

Extracorporeal Circulation Interference on Emergence from Anesthesia in Patients Submitted to Myocardial Revascularization

Ricardo Antonio Guimarães Barbosa, TSA ¹, Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA ²,
Luciana Moraes dos Santos, TSA ³, Marilde de Albuquerque Piccioni ⁴, Maria José Carvalho Carmona, TSA ⁵

Summary: Barbosa RAG, Malbouisson LMS, Santos LM, Piccioni MA, Carmona MJC – Extracorporeal Circulation Interference on Emergence from Anesthesia in Patients Submitted to Myocardial Revascularization.

Background and objectives: Extracorporeal circulation (ECC) may change drug pharmacokinetics as well as brain function. The objectives of this study are to compare emergence time and postoperative sedation intensity assessed by the bispectral index (BIS) and the Ramsay sedation scale in patients undergoing myocardial revascularization (MR) with or without ECC.

Method: Ten patients undergoing MR with ECC (ECC group) and 10 with no ECC (no-ECC group) were administered with sufentanyl, propofol 2.0 µg.mL⁻¹ and pancuronium target controlled infusion. After surgery, propofol infusion was reduced to 1 µg.mL⁻¹ and suspended when extubation was indicated. Patients BIS, Ramsay scale and time to wake up were assessed.

Results: The ECC group showed lower BIS values beginning at 60 minutes after surgery (no-ECC = 66 ± 13 and ECC = 53 ± 14, p = 0.01) until 120 minutes after infusion (no-ECC = 85 ± 8 and ECC = 73 ± 12, p = 0.02). Sedation level measured by the Ramsay scale was higher in the ECC group at 30 minutes after the end of the surgery (no-ECC = 5 ± 1 and ECC = 6 ± 0, p = 0.021), at the end of infusion (no-ECC = 5 ± 1 and ECC = 6 ± 1, p = 0.012) and 5 minutes after the end of infusion (no-ECC = 4 ± 1 and ECC = 5 ± 0.42, p = 0.039). Emergence from anesthesia time was higher in the ECC group (no-ECC = 217 ± 81 and ECC = 319 ± 118, p = 0.038).

Conclusions: There was a higher intensity of sedation after the end of surgery and a longer wake up time in ECC group, suggesting changes in the pharmacokinetics of propofol or effects of ECC on central nervous system.

Keywords: Deep Sedation; Extracorporeal Circulation; Pharmacokinetics; Propofol.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

INTRODUCTION

Extracorporeal circulation (ECC) may change plasma concentrations of drugs used during anesthesia for cardiac surgery, as well as cause effects on the central nervous system leading patients to a higher sedation level, which changes patients' emergence from anesthesia time ¹.

Hemodilution, blood loss, fluid mobilization, and hypothermia effects may change drug pharmacokinetics ². A reduction in the hepatic blood flow may change biotransformation of drugs highly extracted by the liver, affecting its elimination ^{3,4}. On the other hand, in the cardiac surgery without ECC, volemic expansion with crystalloids promotes hemodilution and alteration in protein plasma concentrations and in plasma protein binding ⁵⁻⁷. Propofol pharmacokinetics profile favors a quick recovery from anesthesia, and its short action time facilitates administration through continue infusion. Pharmacokinetics software model coupled to the infusion pump allows a drug administration at a rate capable of maintaining a constant plasma concentration using target controlled infusion (TCI). It results in the maintenance of the hypnotic effect for the desirable period of time ⁸, and the quick recovery after infusion interruption ⁹. The ECC effects in patients undergoing myocardial revascularization with ECC or the hemodilution effects in patients undergoing myocardial revascularization without ECC promote pharmacokinetics and pharmacodynamics changes on propofol considered to be controversial ¹⁰⁻¹². The objective of this study was to assess the interference of ECC on emergence from anesthesia in patients undergoing myocardial revascularization with and without ECC, assessing patients postoperative sedation level and wake up time, ad-

Received from Instituto do Coração at Hospital das Clínicas, Medical School at Universidade de São Paulo, Brazil.

1. PhD; Medical School, Universidade de São Paulo (FM-USP); Professor, Medical School, Centro Universitário Luciadas (UNILUS); Medical Supervisor, Anesthesiology Service at the Radiology Institute at Hospital das Clínicas, FM-USP

2. TE-AMIB; PhD, FM-USP; Medical Supervisor at Surgical ICU, Anesthesia Division at Central Institute, Hospital das Clínicas, FM-USP; Medical Coordinator, Surgical Patients Critical Care Unit, Anesthesiology Service, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

3. TE-AMIB; PhD, FM-USP; Anesthesiologist, Hospital das Clínicas, FM-USP, Ribeirão Preto

4. PhD, FM-USP; Medical Doctor Assistant, Instituto do Coração at Hospital das Clínicas, FM-USP

5. TE-AMIB; Associate Professor, Anesthesiology, FM-USP; Director, Anesthesia Division at Central Institute, Hospital das Clínicas, FM-USP

Submitted on March 29, 2011.
Approved on August 3, 2011.

Correspondence to:
Luiz Marcelo Sá Malbouisson, MD
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 155
Prédio dos Ambulatórios 8º andar Bloco 3 Divisão de Anestesia
Cerqueira César
05403900 – São Paulo, SP, Brazil
E-mail: malbouisson@gmail.com

ditionally assessing the correlation between bispectral index (BIS) monitoring and clinical assessment (sedation scale by Ramsay et al.¹³).

METHODS

Study protocol was approved by the institutional Medical Ethics Committee. After clarifications regarding the study's general objectives, patients signed the informed consent form.

Were studied 20 patients with chronic coronary insufficiency, candidates to myocardial revascularization elective surgery, with left ventricle ejection fraction superior to 50%. Patients were randomly allocated in two non-randomized groups according to surgical practice: Myocardial Revascularization with Extracorporeal Circulation Group (ECC Group) (n = 10) and Myocardial Revascularization without Extracorporeal Circulation Group (no-ECC Group) (n = 10).

Pre-anesthetic medication consisted of oral midazolam 0.1 to 0.2 mg.kg⁻¹ dose, 30 minutes before surgery, reaching the maximum dose of 15 mg. Patients were monitored in the surgery room with electrocardiography, pulse oximetry, invasive blood pressure and central venous catheter.

