



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Influência da dose de propofol e dos componentes sanguíneos na duração das convulsões elétricas em eletroconvulsoterapia



María Luisa González Moral<sup>a</sup>, Carmen Selva Sevilla<sup>b</sup>, Patricia Romero Rodenas<sup>c</sup>,  
María Teresa Tolosa Pérez<sup>c</sup>, Marta Lucas Pérez-Romero<sup>c</sup>, Mar Domato Lluch<sup>c</sup>  
e Manuel Gerónimo Pardo<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital General de Villarrobledo, Departamento de Análisis Clínicos, Albacete, Espanha

<sup>b</sup> Universidad de Castilla La Mancha, Facultad de Economía, Albacete, Espanha

<sup>c</sup> Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Departamento de Salud Mental, Albacete, Espanha

<sup>d</sup> Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Departamento de Anestesiología, Albacete, Espanha

Recebido em 18 de setembro de 2017; aceito em 30 de março de 2018

Disponível na Internet em 22 de agosto de 2018

### PALAVRAS-CHAVE

Terapia  
eletroconvulsiva;  
Propofol/administração  
e dosagem;  
Albumina;  
Hematócrito;  
Convulsões

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** O propofol é comumente usado como agente hipnótico na terapia eletroconvulsiva, mas apresenta também propriedades anticonvulsivantes. O objetivo principal foi avaliar o efeito da dose de propofol ajustada ao peso na duração da convulsão elétrica. Os objetivos secundários foram avaliar o efeito da dose total de propofol na duração da convulsão elétrica, o efeito da dose tanto total quanto ajustada ao peso nos valores do índice bispectral e a influência da bioquímica do sangue no efeito anticonvulsivante.

**Métodos:** Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, foi feita uma revisão retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes que fizeram pelo menos uma sessão de eletroconvulsoterapia. Análise de regressão linear múltipla ajustada para potenciais confundidores foi feita para explorar o efeito da dosagem de propofol sobre os valores do índice bispectral e a duração da convulsão; análises de correlação bivariada foram previamente feitas para identificar as variáveis que atendem aos critérios de confusão, especificamente valores de  $r$  de Spearman  $> 0,10$ . Os resultados da análise de regressão foram expressos como coeficiente B com intervalo de confiança de 95%.

**Resultados:** Setenta e seis pacientes receberam 631 sessões de fase aguda. Propofol mostrou um efeito negativo estatisticamente significativo sobre a duração da convulsão (especificamente uma redução de 4,081 segundos para cada  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de propofol; IC de 95%: -7906 para -0,255,  $p = 0,037$ ), mas não para os valores do índice bispectral. Anemia leve e hipoalbuminemia foram condições muito raras e o efeito anticonvulsivante não foi influenciado por esses parâmetros.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sergepu@hotmail.com](mailto:sergepu@hotmail.com) (M. Gerónimo Pardo).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.03.005>

0034-7094/© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Electroconvulsive therapy;  
Propofol/administration and dosage;  
Albumin;  
Hematocrit;  
Seizures

**Conclusões:** A dose de propofol ajustada ao peso está negativamente relacionada com a duração das crises convulsivas, deve ser cuidadosamente titulada quando usada na terapia eletroconvulsiva.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Influence of propofol dose and blood components on duration of electrical seizures in electroconvulsive therapy****Abstract**

**Background and objectives:** Propofol is commonly employed as a hypnotic agent to perform electroconvulsive therapy, but it exhibits also anticonvulsant properties. The main objective was to study the effect of the weight-adjusted dose of propofol on duration of the electrical seizure. Secondary objectives were to study the effect of absolute dose of propofol on duration of electrical seizure, the effect of both absolute and weight-adjusted doses on values of bispectral index, and the influence of blood chemistry on anticonvulsant effect.

**Methods:** After approval of the Institutional Review Board, a retrospective chart review was performed of all patients who underwent at least one electroconvulsive therapy session. Multiple lineal regression analysis adjusted for potential confounders was employed to explore the effect of propofol dosage on values of bispectral index and on duration of seizure; bivariate correlation analyses were previously performed to identify variables fulfilling confounding criteria, specifically values of Spearman's rho >0.10. Results of regression analysis were expressed as B coefficient with its 95% confident interval.

