

THIAGO ALVES RODRIGUES

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE PROPOFOL COM DOIS VEÍCULOS
DIFERENTES: EM NANOEMULSÃO COM SOLUTOL E COM LECITINA DE
SOJA EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina.

São Paulo

2011

THIAGO ALVES RODRIGUES

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE PROPOFOL COM DOIS VEÍCULOS
DIFERENTES: EM NANOEMULSÃO COM SOLUTOL E COM LECITINA DE
SOJA EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ligia Andrade da Silva Telles Mathias

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Rodrigues, Thiago Alves

Avaliação comparativa entre propofol com dois veículos diferentes: em nanoemulsão com solutol e com lecitina de soja em pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos./ Thiago Alves Rodrigues. São Paulo, 2011.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral

Orientador: Ligia Andrade da Silva Telles Mathias

1. Sedação consciente 2. Endoscopia 3. Propofol 4. Dor 5. Anestésicos intravenosos

BC-FCMSCSP/54-11

*A Deus, que planeja cada segundo da minha vida
e que só me enche de felicidades com suas bênçãos sem fim.*

A amada Camila.

A meus queridos e estimados pais

*"A alegria que se tem em pensar e aprender
faz-nos pensar e aprender ainda mais."*

Aristóteles

AGRADECIMENTOS

Cada plano, cada sonho, cada projeto... Para realizá-los, contei com a ajuda de muitas pessoas queridas que encontrei em meu caminho...

Infinitas graças a meu bondoso Deus, por guiar meus passos e acalmar minhas inquietações. Agradeço a minha Nossa Senhora, por sua protetora intercessão.

Agradeço a minha companheira e cúmplice, Camila, amada de cada dia, por sua doação e sua participação indelével em minha vida.

Agradeço a meus amados pais, minha melhor referência de vida.

Um agradecimento especial a minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Ligia Andrade da Silva Telles Mathias, por sua confiança em meu trabalho, desde a época da residência. Por ter me acolhido na Santa Casa de São Paulo de maneira calorosa, incentivando o academicismo e proporcionando meu crescimento científico. Obrigado pelo crédito e por suas preciosas considerações sempre pertinentes.

Um sincero agradecimento a Prof^a Dr^a Judymara Lauzi Gozzani, por seus esclarecimentos, sempre com um jeito ímpar de transmitir seus conhecimentos.

Ao Prof. Dr. Seiji Nakakubo, chefe do Serviço de Endoscopia da Santa Casa de São Paulo, por sua colaboração na presente pesquisa, permitindo o acesso a seus pacientes.

Aos colegas Dr. Ricardo Alexandrino e Dr. Marcelo Kanczuk, por sua presença marcante na construção dessa dissertação.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e à Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, pela oportunidade e apoio na realização deste mestrado.

À CAPES, pelo apoio financeiro e pelo crédito dado à pesquisa no país.

Ao Prof. Dr. Murilo Rezende Melo, do Laboratório de Medicina Molecular da FCMSCSP, por sua disponibilidade em realizar a análise estatística desta pesquisa.

Aos secretários da Disciplina de Anestesiologia da FCMSCSP, Paulo Gava, Marlon Carmo e Tiago, pelo empenho e por estarem sempre prontos a me ajudar.

A todos os pacientes que concordaram em participar deste estudo.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste sonho.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BIS	Índice bispectral
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FC	Frequência cardíaca
GABA	Ácido gama-aminobutírico
IMC	Índice de massa corpórea
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS	14
3.CASUÍSTICA E MÉTODO	15
4.RESULTADOS	21
4.1Descrição dos grupos	21
4.2Dor à injeção	22
4.3Demais efeitos adversos	22
4.4Análise dos dados dos procedimentos de cada grupo	23
4.4.1Tempos dos procedimentos e doses das medicações	23
4.4.2Comparação das variáveis de monitoramento entre os grupos ..	24
5.DISSCUSSÃO	29
6.CONCLUSÕES	35
7.ANEXOS.....	36
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
FONTES CONSULTADAS	46
RESUMO	47
ABSTRACT	48
APÊNDICES	49

INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um incremento nos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos em regime ambulatorial, em busca de menores custos hospitalares e de um retorno mais rápido do paciente às suas atividades diárias. Esse fato implicou na realização de atos anestésicos ambulatoriais cada vez mais seguros ^(1,2).

A anestesia ambulatorial caracteriza-se pelo atendimento a pacientes sob anestesia geral, locorregional ou combinada, com indicações de intervenção cirúrgica, exames diagnósticos ou procedimentos terapêuticos, que permanecem sob controle médico até a plena recuperação das funções físicas e psíquicas, tendo alta para casa, com tempo de permanência máxima de 12 horas ^(3,4).

A segurança do ato anestésico fez com que este não mais se constituísse como um fator limitante para a realização de procedimentos, exames e cirurgias ambulatoriais. Tal fato deve-se à grande evolução da anestesiologia, no que diz respeito às técnicas aplicadas, aos agentes anestésicos utilizados e à monitoração adequada e eficiente. O aumento da experiência clínica permitiu determinar quais pacientes poderão ser submetidos a tais procedimentos, tendo maior benefício clínico ⁽²⁾.

Dentre os procedimentos ambulatoriais, as endoscopias digestivas figuram entre os mais amplamente realizados. O número de endoscopias digestivas realizadas em todo o mundo aumentou substancialmente na última

década ⁽²⁾. Tais exames são feitos, em boa parte, com uso de sedação, de modo a minimizar o desconforto durante a execução dos mesmos ⁽⁵⁾.

A despeito da segurança das endoscopias gastrointestinais, complicações podem ocorrer como resultados de instrumentação, tais como hemorragias, perfurações ou infecção, com frequência de cerca de 0,1% para endoscopias digestivas altas e de 0,2% para colonoscopias. Entretanto, as intercorrências cardiopulmonares são responsáveis por mais da metade das complicações relatadas, sendo geralmente associadas à aspiração de conteúdo gástrico, sedação excessiva, hipoventilação, fenômenos vasovagais e obstrução das vias aéreas ⁽⁶⁾.

Os melhores métodos para analgesia e sedação durante endoscopias digestivas ainda são debatidos ⁽⁷⁾. Proporcionar um regime adequado de sedação e analgesia pode ser considerado uma arte, influenciando vários aspectos do procedimento, como a qualidade do exame, o nível de cooperação do paciente e a satisfação do médico endoscopista com a sedação. O êxito na realização de um exame em caráter ambulatorial com mínimos riscos envolve a escolha correta de fármacos a serem usados para obtenção de sedação e analgesia ⁽⁸⁾.

A medicação ideal para sedação durante os procedimentos endoscópicos deve possuir as seguintes características: efeito imediato, sedação somente enquanto durar o procedimento, recuperação rápida da consciência, sem período residual de desordens mentais ou psicomotoras, e baixa incidência de efeitos adversos. O uso rotineiro de medicação de ação curta tem sido recomendado, sendo um meio de aumentar o conforto durante

os procedimentos endoscópicos, resultando em exames de menor duração com tempo de recuperação da consciência mais rápido ⁽⁸⁾.

Diferentes medicações têm sido usadas para esta finalidade. Em geral, duas diferentes classes de agentes se prestam a tal: opioides e hipnóticos ⁽⁹⁾.

Os opioides se ligam a receptores específicos no sistema nervoso central e aumentam o limiar de dor, alterando sua percepção. O fentanil é apontado como o opioide mais utilizado, seguido pela meperidina. A existência de medicação que antagoniza os efeitos opioides (naloxona) agrega segurança a seu uso ⁽¹⁰⁾.

O fentanil é um opioide sintético pertencente ao grupo químico das fenilpiperidinas (juntamente com a meperidina, o alfentanil, o sufentanil e o remifentanil) e atua como agonista em receptores opioides. Apresenta rápido início e curta duração de ação. Sua meia-vida de eliminação é de duas a sete horas; tal variação decorre em grande parte da diferença na redistribuição no tecido adiposo. Este opioide não apresenta metabólitos ativos e a ocorrência de alergia é rara. Essas propriedades tornam seu uso adequado em procedimentos de curta duração. Podem ocorrer depressão respiratória e hipotensão, assim como observado com o uso dos demais opioides. Pacientes hipovolêmicos e aqueles com reserva respiratória reduzida apresentam maior risco de desenvolver essas complicações ⁽¹⁰⁾.

A meperidina foi o primeiro opioide sintetizado e está relacionado às fenilpiperidinas, sendo ainda bastante utilizada em sedação para procedimentos endoscópicos. Apresenta rápido início de ação. A meperidina

possui como principal metabólito ativo a normeperidina, com longa meia-vida de eliminação (variando de 14 a 21 horas), com metade da sua potência analgésica e com propriedades estimulantes do sistema nervoso central. O acúmulo de normeperidina pode ocorrer após administração prolongada ou repetida da meperidina, especialmente na ocorrência de insuficiência renal, requerendo cautela em seu uso ⁽¹¹⁾. Devido a seu efeito anticolinérgico, diminui secreções e pode facilitar procedimentos endoscópicos, daí seu largo uso por endoscopistas, que muitas vezes ignoram complicações de seu uso, como toxicidade pela normeperidina, síndrome serotoninérgica e demais paraefeitos opioides ⁽¹²⁾.

Os benzodiazepínicos são também frequentemente utilizados para sedação em procedimentos endoscópicos, associados ou não a opioides. Agindo em receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) no sistema nervoso central, possui ação anticonvulsivante, promovendo ainda amnésia, sedação, ansiólise e relaxamento muscular. Depressão respiratória constitui um frequente efeito adverso, provavelmente por sua ação direta sobre o centro respiratório no tronco cerebral. Dentre os benzodiazepínicos mais utilizados, o midazolam e o diazepam merecem destaque ⁽¹⁰⁾.

O midazolam assume maior preferência, por suas características farmacológicas de início de ação mais rápido, duração de ação mais curta, maior amnésia anterógrada e menos dor à injeção, sendo quatro a seis vezes mais potente que o diazepam ⁽¹⁰⁾. Desde a década de 1980, a utilização dos benzodiazepínicos para fins de sedação, geralmente em combinação com um opioide, tornou-se prática corrente nos Estados Unidos e na Europa. Contudo,

mesmo na década de 1990, elevada morbidade (1:200 a 1:2000) e mortalidade ocasional foram relatadas com sua utilização ⁽⁷⁾.

Há crescente aumento do interesse no uso do propofol em sedação para procedimentos endoscópicos. Comparado com os benzodiazepínicos e os opioides, o propofol proporciona sedação e recuperação mais rápidas, otimizando assim o tempo de exame, o fluxo e a satisfação dos pacientes nas unidades de endoscopias ⁽¹³⁾. O uso do propofol leva a redução dos custos com sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e está associado ao retorno mais precoce do paciente a suas atividades laborais ou de lazer após os procedimentos ⁽¹³⁾. Outro importante ponto positivo do uso do propofol é a redução da ocorrência de náuseas e vômitos ⁽¹³⁾.

Estruturalmente, o propofol é um derivado alquilfenólico denominado 2,6-diisopropilfenol (Fig. 1). Por sua alta lipossolubilidade, atravessa rapidamente biomembranas, como a barreira hematoencefálica, atingindo prontamente seu local de ação no sistema nervoso central ⁽¹⁴⁾.

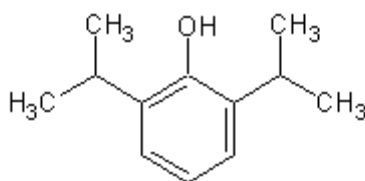


Figura 1: Estrutura química do propofol.

Este agente promove hipnose e sedação por meio de modulação de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) tipo A, aumentando a condutância transmembrana de cloro, hiperpolarizando a membrana celular

pós-sináptica, com inibição funcional do neurônio pós-sináptico. Circula ligado a proteínas plasmáticas, tem rápido início de ação (30 a 60 segundos) e é extensivamente (porém não exclusivamente) metabolizado no fígado, propiciando rápido recobrar da consciência e maior satisfação do paciente, se comparado com sedativos convencionais como o midazolam e os opioides ⁽¹⁴⁾.

A avaliação farmacocinética em modelo bicompartimental demonstrou meia-vida de distribuição inicial de 2 a 8 minutos e meia-vida de eliminação de 1 a 3 horas. O fim do efeito hipnótico do propofol está relacionado a sua meia-vida de distribuição inicial. Em modelo de três compartimentos, os valores da meia-vida de distribuição inicial e da meia-vida de distribuição lenta são, respectivamente, 1 a 8 minutos e 30 a 70 minutos. A meia-vida de eliminação varia de 2 a 24 horas ⁽¹⁵⁾.

A dose de indução de propofol em adultos hígidos é de 1,5 a 2,5 mg/kg, com concentrações plasmáticas de 2 a 6 µg/mL, podendo haver enorme variabilidade entre pacientes na dose total requerida. A dose necessária para a realização de sedação é de 0,5 a 1 mg/kg, com manutenção de 25 a 75 µg/kg/min. Doses menores são requeridas em caso de associação com opioides ou benzodiazepínicos ⁽¹⁶⁾.

Assim como a maioria dos agentes anestésicos venosos, o propofol leva a depressão dose-dependente da atividade do sistema nervoso central. Em pequenas doses, promove graus variáveis de sedação, que progridem para perda da consciência ou hipnose com doses mais elevadas. Promove redução da taxa metabólica cerebral de oxigênio, do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana ⁽¹⁷⁾.

O propofol promove depressão miocárdica e vasodilatação periférica dependentes da dose utilizada, com redução do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica. Além disso, altera o mecanismo barorreflexo, resultando em um menor aumento da frequência cardíaca para uma determinada redução da pressão arterial. Foi demonstrado que a dose de indução de 2 mg/kg de propofol pode levar à diminuição da pressão arterial em torno de 30%, com pouca alteração na frequência e no ritmo cardíacos ⁽¹⁸⁾.

A administração deste agente hipnótico está associada à depressão respiratória dose-dependente, podendo ocorrer redução do volume corrente e apneia em 25 a 35% dos pacientes que receberem propofol na indução. A associação com opioides pode potencializar esse efeito sobre a ventilação ⁽¹⁹⁾.

Pelo fato de não existir antagonista para o propofol, os pacientes que são submetidos à sedação excessiva podem necessitar de ventilação assistida durante alguns minutos até a recuperação da consciência e da respiração espontânea. Por esse motivo, a administração de propofol requer treinamento específico e monitoração rigorosa, sendo recomendado que seja administrado por médicos anesthesiologistas durante os procedimentos endoscópicos ⁽²⁰⁾.

Em adição ao efeito hipnótico, o propofol apresenta propriedades antiemética, antipruriginosa, ansiolítica e antiepiléptica. As concentrações plasmáticas requeridas para esses efeitos são menores que as necessárias para sedação e anestesia, com exceção do efeito antiepiléptico ^(21,22,23).