Anesthesia induction was conducted with propofol through specific infusion pump (Diprifusor®, AstraZeneca, USA) with a 30-second infusion initial time and 2.0 µg.mL⁻¹ as the target concentration during the entire surgery, and sufentanyl initially infused at the 0.5 µg.kg⁻¹ dose, followed by a 0.5 µg.kg⁻¹.hour⁻¹ continuous infusion through infusion pump (Anne, Abbott®, USA) specially programmed with the patient's weight and the specific drug. Continuous infusion was sustained during the entire surgery. Muscle relaxation was obtained with 0.1 to 0.2 mg.kg⁻¹ pancuronium bromide dose. Manual ventilation was used under mask and tracheal intubation with proper diameter tube, followed by mechanical controlled ventilation (Cicero Dragger®, Germany) with 8 mL.kg⁻¹ current volume, 10 respiratory incursions per minute for the respiratory frequency, I:E ratio = 1:2 and FiO₂ = 0.6 (oxygen, compressed air and PEEP = 5 cm H₂O).

After anticoagulation administration with sodium heparin 500 U.kg⁻¹, ECC started using roller pump or centrifugal pump, with membrane oxygenator and initial perfusion of 1,600 mL Ringer Lactato solution. Perfusion flow was 60 to 80 mL.kg⁻¹.min⁻¹, using moderate hypothermia at 32°C to 34°C and serial gasometry control. During ECC, hypnosis was maintained with target controlled propofol continuous infusion aiming to keep a 2 µg.mL⁻¹ plasma concentration.

At the end of the surgery, propofol target concentration was changed to 1.0 µg.mL⁻¹. It was maintained constant during transportation to the Intensive Care Unit (ICU) until the moment tracheal extubation was indicated. Extubation was indicated when patients were considered to be normothermic, hemodynamically stable, conscious and showing response to verbal commands.

Postoperative sedation intensity was assessed by bispectral index (BIS) and Ramsay sedation scale. Ramsay scale is used to assess patient sedation level. It has been described

by Michael Ramsay as part of a study about Alphaxalone/Alphadolone (Althensin) anesthetic effect published in 1974¹³. It comprehends values to be attributed from 0 to 6, observing responses given by the patient after stimulus:

- Level 1: anxious, restless;
- Level 2: cooperative, orientated, tranquil;
- Level 3: sleepy, responding to commands;
- Level 4: sleeping, brisk response to glabellar or vigorous sound stimulus;
- Level 5: sleeping, sluggish response to glabellar or vigorous sound stimulus;
- Level 6: sleeping, no response to stimulus.

Assessment of postoperative sedation intensity was performed using the BIS and Ramsay sedation scale in different moments:

- 1) At the end of the surgery;
- 2) 5 minutes after the end of the surgery;
- 3) 15 minutes after the end of the surgery;
- 4) 30 minutes after the end of the surgery;
- 5) 60 minutes after the end of the surgery;
- 6) 120 minutes after the end of the surgery;
- 7) at the end of the Propofol infusion.

When patients were hemodynamically stable and normothermic, propofol infusion was interrupted so that the patients could be extubated as fast as possible. Assessment of the BIS and Ramsay sedation scale continued at the moments described as follows in the two studied groups (ECC Group and no-ECC group):

- 1) 5 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 2) 15 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 3) 30 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 4) 60 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 5) 120 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 6) 240 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 7) 360 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 8) 480 minutes after the end of the Propofol infusion;
- 9) 720 minutes after the end of the Propofol infusion.

Patient wake up time was also assessed, considered to be the time between the end of the propofol infusion and the moment the patient started to respond to verbal commands.

Groups were compared considering weight, height, body mass index, surgery time, patient intubation time and extracorporeal circulation time in the ECC group.

Statistical analysis

Studied sample size was calculated to detect a reduction in the complete emergence time when sedation is interrupted at 300 minutes in the ECC group and at 200 minutes in the

no-ECC group, considering a standard deviation of 75 minutes in both groups. For this estimation, a test power of 80% and p value = 0.05 were considered, as well as a required sample of at least nine patients in each group. Normal distribution of data was assessed by the Shapiro-Wilk test, and kurtosis and asymmetry tests. Data regarding age, weight, height, body mass index, surgery time, tracheal intubation time and complete wake up time were assessed by the Student t test for non-paired samples. The behavior of BIS values throughout the time in the groups with and without ECC was analyzed using a two-way variance analysis for repeated measures, followed by the Student-Newman-Keuls test to detect differences between the groups at several time-points. The behavior of the Ramsay scale values between the groups were compared at several time-points of interest using the Wilcoxon test, as a result of Ramsay scale's values non-normal distribution. The

Spearman test was used to assess the correlation between BIS and Ramsay sedation scale values. A p value < 0.05 was considered to be significant. All analyses were conducted using the statistical program STATA 11 (STATA Corp™, Tx, USA) and Sigmasat 3.5 (Systat Software Inc.™, Ca, USA).

RESULTS

The two groups were compared considering weight, height, age and body mass index (BMI). Regarding the intubation time and emergence from anesthesia, the ECC group showed to have greater values for these variables, with a significant difference (Table I). The surgery time was greater in the no-ECC group, though showing no significant difference. All patients reported complete amnesia during the surgical procedure. Population BIS mean values were pointed out versus time as illustrated in Figure 1.

Regarding BIS, significant differences were identified between the ECC and no-ECC groups at the following time-points: 60 minutes after the end of the surgery, at the end of the infusion, and 5, 15, 30, 60 and 120 minutes after the end of the infusion, in which the ECC group showed BIS values smaller than the no-ECC group values (Figure 1).

Higher postoperative sedation intensity was observed in the ECC group patients assessed by the Ramsay sedation scale, with a significant difference at the following time-points: 30 minutes after the end of the surgery, at the end of the propofol infusion, and 5 minutes after the end of the propofol infusion (Figure 2).