**Results:** 76 patients received 631 acute phase sessions. Propofol showed a statistically significant negative effect on duration of seizure (specifically a reduction of 4.081 s for every mg.kg<sup>-1</sup> of propofol; CI95%: -7906 to -0.255,  $p=0.037$ ) but not on bispectral index values. Slight anemia and hypoalbuminemia were very infrequent conditions, and the anticonvulsant effect was not influenced by these parameters.

**Conclusions:** Propofol weight-adjusted dose is negatively related to duration of seizures. It should be carefully titrated when employed to perform electroconvulsive therapy.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A eletroconvulsoterapia (ECT) é uma opção terapêutica não farmacológica bem estabelecida para tratar transtornos psiquiátricos graves, principalmente os depressivos.<sup>1,2</sup> A eficácia da ECT pode estar relacionada à duração da convulsão provocada e convulsões com 20–25 segundos (s) de duração são consideradas necessárias para um efeito antidepressivo.<sup>3,4</sup> As sessões de ECT que resultam em uma duração menor da convulsão são consideradas terapêuticamente inadequadas e, portanto, representam um ônus econômico importante para o sistema de saúde.<sup>5</sup>

Propofol é um agente hipnótico comumente usado durante ECT. Tem um perfil farmacológico peculiar: a rapidez de início e dispersão do efeito hipnótico.<sup>6</sup> Propofol também exibe outros efeitos farmacológicos favoráveis, como antiemético, ansiolítico, broncodilatador, relaxante muscular e antipruriginoso.<sup>7,8</sup> Esse medicamento pode ser considerado o agente hipnótico ideal para procedimentos breves como ECT, exceto pelo fato de também exibir fortes propriedades anticonvulsivantes que podem interferir na duração da convulsão provocada pela ECT.<sup>7,9</sup> Portanto, a

dose em *bolus* de propofol deve ser cuidadosamente calculada para atingir um bom equilíbrio entre o efeito desejado (hipnose) e o não desejado (anticonvulsivante). As doses de propofol ajustadas ao peso usadas para ECT são geralmente mais baixas do que as usadas para indução anestésica (1,5 e 2 mg.kg<sup>-1</sup>),<sup>10–13</sup> mas a dose ideal a ECT ainda está por ser definida.<sup>14</sup>

Os efeitos eletroencefalográficos (EEG) de propofol correlacionam melhor com a concentração sanguínea do que com a dose administrada.<sup>6</sup> Somente a fração livre presente no plasma consegue se difundir do sangue para seus receptores GABA e produzir os efeitos neurológicos. A fração livre é geralmente baixa (1–3%),<sup>15–17</sup> porque propofol é um composto lipofílico que circula quase completamente ligado a componentes do sangue, principalmente albumina, glóbulos vermelhos e lipoproteínas.<sup>15–19</sup> Algumas condições clínicas, como anemia ou hypoalbuminemia,<sup>19,20</sup> poderiam aumentar a fração livre no sangue, o que aumentaria a quantidade de propofol que atinge os receptores GABA e, por sua vez, aumentaria a intensidade dos efeitos clínicos, tanto desejáveis (hipnose para ECT) quanto não desejáveis (anticonvulsivante). Além das alterações farmacocinéticas, esses

dois efeitos clínicos de propofol estão sujeitos a interações farmacodinâmicas com drogas psicoativas que atuam no sistema nervoso central.<sup>21</sup>

Esta análise retrospectiva testou a hipótese de que existe uma correlação entre a dose de propofol e os efeitos clínicos (duração da convulsão elétrica provocada pela ECT e profundidade da hipnose) e que essa correlação seria influenciada por fatores bioquímicos sanguíneos que alteram a concentração plasmática da droga livre ou por drogas psicoativas que causam interações farmacodinâmicas.

## Material e métodos

Este estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica de nosso hospital em 23 de fevereiro de 2015.