O propofol teve suas propriedades anestésicas relatadas pela primeira vez em 1973, na Inglaterra. Os primeiros testes clínicos em humanos foram

realizados na Europa na década de 1970, usando uma preparação a 1% formuladas em cremofor a 16% (*Cremophor EL*). A elevada incidência de reações anafiláticas e a intensa dor à injeção com tal formulação levaram à modificação para uma emulsão lipídica, contendo 10% de lecitina de soja com 1,25% de fosfatídeo de ovo e glicerol a 2,25% para tornar a solução isotônica. A adição de hidróxido de sódio dava à solução um pH variando de 7 a 8,5 ⁽¹⁴⁾.

Formulações em emulsões lipídicas foram testadas inicialmente na Europa em meados da década de 1980, confirmando propriedades anestésicas semelhantes às observadas com o cremofor, sem, entretanto, apresentarem reações anafiláticas significativas ⁽²⁴⁾.

Após tempos de uso destas novas formulações lipídicas, vários relatos de contaminação do propofol foram publicados, inclusive com casos de óbitos por sepse (contaminação por *Staphylococcus aureus*) ⁽²⁵⁾. Devido a esses episódios de contaminação com desfechos trágicos, associado à descoberta de que o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) possuía atividade antimicrobiana em emulsões, o fabricante original do propofol adicionou tal conservante à formulação. Embora parecesse não alterar a estabilidade da emulsão, o EDTA, por apresentar ação quelante, poderia afetar a homeostase de oligoelementos do sangue, como cálcio, magnésio, zinco, cobre e cobalto, especialmente com uso prolongado do medicamento. Atualmente, as formulações de propofol contendo EDTA são as mais comumente utilizadas ⁽²⁶⁾.

Posteriormente, outras formulações contendo metabissulfito sódico como conservante foram criadas. Como o metabissulfito só se dissolve em solventes ácidos, o pH da nova formulação teve que ser ajustado, variando de

4,5 a 6,4. Embora este conservante tivesse efetividade em inibir crescimento bacteriano, sua adição trouxe problemas, como possíveis reações alérgicas ao sulfito, especialmente em pacientes asmáticos, além da provável quebra de estabilidade da solução ou de outras propriedades físico-químicas com a redução do pH. Apesar destas situações, o uso do metabissulfito foi amplamente aceito pela comunidade anestésica mundial por conta do seu baixo custo ⁽¹⁴⁾. Outra formulação com álcool benzílico como conservante também foi apresentada, com pH entre 7,0 e 8,5, mas também podendo ser causa de reações alérgicas ⁽¹⁴⁾. Claramente, a substituição do EDTA por metabissulfito ou por álcool benzílico não resulta em uma formulação de propofol significativamente superior, necessitando de novas pesquisas em busca de um conservante sem tantos efeitos adversos ⁽²⁷⁾.

A utilização de altas concentrações de óleo de soja (10%) como veículo tem sido associada à sobrecarga lipídica e até embolia gordurosa, especialmente em casos de infusões contínuas prolongadas. Reduções na concentração de óleo de soja têm sido pesquisadas, resultando em queda do aporte lipídico e inibição do crescimento microbiano ⁽²⁸⁾. Por outro lado, tais formulações têm sido associadas à maior ocorrência de dor à injeção ⁽²⁹⁾.

A queixa de dor à injeção das formulações clássicas de propofol ocorre em até 70% dos casos ⁽²⁹⁾. O mecanismo pelo qual esta medicação provoca dor permanece incerto, mas especula-se que o propofol afetaria uma cascata enzimática, possivelmente o sistema plasmático calicreína-cinina, promovendo maior geração de bradicinina. Duas hipóteses tentam justificar tal ativação do sistema calicreína-cinina. A primeira responsabilizaria a porção de propofol

livre, isto é, não ligada a gotículas da emulsão, como ativadora desta cascata. Deste modo, redução na concentração de óleo de soja levaria a maior porção livre de propofol, com conseqüente aumento das queixas de dor ⁽²⁹⁾. Outra hipótese estaria associada à porcentagem de solvente lipídico ⁽²⁹⁾. Além disso, propriedades intrínsecas do medicamento, como estrutura química, pH, temperatura, volume injetado e tipo de excipiente utilizado podem contribuir para a dor causada na ocasião da injeção ⁽²⁹⁾.

Outro problema encontrado nas formulações atualmente disponíveis é a adição de glicerol a 2,25% à emulsão para ajuste de tonicidade. O glicerol tem sido associado à insuficiência renal aguda, provavelmente por produção de metabólitos reativos de oxigênio. Tal composto tem sido apontado como importante responsável na gênese da “síndrome da infusão de propofol”. Esta síndrome é rara, mas potencialmente fatal, podendo ocorrer em pacientes críticos recebendo infusão contínua prolongada em altas doses, caracterizando-se por rabdomiólise, acidose metabólica grave e insuficiências renal e cardíaca ⁽³⁰⁾.

As formulações classicamente utilizadas também contêm fosfatídeo de ovo. O fosfatídeo de ovo é um excelente emulsificante e seu componente funcional é a fosfatidilcolina. O principal problema da adição deste composto é a ocorrência de reações anafiláticas em pacientes com história prévia de alergia a ovo ⁽¹⁴⁾.

Já existem no mercado mundial soluções com baixa quantidade de óleo de soja, com associação de ácidos graxos de cadeia média e longa. Várias outras soluções também têm sido investigadas, como emulsão de albumina,

formulações de propofol em ciclodextrinas e soluções aquosas de propofol como pró-droga, associado a radicais fosfato ⁽¹⁴⁾. Por exemplo, o fospropofol (pró-droga do propofol ligada a radicais fosfato) é convertido em propofol poucos minutos após sua injeção endovenosa, possuindo, desta forma, início de ação mais longo e recuperação mais lenta. Não causa dor à injeção, mas apresenta efeitos adversos não relatados com o uso do propofol convencional, como dor perineal e parestesias ⁽³¹⁾.

Descobertas recentes em nanotecnologia abriram um novo capítulo no desenvolvimento de novos medicamentos. A criação de fármacos usando nanoemulsões é um bom exemplo da aplicação desta tecnologia. Nanoemulsões são definidas como emulsões de óleo-em-água com tamanho médio das gotículas menor que 1000 nanômetros em diâmetro. São também conhecidas como submicroemulsões. Como outras emulsões, são compostas por óleo e água e estabilizadas por um agente emulsificante. Uma técnica comum de preparo das nanoemulsões envolve a homogeneização a altas pressões. Tal técnica utiliza um misturador de alta velocidade, promovendo um estado de grande energia nas partículas da emulsão e, então, reduzindo o tamanho das gotículas com uso de microfiltrador de alta pressão. Como resultado, têm-se nanopartículas em fase aquosa. As nanopartículas são caracterizadas por um núcleo lipídico líquido delimitado por uma camada monomolecular de fosfolipídios. O ingrediente ativo (no caso, o propofol) encontra-se dissolvido no núcleo lipídico da nanopartícula. As nanoemulsões de propofol têm aparência transparente, em contraste com as emulsões leitosas disponíveis no mercado ⁽³²⁾.

O desenvolvimento de nanoemulsões tem sido associado a alguns benefícios, especialmente no que diz respeito à estabilidade da solução obtida. Melhorias na estabilidade das emulsões promovem aumento da vida útil da medicação, com redução do risco de separação entre fase-óleo e fase-água. A nanoemulsão de propofol também promove queda na quantidade de propofol livre, podendo alterar a ocorrência de dor à injeção. Além disso, nanoemulsões apresentam ação antimicrobiana, podendo eliminar a necessidade de adição de agentes como EDTA, metabissulfito e ácido benzílico ⁽³²⁾.

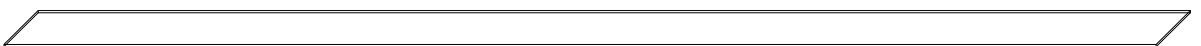
No contexto de busca por formulações mais seguras e com menor risco de anafilaxia, surgiu a utilização de polietilenoglicol-660-hidroxiesterato (Solutol[®] HS15 – BASF, Ludwigshafen, Alemanha) como veículo. O solutol é um solubilizador não iônico solúvel em água que foi desenvolvido para uso em formulação parenteral com fármacos lipofílicos e vitaminas. Trata-se de uma mistura de aproximadamente 70% de moléculas lipofílicas e 30% de moléculas hidrofílicas que exibe estabilidade. Este solvente tem sido utilizado em vários países em soluções parenterais como de vitamina K e de diclofenaco ⁽³³⁾.

O solutol mostrou capacidade de solubilização comparável à do cremofor, apresentando tolerância fisiológica superior, com baixa toxicidade. Postula-se, ainda, que tal veículo possui provável efeito de reversão da resistência a múltiplos fármacos utilizados no tratamento de câncer *in vitro*, por diferentes mecanismos, sendo considerado potencial agente terapêutico ⁽³⁴⁾.

Levando em consideração que a utilização do propofol mostrou-se segura para a realização da maioria das anestésias ambulatoriais, e considerando que existem poucas publicações comparando o propofol em

emulsão lipídica com o propofol em nanoemulsão, tal pesquisa se propôs a realizar uma avaliação comparativa entre as formulações de propofol tradicionalmente utilizadas em lecitina de soja e formulação em nanoemulsão com solutol em procedimentos endoscópicos.

OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

Avaliar a segurança do uso de duas formulações de propofol (em nanoemulsão com solutol e outra em lecitina de soja) em sedação de pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos, por meio da análise:

- da ocorrência de efeitos adversos locais:
 - dor à injeção;
 - sinais flogísticos;
- da ocorrência de efeitos adversos sistêmicos:
 - apneia;
 - náuseas e vômitos;
 - outros;
- das doses de indução e manutenção;
- dos tempos de indução, de despertar e de permanência na sala de recuperação pós-anestésica;
- das alterações na frequência cardíaca, na pressão arterial sistêmica e na saturação periférica de oxigênio.

CASUÍSTICA E MÉTODO



3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Projeto nº 263/10), iniciou-se estudo prospectivo que incluiu 150 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta no Serviço de Endoscopia Peroral da Santa Casa de São Paulo no período de setembro a dezembro de 2010.

No momento da visita pré-anestésica, os pacientes receberam os esclarecimentos necessários sobre a pesquisa, tendo sido obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo. Além disso, os pacientes foram submetidos à pesagem e mensuração de altura, com cálculo do índice de massa corpórea (IMC).

O cálculo da amostra foi baseado com dados de estudos prévios, que mostraram diferença na incidência de dor à injeção de diferentes formulações de propofol variando de 27% ⁽³⁵⁾ a 49% ⁽³⁶⁾. Com 75 pacientes em cada grupo, há 95% de chance de se detectar diferença de 27% na incidência deste efeito adverso local comparando ambas as formulações, com erro tipo I de 0,05.

Os pacientes foram numerados e distribuídos conforme lista de números aleatórios em dois grupos:

- o grupo controle, denominado CONT, contendo 75 pacientes, no qual a técnica anestésica utilizou propofol com lecitina de soja;
- o grupo nanoemulsão, denominado NE, contendo 75 pacientes, no qual a técnica anestésica utilizou propofol em nanoemulsão.

Tanto o propofol convencional em lecitina de soja quanto o propofol em nanoemulsão tinham concentração de 1%.

Não foi realizado estudo encoberto, uma vez que as medicações possuíam propriedades organolépticas distintas (o propofol em nanoemulsão caracteriza-se por ser transparente e por estar em temperatura ambiente, enquanto o propofol em emulsão em lecitina de soja utilizado no estudo necessita ser armazenado sob resfriamento, além de ser leitoso).

Toda a sequência de cuidado e atendimento aos pacientes dos dois grupos estudados foi idêntica, assim como a monitoração e a técnica anestésica, excetuando-se a medicação utilizada. Os pacientes não receberam medicação pré-anestésica.

Foram incluídos neste estudo pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos digestivos altos, eletivos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, IMC $\geq 18,5$ e $< 30,0$ kg/m² e com estado físico ASA I e II de acordo com a *American Society of Anesthesiologists* ⁽³⁷⁾.

Os critérios de exclusão no estudo foram:

- pacientes que apresentavam doenças dermatológicas tratadas ou não, que impedissem avaliação do local da aplicação do anestésico;
- gestantes;
- antecedentes de atopia e/ou alergia de qualquer tipo;
- uso de fármacos psicoativos;
- histórico de náuseas e vômitos após procedimentos anestésicos.

Na sala de exame, foi puncionada veia periférica do dorso da mão com cateter nº 20 G e iniciada hidratação, empregando-se solução de Ringer Lactato. Foi realizada monitoração da frequência cardíaca (FC); traçado eletrocardiográfico (ECG); pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) pelo método não invasivo; saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e índice bispectral (BIS). A seguir, os pacientes foram posicionados na mesa de exame em decúbito lateral esquerdo.

O índice bispectral (BIS) é um parâmetro multifatorial derivado do eletroencefalograma (EEG) que permite a monitoração do componente hipnótico da anestesia, variando entre 0 e 100. Em pacientes não anestesiados, o BIS geralmente está entre 90 e 100. Por outro lado, a supressão total da atividade elétrica cortical resultará em um valor de BIS igual a zero. Valores de BIS entre 40 e 60 se associam à baixa probabilidade de despertar e consciência intra-operatória. Para realização dos procedimentos endoscópicos, foram considerados níveis de BIS entre 65 e 75 como condição apropriada de sedação ⁽³⁸⁾.

As doses dos fármacos utilizados durante a sedação foram calculadas tendo-se como base o peso até o limite de 100 kg para homens e mulheres. A sedação foi feita por via venosa com administração de propofol, na dose de 1 mg/kg injetados em 10 segundos.

O tempo de indução foi considerado cronometrando-se a partir do final da injeção do fármaco até a obtenção de valores de BIS abaixo de 75. Caso tais índices não fossem obtidos no primeiro minuto, seria administrado um terço

da dose inicial em *bolus* a cada minuto. Após o fim da indução, calculou-se a dose necessária para tanto.

Os pacientes foram mantidos em respiração espontânea (com cateter nasal de oxigênio, com fluxo de 1 – 3 L/min). Sempre que o monitor de BIS registrasse valores acima de 75, nova dose em *bolus* de propofol (correspondente a um terço da dose inicial) era administrada. O cálculo da dose de manutenção foi realizado somando-se todas as doses necessárias para manutenção dos valores de BIS entre 65 e 75 durante o exame, dividindo-se pelo peso do paciente.

Todos os pacientes receberam anestesia tópica de cavidade oral com lidocaína spray 10% pela equipe de endoscopia.