In all cases, when an association between Ramsay sedation scale and BIS values was identified, such association had been considered to be inversed, i.e., the greater the BIS value was, the smaller was the Ramsay values (Figure 3)

Table I – Patient Demographic Data in MR and TV Groups (mean \pm SD)

	ECC Group	No-ECC Group	p
N	10	10	
Gender	M = 9 F = 1	M = 8 F = 2	
Age (years)	62.20 \pm 8.32	68.50 \pm 6.57	0.0766
Weight (kg)	75.23 \pm 10.55	74.87 \pm 8.17	0.9329
Height (cm)	163.00 \pm 0.04	166.00 \pm 0.10	0.554
BMI	28.14 \pm 4.63	27.58 \pm 2.70	0.7466
ECC Time	79 \pm 23.37		
Surgery Time (min)	277.50 \pm 53.66	287.50 \pm 77.04	0.7527
TI Time (min)	689.00 \pm 123.89	568.50 \pm 119.77	0.0402
Emergence (min)	319.30 \pm 118.99	217.00 \pm 81.38	0.038

ECC: extracorporeal circulation; BMI: body mass index; TI: tracheal intubation.

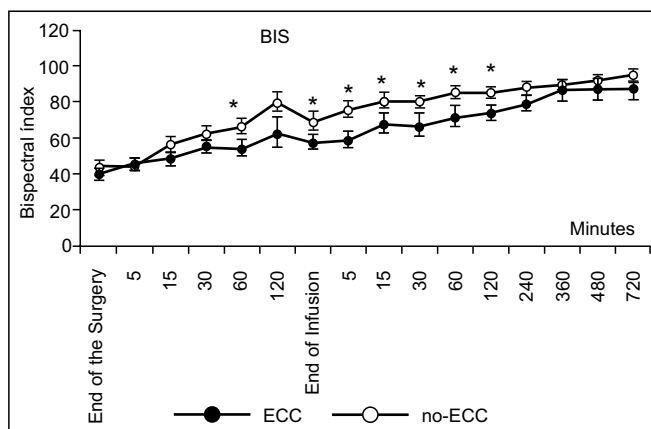


Figure 1 – BIS Mean Profile (\pm SD) according to the group and assessment timepoint.

BIS Behavior throughout the study – Black circles (ECC group) and white circles (no-ECC group).*: p < 0.05. Data presented as mean and standard error.

Table II – BIS and Ramsay Correlation at Some Assessment Timepoints in both Groups

Assessment Timepoint	ECC Group		No-ECC Group	
	I	II	I	II
End of Infusion	-	-	-0.83	0.003
5 min after Infusion	-0.44	0.209	-0.81	0.005
15 min after Infusion	-0.53	0.118	-0.36	0.313
30 min after Infusion	-0.69	0.026	-0.75	0.012
60 min after Infusion	-0.66	0.039	-0.83	0.003
120 min after Infusion	-0.41	0.244	-0.24	0.507

ECC: extracorporeal circulation.

I: Spearman Correlation Coefficient between BIS and Ramsay at some assessment timepoints.

II: Test descriptive level if the correlation is zero.

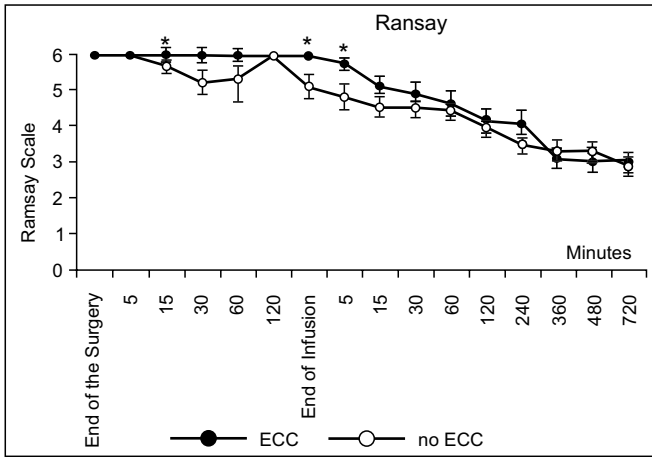


Figure 2 – Concentration Mean Profile (\pm SD) during ECC. Behavior of the sedation deepness according to Ramsay scale throughout the study – Black circles (ECC group) and white circles (no-ECC group).*: $p < 0.05$. Ramsay sedation scale values in groups described in the figure. Data presented as mean and standard error.

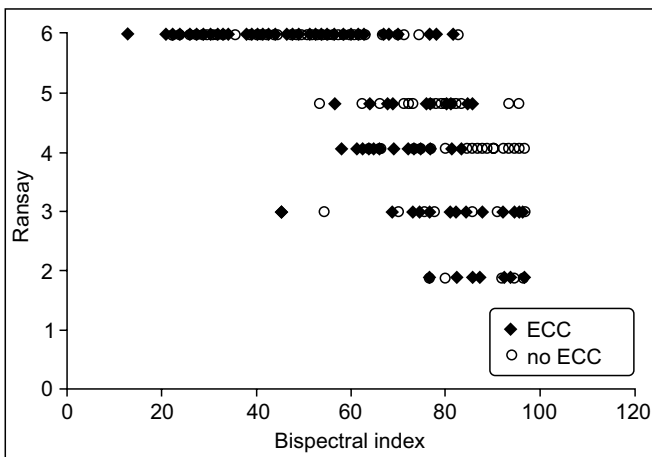


Figura 3 –BIS X Ramsay Correlation (ECC Group and no-ECC Group). Correlation between the bispectral index values and the Ramsay sedation scale values – Black lozenges (ECC group) and white lozenges (no-ECC group).

DISCUSSION

The results obtained showed that the group of patients undergoing myocardial a revascularization with ECC differed their behavior regarding the emergence from anesthesia and post-operative sedation intensity after the interruption of the target controlled infusion.

The greater postoperative sedation intensity observed in the ECC group may be justified by hypothermia experienced by the patients in this group and by the central nervous system depression caused by ECC. Hypothermia also causes a reduction in the hepatic blood flow with consequent reduction in propofol metabolism. All these factors may increase patient wake up

time (calculation obtained between the end of the propofol infusion and the moment when the patient first responded to verbal commands) in this group, justifying the greater postoperative tracheal intubation time (Table I). The greatest sedation level observed in the ECC group shows a possible greater central nervous system depression caused by the ECC.

