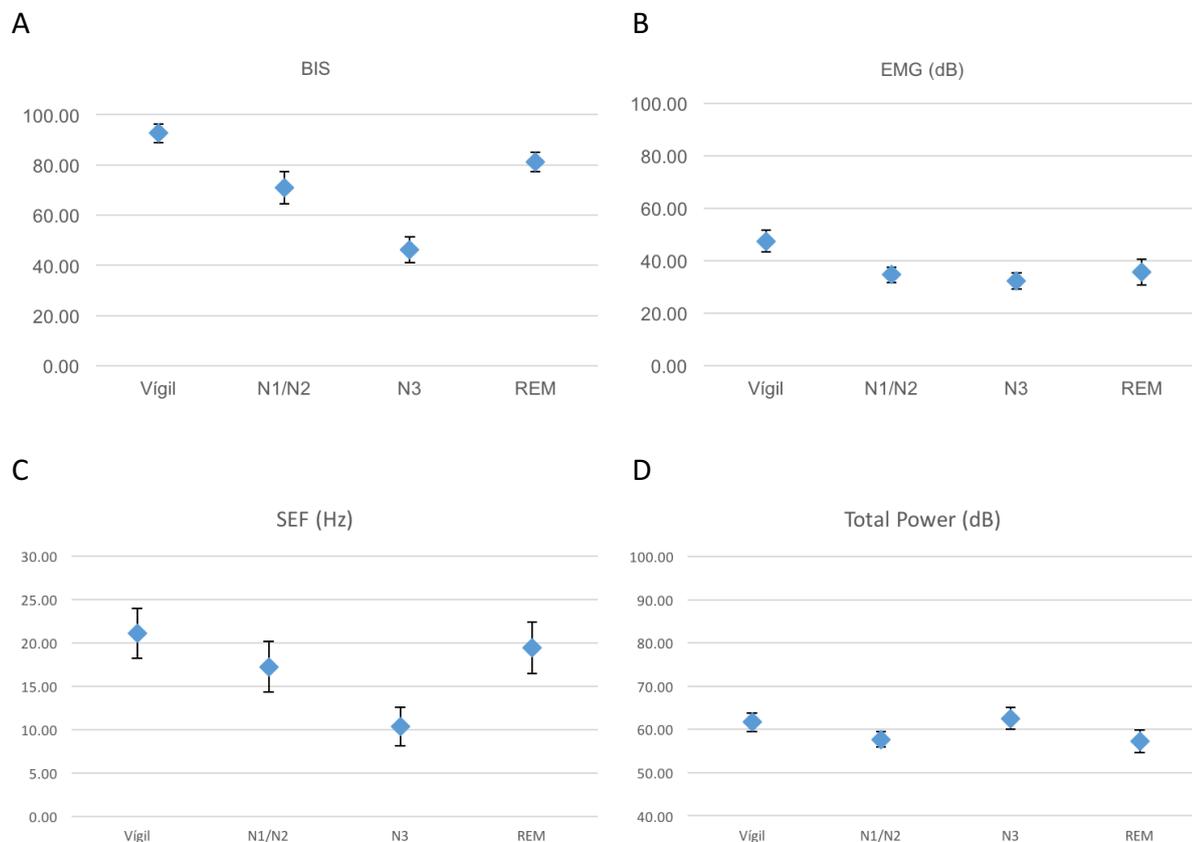
**Tabela IV** - Valor médio do SEF +/- desvio padrão em cada uma das fases de sono para cada doente e para o conjunto dos doentes englobados no estudo aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia.

<b>Fase de Sono</b> <b>Doente</b>	<b>Vígil</b>	<b>N1 e N2</b>	<b>N3</b>	<b>REM</b>
<b>1</b>	62,0 ± 3,9	58,4 ± 1,8	60,4 ± 0,7	57,9 ± 1,9
<b>2</b>	61,4 ± 3,9	56,6 ± 2,3	67,3 ± 2,3	56,3 ± 2,4
<b>3</b>	62,9 ± 6,3	56,7 ± 3,4	61,2 ± 1,8	59,0 ± 5,8
<b>4</b>	63,6 ± 5,7	59,7 ± 2,1	64,2 ± 1,9	61,6 ± 2,6
<b>5</b>	61,6 ± 5,7	54,8 ± 2,9	57,6 ± 1,4	56,9 ± 3,7
<b>6</b>	63,8 ± 5,3	56,8 ± 2,8	64,3 ± 2,0	56,3 ± 1,3
<b>8</b>	61,4 ± 1,8	58,6 ± 2,1	62,7 ± 1,0	54,5 ± 1,3
<b>10</b>	63,8 ± 4,3	60,0 ± 1,8	62,3 ± 1,1	60,8 ± 2,0
<b>11</b>	57,0 ± 1,4	56,5 ± 2,5	62,8 ± 1,4	55,2 ± 1,1
<b>12</b>	59,5 ± 3,7	59,2 ± 2,5	62,8 ± 1,4	54,1 ± 1,6
<b>Média</b>	61,70	57,73	62,56	57,26
<b>Desvio padrão</b>	2,14	1,69	2,57	2,55
<b>Valor máximo</b>	63,80	60,0	67,30	61,60
<b>Valor mínimo</b>	57,0	54,80	57,60	54,10
<b>Variabilidade (%)</b>	3,46	2,93	4,11	4,46