As variáveis analisadas foram:

- idade, gênero, peso, altura, IMC e estado físico ASA;
- efeitos adversos no local da injeção:
 - dor à injeção;
 - sinais flogísticos no local da punção;
- efeitos adversos sistêmicos:
 - presença ou não de apneia (parada respiratória por período maior ou igual a 20 segundos);
 - náuseas e vômitos pós-procedimento (avaliados até a alta da sala de recuperação pós-anestésica);
 - outros;
- tempos e doses de indução e manutenção;

- tempo de despertar (considerado do momento da última dose adicional até o momento em que o paciente começa a responder aos comandos do médico);

- tempo de permanência na SRPA (considerando como critério de alta a escala de Aldrette-Kroulik modificada maior ou igual a 9) ⁽³⁹⁾;

- frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e saturação periférica de oxigênio.

As variáveis de monitoramento (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e saturação periférica de oxigênio) foram analisadas em quatro momentos: antes do início do procedimento; ao final da indução; ao final do exame; e antes da alta da Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA).

A dor foi avaliada perguntando-se ao paciente sobre a ocorrência ou não no momento da injeção da medicação.

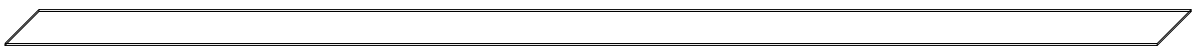
Sinais flogísticos locais, como rubor e edema, foram avaliados quanto à presença ou ausência durante o procedimento e no momento da alta da SRPA.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa computacional SigmaStat 3.5. O teste *t* ou o teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparar as variáveis quantitativas entre os grupos, de acordo com a distribuição da amostra. Os dados das variáveis com distribuição normal são mostrados como média (desvio-padrão) e aqueles com outro tipo de distribuição como mediana e intervalo interquartil (p25 – p75). Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste z. Foi adotado como nível de significância valor

de $p < 0,05$. Para confecção dos gráficos, utilizou-se o programa computacional MiniTab.

As medicações utilizadas neste estudo (propofol em lecitina de soja e propofol em nanoemulsão) foram gentilmente doadas pela Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos (Itapira – SP, Brasil).

RESULTADOS



4. RESULTADOS

4.1 Descrição dos grupos

Tanto o grupo controle (CONT), quanto o grupo nanoemulsão (NE) continham 75 pacientes.

Os pacientes incluídos no grupo CONT apresentaram mediana de idade de 43 anos, enquanto os do grupo NE tinham mediana de idade de 46 anos. O grupo CONT foi composto por 39 homens (52%) e 36 mulheres (48%). O grupo NE continha 44 homens (58,7%) e 31 mulheres (41,3%). Quanto ao peso, no grupo CONT a média observada foi de 65,9 quilos ($\pm 10,6$ quilos); já no grupo NE, a média foi de 67,4 quilos ($\pm 12,6$ quilos). A mediana de altura de ambos os grupos foi de 1,65 metros. A mediana de IMC do grupo CONT foi de 24,4kg/m² e a do grupo NE foi de 24,5 kg/m². No grupo CONT, 50 pacientes foram classificados como estado físico ASA I (66,7%) e 25 como ASA II (33,3%). No grupo NE, 45 eram ASA I (60%) e 30 eram ASA II (40%).

A amostra dos pacientes se mostrou similar com relação às variáveis idade, gênero, peso, altura, IMC e estado físico ASA, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

As variáveis demográficas e o estado físico dos pacientes de cada grupo estão expostos na tabela a seguir (Tab. 1).

TABELA 1: Dados demográficos da população estudada. Santa Casa de São Paulo – SP, 2011.

Variáveis	Grupo CONT (n=75)	Grupo NE (n=75)	p
Idade (anos)	43 (33-53)	46 (39-54)	p=0,357*
Gênero			
Masculino	39 (52%)	44 (58,7%)	p=0,511 [†]
Feminino	36 (48%)	31 (41,3%)	
Peso (quilos)	65,9 (±10,6)	67,4 (±12,6)	p=0,427**
Altura (metros)	1,65 (1,58-1,70)	1,65 (1,59-1,72)	p=0,493*
IMC (kg/m ²)	24,4 (±2,9)	24,5 (±3,3)	p=0,821**
Estado Físico			
ASA I	50 (66,7%)	45 (60%)	p=0,498 [†]
ASA II	25 (33,3%)	30 (40%)	

Os dados foram apresentados como média (± desvio padrão) ou mediana (p25-p75), de acordo com a distribuição e teste utilizado.

* teste Mann-Whitney.

** teste t.

[†] As variáveis categóricas (gênero e estado físico) são mostradas como %, sendo utilizado o teste z.

4.2 Dor à injeção

No grupo CONT, 62 pacientes (82,7%) referiram dor no momento da injeção do propofol, enquanto no grupo NE, 40 pacientes (53,3%) referiram dor à injeção do medicamento. Tal diferença de 29,4% entre os grupos mostrou-se estatisticamente significativa (p< 0,001; poder do teste de 0,965).

4.3 Demais efeitos adversos

Não foram observados rubor ou edema em nenhum paciente. Nenhum paciente do estudo apresentou apneia, nem ocorreu hipoxemia, não tendo sido necessária intervenção ventilatória, além de cateter nasal.

No grupo CONT, registraram-se oito casos de náuseas/vômitos (10,7%) após o exame, enquanto no grupo NE, observaram-se apenas dois casos (2,7%). Entretanto, tal diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,102$).

4.4 Análise dos dados dos procedimentos de cada grupo

4.4.1 Tempos dos procedimentos e doses das medicações

A mediana de tempo de indução dos pacientes do grupo CONT foi de dois minutos e a do grupo NE foi de um minuto, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,023$). A mediana de tempo de manutenção para o grupo CONT foi de cinco minutos e a do grupo NE foi de seis minutos, com $p=0,259$.

A mediana da dose de indução quando se utilizou o propofol convencional foi de 1,44 mg/kg, enquanto a mediana de dose de indução com o propofol em nanoemulsão foi de 1,27 mg/kg, apresentando significância estatística ($p=0,039$).

Em relação ao período de manutenção, no grupo CONT, 43 pacientes necessitaram de doses extras de propofol para manter o BIS menor que 75 durante o procedimento, com mediana de dose de 0,44 mg/kg. Já no grupo NE, 49 pacientes receberam dose de manutenção, com mediana de 0,5 mg/kg ($p=0,318$).

O tempo de despertar no grupo CONT e no grupo NE teve mediana de cinco minutos, e o tempo de permanência na Sala de Recuperação Pós-anestésica teve mediana de 10 minutos em ambos os grupos.

TABELA 2: Tempos e doses utilizadas em cada grupo. Santa Casa de São Paulo – SP, 2011.

Variáveis	Grupo CONT	Grupo NE	p
Tempos			
Indução (min)	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	$p=0,023$
Manutenção (min)	5 (4 – 6)	6 (4 – 6,25)	$p=0,259$
Despertar (min)	5 (3 – 6)	5 (3 – 6)	$p=0,897$
RPA (min)	10 (10 – 11)	10 (10 – 10)	$p=0,297$
Doses			
Indução (mg/kg)	1,44 (1,24 – 1,67)	1,27 (1,14 – 1,61)	$p=0,039$
Manutenção (mg/kg)*	0,44 (0,35 – 0,56)	0,5 (0,34 – 0,73)	$p=0,318$

Os dados foram apresentados como mediana (p25-p75) e para cálculo do valor de p foi realizado teste de Mann-Whitney.

* As doses de manutenção só foram utilizadas em 43 pacientes do grupo CONT e em 49 pacientes do grupo NE.

4.4.2 Comparação das variáveis de monitoramento entre os grupos

A mediana da frequência cardíaca inicial dos pacientes do grupo CONT foi de 80 batimentos por minuto (71 – 90 bpm). Ao fim da indução, a mediana da frequência cardíaca era de 78 bpm (70,5 – 87 bpm) e ao término do procedimento era de 80 bpm (71 – 83 bpm). Antes da alta da SRPA, a mediana era de 71 bpm (69 – 80 bpm). Já no grupo NE, a mediana da frequência cardíaca inicial foi de 80 bpm (69,5 – 90 bpm); ao fim da indução, era de 83 bpm (71,5 – 88,5 bpm); ao final do procedimento era de 79 bpm (70 – 81,5 bpm); e antes da alta da SRPA era de 70 bpm (66 – 76 bpm). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a esta variável.

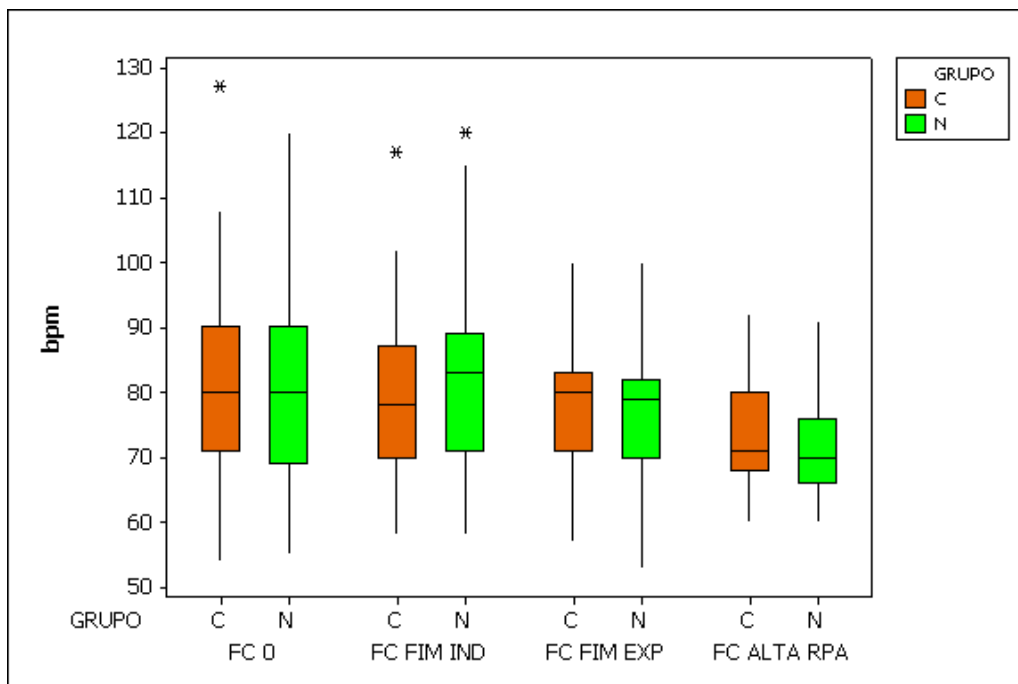


FIGURA 2: Comparação da frequência cardíaca entre os grupos CONT e NE. Santa Casa de São Paulo, 2011. (Grupo C = grupo CONT; grupo N = grupo NE; FC 0 = inicial; FC FIM IND = final da indução; FC FIM EXP = fim do exame; FC ALTA RPA = momento da alta da SRPA; os asteriscos representam os *outliers*).

Quanto à pressão arterial sistólica (PAS) no grupo CONT, a mediana inicial foi de 131 mmHg (125 – 138 mmHg); a mediana ao final da indução foi de 116 mmHg (102 – 121 mmHg); ao final do procedimento, obteve-se mediana de 120 mmHg (115 – 125 mmHg); e no momento da alta da SRPA, mediana de 128 mmHg (125 – 130,75 mmHg). No grupo NE, as medianas inicial, ao final da indução, ao final do procedimento e antes da alta da SRPA foram, respectivamente: 133 mmHg (126 – 141 mmHg); 117 mmHg (102,5 – 124,5 mmHg); 110 mmHg (105 – 121 mmHg); e 112 mmHg (105 – 130 mmHg). Nesta variável, houve diferença estatística entre os grupos nos valores medidos ao final do exame e antes da alta da SRPA, com níveis pressóricos menores nos pacientes que receberam o propofol em nanoemulsão.

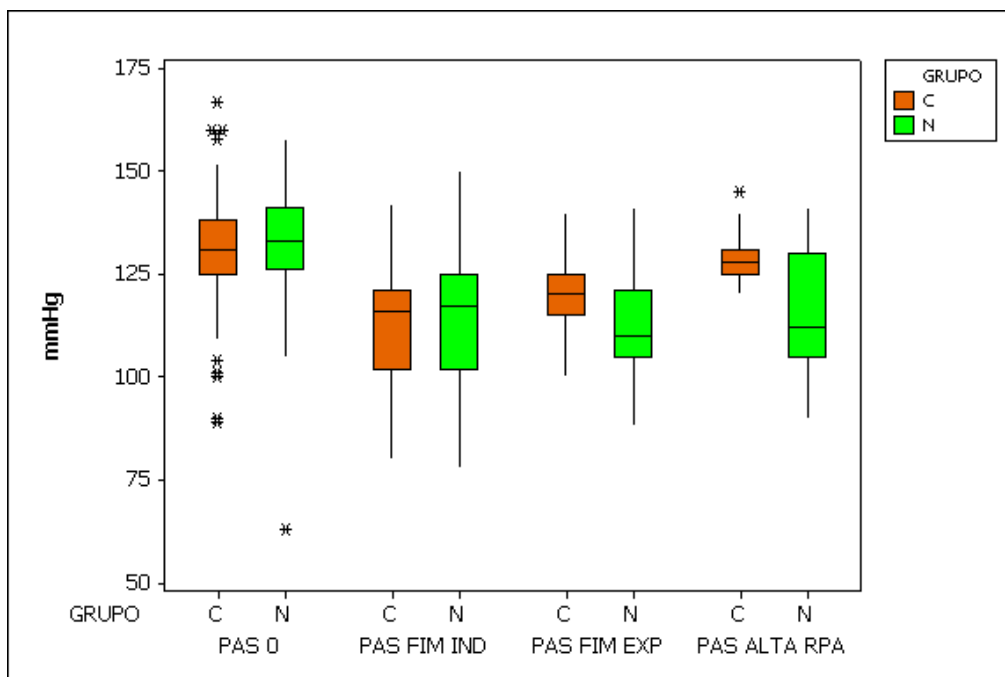


FIGURA 3: Comparação da pressão arterial sistólica entre os grupos CONT e NE. Santa Casa de São Paulo, 2011. (Grupo C = grupo CONT; grupo N = grupo NE; PAS 0 = inicial; PAS FIM IND = final da indução; PAS FIM EXP = fim do exame; PAS ALTA RPA = momento da alta da SRPA; os asteriscos representam os *outliers*).