BIS is related to the anesthesia hypnotic component, without considering patient response movements or hemodynamic response to painful stimulus, providing the deepness level of the anesthesia ^{14,15}. In the present study, monitoring results demonstrated an immediate BIS reduction after the anesthesia induction in the two investigated groups, a fact that could be explained by the rapid action start and the rapid distribution of the hypnotic agent to the central nervous system. For the patients with coronary disease assessed in this study, the propofol infused dose was adequate for hypnosis.

The anesthesiologist may define propofol target concentrations that range from 2 to 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for general anesthesia or 0.5 to 1.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for sedation. Pharmacokinetics models of target controlled infusions rapidly reach the desired propofol target concentrations ^{16,17}. However, caution must be taken when administering propofol infusion until the desired effect is obtained due to the subjects' variability regarding propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics ¹⁸.

Patient response to propofol during surgery is highly variable and infusion rate and administration dose will be determined according to patients' individual needs. Factors that influence the propofol dose are: age, weight, pre-existing diseases, surgery type and concomitant medical treatments.

The short duration of propofol action of approximately 5 to 8 minutes may be explained by the drug elevated clearance and quick distribution. Propofol concentration at the action site also quickly increases due to the rapid balance reached between plasma and brain concentration (< 3 minutes). These propofol pharmacokinetics features lead to a fast manifestation of the hypnotic effect and loss of consciousness. Notwithstanding the compartmental model chosen, propofol distribution at the action site is considered to be nearly instantaneous, and the drug free fraction controls the pharmacological effect intensity. Preceding studies reported up to a three fold increase in the drug free fraction during cardiac surgery with ECC ⁶. An increase in the free drug fraction of approximately 300% may contribute to ensure a rapid elevation in propofol concentration at the action site, with relevant effect in the pharmacokinetics of this agent.

Some studies have also showed a greater hypnotic effect of propofol as a result of the ECC ¹⁹. For this reason, ECC brain effects may interfere in the hypnosis level.

Results obtained in previous studies confirm that sufentanyl in the low concentrations used does not interfere in the propofol effect measured by BIS ²⁰.

Patient clinical assessment during emergence from anesthesia at the ICU is extremely important during the postoperative time of a cardiac surgery, as it enables patient early extubation. This assessment performed using the sedation scale and also the BIS enables a better follow-up of the patients.

According to the present study, sedation intensity as measured by BIS was greater in the ECC group when compared to the no-ECC group, suggesting changes in the propofol pharmacokinetics or in the ECC secondary effects on the level of sedation.

Interferência da Circulação Extracorpórea no Despertar da Anestesia de Pacientes Submetidos à Revascularização do Miocárdio

Ricardo Antonio Guimarães Barbosa, TSA ¹, Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA ²,
Luciana Moraes dos Santos, TSA ³, Marilde de Albuquerque Piccioni ⁴, Maria José Carvalho Carmona, TSA ⁵

Resumo: Barbosa RAG, Malbouisson LMS, Santos LM, Piccioni MA, Carmona MJC – Interferência da Circulação Extracorpórea no Despertar da Anestesia de Pacientes Submetidos à Revascularização do Miocárdio.

Justificativa e objetivos: A circulação extracorpórea (CEC) pode alterar a farmacocinética dos fármacos, assim como a função cerebral. Os objetivos deste estudo foram comparar o tempo de despertar e a intensidade da sedação pós-operatória avaliada pelo índice bispectral (BIS) e pela escala de sedação de Ramsay, em pacientes submetidos à revascularização miocárdica (RM) com ou sem CEC.

Método: Dez pacientes submetidos à RM com CEC (Grupo CEC) e 10 sem CEC (Grupo sem CEC) foram anestesiados com sufentanil, infusão alvo-controlada de propofol 2,0 µg.mL⁻¹ e pancuronio. Após a cirurgia diminuiu-se a infusão de propofol para 1 µg.mL⁻¹ que foi suspensa quando da indicação da extubação. Foram avaliados o BIS, a escala de Ramsay e o tempo de despertar dos pacientes.

Resultados: O grupo CEC apresentou valores menores de BIS desde 60 minutos após a cirurgia (sem CEC = 66 ± 13 e CEC = 53 ± 14, p = 0,01) até 120 minutos após a infusão (sem CEC = 85 ± 8 e CEC = 73 ± 12, p = 0,02). O nível de sedação pela escala de Ramsay foi maior no grupo CEC nos momentos 30 minutos após o final da cirurgia (sem CEC = 5 ± 1 e CEC = 6 ± 0, p = 0,021), no final da infusão (sem CEC = 5 ± 1 e CEC = 6 ± 1, p = 0,012) e 5 minutos após o final da infusão (sem CEC = 4 ± 1 e CEC = 5 ± 0,42, p = 0,039). O tempo de despertar foi maior no grupo CEC (sem CEC = 217 ± 81 e CEC = 319 ± 118, p = 0,038).

Conclusões: Houve maior intensidade da sedação após o final da cirurgia e o maior tempo de despertar no grupo com CEC, sugerindo alteração na farmacocinética do propofol ou efeitos da CEC sobre o sistema nervoso central.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Venoso, propofol; EQUIPAMENTOS, Oxigenador, circulação extracorpórea; FARMACOLOGIA, Farmacocinética; SEDAÇÃO, Profunda.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

INTRODUÇÃO

A circulação extracorpórea (CEC) pode alterar as concentrações plasmáticas dos fármacos utilizados durante a anestesia para cirurgia cardíaca e ocasionar efeitos sobre o sistema

nervoso central, levando os pacientes a um maior grau de sedação o que altera o tempo de despertar dos pacientes ¹.