**Tabela V** - Valor médio do TotalPower (dB) +/- desvio padrão em cada uma das fases de sono para cada doente e para o conjunto dos doentes englobados no estudo aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia.

Nos gráficos da figura 7 apresentam-se os valores médios ± desvio padrão do BIS (Figura 7A), EMG (Figura 7B), SEF (Figura 7C) e TotalPower (Figura 7D) para cada uma das fases de sono considerando todos os doentes, obtidos pelo monitor de BIS aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia.

Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral



**Figura 7** - Valores médios da noite da véspera da cirurgia considerando todos os doentes. Os valores foram obtidos a partir do monitor BIS e compreendem o BIS (A), EMG (B), SEF (C) e Total Power (D) obtidos a partir do monitor BIS aquando da monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia. As barras verticais representam o desvio padrão.

Relativamente ao propofol e remifentanil administrados durante a cirurgia, estão apresentados na Tabela V os valores da concentração cerebral estimada de propofol ( $\mu\text{g/mL}$ ) aquando da perda de consciência - LOC, o consumo médio de propofol ( $\text{mg/kg/h}$ ) e a concentração cerebral média estimada - Ce Média ( $\mu\text{g/mL}$ ) durante a manutenção da anestesia e concentração de propofol no momento de despertar Ce ROC ( $\mu\text{g/mL}$ )

A concentração de remifentanil durante a manutenção da anestesia e o valor de médio do BIS durante o ato cirúrgico são também apresentados para cada um dos doentes (Tabela VI).

<b>Dados Doente</b>	<b>Ce<sub>PROP</sub> LOC</b> (µg/mL)	<b>Ce<sub>PROP</sub> <math>\bar{x}</math></b> (µg/mL/h)	<b>Consumo médio Propofol</b> (mg/kg/h)	<b>Ce ROC</b> (µg/mL)	<b>Remi</b> (ng/mL)	<b>BIS médio</b>
<b>1</b>	4,25	3,13±0,34	8,14	2,03	5,33±2,57	48,8
<b>2</b>	3,99	2,43±0,69	5,51	1,31	1,46±0,9	51,8
<b>3</b>	4,47	2,17±0,63	5,67	1,71	1,78±0,26	45,1
<b>4</b>	3,26	1,91±0,36	4,12	1,44	4,99±3,72	48,0
<b>5</b>	3,48	2,94±0,32	4,93	1,98	2,47±0,81	51,7
<b>6</b>	5,17	1,98±0,64	3,90	1,03	3,08±1,13	48,5
<b>8</b>	5,06	3,3±0,62	6,49	1,05	3,52±1,12	48,6
<b>10</b>	6,88	3,22±0,58	5,94	2,37	3,10±0,86	47,7
<b>11</b>	5,31	1,63±0,79	3,15	1,8	4,12±1,81	46,0
<b>12</b>	3,83	2,33±0,60	6,39	1,59	1,82±0,88	55,9

**Tabela VI** - Doses e concentrações dos fármacos usados aquando da indução e manutenção da anestesia. Ce<sub>PROP</sub>  $\bar{x}$  - concentração cerebral média de propofol.

Os dados relativos às variáveis obtidas através do monitor BIS no intra-operatório foram analisados para cada doente e são apresentados na tabela VII.