Os prontuários de todos os pacientes submetidos à ECT foram revisados, enquanto internados em nosso hospital desde a implantação da terapia em abril de 2008 até dezembro de 2014. Nosso protocolo de ECT incluiu propofol como o principal agente hipnótico, além de atropina, remifentanil e succinilcolina para indução da anestesia; todas as doses dos medicamentos foram decididas pelo anestesiolologista responsável, mas não há equipe específica de anesthesiologistas para ECT. A profundidade da hipnose foi monitorada com dispositivos BIS (BIS Quatro™) e monitor BIS Vista™ (Aspect Medical Systems, Inc.). A ECT foi aplicada com o uso de Abbot Spectrum (modelo 5000Q, classe EQ-Elmed). A intensidade do estímulo foi calculada pelo método da idade. Os eletrodos foram colocados em localização bifrontotemporal para pacientes com menos de 65 anos, enquanto a localização unilateral (frontal direita) é geralmente selecionada para pacientes mais velhos.

Todos os pacientes que haviam sido submetidos a pelo menos uma sessão de ECT sob sedação com propofol foram incluídos na revisão; não houve critérios de exclusão para os pacientes. Dados demográficos (idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal [IMC]) e bioquímicos (hemoglobina, hematócrito, proteínas totais, albumina, colesterol, triglicérides, ureia) foram coletados antes da entrada no programa de ECT.

Apenas os dados referentes ao primeiro ciclo de fase aguda foram usados para a análise. Os dados coletados para cada sessão de ECT foram dose de propofol (absoluta e ajustada ao peso), valor BIS após a administração de propofol e imediatamente antes da aplicação do estímulo elétrico e duração da convulsão elétrica provocada. De acordo com o nosso protocolo, cada convulsão elétrica foi considerada adequada quando durou 20s ou mais e inadequada quando durou menos de 20s.

Os agentes psicoativos podem apresentar efeito pró-convulsivante (imipramina ou clomipramina, bupropiona, duloxetine)<sup>22,23</sup> ou anticonvulsivante (benzodiazepinas e vários antiepilépticos),<sup>24</sup> que interagiriam com o propofol e afetariam a duração das convulsões. Cada sessão de ECT foi classificada em uma das seguintes quatro categorias: 0 – pacientes que não tomavam qualquer desses agentes pró ou anticonvulsivantes durante a sessão de ECT; 1 – pacientes que tomavam anticonvulsivantes; 2 – pacientes que tomavam pró-convulsivantes; 3 – pacientes que tomavam pró e anticonvulsivantes.

## Análise dos dados

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e porcentagens e as quantitativas expressas em mediana e intervalo interquartilico. Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilks foram usados para testar a distribuição normal. Em uma análise *post hoc*, o intervalo semi-interquartilico foi calculado como o quociente entre o intervalo interquartilico (Q3–Q1) e a soma do primeiro e terceiro quartis (Q1 + Q3) para fazer a dispersão das diferentes variáveis comparáveis.

A comparação entre as sessões adequadas e inadequadas de ECT (definidas como de duração  $\geq 20$ s ou  $< 20$ s, respectivamente) foi feita com o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste *U* de Mann-Whitney para variáveis quantitativas. Especificamente, o teste *U* de Mann-Whitney foi usado para comparar a dose de propofol (mg e  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) entre as sessões adequadas e inadequadas.

A análise de regressão linear simples foi usada para explorar o efeito bruto da dosagem de propofol sobre o valor do BIS e a duração da convulsão. A análise de regressão linear múltipla ajustada aos potenciais fatores de confusão foi usada para explorar os mesmos efeitos da dose de propofol, mas eliminou-se o eventual efeito de confusão de outras variáveis; análises de correlação bivariada foram feitas previamente para identificar as variáveis que atendiam aos critérios de confusão, especificamente os valores de *r* de Spearman  $> 0,10$ . Ser tratado com drogas psicoativas foi considerado relevante do ponto de vista clínico e incluído para essas análises. Os resultados da análise de regressão foram expressos em coeficiente B com seu intervalo de confiança de 95%. Os fatores de inflação da variância (Variance Inflation Factors – VIFs) foram usados para detectar a multicolinearidade em regressão múltipla, que foi considerada presente quando VIFs  $\geq 10$ .