A hemodiluição, a perda sanguínea, a mobilização de fluidos e os efeitos da hipotermia podem mudar a farmacocinética dos fármacos ². A redução no fluxo sanguíneo hepático pode modificar a biotransformação de fármacos de elevada extração pelo fígado, afetando a sua eliminação ^{3,4}. Por outro lado, na cirurgia cardíaca sem CEC, a expansão volêmica com cristaloides promove hemodiluição e alteração na concentração plasmática das proteínas e na ligação proteica plasmática ⁵⁻⁷. O perfil farmacocinético do propofol favorece a rápida recuperação da anestesia e seu curto tempo de ação facilita a administração por infusão contínua. O acoplamento de programas farmacocinéticos à bomba de infusão permite a administração de fármaco em uma taxa capaz de manter uma concentração constante no plasma usando a infusão alvo-controlada (*target controlled infusion* - TCI), tendo por resultado a manutenção do efeito hipnótico para o período de tempo desejado ⁸ e a recuperação rápida após a interrupção da infusão ⁹. Os efeitos da CEC nos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC ou da hemodiluição nos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem CEC promove alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas sobre o propofol que são controversas ¹⁰⁻¹². O objeti-

Recebido do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

1. Doutor, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FM-USP); Professor, Faculdade de Medicina, Centro Universitário Lusfadas (UNILUS); Médico Supervisor do Serviço de Anestesiologia, Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FM-USP

2. TE-AMIB; Médico Supervisor da UTI Cirúrgica da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas, FM-USP; Médico Coordenador, Unidade Crítica de Pacientes Cirúrgicos, Serviço de Anestesiologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

3. TE-AMIB; Anestesiologista do Hospital das Clínicas, FM-USP, Ribeirão Preto

4. Doutora; Douotor; Médica Assistente do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, FM-USP

5. TE-AMIB; Professora Livre Docente Associada, Disciplina de Anestesiologia, FM-USP; Diretora da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas, FM-USP

Submetido em 29 de março de 2011.

Aprovado para publicação em 3 de agosto de 2011.

Correspondência para:

Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 155

Prédio dos Ambulatórios 8º andar Bloco 3 Divisão de Anestesia

Cerqueira César

05403900 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: malbouisson@gmail.com

vo deste estudo foi avaliar a interferência da circulação extracorpórea no despertar da anestesia de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com ou sem utilização de CEC, avaliando-se o grau de sedação pós-operatória e o tempo de despertar dos pacientes, além de avaliar a correlação entre a monitorização pelo uso de índice bispectral (BIS) ou pela avaliação clínica (escala de sedação de Ramsay e col.¹³).

MÉTODOS

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica institucional. Após esclarecimentos em relação aos objetivos gerais do estudo, os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram estudados 20 pacientes portadores de insuficiência coronária crônica e candidatos à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica, com fração de ejeção de ventrículo esquerdo superior a 50%. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos não randomizados conforme conduta cirúrgica: Grupo Revascularização Miocárdica com Circulação extracorpórea (Grupo CEC) (n = 10) e Grupo Revascularização Miocárdica sem Circulação extracorpórea (Grupo sem CEC) (n = 10).

A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam na dose de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹ por via oral 30 minutos antes da operação, até a dose máxima de 15 mg. Pacientes foram monitorizados na sala cirúrgica com eletrocardiografia, oximetria de pulso, pressão arterial invasiva e cateter venoso central.

A indução da anestesia foi realizada com propofol através de bomba de infusão específica (Diprifusor®, AstraZeneca, EUA), com tempo de infusão inicial de 30 segundos, adotando-se 2,0 µg.mL⁻¹ como concentração-alvo desejada durante toda a cirurgia, e sufentanil infundido inicialmente na dose de 0,5 µg.kg⁻¹, seguido de infusão continuamente de 0,5 µg.kg⁻¹. hora⁻¹, através de bomba de infusão (Anne, Abbott®, EUA) especialmente programada com o peso do paciente e o fármaco específico. A infusão foi mantida contínua durante toda a cirurgia. O relaxamento muscular foi obtido com brometo de pancurônio na dose de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹. Foi aplicada ventilação manual sob máscara e intubação traqueal com tubo de diâmetro adequado, instalando-se a seguir ventilação controlada mecânica (Cicero Dragger®, Alemanha) com volume corrente de 8 mL.kg⁻¹, frequência respiratória de 10 incursões respiratórias por minuto, relação I:E = 1:2 e FiO₂ = 0,6 (oxigênio, ar comprimido e PEEP = 5 cm H₂O).

Após anticoagulação com 500 U.kg⁻¹ de heparina sódica, a CEC foi iniciada utilizando-se bomba de rolete ou bomba centrífuga, com oxigenador de membranas e perfusão inicial de 1.600 mL de solução de Ringer Lactato. O fluxo de perfusão foi de 60 a 80 mL.kg⁻¹.min⁻¹, utilizando-se hipotermia moderada de 32°C a 34°C e controle gasométrico seriado. Durante a CEC, a hipnose foi mantida com infusão contínua de propofol em sistema de infusão alvo controlada, objetivando-se manutenção de concentração plasmática de 2 µg.mL⁻¹.

Ao final da cirurgia, a concentração-alvo de propofol foi alterada para 1,0 µg.mL⁻¹, sendo esta concentração mantida constante durante o transporte para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) até o momento de indicação da extubação traqueal, que foi indicada quando os pacientes encontravam-se normotérmicos, hemodinamicamente estáveis, conscientes e com resposta a comandos verbais.

A intensidade de sedação pós-operatória foi avaliada pelo BIS e pela escala de sedação de Ramsay. A escala de Ramsay é utilizada para avaliar o grau de sedação dos pacientes. Ela foi descrita por Michael Ramsay como parte de um estudo sobre o efeito anestésico Alphaxalone-Alphadolone (Althesin) publicado em 1974¹³. Ela compreende valores atribuídos que vão de 0 a 6, observando as respostas dadas pelo paciente após estímulos, podendo ser:

- Grau 1: paciente ansioso, agitado;
- Grau 2: cooperativo, orientado, tranquilo;
- Grau 3: sonolento, atendendo a comandos;
- Grau 4: dormindo, responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;
- Grau 5: dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;
- Grau 6: dormindo, sem resposta.

A avaliação da intensidade de sedação pós-operatória foi realizada avaliando-se o BIS e a escala de sedação de Ramsay nos momentos descritos a seguir:

- 1) Ao final da cirurgia;
- 2) 5 minutos após o final da cirurgia;
- 3) 15 minutos após o final da cirurgia;
- 4) 30 minutos após o final da cirurgia;
- 5) 60 minutos após o final da cirurgia;
- 6) 120 minutos após o final da cirurgia;
- 7) final da infusão do Propofol.