Em relação à pressão arterial diastólica (PAD) no grupo CONT, obtiveram-se as seguintes medianas: 80 mmHg (69 – 87,5 mmHg) no início; 68 mmHg (60 – 72 mmHg) no fim da indução; 70 mmHg (67 – 76 mmHg) no fim do exame; e 75 mmHg (70 – 78 mmHg) no momento da alta da SRPA. No grupo NE, as medianas da PAD foram as seguintes: 78 mmHg (68,25 – 84 mmHg) no início; 66 mmHg (58 – 75 mmHg) no fim da indução; 67 mmHg (61 – 70 mmHg) no fim do exame; e 69 mmHg (60 – 78,75 mmHg) no momento da alta da SRPA. Foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores pressóricos ao final do procedimento e antes da alta da SRPA, sendo os níveis de PAD mais baixos no grupo NE.

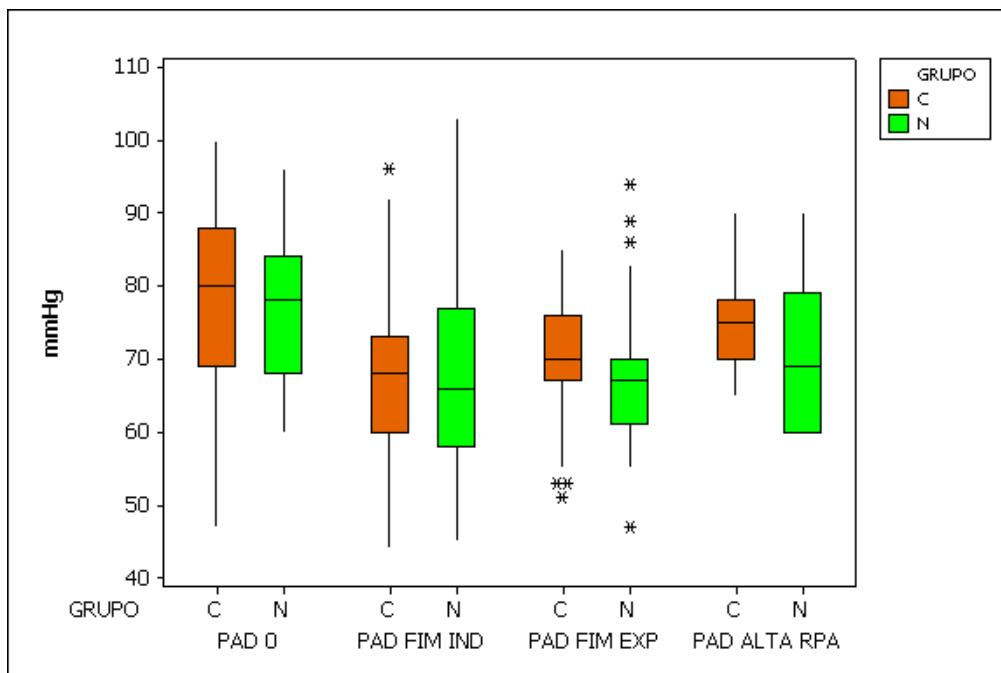


FIGURA 4: Comparação da pressão arterial diastólica entre os grupos CONT e NE. Santa Casa de São Paulo, 2011. (Grupo C = grupo CONT; grupo N = grupo NE; PAD 0 = inicial; PAD FIM IND = final da indução; PAD FIM EXP = fim do exame; PAD ALTA RPA = momento da alta da SRPA; os asteriscos representam os *outliers*).

As medianas da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) no grupo CONT foram: 98% (97 – 98%) no início; 96% (95 – 96%) ao final da indução; 96% (95 – 96%) ao final no exame; e 97% (96 – 97%) antes da alta da SRPA. No grupo NE, no início, a mediana de SpO_2 foi de 98% (98 – 98%); no final da indução foi de 96% (95 – 97%); no final do procedimento foi de 96% (96 – 97%); e no momento da alta da SRPA, foi de 96% (96 – 97%). Constatou-se diferença estatisticamente significativa no valor de SpO_2 no início do procedimento (a despeito da mediana ter sido igual) e no final do exame, entretanto, sem relevância clínica.

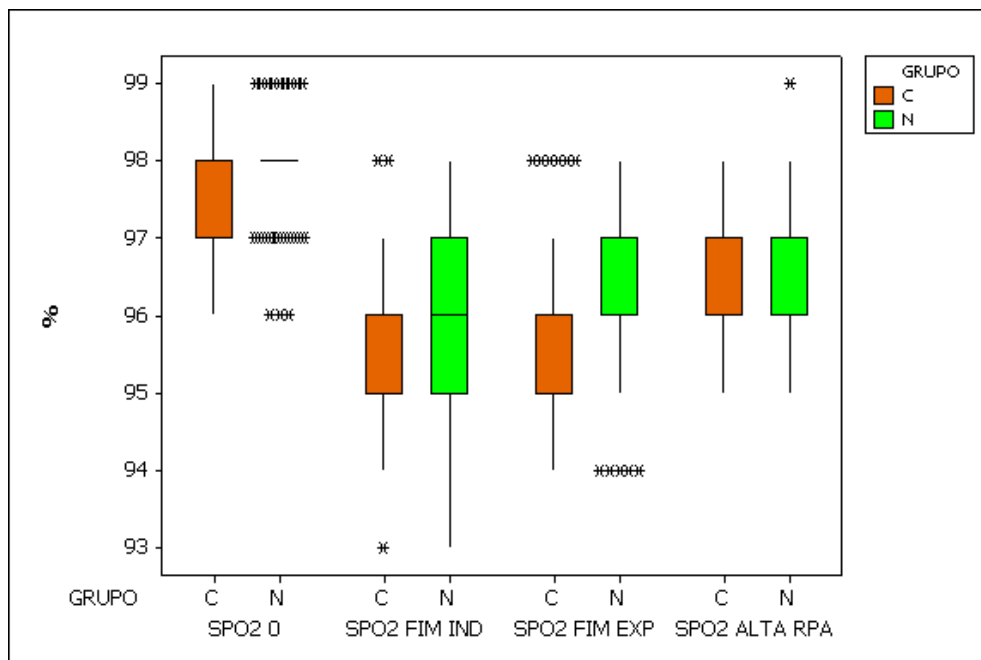


FIGURA 5: Comparação da saturação periférica de oxigênio entre os grupos CONT e NE. Santa Casa de São Paulo, 2011. (Grupo C = grupo CONT; grupo N = grupo NE; SpO₂ 0 = inicial; SpO₂ FIM IND = final da indução; SpO₂ FIM EXP = fim do exame; SpO₂ ALTA RPA = momento da alta da SRPA; os asteriscos representam os *outliers*).

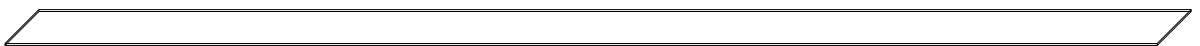
TABELA 3: Comparação das variáveis de monitoramento entre os grupos analisados. Santa Casa de São Paulo – SP, 2011.

Variáveis	Grupo CONT	Grupo NE	P
FC (bpm)			
Início	80 (71 – 90)	80 (69,5 – 90)	p=0,828*
Fim da Indução	78 (70,5 – 87)	83 (71,5 – 88,5)	p=0,300*
Fim do Exame	80 (71 – 83)	79 (70 – 81,5)	p=0,304*
Alta da SRPA	71 (69 – 80)	70 (66 - 76)	p=0,244*
PAS (mmHg)			
Início	131(125 – 138)	133 (126 – 141)	p=0,202*
Fim da Indução	116 (102 – 121)	117 (102,5 – 124,5)	p=0,444*
Fim do Exame	120 (115 – 125)	110 (105 – 121)	p< 0,001*
Alta da SRPA	128 (125 – 130,75)	112 (105 – 130)	p< 0,001*
PAD (mmHg)			
Início	80 (69 – 87,5)	78 (68,25 – 84)	p=0,176*
Fim da Indução	68 (60 – 72)	66 (58 – 75)	p=0,411*
Fim do Exame	70 (67 – 76)	67 (61 – 70)	p< 0,001*
Alta da SRPA	75 (70 – 78)	69 (60 – 78,75)	p< 0,001*
SpO ₂ (%)			
Início	98 (97 – 98)	98 (98 – 98)	p=0,021*
Fim da Indução	96 (95 – 96)	96 (95 – 97)	p=0,257*
Fim do Exame	96 (96 – 97)	96 (96 – 97)	p=0,039*
Alta da SRPA	97 (96 – 97)	96 (96 – 97)	p=0,235*

Os dados foram apresentados como Mediana (p25-p75).

* teste de Mann-Whitney.

DISCUSSÃO



5. DISCUSSÃO

No presente trabalho, foram avaliados 150 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta, buscando conhecer características clínicas associadas à utilização de propofol em nanoemulsão, confrontando-as com aquelas relacionadas à administração de propofol em emulsão lipídica.

Ainda não há muitas publicações comparando o uso das formulações de propofol em nanoemulsão com a medicação classicamente utilizada para fins de hipnose/sedação. Além disso, estudos envolvendo pacientes que receberam novas formulações de propofol para realização de procedimentos ambulatoriais também são escassos na literatura ⁽⁴⁰⁾.

Em se tratando de sedação para procedimentos endoscópicos, quando comparado aos benzodiazepínicos e aos opioides, o propofol tem se mostrado superior em relação à rapidez de sedação e recuperação, com baixa incidência de complicações clínicas e com redução de custos em SRPA ⁽¹³⁾.

A despeito da diversidade de preparações de propofol, a procura por uma que promova redução da incidência de dor após a injeção continua. O propofol pertence a um grupo de fenóis que apresentam estabilidade química e baixa toxicidade, mas pode causar irritação da pele, endotélio e mucosas. Assim, espera-se que a injeção de um *bolus* de propofol cause dor.

Neste estudo, a incidência de dor à injeção do propofol em nanoemulsão foi menor que com o uso do propofol convencional, com relevância estatística (53,3% *versus* 82,7%). Em estudo envolvendo camundongos, que receberam infusão intraperitoneal de ácido acético e dos veículos de propofol lipídico e de

nanoemulsão não-lipídica (semelhante à utilizada na presente pesquisa), buscou-se avaliar a ocorrência de dor através de número de contorções abdominais do animal. O ácido acético e o veículo do propofol lipídico provocaram $46,0 \pm 2,0$ e $12,5 \pm 0,6$ contorções em 20 minutos após injeção intraperitoneal, respectivamente. Não foram observadas contorções abdominais após a administração do veículo do propofol em nanoemulsão, indicando que os animais desenvolveram menos dor com a injeção deste veículo ⁽⁴⁰⁾.

Por outro lado, em estudo realizado na Índia, a ocorrência de dor com o uso de uma formulação não-lipídica de propofol (Cleofol[®]; Themis Medicare, Mumbai, Índia) foi maior do que com a utilização de emulsão de propofol contendo triglicérides de cadeia média (Propofol-Lipuro[®]; B Braun, Melsungen, Alemanha) ⁽³⁶⁾. Uma provável explicação para diferença entre o presente estudo e a publicação indiana pode estar na de concentração de propofol livre nas formulações não-lipídicas utilizadas (Cleofol[®] com maior concentração de propofol em fase aquosa que a formulação em nanoemulsão).

Outro fato a ser mencionado é que o propofol em solução lipídica utilizado no presente trabalho foi diferente do utilizado na publicação citada (Propofol-Lipuro[®], mistura com 50% de triglicérides de cadeia média e 50% de cadeia longa, comparado com o propofol com triglicérides de cadeia longa - Propovan[®], Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, Itapira – SP, Brasil). Dados da literatura demonstram que formulações contendo triglicérides de cadeia média possuíam menor fração livre de propofol, com conseqüente menor incidência de dor com seu uso ^(35,41,42,43).

Em estudo no qual se dosou bradicinina plasmática após injeção intravenosa de solução fisiológica a 0,9%, de propofol em emulsão lipídica, de propofol em microemulsão e de polietilenoglicol-660-hidroxiesterato (Solutol[®] HS15), foram obtidos níveis maiores com a injeção da microemulsão e do solutol, embora tais níveis não tivessem sido relacionados com aumento na ocorrência de dor nestes grupos. Desta maneira, propuseram que o desenvolvimento da dor após a injeção de propofol não estaria totalmente relacionado à liberação de bradicinina ⁽⁴⁴⁾.

Uma estratégia amplamente usada para redução da dor à injeção de propofol é a administração associada a outras medicações, principalmente lidocaína. Estudo demonstrou não haver diferença estatística na concentração de propofol livre em fase aquosa na solução quando da adição de tais medicações ⁽⁴⁴⁾. Entretanto, outros pesquisadores postularam que a adição de lidocaína poderia alterar a estabilidade da solução e seu pH, com possível coalescência das gotículas lipídicas ⁽⁴¹⁾. Desta maneira, sugere-se a administração deste anestésico local antes do propofol, para que possa atuar inibindo a transmissão da dor por terminações nervosas livres no endotélio ⁽⁴¹⁾.

Em nenhum paciente foi observada vermelhidão à injeção, que pode ocorrer de 1 a 5% dos casos ⁽⁴⁵⁾. Uma possível explicação para este dado pode ser o fato de ter sido realizada, no momento da seleção de pacientes, exclusão daqueles com histórico de atopia.

Não foram observados casos de apneia nem valores de saturação periférica de oxigênio menores de 90% com ambas as medicações utilizadas, demonstrando segurança neste parâmetro para as doses utilizadas na indução

(mediana de 1,44 mg/kg para grupo controle e 1,27 mg/kg para nanoemulsão). Estudo demonstrou que a média da dose de propofol capaz de produzir apneia (1,82 mg/kg) era maior que aquela utilizada em pacientes submetidos a endoscopias digestivas (1,25 mg/kg) ⁽⁴⁶⁾. A ocorrência de hipoxemia pode ser retardada com o oferecimento de oxigênio suplementar (cateter nasal).

O propofol apresenta sabidamente propriedade antiemética. O mecanismo postulado para explicar tal efeito seria de atividade antidopaminérgica, com efeito depressor sobre a zona do gatilho quimiorreceptora e núcleos vagais, menor liberação de glutamato e aspartato no córtex olfatório e redução da serotonina na área postrema. A atividade antiemética pode ser notada em doses sub-hipnóticas da medicação (10 mg em *bolus*, com manutenção de 10 µg/kg/min para manter concentração plasmática de 343 ng/mL) ⁽²¹⁾. No presente trabalho, foram observados poucos casos de náuseas/vômitos após os exames, sem diferença estatística entre as medicações utilizadas.

Em relação aos tempos dos procedimentos e às doses das medicações, o grupo CONT apresentou maiores tempo e dose de indução, com diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo NE. Dados da literatura demonstram pouca ou nenhuma diferença farmacocinética entre diferentes formulações de propofol e tais achados da presente pesquisa parecem não ter relevância clínica para pacientes hígidos ⁽¹⁴⁾.