Todas as análises estatísticas foram feitas com programa SPSS 19.0. Um valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

Entre abril de 2008 e dezembro de 2014, 853 sessões de ECT foram administradas a 76 pacientes; 60,5% eram mulheres. Foram administradas 630 sessões (73,9%) nos primeiros ciclos de fase aguda, com uma mediana de oito sessões de ECT por paciente (intervalo interquartilico: 6–10). As características demográficas basais e os valores analíticos coletados dos prontuários são apresentados na [tabela 1](#); anemia e hipoalbuminemia foram muito infrequentes (cinco pacientes e um, respectivamente).

Os principais resultados do estudo são apresentados na [tabela 2](#).

### Propofol e efeito anticonvulsivante (duração da convulsão)

A análise comparativa das sessões adequadas e inadequadas mostrou diferenças significativas para peso, triglicérides e dose de propofol, tanto absolutas quanto ajustadas ao peso ([tabela 3](#)).

**Tabela 1** Características demográficas e bioquímicas dos pacientes antes de serem submetidos à eletroconvulsoterapia

Variável	<i>n</i>	Mediana	Quartil 1	Quartil 3	Coefficiente quartílico de dispersão
Idade (anos)	76	50,5	39,7	66,2	0,25
Peso (kg)	73	71	62	80	0,13
Altura (m)	41	1,66	1,57	1,72	0,05
Índice de massa corporal (kg.m <sup>-2</sup> )	41	26,5	22,4	30,4	0,15
Hemoglobina (mg.dL <sup>-1</sup> )	72	14,0	13,1	15,0	0,07
Hematócrito (%)	72	42,1	39,8	44,9	0,06
Proteína total (g.dL <sup>-1</sup> )	72	6,9	6,6	7,3	0,05
Albumina (g.dL <sup>-1</sup> )	73	4,4	4,1	4,6	0,06
Colesterol total (mg.dL <sup>-1</sup> )	68	177	163	219	0,15
Triglicérides (mg.dL <sup>-1</sup> )	68	102	77	152	0,33
Ureia (mg.dL <sup>-1</sup> )	73	35	26	45	0,27

**Tabela 2** Doses de propofol, valores BIS e duração da convulsão eletroencefalográfica

Variável	<i>n</i>	Mediana	Quartil 1	Quartil 3	Coefficiente quartílico de dispersão
Propofol (mg)	628	80	70	100	0,18
Propofol (mg.kg <sup>-1</sup> )	603	1,23	0,97	1,50	0,21
BIS	562	53	44	65	0,19
Duração da convulsão (s)	620	24	17	34	0,33

BIS, índice bispectral.

**Tabela 3** Análise comparativa das variáveis de acordo com a duração adequada ou inadequada da convulsão elétrica

Variáveis	Convulsão elétrica				Valor do teste <sup>a</sup>	<i>p</i>
	<i>n</i>	Adequada (≥ 20s)	<i>n</i>	Inadequada (< 20s)		
Sexo					0,395	0,530
Homem		193 (68,9)		87 (31,1)		
Mulher		233 (66,6)		117 (33,4)		
Idade (anos)	426	50,5 (40,5–65,5)	204	46,5 (40,5–61,25)	-0,811	0,417
Peso (kg)	407	69 (60–77)	197	72 (65–83)	-3,191	0,001
Altura (m)	245	1,66 (1,60–1,72)	108	1,68 (1,56–1,72)	-0,538	0,590
Hemoglobina (mg.dL <sup>-1</sup> )	400	14,1 (13,1–14,9)	190	13,9 (13,2–14,9)	-0,149	0,882
Hematócrito (%)	400	42,2 (40,0–44,9)	190	42,1 (40,4–44,5)	-0,357	0,721
Proteínas totais (g.dL <sup>-1</sup> )	399	6,9 (6,6–7,4)	188	7 (6,7–7,3)	-1,124	0,261
Albumina (g.dL <sup>-1</sup> )	402	4,4 (4,2–4,6)	193	4,4 (4,2–4,6)	-0,532	0,595
Colesterol (mg.dL <sup>-1</sup> )	368	179 (163–227)	181	179 (166–204)	-1,086	0,278
Triglicérides (mg.dL <sup>-1</sup> )	368	107 (70–155)	181	107 (78–191)	-2,062	0,039
Ureia (mg.dL <sup>-1</sup> )	402	34 (27–45)	193	38 (26–49)	-1,532	0,126
Dose absoluta de propofol (mg)	424	80 (70–100)	204	100 (70–120)	-4,578	<0,001
Dose de propofol relacionada ao peso (mg.kg <sup>-1</sup> )	406	1,17 (0,95–1,45)	197	1,35 (1,05–1,66)	-3,344	0,001
BIS logo antes de ECT	371	54 (45–65)	191	50 (43–64)	-1,597	0,110
Terapia medicamentosa					1,473	0,688
Sem pró/anticonvulsivantes		94 (65,7)		49 (34,3)		
Anticonvulsivantes		263 (68,5)		121 (31,5)		
Pró-convulsivantes		21 (61,8)		13 (38,2)		
Ambos		31 (62,0)		19 (38,0)		
pró/anticonvulsivantes						