Quando os pacientes apresentaram-se hemodinamicamente estáveis e normotérmicos, a infusão de propofol foi interrompida, para que os pacientes pudessem ser extubados o mais rápido possível. Continuamos a avaliação do BIS e a escala de sedação de Ramsay nos momentos destacados a seguir, nos dois grupos estudados (Grupo CEC e Grupo sem CEC):

- 1) 5 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 2) 15 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 3) 30 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 4) 60 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 5) 120 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 6) 240 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 7) 360 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 8) 480 minutos após o término da infusão de Propofol;
- 9) 720 minutos após o término da infusão de Propofol.

Foi avaliado também o tempo de despertar dos pacientes, considerado como o tempo entre o término da infusão de propofol e o momento em que o paciente respondia a comandos verbais.

Os grupos foram comparados em relação ao peso, altura, índice de massa corpórea, tempo de cirurgia, tempo de intubação dos pacientes e tempo de circulação extracorpórea no grupo CEC.

Análise estatística

O tamanho da amostra estudada foi calculado para detectar uma redução no tempo para o despertar completo quando interrompida a sedação de 300 minutos no grupo CEC para 200 minutos no grupo sem CEC, considerando um desvio-padrão de 75 minutos em ambos os grupos. Foi considerado para este cálculo, poder do teste de 80% e $p = 0,05$, sendo encontrado que a mostra necessária era de pelo menos nove pacientes em cada grupo. A distribuição normal dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e pelos testes de curtose e assimetria. Os dados de idade, peso, altura, índice de massa corporal, tempo de cirurgia, tempo de intubação traqueal e tempo para despertar completo foram avaliados pelo teste *t* de Student para amostras não pareadas. Para o comportamento dos valores de BIS ao longo do tempo nos grupos com e sem CEC, foi utilizada a análise de variância de duas vias para medidas repetidas, seguida de teste de Student-Newman-Keuls para detectar diferenças entre os grupos nos diversos momentos. O comportamento dos valores da escala de Ramsay entre os grupos foram comparados nos diversos momentos de interesse utilizando o teste de Wilcoxon, decorrente da distribuição não normal dos valores da escala de Ramsay. Foi utilizado o teste de Spearman para avaliação da correlação entre os valores de BIS e da escala de sedação de Ramsay. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$. Todas as análises foram conduzidas utilizando o programa estatístico STATA 11 (STATA CorpTM, Tx, EUA) e Sigmasat 3.5 (Systat Software Inc.TM, Ca, EUA).

RESULTADOS

Os dois grupos foram comparados em relação ao peso, a altura, a idade e ao índice de massa corpórea (IMC). Em relação ao tempo de intubação e ao tempo de despertar, observou-se que o grupo CEC apresentou valores maiores para estas variáveis, com diferença significativa (Tabela I). O tempo de cirurgia foi maior no grupo sem CEC, porém sem diferença significativa. Todos os pacientes relataram amnésia completa durante o procedimento cirúrgico. Os valores médios do BIS da população foram traçados de encontro ao tempo como ilustrado em Figura 1.

Em relação ao BIS, foram identificadas diferenças significativas entre os grupos CEC e sem CEC nos momentos: 60 minutos após o final da cirurgia, no final da infusão e 5, 15,

Tabela I – Dados Demográficos dos Pacientes dos Grupos RM e TV (média ± DP)

	Grupo CEC	Grupo sem CEC	p
N	10	10	
Sexo	M = 9 F = 1	M = 8 F = 2	
Idade (anos)	62,20 ± 8,32	68,50 ± 6,57	0,0766
Peso (kg)	75,23 ± 10,55	74,87 ± 8,17	0,9329
Altura (cm)	163,00 ± 0,04	166,00 ± 0,10	0,554
IMC	28,14 ± 4,63	27,58 ± 2,70	0,7466
Tempo de CEC	79 ± 23,37		
Tempo de Cirurgia (min)	277,50 ± 53,66	287,50 ± 77,04	0,7527
Tempo de IOT (min)	689,00 ± 123,89	568,50 ± 119,77	0,0402
Tempo de despertar (min)	319,30 ± 118,99	217,00 ± 81,38	0,038

CEC: circulação extracorpórea; IMC: índice de massa corpórea; IOT: intubação orotraqueal.

Tabela II – Correlação entre BIS e Ramsay para Alguns Momentos de Avaliação nos 2 Grupos

Momento avaliação	Grupo CEC		Grupo sem CEC	
	I	II	I	II
Final da Infusão	-	-	-0,83	0,003
5 min após a Infusão	-0,44	0,209	-0,81	0,005
15 min após a Infusão	-0,53	0,118	-0,36	0,313
30 min após a Infusão	-0,69	0,026	-0,75	0,012
60 min após a Infusão	-0,66	0,039	-0,83	0,003
120 min após a Infusão	-0,41	0,244	-0,24	0,507

CEC: circulação extracorpórea.

I: Coeficiente de Correlação de Spearman entre o BIS e Ramsay para alguns momentos de avaliação.

II: Nível descritivo para o teste se a correlação é zero.

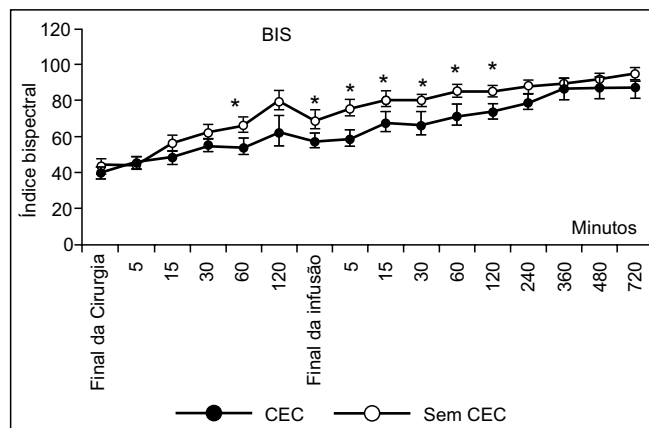


Figura 1– Perfil Médio (± DP) do BIS segundo grupo e momento de avaliação.

Comportamento do BIS ao longo do estudo – Círculos pretos (grupo CEC) e círculos brancos (grupo sem CEC).*: $p < 0,05$. Dados apresentados como média e erro padrão.