Os tempos e as doses de indução dos grupos CONT e NE mostraram diferença estatística, sendo menores para pacientes que receberam propofol em nanoemulsão. O conceito utilizado para determinar o fim da indução foi

baseado em valores de BIS abaixo de 75, a partir do qual se buscaria manter os valores entre 65 e 75 para realização do procedimento endoscópico ⁽³⁸⁾. Vale ressaltar que a análise das informações pelo processador do aparelho de BIS demanda certo tempo, de forma que o valor mostrado na tela por vezes não reflete a atividade funcional cerebral em tempo real, podendo apresentar um atraso que pode variar de cinco a cerca de 60 segundos ⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾. Desta maneira, a diferença observada entre as medianas dos grupos CONT e NE (dois minutos *versus* um minuto) não apresenta importância clínica para este tipo de procedimento ambulatorial. Os demais tempos e doses para realização do procedimento não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

As variações observadas nos registros de frequência cardíaca também foram constatadas em estudo envolvendo camundongos que receberam propofol lipídico ou em nanoemulsão, sendo semelhantes entre os grupos analisados ⁽⁴⁰⁾.

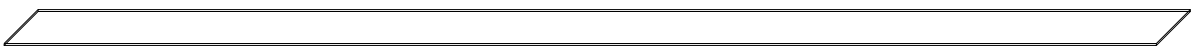
No presente estudo, só foi constatada diferença estatística entre os valores da PAS e PAD ao final do exame e no momento da alta da SRPA. Estes dados foram menores para o grupo NE. Entretanto, todos os pacientes mantiveram-se hemodinamicamente estáveis, sendo toleráveis os valores mínimos registrados para pacientes com estado físico ASA I ou II. Uma pesquisa comparando uso de propofol em emulsão lipídica e em nanoemulsão em cães demonstrou valores menores de pressão arterial média a partir do quinto minuto do seu experimento, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ⁽³²⁾. Em outro estudo, menores valores de pressão arterial

média ocorreram após infusão de propofol em nanoemulsão por uma hora em camundongos ⁽⁴⁰⁾.

Ao contrário de estudo que registrou 30% de hipoxemia em pacientes ASA I e 6% em pacientes ASA II que receberam propofol lipídico para realização de colonoscopias, as saturações periféricas de oxigênio se mantiveram normais em todos os pacientes de ambos os grupos durante a presente pesquisa, não se constatando casos de hipoxemia ⁽⁸⁾. Entretanto, no início e no final do procedimento foi observada diferença estatística entre os grupos, sem comprometimento clínico. Essa diferença pode ser creditada à maior dispersão de um grupo em relação a outro, mesmo que tal distribuição ocorra entre valores normais e muito próximos.

Medicações com efeito hipnótico curto, com rápida recuperação após os procedimentos e com poucas repercussões cardiovasculares e respiratórias são ideais para exames ambulatoriais. Tanto o propofol lipídico quanto aquele em nanoemulsão mostraram-se seguros nas doses utilizadas para tais exames, sem alterações cardiorrespiratórias de relevância clínica, permitindo conforto aos pacientes e plano anestésico favorável para realização das endoscopias digestivas altas. Ressalta-se ainda a menor incidência de dor à injeção da formulação em nanoemulsão, possível vantagem de seu uso clínico em anestesiologia.

CONCLUSÕES



6. CONCLUSÕES

Tanto a formulação de propofol em lecitina de soja quanto a formulação em nanoemulsão com solutol mostraram-se seguras para utilização em sedação para endoscopias digestivas altas, com efeitos hipnóticos semelhantes.

O propofol em nanoemulsão apresentou vantagem em relação à menor incidência de dor à injeção e aos menores tempos e doses de indução.

As alterações observadas nas variáveis de monitoramento (especialmente nos valores de pressão arterial sistólica e diastólica) não representaram repercussão clínica.

ANEXOS



7. ANEXOS

ANEXO 1: Ficha Clínica

“Avaliação Comparativa entre Propofol com dois veículos diferentes: em nanoemulsão com solutol e com lecitina de soja”

FICHA CLÍNICA**IDENTIFICAÇÃO**

INICIAIS: ____ / ____ / ____ NASCIMENTO: ____ / ____ / ____ IDADE: ____ anos

Feminino

Masculino

PESO: ____ kg

ALTURA: ____ m

IMC: ____ kg/m²

VISITA 1: AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

Data: ____ / ____ / ____

EXAME FÍSICO

Doença principal: _____

Procedimento Endoscópico: _____

Classificação ASA: ASA I ASA II

Foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido?

Não Sim

Foi realizada Avaliação Pré-Anestésica?

Não Sim

O paciente apresenta todos os critérios de inclusão?

Não Sim

O paciente apresenta algum critério de exclusão?

Não Sim

VISITA 2: DADOS ANESTÉSICOS

INICIAIS: _____

Data: ___/___/___

O paciente está randomizado em qual grupo?

Controle (CONT) Nanoemulsão (NE)

AVALIAÇÃO:

Horário da injeção: ___:___ h (sistema de 24 horas – hora:min)

O paciente sentiu dor durante a injeção:

Não Sim

O paciente apresentou apnéia?

Não Sim

Tempo de indução (BIS 65-75): ___:___h (sistema de 24 horas – hora:min)

Tempo de manutenção (BIS 65-75): ___:___h (sistema de 24 horas – hora:min)

Propofol – Controle ou Nanoemulsão		
HORÁRIO	DOSE (mg/kg)	VOLUME (ml)

VOLUMES:

Volume necessário para indução: ___ ml

Volume necessário para manutenção: ___ ml

HORÁRIOS:

Início da Anestesia: ___:___h (sistema de 24 horas – hora:min)

Término da Anestesia: ___:___h (sistema de 24 horas – hora:min)

Ida para a SRPA: ___:___h (sistema de 24 horas – hora:min)

Alta da SRPA: ___:___h (sistema de 24 horas – hora:min)

INICIAIS: _____

MONITORIZAÇÕES

PARÂMETRO	INDUÇÃO – TEMPO EM SEGUNDOS			
	0	60	120	180
FC				
PAS				
PAD				
SpO ₂				
BIS				

PARÂMETRO	MANUTENÇÃO – TEMPO EM MINUTOS				ALTA DA SRPA
	5	10	15	20	
FC					
PAS					
PAD					
SpO ₂					
BIS					

VISITA 3: ALTA ANESTÉSICA

Momento para o despertar*: ____ minutos

* considerado do momento da última dose adicional até o momento em que o paciente começa a ter o domínio da musculatura e responde aos comandos do médico.

Tempo de permanência na SRPA **: ____ minutos

** Índice de Aldrete-Kroulik modificado ≥ 9

Houve complicações anestésicas durante o procedimento?

Não Sim: quais _____

Houve complicações após a realização do procedimento?

Não Sim: quais _____

O paciente apresentou náuseas e vômitos até a alta da SRPA?

Não Sim

NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS

Data de início do evento: ___ / ___ / ___ Hora: ___:___

Última dose do medicamento em uso: Data : ___ / ___ / ___ Hora: ___:___

Descrição do evento: _____

_____Classificação do evento: Grave* Não grave**

* Grave: ameaça à vida, incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita, hospitalização não planejada ou prolongamento não planejado de hospitalização, dano significativo a critério do investigador;

** Não grave: todos os demais.

Intensidade do evento: leve¹ moderada² intensa³

¹ Leve: facilmente tolerado e geralmente não necessita intervenção;

² Moderada: há desconforto e pode ou não necessitar intervenção;

³ Intensa: afeta o estado clínico e necessita intervenção.

Além do medicamento em estudo, existem outras causas que poderiam sozinhas ter gerado o problema (antecedentes patológicos do paciente ou outros medicamentos)?

sim não

Explique: _____

Data de término: ___/___/20___ Hora: ___:___hs ou

Em andamento na data: ___/___/20___

ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M () F ()
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº..... APTO:.....
 BAIRRO:.....CIDADE:.....
 CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: M () F ()
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....
 BAIRRO:.....CIDADE:
 CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

Você está sendo convidado a participar da pesquisa "**AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE PROPOFOL COM DOIS VEÍCULOS DIFERENTES: EM NANOEMULSÃO COM SOLUTOL E COM LECITINA DE SOJA EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS**" porque você vai realizar um procedimento endoscópico.

É importante você saber que:

Você poderá entrar nessa pesquisa se quiser, mas se não quiser não precisa entrar. A decisão é sua. Para tomar essa decisão é importante que você leia este documento e peça as explicações que quiser à médica responsável pela pesquisa: Dr. Thiago Alves Rodrigues ou aos médicos de sua equipe.

1- Se você não quiser participar não perderá nenhum direito que hoje possui, especialmente o de continuar sendo atendido na Irmandade da Santa casa de Misericórdia de São Paulo.

2- Se concordar em participar você poderá mudar de idéia depois e sair da pesquisa. Se isso acontecer, você também não perderá nenhum direito que possui.

3- Sua participação nesta pesquisa não te dará nenhum dinheiro.

4- Sua participação nesta pesquisa poderá ser interrompida sem o seu consentimento.

5- Esta pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Explicação dos remédios e do motivo da pesquisa:

O remédio desta pesquisa é um anestésico que diminuirá a sua dor na hora da injeção. O remédio que está no mercado também é um anestésico mas provoca dor na hora da injeção. Queremos saber se o remédio desta pesquisa vai diminuir muita dor na hora da injeção.

Explicação da Pesquisa:

Você só poderá entrar nessa pesquisa se for realizar um procedimento endoscópico.

Benefícios e riscos que você vai ter por entrar na pesquisa:

Você receberá o remédio da pesquisa e pode ser que ele melhore a dor durante a injeção.

Grupos de tratamento:

Você será sorteado para receber um dos 2 remédios da pesquisa: propofol ou propofol nanoemulsão. Você e seu médico saberão em que grupo você está. Você também não poderá mudar de grupo.

Dinheiro:

Você não vai receber nenhum pagamento por participar desta pesquisa nem terá nenhum direito sobre os remédios desta pesquisa. Também não vai gastar nada.

Prontuário e Segredo:

O prontuário tem seus exames, os papéis onde os médicos escrevem o que aconteceu com você e os remédios que você tomou. As pessoas que vão ver seu prontuário se chamam monitoras de pesquisa. As monitoras de pesquisa não vão contar a ninguém o que está no seu prontuário. Somente vão ler seu prontuário para saber se a pesquisa está sendo bem feita e manterão segredo sobre o que leram.

Alternativas melhores para você

Independentemente do grupo de tratamento em que esteja, você poderá usar qualquer medicamento ou fazer qualquer tratamento que seu médico considere vantajoso para você, desde que o medicamento ou tratamento já seja reconhecido como eficaz e seguro (isto é, não esteja em pesquisa).

Atendimento médico-hospitalar:

Se sua participação nesta pesquisa lhe trazer algum mal, você será atendido na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Números e nomes para contato:

Você tem o direito de fazer perguntas sobre esta pesquisa. Por favor, faça perguntas sobre esta pesquisa a Dr. Thiago Alves Rodrigues, telefone: (11) 81882001, e-mail: thiagoalves2005@gmail.com, ou poderá entrar em contato com o Serviço de Anestesiologia da ISCMSP pelo telefone (11) 2176-7280 ou pelo PABX da ISCMSP (11) 2176-7000 para quaisquer dúvidas. Faça as perguntas sobre seus direitos como paciente que participa de pesquisa ao Comitê de Ética da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pelo telefone e fax (11) 3337-0188.

De acordo com o termo de consentimento:

Aceito participar desta pesquisa. Informo que recebi uma cópia deste termo de consentimento assinada pelo médico que me deu as explicações.

Assinatura do Paciente

Data

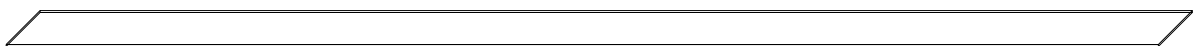
Assinatura do Investigador

Data

Assinatura da Testemunha

Data

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Desai MS. Office-based anesthesia: new frontiers, better outcomes, and emphasis on safety. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21:699-703.
2. Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol*. 2010; 16:2451-7.
3. Cangiani LM, Porto AM. Anestesia ambulatorial. *Rev Bras Anesthesiol*. 2000; 50: 1: 68 – 85.
4. São Paulo (Estado). Secretaria do Estado de São Paulo. Portaria nº 44/GM em 10 de janeiro de 2011. [on line] Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/hospitais/PORTARIA_044.pdf [Acesso em 12 fev 2011]
5. Thomson A, Andrew G, Jones DB. Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 469-78.
6. Kauling ALC, Locks GF, Brunharo GM, Cunha VJL, Almeida MCS. Sedação consciente para endoscopia digestiva alta realizada por médicos endoscopistas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010; 6:580-3.
7. Bell GD. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy*. 2004; 36: 23-31.
8. Ivano FH, Romeiro PCM, Matias JEF, Baretta GAP, Kay AK, Sasaki CA, et al. Estudo comparativo de eficácia e segurança entre propofol e midazolam durante sedação para colonoscopia. *Rev Col Bras Cir*. 2010; 37:010-6.
9. Padmanabhan U, Leslie K. Australian anaesthetists' practice of sedation for gastrointestinal endoscopy in adult patients. *Anaesth. Intensive Care*. 2008; 36: 436–41.
10. Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2004; 14:247–68.
11. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29 (5 Suppl): S10-24.
12. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther*, 2002; 9:53-68.
13. Cohen LB, Hightower CD, Wood DA, Miller KM, Aisenberg J. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. *Gastrointest Endosc*. 2004, 59: 795-803.

14. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005; 103: 860-76.
15. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1988; 69:348-56.
16. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Zomorodi K, Cohane C, Gambus PL, et al. Propofol dosing regimens for icu sedation based upon an integrated pharmacokinetic - pharmacodynamic model. *Anesthesiology*. 2001; 95:324-33.
17. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14:95-106.
18. Sato M, Tanaka M, Umehara S, Nishikawa T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br J Anaesth*. 2005; 94:577-81.
19. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Andresen C, Cohane C, Shafer SL. Mixed-effects modeling of the intrinsic ventilatory depressant potency of propofol in the non-steady state. *Anesthesiology*. 2004;100:240-50.
20. Gasparović S, Rustemović N, Opacić M, Premuzić M, Korusić A, Božikov J, et al. Clinical analysis of propofol deep sedation for 1,104 patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures: a three year prospective study. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:327-30.
21. Kranke P, Eberhart LH. Postoperative nausea and vomiting: rational algorithms for prevention and treatment based on current evidence. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2009; 44:286-94.
22. Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, Terhorst L, et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth*. 2006; 96:796-800.
23. Power KN, Flaatten H, Gilhus NE, Engelsen BA. Propofol treatment in adult refractory status epilepticus. Mortality risk and outcome. *Epilepsy Res*. 2011; 94:53-60.
24. Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35868. *Br J Anaesth*. 1984; 56:617-26.
25. Kuehnert MJ, Webb RM, Jochimsen EM, Hancock GA, Arduino MJ, Hand S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among patients undergoing electroconvulsive therapy traced to breaks in infection control and possible extrinsic contamination by propofol. *Anesth Analg*. 1997; 85:420-5.