Variáveis expressas em *n* (%) ou mediana (P25–P75), a depender do caso.<sup>a</sup> Valor do teste para comparação entre variáveis (qui-quadrado para qualitativo e valor Z de Mann-Whitney para quantitativo). BIS, índice bispectral.

**Tabela 4** Efeito da dose de propofol sobre a duração da convulsão elétrica

Variáveis	Análise bruta				Análise ajustada <sup>a</sup>			
	<i>n</i>	Coefficiente B	IC 95%	<i>p</i>	<i>n</i>	Coefficiente B	IC 95%	<i>p</i>
Propofol (mg)	618	-0,100	-0,141; -0,059	< 0,001	336	-0,085	-0,146; -0,023	0,007
Propofol (mg.kg <sup>-1</sup> )	593	-1,662	-4,594; 1,269	0,266	336	-4,081	-7,906; -0,255	0,037

<sup>a</sup> Ajustada para peso, altura e terapia pró/anticonvulsivante. IC, intervalo de confiança.

A análise de correlação bivariada identificou peso e altura como variáveis a serem consideradas na análise multivariada para explorar a influência das doses de propofol sobre as durações das convulsões.

A análise de regressão linear múltipla (amostra bruta) mostrou uma diminuição significativa de 0,1 segundo na duração da convulsão para cada mg de propofol (tabela 4). Esse efeito significativo persistiu após o ajuste ao peso, altura e terapia medicamentosa, embora a sua magnitude tenha diminuído (-0,085s para cada mg de propofol).

Em relação à dose de propofol ajustada ao peso, a análise bruta mostrou uma diminuição não significativa de -1,662s para cada mg.kg<sup>-1</sup> de propofol, mas esse efeito se tornou significativo após o ajuste para variáveis de confusão (-4,081s para cada mg.kg<sup>-1</sup> de propofol) (tabela 4).

Não houve evidência de multicolinearidade em qualquer das análises de regressão, uma vez que todos os VIFs foram < 2.

### Propofol e efeito hipnótico (valores BIS)

A análise comparativa entre os valores do BIS menores ou maiores do que 65<sup>25</sup> mostrou diferenças estatisticamente significativas para idade, ureia e terapia medicamentosa, mas não para dose de propofol (tabela 5).

A análise de correlação bivariada identificou idade e altura como variáveis a serem consideradas na análise multivariada para explorar a influência das doses de propofol sobre os valores do BIS.

A análise de regressão linear múltipla não mostrou influência significativa da dose absoluta de propofol sobre os valores do BIS (tabela 6). A análise bruta mostrou uma diminuição de 0,012 ponto no valor do BIS com cada mg de propofol, mas um aumento de 0,023 ponto foi observado após o ajuste à idade, altura e terapia medicamentosa.

Nenhum resultado significativo foi encontrado quando a dose relativa de propofol foi analisada (tabela 6). A análise