<b>Parâmetro</b> <b>Doente</b>	<b>BIS</b>	<b>EMG</b>	<b>SEF</b>	<b>Total Power</b>
<b>1</b>	48,8 ± 7,6	30,2 ± 3,4	15,5 ± 1,4	64,1 ± 1,3
<b>2</b>	51,8 ± 10,2	33,6 ± 4,7	17,2 ± 2,1	60,3 ± 2,0
<b>3</b>	45,1 ± 7,6	27,6 ± 3,1	16,6 ± 1,1	63,9 ± 1,1
<b>4</b>	48,0 ± 9,6	29,4 ± 5,7	14,8 ± 1,5	59,6 ± 1,7
<b>5</b>	51,7 ± 8,5	26,7 ± 2,5	18,3 ± 0,8	58,0 ± 1,9
<b>6</b>	48,5 ± 7,4	26,8 ± 2,7	15,5 ± 1,2	65,7 ± 0,9
<b>8</b>	48,6 ± 8,9	27,4 ± 3,0	17,3 ± 1,5	58,6 ± 1,4
<b>10</b>	47,7 ± 6,2	29,2 ± 2,3	17,9 ± 0,9	59,4 ± 1,7
<b>11</b>	46,0 ± 7,6	29,7 ± 6,4	13,9 ± 1,4	60,8 ± 1,3
<b>12</b>	55,9 ± 8,5	35,7 ± 6,6	17,0 ± 1,7	62,3 ± 1,0
<b>Média</b>	49,21			
<b>Desvio padrão</b>	3,16			
<b>Valor máximo</b>	55,90			
<b>Valor mínimo</b>	45,10			
<b>Variabilidade</b>	6,41			

**Tabela VII** - Valores médios de BIS, EMG, SEF e Total Power obtidos pelo monitor de BIS no intra-operatório.

Para cada uma das diferentes variáveis analisadas, calculou-se a respetiva variabilidade, cujo resultado se apresenta na tabela VIII.

<b>Parâmetro</b>	<b>Variabilidade (%)</b>
BIS N3	11,3
SEF N3	21,5
EMG N3	9,2
Total Power N3	4,1
C <sub>EPROP</sub> LOC	23,5
C <sub>EPROP</sub> média	24,1
Consumo médio Propofol	26,9
C <sub>REMI</sub> média	24,1
BIS Intra-operatório	6,4

**Tabela VIII** - A medida de variabilidade para os diferentes parâmetros foi calculada pela razão entre o desvio padrão sobre a média multiplicando por cem.

A análise da correlação entre o valor do BIS na fase N3 do sono e as variáveis registadas no intra-operatório forneceu resultados que se apresentam na Figura 8. Os gráficos das Figuras 9 e 10 ilustram essas correlações.

Não foram encontradas correlações com significado estatístico, todavia entre o valor do BIS na fase N3 do sono e  $C_{e_{PROP}}$  média no intra-operatório observou-se uma tendência para um correlação positiva com uma valor de R de 0,587. Uma tendência no sentido de uma correlação positiva foi observada também entre o valor de BIS na fase N3 e o consumo de propofol no intra-operatório, com um valor de R de 0,447. Já entre o valor de BIS na fase N3 e a concentração estimada de propofol no momento de LOC a correlação foi mais fraca com um valor de R de 0,325 (Figura 8).

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BIS_N3	.140	10	.200*	.976	10	.942
Ce_LOC	.145	10	.200*	.929	10	.440
Average_prop_mgKgh	.133	10	.200*	.976	10	.943
Ce_media_propofol	.165	10	.200*	.921	10	.361
BIS_intraop	.252	10	.072	.916	10	.328

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### Correlations

##### Correlations

		BIS_N3	Ce_LOC	Average_prop_mgKgh	Ce_media_propofol	BIS_intraop
BIS_N3	Pearson Correlation	1	.325	.447	.587	.105
	Sig. (2-tailed)		.360	.195	.074	.773
	N	10	10	10	10	10
Ce_LOC	Pearson Correlation	.325	1	-.021	.239	-.447
	Sig. (2-tailed)	.360		.954	.507	.196
	N	10	10	10	10	10
Average_prop_mgKgh	Pearson Correlation	.447	-.021	1	.758*	.286
	Sig. (2-tailed)	.195	.954		.011	.424
	N	10	10	10	10	10
Ce_media_propofol	Pearson Correlation	.587	.239	.758*	1	.186
	Sig. (2-tailed)	.074	.507	.011		.608
	N	10	10	10	10	10
BIS_intraop	Pearson Correlation	.105	-.447	.286	.186	1
	Sig. (2-tailed)	.773	.196	.424	.608	
	N	10	10	10	10	10

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Figura 8** - Testes estatísticos de normalidade da amostra e análise de correlação entre o valor do BIS na fase N3 do sono e as variáveis registadas no intra-operatório.

Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral

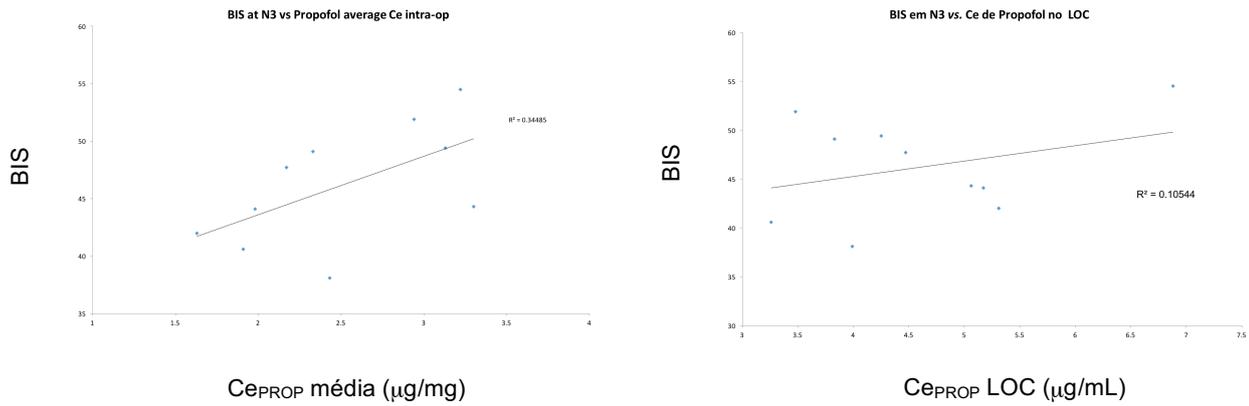


Figura 9 - Correlação entre a  $C_{ePROP}$  média ou  $C_{ePROP}$  LOC e o valor de BIS na fase N3 do sono.

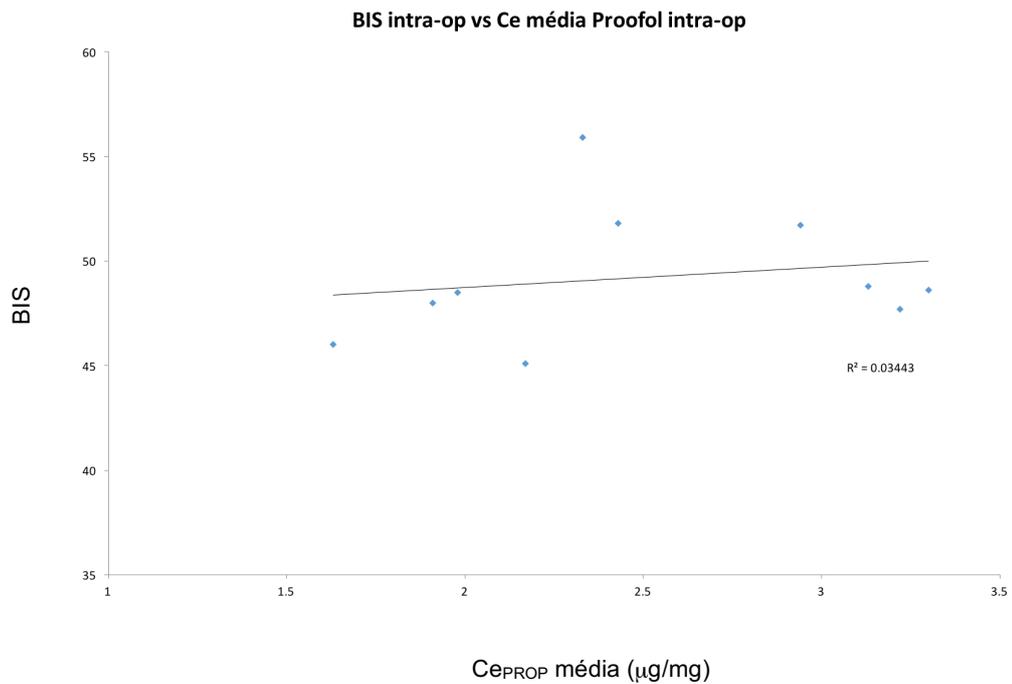


Figura 10 - Correlação entre a  $C_{ePROP}$  média e o valor de BIS médio intra-operatório

Não se encontrou qualquer correlação entre a  $C_{eREMI}$  média no intra-operatório e os valores de BIS no intra-operatório ou os valores de BIS no sono.