26. Higgins TL, Murray M, Kett DH, Fulda G, Kramer KM, Gelmont D, et al. Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing EDTA versus other sedatives in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (Suppl 4):S413-21.
27. Thompson KA, Goodale DB. The recent development of propofol (DIPRIVAN). *Intensive Care Med.* 2000; 26(suppl 4):S400–4.
28. Lindholm M. Critical ill patients and fat emulsions. *Minerva Anesthesiol.* 1992; 58: 875–9.
29. Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342:d1110.
30. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23:990–8.
31. Sneyd JR, Rigby-Jones AE. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). *Br J Anaesth.* 2010; 105:246-54.
32. Morey TE, Modell JH, Shekhawat D, Shah DO, Klatt B, Thomas GP, et al. Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. *Anesth Analg.* 2006; 103:882–7.
33. Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res.* 2004; 21:201-30.
34. Coon JS, Knudson W, Clodfelter K, Lu B, Weinstein RS. Solutol HS 15, nontoxic polyoxyethylene esters of 12-hydroxystearic acid, reverses multidrug resistance. *Cancer Res.* 1991; 51:897-902.
35. Larsen B, Beerhalter U, Biedler A, Brandt A, Doege F, Brun K, et al. Less pain on injection by a new formulation of propofol? A comparison with propofol LCT. *Anaesthesist.* 2001; 50:842–5.
36. Dubey PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. *Anesth Analg.* 2005; 101:1060–2.
37. American Society of Anesthesiologists (ASA). A physical status classification system, 2005. [on line] [Access 28 Feb 2011] Available from: <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>
38. Hata K, Andoh A, Hayafuji K, Ogawa A, Nakahara T, Tsujikawa T, et al. Usefulness of bispectral monitoring of conscious sedation during endoscopic mucosal dissection. *World J Gastroenterol.* 2009;15:595-8.

39. Feeley TW, Macario A. The postanesthesia Care Unit. In: Miller RD, editor. Miller's anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 2703–27.
40. Sudo RT, Bonfá L, Trachez MM, Debom R, Rizzi MDR, Zapata-Sudo G. Caracterização anestésica da nanoemulsão não lipídica de propofol. Rev Bras Anesthesiol. 2010 ; 60:475-83.
41. Yamakage M, Iwasaki S, Satoh J, Namiki A. Changes in concentrations of free propofol by modification of the solution. Anesth Analg. 2005; 101:385-8.
42. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, O'Connor MF, Strohschneider U. Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain. Anesth Analg. 2001; 93:382-4.
43. Sun NC, Wong AY, Irwin MG. A comparison of pain on intravenous injection between two preparations of propofol. Anesth Analg. 2005; 101:675-8.
44. Sim JY, Lee SH, Park DY, Jung JA, Ki KH, Lee DH, et al. Pain on injection with microemulsion propofol. Br J Clin Pharmacol. 2009; 67:316-25.
45. Pederneiras SG, Duarte DF, Teixeira Filho N, Boso AL. Uso do propofol em anestésias de curta duração: estudo comparativo com o tiopental. Rev Bras Anesthesiol. 1992; 42:181-4.
46. Tohda G, Higashi S, Wakahara S, Morikawa M, Sakumoto H, Kane T. Propofol sedation during endoscopic procedures: safe and effective administration by registered nurses supervised by endoscopists. Endoscopy. 2006;38:360-7.
47. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. Anesthesiology. 2006; 104:488-94.
48. Bower AL, Ripepi A, Dilger J, Boparai N, Brody FJ, Ponsky JL. Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. Gastrointest Endosc. 2000; 52: 192-6.
49. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology. 2000; 93: 1336- 44.

FONTES CONSULTADAS



FONTES CONSULTADAS

Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa. Academia Brasileira de Letras, 5ª edição, Global Editora, 2009.

Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa. Aurélio B. Holanda Ferreira, 1ª edição, Gráfica e Editora Posigraf, São Paulo, 2004.

Normatização para apresentação de dissertações e teses da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Pós-Graduação. Aprovada pela Comissão de Pós-Graduação em 13 de julho de 2004. Disponível em http://www.fcmscsp.edu.br/posgraduacao/arquivos/File/normastese_2004.pdf

[20 de fevereiro de 2011]

RESUMO / ABSTRACT



RESUMO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE PROPOFOL COM DOIS VEÍCULOS DIFERENTES: EM NANOEMULSÃO COM SOLUTOL E COM LECITINA DE SOJA EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS. Thiago Alves Rodrigues. Dissertação de mestrado; 2011.

Introdução: Atualmente o propofol é comercializado em soluções a 1 e 2 %, tendo como veículo emulsão de óleo de soja a 10%. Apesar do sucesso desta formulação, existem algumas complicações decorrentes da emulsificação lipídica com óleo de soja: dor à injeção, instabilidade da solução, necessidade de adição de antimicrobianos para prevenir contaminação bacteriana, além da sobrecarga lipídica que pode ocorrer em infusões contínuas. Esforços mundiais estão sendo realizados com o objetivo de alterar o veículo deste fármaco e reduzir as reações adversas decorrentes da emulsão lipídica de óleo de soja.

Objetivos: Avaliar a segurança do uso de duas formulações de propofol (em nanoemulsão com solutol e outra em lecitina de soja) em sedação de pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos no Serviço de Endoscopia Peroral da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, comparando a incidência de efeitos adversos locais e sistêmicos, alterações em variáveis de monitoramento e tempos e doses utilizadas. **Casuística e Método:** Após aprovação pelo Comitê de Ética da Santa Casa de São Paulo, foram incluídos neste estudo prospectivo, pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos digestivos altos, divididos em grupo controle (n=75 – Grupo CONT) e grupo nanoemulsão (n=75 – Grupo NE). Foram monitorizados frequência cardíaca, pressão arterial não invasiva, saturação periférica de oxigênio e índice bispectral (BIS). Para condição apropriada de sedação durante o procedimento foram considerados níveis de BIS entre 65 e 75. Foram analisados gênero, idade, peso, altura, IMC e estado físico ASA; tempos e doses utilizadas; efeitos adversos locais (dor e sinais flogísticos) ou sistêmicos (apneia, náusea ou vômitos); alterações nas variáveis de monitoramento. Na avaliação estatística, considerou-se significativo valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos quanto a idade, gênero, peso, altura, IMC e estado físico ASA. Nenhum paciente apresentou apneia nem *rash* cutâneo. A incidência de dor à injeção no grupo CONT foi de 82,7%, contra 53,3% no grupo NE ($p < 0,001$). No grupo CONT, houve uma incidência 10,7% de náuseas e vômitos, contra 2,7% no grupo NE, sem significância estatística. Os tempos e as doses de indução foram menores no grupo NE ($p < 0,05$). Nas variáveis de monitoramento, observou-se diferença estatisticamente significativa nos valores das pressões arteriais sistólica e diastólica ao final do exame e no momento da alta da SRPA, sendo menores no grupo NE ($p < 0,05$). **Conclusões:** Tanto a formulação de propofol em lecitina de soja quanto a formulação em nanoemulsão com solutol mostraram-se seguras para utilização em sedação para endoscopias digestivas altas, com efeitos hipnóticos semelhantes. Houve menor incidência de dor à injeção com o uso do propofol em nanoemulsão, além de menores tempo e dose de indução. As duas medicações mostraram-se semelhantes no que diz respeito a tempo de despertar e de permanência na sala de recuperação pós-anestésica. As alterações observadas nas variáveis de monitoramento (especialmente nos valores de pressão arterial sistólica e diastólica) não representaram repercussão clínica.

ABSTRACT

COMPARATIVE EVALUATION BETWEEN PROPOFOL WITH TWO DIFFERENT VEHICLES: IN SOLUTOL NANOEMULSION AND SOYBEAN LECITHIN IN PATIENTS UNDERGOING ENDOSCOPIC PROCEDURES.

Thiago Alves Rodrigues. Master's dissertation, 2011.

Introduction: Currently, propofol is marketed in 1 and 2% solutions, and as a vehicle a emulsion of 10 % soybean oil. Despite the success of this formulation, there are some complications with lipid emulsification of soybean oil: pain on injection, instability of the solution, need for additional antibiotics to prevent bacterial contamination, in addition to lipid overload that occurs in continuous infusions. Worldwide efforts are being made with the objective of altering the vehicle of the drug and reduce adverse reactions from the lipid emulsion of soybean oil. **Objectives:** To evaluate the safety of the use of two formulations of propofol (in nanoemulsion with solutol and another in soybean lecithin) in the sedation of patients undergoing endoscopic procedures in Endoscopy Service of Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, comparing the incidence of local and systemic adverse effects and changes in monitoring variables and the times and doses. **Patients and methods:** After approval by the Ethics Committee of Santa Casa de São Paulo, were included in this prospective study, patients undergoing upper digestive endoscopic procedures, divided into control group (n = 75 - Group CONT) and nanoemulsion group (n = 75 - Group NE). Heart rate, noninvasive blood pressure, oxygen saturation and bispectral index (BIS) were monitored. BIS levels between 65 and 75 were considered as appropriate sedation. We analyzed gender, age, weight, height, BMI and ASA physical status, time and doses, local adverse effects (pain and signs of inflammation) or systemic (apnea, nausea or vomiting) and changes in monitoring variables. For statistical evaluation, $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** The groups were homogenous for age, gender, weight, height, BMI and ASA physical status. No patient had apnea or rash. The incidence of pain on injection in CONT group was 82.7%, against 53.3% in NE group ($p < 0.001$). In CONT group, there was a 10.7% incidence of nausea and vomiting, compared with 2.7% in NE group, without statistical significance. The time and doses of induction were lower in the NE group ($p < 0.05$). The difference between the values of systolic and diastolic blood pressure showed statistical significance at the end of the examination and at discharge from the PACU and they were smaller in the NE group ($p < 0.05$). **Conclusions:** Both the formulation of propofol in soybean lecithin as the nanoemulsion formulation with solutol were safe for use in sedation for upper gastrointestinal endoscopies with similar hypnotic effects. There was a lower incidence of pain on injection with propofol nanoemulsion, and lower induction dose and time. The two medications were similar with respect to awakening time and time in PACU. The changes observed in the monitoring variables (especially the values of systolic and diastolic blood pressure) did not represent clinical significance.

APÊNDICES



APÊNDICES

PLANILHA 01: Dados Gerais – Grupo CONT

Iniciais	Idade	Peso	Altura	IMC	ASA	Dor (SIM/NÃO)	náusea/vômito (SIM/NÃO)	Gênero CONT
AA	45	48	1,57	19,47	I	S	N	F
AAC	63	67	1,63	25,21	I	S	N	M
AAL	30	52	1,45	24,73	II	S	N	F
AAPS	52	63	1,65	23,14	II	S	N	M
ACR	22	73	1,72	24,68	I	N	N	M
ACRO	41	79	1,74	26,07	I	S	S	F
AGN	44	60	1,65	22,03	II	S	N	M
ALLPS	34	72	1,72	24,33	I	S	N	M
AMA	32	84	1,74	27,74	I	N	N	F
AO	21	63	1,68	22,32	I	S	S	M
AOM	42	65	1,59	25,71	II	S	N	F
APC	20	53	1,68	18,78	II	S	N	M
APS	36	73	1,65	26,81	I	S	N	F
AVS	52	48	1,52	20,78	II	S	N	F
CMJ	59	55	1,51	24,12	II	S	N	M
CMR	33	55	1,73	18,38	I	S	N	F
DA	64	62	1,6	24,22	II	N	N	M
DA	56	89	1,73	29,73	II	S	N	F
EAC	45	70	1,64	26,03	I	N	N	M
ECPF	52	78	1,7	26,99	II	S	N	F
ES	25	65	1,57	26,37	I	S	N	M
ESC	59	83	1,72	28,05	II	S	N	M
FAF	55	63	1,67	22,59	II	S	N	M
FAR	47	53	1,5	23,56	I	S	N	F
FAZ	56	64	1,8	19,75	I	S	S	F
FCF	54	65	1,7	22,49	I	N	N	F
FJB	38	85	1,69	29,76	I	S	N	M
GXS	35	69	1,74	22,79	I	S	N	M
HRP	53	64	1,67	22,94	II	S	N	F
IMO	55	64	1,6	25,00	I	S	N	M
IPB	31	72	1,7	24,91	I	S	N	M
IRC	39	51	1,55	21,22	I	S	N	M
ITS	33	69	1,7	23,87	I	S	N	M
JCSC	30	65	1,58	26,04	I	S	S	M
JES	41	65	1,7	22,49	I	N	N	F
JFS	30	64	1,66	23,22	I	S	N	M
JFT	47	59	1,67	21,15	I	N	N	M
JSM	43	66	1,65	24,24	I	S	N	M

LMS	41	63	1,64	23,42	I	N	S	F
LRRP	35	50	1,5	22,22	I	S	N	M
MAC	57	70	1,71	23,94	I	S	N	F
MASS	43	52	1,53	22,21	II	S	N	M
MATO	58	65	1,6	25,39	II	S	N	F
MBS	64	81	1,78	25,56	I	S	N	F
MEPA	55	54	1,58	21,63	I	N	S	M
MFP	22	47	1,51	20,61	I	S	N	F
MGCO	40	56	1,65	20,57	I	S	N	M
MLS	28	60	1,5	26,67	I	N	N	F
MMRA	42	79	1,66	28,66	I	S	N	F
MOS	25	68	1,7	23,53	I	N	N	M
MRL	56	67	1,49	30,17	II	S	N	F
MRM	24	60	1,54	25,30	I	S	N	M
MRM	51	65	1,6	25,39	I	S	N	F
MSS	52	60	1,45	28,54	I	S	N	F
NEF	49	54	1,59	21,36	II	S	N	M
NMP	53	80	1,65	29,38	II	S	N	M
NPSP	39	70	1,59	27,68	I	S	N	F
NRACS	41	78	1,6	26,87	I	S	N	M
NRC	63	52	1,67	18,65	II	S	S	F
NRGS	49	68	1,6	26,56	II	N	N	M
PVV	25	72	1,58	28,84	I	S	N	F
REK	56	68	1,7	23,52	I	S	N	M
RPA	37	84	1,7	29,06	I	S	N	F
RPS	33	79	1,79	24,66	I	S	N	F
SEZ	49	69	1,74	22,79	I	S	N	F
SFA	51	55	1,68	19,49	II	S	N	M
SFS	57	55	1,54	23,19	I	S	S	F
SMNS	43	73	1,73	24,39	II	N	N	M
SSS	53	70	1,61	27,00	II	S	N	M
SVN	27	48	1,53	20,50	I	S	N	F
SYC	30	65	1,54	27,40	I	S	N	F
TEMS	19	89	1,82	26,87	I	S	N	M
TNSN	61	62	1,65	22,77	I	S	N	M
VLSS	48	71	1,61	27,39	II	S	N	F
WCS	52	85	1,75	27,76	II	S	N	F