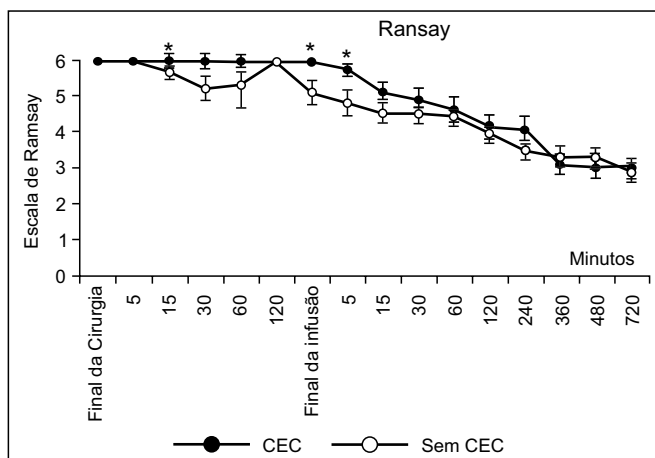


Figura 2 – Perfil Médio (\pm DP) da Concentração durante a CEC. Comportamento da profundidade da sedação de acordo com a escala de Ramsay ao longo do estudo – Círculos pretos (grupo CEC) e círculos brancos (grupo sem CEC).*: $p < 0,05$. Valores da escala de sedação de Ramsay nos grupos descritos na figura. Dados apresentados como média e erro-padrão.

30, 60 e 120 minutos após o final da infusão, em que o grupo CEC apresentou valores de BIS menores que o grupo sem CEC (Figura 1).

Observamos maior intensidade de sedação pós-operatória nos pacientes do grupo CEC avaliados pela escala de sedação de Ramsay com diferença significativa nos momentos 30 minutos após o final da cirurgia, ao final da infusão de propofol e 5 minutos após o final da infusão de propofol (Figura 2).

Em todos os casos em que se identificou associação entre Ramsay e BIS, observou-se que essa associação é inversa, ou seja, quanto maior o BIS, menor o Ramsay (Figura 3)

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostraram que o grupo de pacientes que se submeteram a revascularização miocárdica com CEC diferiu seu comportamento em relação ao tempo de despertar e à intensidade de sedação pós-operatória após a interrupção da infusão-alvo controlada.

A maior intensidade de sedação pós-operatória observada no grupo CEC pode ser justificada pela hipotermia nos pacientes desse grupo e pela depressão do sistema nervoso central ocasionado pela CEC. A hipotermia ocasiona também uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático com consequente redução na metabolização do propofol. Todos estes fatores podem aumentar o tempo de despertar dos pacientes (cálculo feito entre o final da infusão de propofol e o momento em que os pacientes respondiam a comandos verbais) deste grupo, justificando o maior tempo de intubação traqueal no pós-operatório (Tabela I). O maior grau de sedação observado no grupo CEC mostra uma possível maior depressão do sistema nervoso central ocasionado pela CEC.

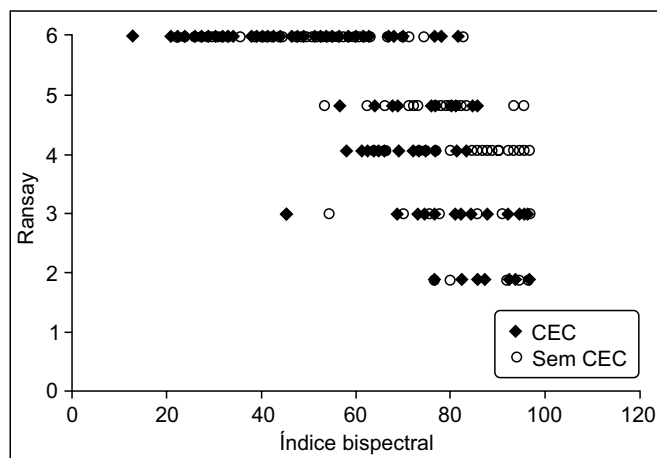


Figura 3 – Correlação BIS X Ramsay (Grupo CEC e Grupo sem CEC).

Correlação entre os valores do índice bispectral e valores da escala de sedação de Ramsay – Losangos pretos (grupo CEC) e círculos brancos (grupo sem CEC).

O BIS é relacionado ao componente hipnótico da anestesia sem considerar o movimento de resposta do paciente ou a resposta hemodinâmica ao estímulo doloroso, dando um grau de profundidade da anestesia^{14,15}. No estudo atual, os resultados da monitoração demonstraram que o valor do BIS diminuiu imediatamente depois da indução da anestesia nos dois grupos investigados, um fato que pode ser explicado pelo início rápido de ação e distribuição rápida do agente hipnótico para o sistema nervoso central. Nos pacientes com doença coronariana avaliados no presente estudo, a dose infundida de propofol foi adequada para a hipnose.

O anestesiológista pode definir as concentrações-alvo de propofol que variam de 2 a 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ para anestesia geral ou 0,5 a 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ para sedação. Modelos farmacocinéticos de infusão alvo-controlada alcançam rapidamente as concentrações-alvo de propofol desejadas^{16,17}. Entretanto, a infusão de propofol deve ser cuidadosa até que o efeito desejado seja obtido devido à variabilidade entre os indivíduos quanto à farmacocinética e farmacodinâmica do propofol¹⁸.

A resposta dos pacientes ao propofol durante a cirurgia é altamente variável e a velocidade e a dose de administração serão de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. Os fatores que influenciam a dose de propofol são: idade, peso, doenças preexistentes, tipo de cirurgia e tratamentos clínicos concomitantes.

A curta duração da ação do propofol de aproximadamente 5 a 8 minutos pode ser explicada pelo *clearance* elevado e pela rápida distribuição da droga. A concentração do propofol no local da ação aumenta também rapidamente devido ao rápido equilíbrio entre a concentração plasmática e a cerebral (< 3 minutos). Estas características farmacocinéticas do propofol conduzem à instalação rápida do efeito hipnótico e perda da consciência. Não obstante o modelo compartimental

escolhido, a distribuição do propofol ao local da ação é considerada quase instantânea e a fração livre da droga controla a intensidade do efeito farmacológico. Os estudos precedentes relataram um aumento de até 3 vezes na fração livre da droga durante a cirurgia cardíaca com CEC⁶. Um aumento na oferta da droga livre de aproximadamente 300% poderia contribuir para garantir uma elevação rápida da concentração do propofol no local da ação, com efeito relevante na farmacocinética deste agente.