## Discussão e Conclusões

O presente estudo permitiu confirmar a utilidade do monitor BIS na análise do sono, nomeadamente na determinação das suas fases e na quantificação da sua “profundidade”. São escassos os relatos de utilização do monitor BIS com este objetivo e à semelhança de Giménez e colaboradores, pudemos obter registos de boa qualidade técnica e resultados semelhantes aos desses autores. Acontece que enquanto os registos durante o sono realizados por Giménez foram obtidos em voluntários, os nossos registos foram efetuados em doentes, numa enfermaria coletiva do hospital e na véspera da sua cirurgia. Por outro lado enquanto a definição dos estádios do sono foi efectuada por Gimenez et al através de polissonografia e observação direta do voluntário durante todo o tempo de sono, no nosso estudo a diferenciação entre as fases do sono foi efectuada exclusivamente através da observação da evolução das variáveis BIS, SEF EMG e TotalPower numa análise off-line através dos registos gravados durante a noite. A nossa análise encontrou dificuldades na identificação da fase N1 do sono ligeiro, pelo que optamos por agrupar num mesmo grupo o que nos pareceram ser fases N1 e N2. Comparando os valores do BIS nas diferentes fases do sono entre os voluntários do estudo de Giménez e os nossos doentes, apresentamos em primeiro lugar os valores obtidos por Gimenez seguidos dos valores por nós obtidos, com a ressalva, já referida, de termos agrupado num mesmo valor o BIS das fases N1 e N2: Vigil  $91,8 \pm 8$  vs  $92,6 \pm 3,6$ ; N2  $71,7 \pm 12$  vs  $71,02 \pm 6,4$ ; N3  $42,4 \pm 9$  vs  $46,2 \pm 5,2$ ; REM  $80,1 \pm 8,7$  vs  $81,3 \pm 3,8$ .

De facto, pensamos ser legítimo concluir que a simples análise dos dados recolhidos através do monitor BIS podem permitir uma razoável avaliação do sono a qual pode ser de grande utilidade em estudos como o presente em que não é necessária uma análise exaustiva do sono e em que se pretende explorar a existência de uma possível relação entre o sono de um indivíduo e as suas necessidades de fármacos para obter um plano adequado de anestesia geral. O facto de poder usar um mesmo monitor para avaliar a profundidade da anestesia e o sono apresenta vantagens óbvias. Entendemos que o nosso estudo vem adicionar argumentos que podem contribuir para que a anestesiologia possa de uma forma simples explorar a relação entre o sono e a anestesia geral através do uso de um monitor que apesar de desenhado para avaliar a profundidade da anestesia pode também fornecer dados fiáveis para a avaliação do sono. Isto parece-nos válido nomeadamente em estudos em que se procure correlacionar o sono com a anestesia num mesmo indivíduo, uma vez que através do BIS é possível avaliar a variabilidade individual durante o sono.

A análise do sono permitiu constatar a existência de uma considerável variabilidade individual. Enquanto que no estágio de vigila a variabilidade do BIS foi de 3,9%, do SEF

13,4%, do TotalPower 3,5% e do EMG 8,7%, durante as fases do sono essa variabilidade aumentou muito. Apesar de a maior variabilidade na fase N3 do sono ter ocorrido com o SEF (21,5%), essa variável revelou-se menos útil do que o BIS na caracterização das diferentes fases do sono. Observou-se existir uma variabilidade entre os diferentes doentes no que à variação noturna dos valores do BIS e aos próprios padrões do sono diz respeito. Os valores de EMG e SEF acompanham quase na sua totalidade a variação dos valores de BIS ao longo de todo o período do sono (Figura 2). Apesar de o quociente de variabilidade para o SEF mostrar os maiores valores absolutos para as diferentes fases do sono do conjunto de parâmetros avaliados durante a monitorização do sono na noite da véspera da cirurgia, foi com o valor de BIS que se encontraram as maiores variações relativas entre as diferentes fases do sono no que ao quociente de variabilidade diz respeito, nomeadamente entre a fase mais profunda N3 e as restantes (Tabelas II - V).

No que respeita às variáveis registadas no intra-operatório pudemos constatar a ocorrência de variabilidade em todas, à exceção dos valores médios de BIS. Assim, a concentração estimada de propofol no momento de perda de consciência apresentou uma variabilidade de 23,5%, a concentração média de propofol durante a anestesia 24,1% e a quantidade de propofol em mg/kg/h uma variabilidade de 26,94%. Esta variabilidade está de acordo com o esperado, isto é, com o que foi reportado em outros estudos<sup>7-9</sup>. O BIS no intra-operatório esteve no intervalo desejado em todos os doentes, sendo de  $49,2 \pm 3,2$  e apresentou uma variabilidade de apenas 6,4%. Interpretamos estes resultados como evidência da existência de uma importante variabilidade individual nas necessidades de anestésicos, uma vez que para obter um BIS de aproximadamente 50 houve doentes que necessitaram de mais ou menos propofol. Este fenómeno de variabilidade inter-individual está bem patente também na diferença na quantidade de propofol para induzir perda de consciência.