PLANILHA 2: Dados Gerais – Grupo NE

Iniciais	Idade	Peso	Altura	IMC	ASA	Dor (SIM/NÃO)	náusea/vômito (SIM/NÃO)	Gênero NE
ABFS	37	50	1,6	19,53	I	N	N	F
ACD	25	72	1,6	28,13	I	N	S	F
ACMMS	29	63	1,71	21,00	II	S	N	M
ACO	46	89	1,79	27,77	I	N	N	F
ALB	25	43	1,5	19,11	I	N	S	M
AS	62	55	1,5	24,40	II	N	N	F
ATS	55	75	1,7	25,95	I	S	N	M
AVS	40	77	1,62	29,34	I	S	N	F
BRA	63	52	1,45	24,70	II	S	N	M
BRS	30	69	1,61	26,64	II	N	N	F
CGD	52	62	1,65	22,77	II	S	N	M
CLS	44	65	1,6	25,39	I	S	N	M
COS	54	78	1,68	27,60	II	S	N	F
CRBS	46	68	1,71	23,25	II	N	N	F
CRC	54	49	1,49	22,07	II	S	N	M
DAG	43	68	1,62	25,91	I	N	N	M
DI	43	53	1,65	19,47	I	S	N	F
EAOS	23	57	1,5	25,33	I	S	N	F
EAR	29	55	1,52	23,81	I	S	N	M
ECR	55	81	1,65	29,70	II	N	N	M
ECS	46	75	1,79	23,41	I	S	N	F
EMDB	30	58	1,54	24,50	I	S	N	F
ERS	61	50	1,45	23,78	II	N	N	F
EVS	46	87	1,73	29,06	I	S	N	M
FACS	41	85	1,69	29,76	I	N	N	F
FMR	30	72	1,71	24,62	I	S	N	F
FQF	54	54	1,66	19,60	II	N	N	M
GJB	31	82	1,76	26,47	I	N	N	M
GMMB	47	55	1,66	19,96	II	N	N	F
GMO	46	68	1,8	20,78	I	S	N	M
HMS	49	68	1,73	22,72	II	S	N	M
JBM	58	65	1,5	28,88	II	N	N	F
JES	50	88	1,72	29,75	I	N	N	M
JLT	57	67	1,72	22,64	I	S	N	F
JPS	52	58	1,75	18,93	I	S	N	M
LAS	43	60	1,75	19,50	I	S	N	F
LMB	49	80	1,68	28,34	II	S	N	M
LMM	53	79	1,65	29,01	II	N	N	M

LSGS	59	84	1,74	27,74	II	N	N	F
LZ	41	91	1,76	29,37	I	S	N	M
MAAR	41	62	1,7	21,45	I	S	N	F
MAP	53	50	1,5	22,22	I	S	N	M
MAPS	43	73	1,9	20,22	I	S	N	F
MAT	28	53	1,64	19,70	I	N	N	M
MBS	61	62	1,57	25,10	I	N	N	F
MDS	60	76	1,8	23,46	II	S	N	M
MFB	57	70	1,67	25,10	II	N	N	F
MFC	46	66	1,68	23,38	I	N	N	M
MJRS	25	64	1,65	23,50	I	S	N	F
MLFS	52	57	1,6	22,26	I	N	N	M
MO	39	65	1,57	26,37	I	S	N	M
MSMV	55	90	1,8	27,78	II	S	N	F
MSS	52	72	1,6	28,12	II	N	N	M
NCSF	53	79	1,85	23,08	II	N	N	F
NNS	52	69	1,67	24,74	II	N	N	M
NRH	39	68	1,65	24,90	I	N	N	F
NS	53	48	1,51	21,00	I	N	N	M
O.A	58	75	1,6	29,30	II	N	N	M
PHS	36	72	1,7	24,91	I	S	N	M
RAA	43	58	1,5	25,78	I	S	N	M
RCG	24	60	1,59	25,10	I	S	N	M
RFVN	47	75	1,78	23,66	II	N	N	M
RMC	45	55	1,55	22,89	I	S	N	M
RSC	20	70	1,89	19,60	I	N	N	F
SAB	41	92	1,8	28,31	II	S	N	M
SFS	58	52	1,54	21,92	II	N	N	M
SMR	41	42	1,5	18,67	I	N	N	M
SRA	27	72	1,6	28,10	I	S	N	M
TNO	52	73	1,62	27,82	I	S	N	F
VA	61	81	1,67	29,04	II	N	N	M
VAN	58	61	1,75	19,93	II	S	N	M
VBN	27	74	1,65	27,18	I	S	N	M
WE	57	96	1,85	28,07	II	S	N	M
WLC	46	54	1,63	20,32	I	S	N	M
WSS	33	62	1,52	26,83	I	N	N	F

PLANILHA 3: Tempos e doses – Grupos CONT e NE

Iniciais CONT	TEMPO DE INDUÇÃO CONT (s)	TEMPO MANUT CONT	DOSE IND CONT MG/KG	DOSE MANUT CONT MG/KG	TEMPO DESPERTAR CONT	TEMPO RPA CONT	Iniciais NE	TEMPO DE INDUÇÃO NE (s)	TEMPO MANUT NE	DOSE IND NE MG/KG	DOSE MANUT NE MG/KG	TEMPO DESPERTAR NE	TEMPO RPA NE
AA	120	6	1,67	0,00	7	10	ABFS	180	7	2,00	0,80	6	10
AAC	120	6	1,49	0,00	7	10	ACD	60	6	0,97	0,83	3	10
AAL	120	7	1,35	0,38	8	13	ACMMS	60	7	1,11	0,95	2	11
AAPS	60	5	1,27	0,00	6	11	ACO	60	8	1,12	0,33	4	10
ACR	60	4	0,96	0,27	3	10	ALB	60	4	1,40	0,00	7	10
ACRO	120	3	1,27	0,00	4	10	AS	120	6	1,63	0,54	3	11
AGN	180	5	2,66	0,00	5	10	ATS	180	4	2,00	0,00	7	10
ALLPS	120	4	1,66	0,00	5	10	AVS	60	5	1,30	0,65	3	10
AMA	180	3	1,31	0,00	4	10	BRA	60	9	1,15	0,00	9	11
AO	180	5	1,75	0,00	7	10	BRS	60	5	1,45	0,72	5	10
AOM	60	6	1,07	0,00	7	10	CGD	60	3	0,97	0,65	5	9
APC	180	4	1,70	0,57	6	11	CLS	120	6	1,85	0,00	6	10
APS	60	9	1,10	0,27	7	10	COS	60	8	1,15	0,76	4	11
AVS	120	9	1,25	0,83	3	10	CRBS	180	6	1,91	0,73	2	11
CMJ	180	6	2,36	0,55	3	10	CRC	60	8	1,22	0,00	8	10
CMR	120	7	1,82	0,00	9	12	DAG	60	5	1,17	0,29	2	11
DA	60	9	1,29	0,00	10	10	DI	60	4	1,37	0,57	7	10
DA	60	0	1,08	0,32	4	11	EAOS	120	7	1,75	1,22	3	8
EAC	180	4	1,57	0,57	6	10	EAR	180	4	1,82	0,73	1	10
ECPF	60	6	1,28	0,25	2	10	ECR	60	10	1,11	0,37	7	11
ES	120	2	1,38	0,00	11	11	ECS	60	5	1,07	0,00	6	10
ESC	60	6	1,2	0,00	6	10	EMDB	120	5	1,72	0,34	4	11
FAF	120	7	1,58	0,47	4	10	ERS	60	5	1,00	0,40	6	12

FAR	180	5	2,26	0,75	4	10	EVS	60	6	1,11	0,00	6	10
FAZ	120	8	1,72	0,94	5	15	FACS	120	5	1,53	0,00	6	10
FCF	120	7	2	0,00	7	10	FMR	60	6	1,39	0,69	6	7
FJB	60	5	1,18	0,00	6	10	FQF	120	7	1,67	0,37	6	10
GXS	120	5	1,44	0,00	5	11	GJB	60	6	1,21	0,00	6	10
HRP	60	0	1,25	0,46	2	10	GMMB	120	8	1,27	0,36	6	18
IMO	120	6	1,71	0,48	3	10	GMO	120	4	1,47	0,00	6	11
IPB	120	5	1,66	0,00	5	11	HMS	120	5	1,61	0,58	2	10
IRC	60	7	1,37	0,58	3	10	JBM	60	6	1,23	0,00	6	10
ITS	120	0	1,59	0,00	5	10	JES	180	2	1,70	0,34	1	10
JCSC	60	4	1,08	0,00	6	11	JLT	60	4	1,19	0,00	4	10
JES	180	5	1,54	0,00	9	9	JPS	60	6	1,2	0,51	3	10
JFS	120	6	1,71	0,78	2	10	LAS	120	8	1,5	0,83	2	10
JFT	60	0	1,18	0,50	5	10	LMB	60	5	1,13	0,75	4	10
JSM	180	8	2,12	0,30	2	10	LMM	120	7	1,51	0,37	4	10
LMS	120	6	1,43	0,32	6	11	LSGS	60	7	1,19	0,00	7	9
LRRP	120	6	1,8	0,06	3	10	LZ	60	6	1,2	0,00	6	10
MAC	60	5	1,29	0,00	7	10	MAAR	60	4	0,97	0,32	4	15
MASS	120	6	1,92	0,57	3	10	MAP	60	4	1,20	0,00	5	9
MATO	60	5	1,23	0,00	6	10	MAPS	120	6	1,36	0,00	7	11
MBS	60	9	1,11	0,37	8	10	MAT	120	6	1,58	0,93	3	12
MEPA	120	4	1,11	0,00	4	13	MBS	60	6	1,12	0,32	4	10
MFP	120	5	1,91	0,00	5	10	MDS	60	7	1,18	0,00	8	10
MGCO	120	4	1,43	0,00	6	11	MFB	60	7	1,14	0,42	4	9
MLS	120	5	1,67	0,50	5	10	MFC	60	6	0,91	0,30	5	10
MMRA	60	7	1,13	0,37	3	11	MJRS	60	8	1,25	0,78	4	10
MOS	120	3	1,34	0,29	3	10	MLFS	120	4	1,75	0,00	4	10

MRL	60	6	1,64	0,29	2	10	MO	120	6	1,53	0,46	3	11
MRM	60	5	1,33	0,50	4	15	MSMV	60	5	1,11	0,67	3	10
MRM	120	6	1,53	0,00	6	10	MSS	120	6	1,66	0,41	3	10
MSS	60	4	1,33	0,50	4	10	NCSF	60	5	0,89	0,00	8	10
NEF	120	4	1,85	0,00	5	10	NNS	180	5	1,74	0,29	7	10
NMP	120	4	1,15	0,00	5	10	NRH	60	5	1,91	0,44	2	10
NPSP	120	6	1,57	0,42	3	10	NS	60	8	1,25	0,00	8	11
NRACS	60	4	1,15	0,38	5	20	O.A	180	6	1,87	0,00	8	11
NRC	60	5	2,12	0,96	1	12	PHS	60	3	1,25	0,42	3	10
NRGS	180	6	2,06	0,00	5	11	RAA	180	7	1,72	0,00	8	5
PVV	120	3	1,25	0,83	3	12	RCG	120	7	1,67	0,50	7	10
REK	120	6	1,47	0,44	3	10	RFVN	60	4	1,20	0,27	4	10
RPA	120	6	1,54	0,35	3	10	RMC	60	5	0,91	0,36	3	10
RPS	180	4	1,65	0,38	10	10	RSC	120	4	1,57	0,00	5	10
SEZ	60	6	1,15	0,43	2	10	SAB	60	6	1,20	0,33	5	10
SFA	120	5	1,45	0,36	3	11	SFS	120	5	1,73	0,57	2	10
SFS	120	6	1,82	0,55	6	10	SMR	120	3	1,43	0,95	2	10
SMNS	60	5	1,10	0,27	3	10	SRA	60	5	1,11	0,27	3	9
SSS	60	5	1,28	0,00	6	9	TNO	120	3	1,64	0,00	4	10
SVN	120	4	1,67	0,00	5	10	VA	60	4	1,23	0,24	2	10
SYC	120	5	1,53	0,46	3	10	VAN	120	4	1,48	0,33	7	10
TEMS	60	4	1,24	0,00	7	10	VBN	60	3	1,08	0,54	2	10
TNSN	120	8	1,61	1,12	4	11	WE	120	5	1,35	0,00	8	10
VLSS	60	6	1,12	0,42	2	9	WLC	60	6	0,93	0,74	6	14
WCS	60	5	0,94	0,35	5	5	WSS	120	4	1,61	0,00	5	10

PLANILHA 4: Monitoração – Grupo CONT

Iniciais CONT	FC 0 CONT	FC FIM IND CONT	FC FIM EXP CONT	FC ALTA RPA CONT	PAS 0 CONT	PAS FIM IND CONT	PAS FIM EXP CONT	PAS ALTA RPA CONT	PAD 0 CONT	PAD FIM IND CONT	PAD FIM EXP CONT	PAD ALTA RPA CONT	SPO2 0 CONT	SPO2 FIM IND CONT	SPO2 FIM EXP CONT	SPO2 ALTA RPA CONT	BIS 0 CONT	BIS FIM IND CONT	BIS FIM EXP CONT
AA	76	78	70	66	114	92	115	125	63	64	76	76	99	96	95	97	97	67	92
AAC	70	67	63	70	117	111	106	120	67	63	51	83	98	97	96	96	98	67	91
AAL	72	77	70	68	89	80	110	120	65	52	70	74	96	95	95	97	98	67	95
AAPS	74	68	76	68	159	112	126	128	92	68	69	73	98	95	95	96	96	57	92
ACR	86	68	76	72	125	110	110	132	64	45	74	72	98	96	95	97	97	57	93
ACRO	96	93	80	70	100	97	110	130	60	60	76	78	98	97	95	95	97	72	90
AGN	96	96	91	92	145	123	137	135	89	69	77	87	98	95	96	98	98	71	91
ALLPS	71	70	71	70	138	120	125	130	67	81	53	75	98	95	96	97	97	71	91
AMA	90	86	76	70	160	142	130	140	91	53	70	76	97	95	95	96	97	42	90
AO	68	59	65	66	138	114	115	126	81	61	70	70	98	96	95	97	98	73	90
AOM	90	89	88	85	131	129	123	125	89	82	83	80	98	96	96	97	97	67	95
APC	93	89	83	70	132	103	116	125	70	64	70	70	98	98	97	97	97	78	90
APS	68	68	80	74	123	104	126	130	90	56	70	70	97	95	96	96	97	74	90
AVS	75	58	70	70	150	119	126	136	83	76	70	70	98	95	96	97	98	50	94
CMJ	92	96	90	70	144	113	130	140	100	68	70	70	97	96	95	97	97	51	95
CMR	59	82	80	76	122	100	100	120	82	86	76	80	96	95	95	97	98	75	92
DA	66	70	76	68	120	96	120	130	59	57	60	70	99	96	95	96	94	69	94
DA	80	78	82	80	126	115	111	127	67	68	67	87	98	97	95	97	97	66	92
EAC	75	70	80	72	120	120	120	130	74	70	76	80	97	97	95	97	95	72	90
ECPF	100	91	89	91	127	121	127	120	85	81	73	85	98	96	95	98	97	67	91
ES	90	85	70	66	120	120	120	140	79	61	76	78	98	95	95	97	97	67	90
ESC	60	75	57	70	137	112	103	120	81	73	53	80	97	95	97	98	97	69	93
FAF	93	91	89	85	138	126	125	130	88	69	79	75	98	97	97	95	96	67	93