Alguns estudos mostraram também maior efeito hipnótico do propofol em consequência da CEC¹⁹. Por essa razão, os efeitos cerebrais da CEC podem interferir no grau de hipnose.

Resultados obtidos em estudos anteriores confirmam que o sufentanil, nas baixas concentrações utilizadas, não interfere com o efeito do propofol medido pelo BIS²⁰.

A avaliação clínica do paciente durante o despertar na UTI é extremamente importante no pós-operatório de uma cirurgia cardíaca, pois possibilita a extubação precoce do paciente. Esta avaliação realizada pela escala de sedação e também pelo BIS possibilita um melhor acompanhamento dos pacientes.

Pelo presente estudo conclui-se que a intensidade da sedação medida pelo BIS foi maior no grupo CEC quando comparada ao grupo sem CEC, sugerindo mudanças na farmacocinética do propofol ou de efeitos secundários da CEC sobre o grau de sedação.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Barbosa RAG, Santos SRCJ, White PF et al. – Effects of cardiopulmonary bypass on propofol pharmacokinetics and bispectral index during coronary surgery. *Clinics*, 2009;64:215-221.
- Mets B – The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:261-273.
- Gouke CR, Keaveny JP, Kay B, Healy TE, Ryan M – The effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1982;7:234-251.
- Buylaert WA, Herregods LL, Mortier EP, Bogaert MG – Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1989;17:10-26.
- Wood M – Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1979;65:786-804.
- Wood M – Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1986;65:786-804.
- Hiraoka H, Yamamoto K, Morita T, Goto F, Horiuchi R – Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75:324-330.
- Bailey JM, Mora, CT, Shafer SL – Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. *Anesthesiology*, 1996;84:1288-1297.
- White PF – Intravenous anesthesia and analgesia: what is the role of target-controlled infusion (TCI). *J Clin Anesth*, 1996;8:26-28.
- Massey NJ, Sherry KM, Oldroyd S, Peacock JE – Pharmacokinetics of infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 1990; 65:475-479.
- Lee HS, Khoo YM, Chua BC, Tan SS, Chew SL – Pharmacokinetics of propofol infusion in Asian patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ther Drug Monit*, 1995;17:336-341.
- Hammaren E, Yli-Hankala A, Rosenberg PH, Hynynen M – Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations of propofol and in auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1996;77:360-364.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R – Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 1974;2:656-659.
- Fisher DM – Development and clinical application of electroencephalographic Bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, 2000;93:1336-1344.
- Sigl JC, Chamoun NG – An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*, 1994;10:392-404.
- White PF – Intravenous anesthesia and analgesia: what is the role of target-controlled infusion (TCI). *J Clin Anesth*, 1996;8:26-28.
- Kenny GNC, Sutcliffe N – European perspective. In: White PF. *Textbook of intravenous anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997; pp.527-537.
- Glass PSA, Markhan K, Ginsberg B, Hawkins ED – Propofol concentrations required for surgery. *Anesthesiology*, 1989;71:A273.
- Yoshitani H, Takeuchi M, Sakamoto K, Akasaka T, Yoshida K, Yoshikawa J – Effect of one or more co-morbid conditions on diagnostic accuracy of coronary flow velocity reserve for detecting significant left anterior descending coronary stenosis. *Heart*, 2005;91:1294-1298.
- Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassony E – Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectrum index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001;86:523-527.

Resumen: Barbosa RAG, Malbouisson LMS, Santos LM, Piccioni MA, Carmona MJC – Interferencia de la Circulación Extracorpórea en el Despertar de la Anestesia de Pacientes Sometidos a la Revascularización del Miocardio.

Justificativa y objetivos: La circulación extracorpórea (CEC), puede alterar la farmacocinética de los fármacos, como también la función cerebral. Los objetivos de este estudio, fueron comparar el tiempo de despertar y la intensidad de la sedación postoperatoria evaluada por el índice bispectral (BIS) y por la escala de sedación de Ramsay, en pacientes sometidos a la revascularización miocárdica (RM) con o sin CEC.

Método: Diez pacientes sometidos a la RM con CEC (Grupo CEC) y 10 sin CEC (Grupo sin CEC), fueron anestesiados con sufentanil, infusión objeto-controlada de propofol 2,0 µg.mL y pancuronio. Después de la operación se redujo la infusión de propofol para 1 µg.mL que se suspendió cuando se indicó la desentubación. Se evaluaron el BIS, la escala de Ramsay y el tiempo de despertar de los pacientes.

Resultados: El grupo CEC presentó valores menores de BIS desde 60 minutos después de la cirugía (sin CEC = 66 ± 13 y CEC = 53 ± 14, p = 0,01) hasta 120 minutos después de la infusión (sin CEC = 85 ± 8 y CEC = 73 ± 12, p = 0,02). El nivel de sedación por la escala de Ramsay fue mayor en el grupo CEC en los momentos 30 minutos después del final de la cirugía (sin CEC = 5 ± 1 y CEC = 6 ± 0, p = 0,021), al final de la infusión (sin CEC = 5 ± 1 y CEC = 6 ± 1, p = 0,012) y 5 minutos después del final de la infusión (sin CEC = 4 ± 1 y CEC = 5 ± 0,42, p = 0,039). El tiempo de despertar fue mayor en el grupo CEC (sin CEC = 217 ± 81 y CEC = 319 ± 118, p = 0,038).

Conclusiones: Houve maior intensidade da sedação após o final da cirurgia e o maior tempo de despertar no grupo com CEC, sugerindo alteração na farmacocinética do propofol ou efeitos da CEC sobre o sistema nervoso central.

Descriptorios: ANESTÉSICOS, Venoso, propofol; SEDACIÓN, Profunda; FARMACOLOGÍA, Farmacocinética; EQUIPOS, Oxigenador, circulación extracorpórea.