Comparando a variabilidade observada nos parâmetros relativos ao sono fisiológico, nomeadamente nos relativos ao BIS nas fases N1-N2 (9,1%), N3 (11,3%) e REM 4,7% com a variabilidade nas necessidades de anestésico no intra-operatório a qual foi sempre superior a 23%, verificamos que a variabilidade no intra-operatório foi claramente superior à variabilidade observada no sono. É tentador afirmar que o sono fisiológico apresenta menor variabilidade entre indivíduos do que as necessidades anestésicas para uma anestesia geral adequada. Evidentemente que a amostra tem uma dimensão muito reduzida, mas ainda assim os resultados apontam para o que nos parece um fenómeno interessante e dotado de alguma lógica, uma vez que o sono é algo que ocorre sem interferências externas e a anestesia implica a interferência de múltiplas variáveis, sendo por isso de esperar que a variabilidade na resposta individual seja maior. Os nossos resultados também podem ser vistos como evidência de que há semelhanças entre o sono e a anestesia, mas que se trata de processos bem distintos.

O índice BIS na fase N3 do sono revelou uma tendência no sentido de uma correlação positiva com a concentração de propofol para perda de consciência, com a concentração média estimada de propofol durante a anestesia e com a quantidade média de propofol em mg/kg/h. Os valores de R das correlações apresentam valores que permitem admitir que uma amostra maior possa revelar uma correlação com significado estatístico. Apesar de termos estudado apenas 10 doentes o valor de P para a correlação entre o BIS na fase N3 e a quantidade de propofol foi de 0,07, muito próximo da significância estatística. Tal correlação não se deveu a diferenças nos valores médios de BIS intra-operatório (49,21) que variaram muito pouco (Variabilidade de 6.41%) e se situam praticamente no meio do intervalo protocolado como indicador de uma profundidade anestésica adequada – BIS entre 40-60 - mas sim devido à necessidade de administração de propofol para a manutenção de um nível adequado da anestesia (Tabela VI, VII e Figura 9). Esta análise foi possível porque de facto os dez doentes apresentaram níveis adequados de anestesia, resultantes de uma titulação adequada. É muito interessante constatar que os resultados sugerem que as necessidades individuais de remifentanil durante a anestesia, apesar de apresentarem uma variabilidade grande, não têm qualquer relação com o BIS, o que faz sentido uma vez que o BIS traduz o componente hipnótico da anestesia.

O presente estudo apresenta uma limitação importante que é o reduzido número de doentes estudados. Os motivos que contribuíram para o reduzido tamanho da amostra foram variados. O tempo alocado no calendário curricular para a realização dos trabalhos referentes à cadeira “Dissertação/Projeto/Estágio”, pode ser considerado escasso, sobretudo quando consiste num trabalho de investigação clínica como acontece com o presente estudo. Adicionalmente, a frequência de unidades curriculares fora do Hospital de Santo António obrigando a períodos de “ausência” prolongados, contribuíram de forma determinante para o menor tamanho da amostra em relação ao proposto inicialmente. A fase de conceção do estudo, de pesquisa e análise da literatura, o desenho do protocolo e a sua submissão e aprovação são processos demorados. No caso do presente estudo, a não aceitação da sua formulação inicial implicou uma reformulação que atrasou significativamente o início do estudo, sendo que essa reformulação não consistiu numa alteração da metodologia ou dos objetivos, mas apenas na fundamentação. Mesmo com um planeamento cuidadoso, achamos por diversas ocasiões com alterações “de última hora” no plano cirúrgico - quer por necessidade de acomodação de determinada cirurgia numa sala cirúrgica diferente, quer por re-agendamento ou impossibilidade do doente na data acordada ou mesmo por necessidade de uma intervenção cirúrgica em contexto de urgência. Durante o período de trabalhos, debatemo-nos também com outras contrariedades técnicas. Uma delas resultou do facto de

ter expirado a licença de utilização do software Rugloop®, o que impossibilitou a temporariamente a utilização deste software e consequentemente o registo do doseamento de remifentanil e propofol utilizados. Teria sido útil poder monitorizar o sono através de polissonografia de modo a melhor poder avaliar a utilidade do BIS na avaliação do sono. Todavia não encontramos forma de o realizar através de recursos existentes no hospital, nem pudemos reunir recursos, nomeadamente equipamento, que o permitissem. De qualquer modo pensamos que a não validação através de polissonografia não invalida os nossos resultados.

Em conclusão pensamos que os nossos resultados proporcionam evidência a favor da utilidade do monitor BIS na avaliação do sono, sugerem a existência de menor variabilidade individual no sono fisiológico do que nas necessidades de anestésicos e apontam no sentido de que indivíduos com sono mais profundo possam necessitar de menor quantidade de anestésico, quer para a indução quer para a manutenção da anestesia. Estes resultados representam uma forma inovadora de explorar a relação entre o sono e a anestesia geral que merece ser explorada.