FAR	108	90	90	70	148	130	120	125	91	96	70	76	96	95	96	96	96	75	92
FAZ	70	74	72	70	130	100	140	145	86	70	78	76	98	96	96	97	97	60	90
FCF	81	85	77	83	138	115	131	133	91	73	79	81	97	96	96	97	99	65	93
FJB	101	94	90	70	101	98	116	125	47	55	70	76	96	96	96	96	93	73	92
GXS	80	71	75	73	123	102	123	130	92	62	67	67	96	95	95	98	98	66	91
HRP	83	75	81	84	131	94	116	127	85	51	80	81	96	95	96	97	97	65	93
IMO	66	73	71	70	129	126	127	133	84	70	77	87	96	95	95	96	96	67	93
IPB	71	69	83	77	134	119	128	131	96	78	69	71	98	96	96	97	97	68	93
IRC	81	87	83	87	135	120	119	127	79	68	67	81	97	96	96	96	97	65	91
ITS	72	81	78	75	135	101	115	130	83	70	73	85	96	96	96	97	96	65	93
JCSC	92	63	69	64	152	119	110	120	95	44	70	76	98	97	96	97	97	67	90
JES	127	117	100	80	131	106	110	128	84	66	70	74	99	95	95	97	94	60	95
JFS	90	89	85	89	125	84	120	130	74	52	75	70	98	96	96	98	98	65	93
JFT	82	79	68	85	133	119	123	125	73	70	62	75	98	96	96	98	97	65	91
JSM	68	74	100	80	118	99	110	120	81	53	67	70	98	95	97	97	95	65	95
LMS	69	72	72	64	141	117	124	136	93	74	75	78	97	95	97	97	97	60	94
LRRP	73	69	75	80	131	107	120	130	81	51	85	70	98	97	97	98	98	73	92
MAC	74	70	70	60	132	116	120	124	75	72	66	70	99	97	95	97	97	45	90
MASS	86	80	81	78	132	119	121	131	89	73	70	69	97	93	97	96	97	67	93
MATO	69	70	81	80	133	113	125	120	82	81	80	70	98	96	97	97	95	66	93
MBS	66	65	61	60	90	109	108	120	56	53	55	70	98	97	95	97	97	73	91
MEPA	104	87	80	68	149	102	110	120	90	49	70	78	98	97	96	97	98	72	92
MFP	65	75	69	71	104	91	124	130	56	50	76	70	98	96	96	97	97	70	91
MGCO	87	74	68	70	133	97	124	128	74	50	76	78	97	95	98	95	98	71	90
MLS	88	75	66	66	119	98	110	120	68	75	67	76	98	96	95	96	97	70	94
MMRA	73	69	79	80	139	126	123	120	80	78	71	75	98	96	94	96	97	67	93
MOS	95	84	70	66	142	89	128	138	79	61	74	76	98	98	95	97	97	74	93

MRL	91	83	83	87	133	121	125	120	80	72	79	71	97	96	96	97	97	66	91
MRM	70	82	76	70	109	94	120	130	67	63	78	80	97	96	98	97	97	69	90
MRM	71	70	81	70	131	129	119	121	79	69	58	81	98	97	96	96	97	71	93
MSS	78	75	72	66	135	127	110	130	71	44	66	70	96	95	98	97	93	72	90
NEF	82	85	83	80	129	119	111	130	82	78	75	71	98	95	95	95	97	70	94
NMP	85	89	80	85	131	121	129	125	61	65	73	75	98	94	96	96	97	71	93
NPSP	90	87	85	86	133	127	129	136	79	75	78	76	98	95	96	97	97	70	92
NRACS	77	78	80	68	128	120	120	128	77	91	70	70	98	96	98	98	95	59	90
NRC	100	102	87	68	130	110	105	125	86	70	65	76	97	95	96	97	93	67	94
NRGS	77	84	80	72	167	132	128	138	79	55	66	72	98	97	97	96	97	66	92
PVV	89	87	88	70	146	107	123	130	62	69	68	70	98	97	96	95	98	73	90
REK	80	71	79	80	130	120	129	135	80	78	77	80	98	96	96	96	97	73	93
RPA	84	93	92	90	125	121	109	131	69	65	61	73	98	96	96	97	98	71	92
RPS	88	84	84	70	120	116	115	125	86	64	66	76	99	97	98	96	97	59	94
SEZ	89	83	89	85	131	127	115	125	78	71	60	65	97	96	96	97	97	67	93
SFA	78	71	70	68	145	124	120	130	93	72	70	76	98	97	97	98	97	65	92
SFS	83	92	80	66	160	129	118	130	90	68	66	72	97	96	98	97	97	70	95
SMNS	80	88	80	76	132	119	120	128	92	68	76	76	98	96	97	96	94	70	90
SSS	79	77	73	75	131	122	125	120	63	61	80	90	98	95	96	96	98	67	91
SVN	74	84	81	72	113	81	115	128	65	61	76	78	97	96	94	97	96	65	92
SYC	63	70	75	70	130	121	125	131	61	60	74	79	98	95	96	96	98	71	93
TEMS	102	92	100	76	125	97	120	125	84	92	80	75	97	96	96	97	98	41	85
TNSN	69	75	83	85	130	118	131	120	80	69	79	75	96	94	96	97	97	73	94
VLSS	54	61	70	63	127	119	102	120	69	72	63	75	96	95	95	96	98	69	93
WCS	73	84	0	76	158	131	136	140	88	72	70	70	96	95	95	96	98	70	92

PLANILHA 5: Monitoração – Grupo NE

Iniciais NE	FC 0 NE	FC FIM IND NE	FC FIM EXP NE	FC ALTA RPA NE	PAS 0 NE	PAS FIM IND NE	PAS FIM EXP NE	PAS ALTA RPA NE	PAD 0 NE	PAD FIM IND NE	PAD FIM EXP NE	PAD ALTA RPA NE	SPO2 0 NE	SPO2 FIM IND NE	SPO2 FIM EXP NE	SPO2 ALTA RPA NE	BIS 0 NE	BIS FIM IND NE	BIS FIM EXP NE
ABFS	90	98	100	80	120	78	100	100	80	48	60	60	98	96	96	96	92	73	90
ACD	101	109	80	76	126	115	110	112	64	57	60	60	99	95	95	96	97	64	91
ACMMS	65	68	63	71	112	107	113	121	60	58	63	67	98	94	94	97	96	73	92
ACO	100	91	83	75	131	120	121	120	80	73	81	80	98	97	95	97	97	67	93
ALB	66	86	70	60	63	100	100	102	61	60	55	60	99	96	95	96	98	55	94
AS	95	87	82	85	135	121	127	130	78	58	86	80	98	96	95	97	98	73	93
ATS	83	84	66	60	143	138	120	110	80	77	70	70	98	96	96	96	97	49	90
AVS	85	112	80	70	120	93	96	94	74	57	60	60	98	96	97	97	95	67	95
BRA	57	66	53	71	134	118	136	141	65	58	67	73	98	97	97	98	98	65	91
BRS	69	71	90	90	126	141	110	110	77	103	70	80	97	96	97	97	98	70	92
CGD	60	84	70	66	155	135	120	130	84	77	66	66	99	96	96	96	98	67	90
CLS	82	71	70	70	127	121	105	110	78	73	72	80	99	96	97	96	93	63	92
COS	65	71	69	73	143	101	123	130	81	77	69	71	97	95	97	98	97	65	94
CRBS	81	85	87	89	140	96	95	130	79	63	66	90	98	95	97	97	96	69	93
CRC	72	75	69	70	131	123	128	130	93	90	89	70	98	97	97	96	95	66	92
DAG	75	73	80	85	126	116	119	130	63	69	70	89	98	97	97	97	95	72	97
DI	68	80	70	70	120	80	90	92	70	53	60	60	99	98	97	96	97	50	90
EAOS	89	115	80	70	128	120	90	90	81	80	60	60	96	93	97	96	93	70	90
EAR	75	83	81	73	141	101	101	121	82	50	65	78	97	94	94	98	98	65	93
ECR	90	85	70	70	133	110	115	116	74	56	66	60	98	96	97	96	97	60	95
ECS	77	83	79	85	144	111	121	131	89	81	78	79	98	97	96	97	97	74	91
EMDB	76	81	70	65	152	141	120	100	69	62	70	60	98	95	96	95	96	75	90
ERS	91	89	89	87	132	107	118	123	81	51	63	69	98	97	97	96	97	66	93

EVS	67	69	80	66	145	111	105	110	67	47	70	80	98	94	97	96	96	66	95
FACS	92	85	70	66	115	87	110	100	61	62	64	60	99	95	97	96	98	45	94
FMR	110	93	70	60	152	96	96	90	74	63	60	60	98	98	97	96	90	72	95
FQF	81	76	85	83	125	117	115	128	69	63	61	68	98	97	97	96	98	66	93
GJB	86	100	100	76	115	89	88	100	75	45	47	60	97	96	95	96	98	73	92
GMMB	69	85	88	70	129	113	100	110	79	71	70	80	98	96	97	97	98	68	90
GMO	87	91	89	85	133	121	127	130	60	64	58	61	97	97	96	97	97	71	93
HMS	67	73	71	70	137	135	130	126	80	78	68	65	98	95	97	97	98	74	93
JBM	80	79	70	66	154	126	105	105	68	87	60	65	98	95	96	96	95	47	90
JES	80	75	85	90	141	121	131	130	69	71	79	70	98	97	96	98	98	70	93
JLT	100	87	71	70	139	115	106	120	93	90	68	80	98	95	95	97	97	71	91
JPS	100	91	93	91	130	125	105	120	90	89	79	81	97	97	95	95	97	70	95
LAS	78	69	60	60	131	104	110	115	88	64	70	70	98	94	94	95	96	71	91
LMB	64	62	63	60	130	125	128	132	85	77	81	83	97	94	94	97	97	67	94
LMM	70	69	63	70	135	130	116	130	70	65	61	60	97	94	95	97	95	65	91
LSGS	87	83	85	86	130	118	127	125	71	68	65	75	98	97	96	96	98	66	92
LZ	95	85	80	70	125	107	105	110	71	70	70	70	98	95	97	97	98	57	95
MAAR	90	81	76	60	157	150	100	100	80	82	66	60	98	97	98	96	98	57	90
MAP	65	63	61	70	138	121	132	120	80	71	80	80	98	95	96	96	97	70	93
MAPS	97	90	87	85	136	116	123	130	66	51	67	61	98	97	97	98	98	73	94
MAT	73	74	61	67	135	100	112	131	76	59	62	71	99	97	96	98	96	71	93
MBS	63	62	71	70	129	121	123	100	67	57	94	90	98	97	97	98	98	65	95
MDS	71	67	81	78	134	107	121	120	61	61	75	70	98	97	96	96	97	71	95
MFB	80	82	78	75	130	122	125	122	86	70	61	65	98	97	97	97	94	72	90
MFC	117	88	80	70	151	120	120	110	72	47	70	70	98	98	97	96	98	68	94
MJRS	71	61	72	75	129	119	121	130	62	59	77	80	98	97	97	98	98	66	93
MLFS	93	87	82	85	132	128	131	131	86	60	56	66	97	95	96	96	97	70	95
MO	80	77	81	75	133	107	112	125	78	68	67	70	98	96	96	98	98	71	93

MSMV	120	120	80	70	150	141	106	110	85	77	70	66	97	94	97	96	97	71	90
MSS	86	93	85	83	126	117	120	133	81	75	78	84	97	94	96	97	97	70	93
NCSF	90	90	80	70	120	95	100	100	70	52	60	60	98	96	97	97	90	67	94
NNS	87	85	75	70	146	96	100	110	91	56	66	64	98	98	94	96	97	75	90
NRH	81	83	89	89	126	125	121	130	89	74	69	70	99	98	96	99	98	65	98
NS	63	75	57	71	141	101	107	112	63	90	63	71	98	96	96	98	97	66	90
O.A	69	89	80	60	141	135	105	105	91	87	60	60	98	96	97	96	98	65	90
PHS	101	85	72	60	105	118	110	100	65	80	60	60	98	98	97	97	97	74	90
RAA	98	69	70	70	145	121	110	110	96	84	75	70	98	98	98	97	93	50	91
RCG	65	65	80	76	120	117	90	90	60	53	55	60	98	97	97	96	97	65	94
RFVN	90	96	80	70	142	104	105	100	76	65	66	66	98	95	95	96	97	56	96
RMC	65	62	70	60	144	135	100	100	66	63	60	60	97	96	97	96	95	62	96
RSC	91	86	90	70	133	105	110	110	60	46	76	76	98	98	96	96	98	47	91
SAB	80	91	80	65	141	104	106	105	77	65	60	66	99	96	98	96	97	47	93
SFS	68	76	78	73	136	129	131	129	81	66	65	71	98	96	96	96	98	68	93
SMR	113	86	76	66	158	130	105	100	90	90	60	60	97	96	96	96	92	72	91
SRA	80	79	81	75	135	121	129	125	80	83	83	85	98	97	97	97	98	69	91
TNO	90	89	71	66	132	138	110	110	89	85	70	66	98	96	96	95	97	52	90
VA	55	67	69	71	124	99	141	131	81	70	83	85	98	96	96	98	97	68	93
VAN	75	62	80	60	106	102	120	110	62	70	70	60	98	96	95	96	98	70	91
VBN	83	100	70	66	125	101	105	105	87	62	64	64	96	94	95	96	98	70	90
WE	78	72	78	70	134	90	105	110	84	59	70	80	96	95	95	95	94	65	90
WLC	72	58	70	60	146	131	110	110	85	92	66	65	97	94	95	97	97	72	93
WSS	78	83	87	81	135	101	121	131	88	85	80	65	97	95	96	98	98	75	95