Em função das limitações referidas que conduziram a que tivéssemos que proceder a uma análise de dados com um reduzido número de doentes estudados, os presentes resultados apenas podem ser entendidos como resultados preliminares. Propomo-nos continuar a inclusão de doentes de modo a poder confirmar ou contrariar as conclusões preliminares.

## Referências

- 1 - Kreuer S, Schreiber JU, Bruhn J, Wilhelm W. (2005) Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanil anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 22(2):123-8.
- 2 - El Beheiry H, Mak P. (2013) Effects of aging and propofol on the cardiovascular component of the autonomic nervous system. *J Clin Anesth.* 25(8):637-43.
- 3 - Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Farber NB, Bittigau P, Ikonomidou C. (2002) Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol.* 12(4):488-98.
- 4 - Chidambaran V1, Ngamprasertwong P, Vinks AA, Sadhasivam S. (2012) Pharmacogenetics and anesthetic drugs. *Curr Clin Pharmacol.* 7(2):78-101.
- 5 - Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. (1997) Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 87(4):808-15.
- 6 - Searle R, Hopkins PM. (2009). Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth.*103(1):14-25.
- 7 - Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. (1999) The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg.* 88:659-61
- 8 - Nieuwenhuijs D, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A. (2002) Bispectral index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg.* 94:125-9.
- 9 - Giménez S, Omero S, Alonso JF, Mañanas MÁ, Pujol A, Baxarias P, Antonijoan RM (2015) Monitoring sleep depth: analysis of bispectral index (BIS) based on polysomnographic recordings and sleep deprivation. *J Clin Monit Comput.* Nov 14. [Epub ahead of print].

## **Anexos**

### **Anexo 1 - Folheto Informativo**

#### **FOLHETO INFORMATIVO PARA O DOENTE**

#### **Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral.**

##### Introdução

Foi-lhe pedido que considerasse participar num estudo observacional que é organizado no âmbito da Tese de Mestrado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar/ Hospital Santo António-Centro Hospitalar do Porto. Este estudo é observacional e não interventivo, o que significa que o seu tratamento não será alterado como resultado da sua participação no estudo.

##### Qual o objetivo do estudo?

O objetivo deste estudo é avaliar, em doentes que vão ser submetidos a cirurgias à coluna por neurocirurgia, o sono na noite da véspera da cirurgia e a quantidade de anestésicos administrada durante a cirurgia.

O Propofol e o Remifentanil não são produtos experimentais, ambos são aprovados pelas autoridades de Saúde da União Europeia. O Propofol é um fármaco da classe dos anestésicos gerais parentéricos usado com o objetivo de induzir a hipnose e provocar a inconsciência (sono).

O Remifentanil é um fármaco usado com o objetivo de obter analgesia no intra-operatório, de forma a impedir que sinta dor enquanto estiver a ser submetido a uma cirurgia.

Sabendo que existe uma grande variabilidade de indivíduo para indivíduo nas necessidades dos medicamentos anestésicos, e que essa variabilidade é independente de fatores como sejam a idade, o tamanho corporal ou o género, torna-se relevante procurar identificar outros fatores relacionados com essa variabilidade, nomeadamente fatores que possam ser identificados no pré-operatório e utilizados para melhor adequar a anestesia.

Tratando-se a anestesia de um estado de inconsciência com algumas relações com o sono fisiológico, é nossa intenção avaliar o sono na noite da véspera da cirurgia e a quantidade de medicamentos anestésicos administrados durante a cirurgia.

### Quantas pessoas irão participar no estudo?

Serão recrutados doentes propostos para cirurgia à coluna no CHP entre o período de Maio e Junho de 2015.

### Eu tenho de participar?

A decisão de participar é sua. Não se deve sentir pressionado. É livre de levar o tempo necessário para pensar na sua participação neste estudo. Isso não afetará o seu tratamento normal por parte do médico.

Se decidir não participar neste estudo poderá continuar a receber Propofol e Remifentanil no intra-operatório caso essa seja a opção do seu médico Anestesiologista.

Nenhuma avaliação ou recolha de dado específica para este estudo será realizada antes que tenha dado o seu consentimento informado para participar no estudo.

### O que irá suceder se decidir participar?

Uma vez que este estudo é observacional, não existe tratamento diferencial face aos doentes que não estejam no estudo. A sua recusa não irá por em causa, de modo algum, o seu atendimento ou tratamento. O único procedimento adicional será:

1. Colocação na noite da véspera da cirurgia de um sensor BIS na região frontal/testa, que seria colocado em todo o caso no bloco operatório aquando da preparação para a cirurgia.



Adaptado de: Monitorización de la sedación profunda. El monitor BIS®. Enferm Intensiva. 2009;20(4):159-166

A avaliação sobre se pode ou não participar neste estudo será feita numa visita de início. Se for candidato à participação do estudo, será incluído no mesmo e será avaliado o sono na noite da véspera da cirurgia e a quantidade de anestésicos administrada durante a cirurgia.

Não será remunerado por participar neste estudo.

### O que é que tenho de fazer?

Informar os investigadores da medicação habitual.

Caso necessite de sair da cama, por exemplo para ir ao quarto de banho, será instruído como desconectar o sensor e o voltar a ligar quando regressar á cama. De manhã, aquando do despertar, deverá desconectar o sensor, sem todavia o retirar da testa, de modo a que possa ser utilizado durante a cirurgia.

Ao longo do estudo deverá notificar os investigadores de quaisquer doenças ou sintomas que sofra, independentemente de considerar se estão ou não relacionadas com a anestesia.

### Quais são os possíveis riscos de participar?

A sua participação no estudo não influenciará o tratamento médico que recebe e, desse modo, não existe risco associado à sua participação no estudo.

### Quais são os possíveis benefícios de participar?

É expectável que a informação recolhida neste estudo nos ajude a tratar melhor futuros doentes, escolhendo a técnica anestésica mais adequada face ao tipo de cirurgia.

### A minha participação no estudo será mantida confidencial?

Os seus dados pessoais e restante informação serão processados de acordo com o disposto na lei no 67/98 de 26 de Outubro (Lei da proteção de dados pessoais) e com a Lei Europeia de proteção de dados que salvaguardam a sua confidencialidade. A sua identidade e outras informações obtidas durante este estudo serão mantidas confidenciais.

As informações poderão ser utilizadas em relatórios de estudo ou em apresentações científicas. Os seus dados pessoais serão sempre anónimos.

### Este estudo foi aprovado por alguém?

Existem diretivas internacionais para assegurar que os estudos são realizados em segurança. Estas são denominadas “Boas práticas clínicas” e “Declaração de Helsínquia”. Todos os estudos aprovados pela Comissão de Ética do Hospital Santo António-Centro Hospitalar do Porto são realizados de acordo com esses padrões.

Obrigado por ler este folheto informativo.

Caso exista algo que não compreenda ou se tiver dúvidas por favor coloque-as ao investigador na próxima oportunidade de que disponha.

## Anexo 2 - Consentimento Informado

### CONSENTIMENTO INFORMADO

**ESTUDO CLÍNICO:** Relação entre o sono fisiológico e as necessidades individuais de propofol e remifentanil na indução e manutenção da anestesia geral

Eu, abaixo-assinado \_\_\_\_\_, aceito participar no estudo acima mencionado. Fui informado/a que o estudo se destina a avaliar se a qualidade do sono na noite da véspera da cirurgia a que vou ser submetido/a, tem influência na necessidade de anestésicos a utilizar na mesma.

Sei que a monitorização a utilizar durante a cirurgia a que vou ser submetido incluirá a monitorização do electroencefalograma através de um sensor colado na testa com eléctrodos semelhantes aos usados no electrocardiograma. O sensor é ligado a um pequeno monitor colocado á cabeceira do doente, denominado BIS, o qual analisa o electroencefalograma de modo a obter um índice que pode variar entre 100 (pessoa acordada) e zero (ausência de actividade). Durante a anestesia geral o valor desse índice baixa por efeito dos medicamentos anestésicos, devendo situar-se entre 40 e 60 para assegurar um nível de anestesia adequado.

será avaliada através de um sensor que se chama BIS, e que este será colocado na região frontal/testa na noite da véspera da cirurgia, e que servirá para avaliar de forma totalmente indolor, a qualidade do meu sono. Fui informado como devo desconectar o referido sensor caso haja a necessidade de sair da cama bem como o voltar a ligar quando regressar.

No bloco operatório o protocolo anestésico em nada diferirá do habitual, sendo usada anestesia intravenosa total com remifentanil e propofol por target controlled infusion como é prática habitual.

Todos os registos serão feitos com base num número de código gerado por computador de modo a garantir que todos os dados recolhidos são anonimizados.

Foram-me explicados os procedimentos e as suas implicações e garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por esse facto.

Compreendi a informação que me foi dada e tive oportunidade de fazer perguntas tendo as minhas dúvidas sido esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado e autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, uma vez garantido o anonimato.

Nome do participante no estudo: \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome do médico responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_