**Tabela 5** Análise comparativa das variáveis de acordo com os valores do BIS<sup>25</sup>

Variáveis	Valores BIS				Valor do teste <sup>a</sup>	<i>p</i>
	<i>n</i>	BIS < 65	<i>n</i>	BIS ≥ 65		
Sexo					0,606	0,436
Homem		189 (76,5)		58 (23,5)		
Mulher		232 (73,7)		83 (26,3)		
Idade (anos)	421	46,5 (37,5–60,5)	141	53,5 (42,0–71,0)	-3,068	0,002
Peso (kg)	400	70 (62–80)	140	69 (64–76)	-1,028	0,304
Altura (m)	229	1,68 (1,60–1,72)	105	1,65 (1,55–1,70)	-1,799	0,072
Hemoglobina (mg.dL <sup>-1</sup> )	392	14,1 (13,2–15,0)	133	13,7 (13,1–15,1)	-0,501	0,616
Hematócrito (%)	392	42,3 (40,1–44,9)	133	42,0 (44,0–44,6)	-0,683	0,495
Proteínas totais (g.dL <sup>-1</sup> )	389	6,9 (6,6–7,3)	134	7,0 (6,6–7,4)	-0,380	0,704
Albumina (g.dL <sup>-1</sup> )	395	4,5 (4,2–4,6)	135	4,3(4,0–4,6)	-1,835	0,066
Colesterol (mg.dL <sup>-1</sup> )	364	178 (164–220)	128	185 (164–226)	-1,053	0,292
Triglicérides (mg.dL <sup>-1</sup> )	364	107 (76–172)	128	107 (83–140)	-0,144	0,886
Ureia (mg.dL <sup>-1</sup> )	395	34 (26–42)	135	41 (32–51)	-4,992	< 0,001
Dose absoluta de propofol (mg)	420	85 (70–100)	141	90 (65–100)	-0,407	0,684
Dose de propofol relacionada ao peso (mg.kg <sup>-1</sup> )	400	1,20 (1,00–1,47)	140	1,25 (0,90–1,51)	-0,254	0,799
Duração da convulsão (s)	415	23 (16–32)	137	25 (18–36)	-1,653	0,098
Terapia medicamentosa					9,313	0,025
Sem pró/anticonvulsivantes		103 (80,5)		25 (19,5)		
Anticonvulsivantes		258 (76,1)		81 (23,9)		
Pró-convulsivantes		18 (56,3)		14 (43,8)		
Ambos		33 (68,8)		15 (31,3)		
pró/anticonvulsivantes						

Variáveis expressas em *n* (%) ou mediana (P25–P75), a depender do caso.

<sup>a</sup> Valor do teste para comparação entre variáveis (qui-quadrado para qualitativo e valor Z de Mann-Whitney para quantitativo). BIS, índice bispectral.

**Tabela 6** Efeito da dose de propofol sobre os valores do BIS imediatamente antes da ECT

Variáveis	Análise bruta					Análise ajustada <sup>a</sup>				
	n	Coefficiente B	Coefficiente $\beta$	IC 95%	p	n	Coefficiente B	Coefficiente $\beta$	IC 95%	p
Propofol (mg)	561	-0,012	-0,023	-0,053; 0,030	0,587	328	0,023	0,043	-0,038; 0,085	0,458
Propofol (mg.kg <sup>-1</sup> )	540	-0,769	-0,023	-3,614; 2,076	0,596	328	2,997	0,095	-0,602; 6,596	0,102

<sup>a</sup> Ajustado à idade, altura e terapia pró/anticonvulsivante. BIS, índice bispectral; ECT, eletroconvulsoterapia; IC, intervalo de confiança.

bruta mostrou uma diminuição de -0,796 ponto no BIS a cada mg.kg<sup>-1</sup> de propofol, mas um aumento de 2,997 pontos foi encontrado após o ajuste às mesmas variáveis de confusão.

Também não houve evidência de multicolinearidade em qualquer das análises de regressão, uma vez que todos os VIFs foram < 2.

## Discussão

Como esperado, encontramos uma associação negativa significativa entre a dose de propofol ajustada ao peso e o efeito anticonvulsivante (objetivo principal), embora tal efeito não tenha sido influenciado pela composição bioquímica do sangue. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre a dose de propofol e o efeito hipnótico medida pelos valores do BIS.

### Existe relação inversa entre a dose de propofol e seu efeito anticonvulsivante

Estudos que compararam várias doses discretas de propofol ajustadas ao peso (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>, 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>, 1 mg.kg<sup>-1</sup> ou 2 mg.kg<sup>-1</sup>, por exemplo)<sup>9,10,26</sup> descobriram que doses mais altas estão relacionadas a convulsões mais curtas;<sup>9</sup> no entanto, até onde sabemos nenhuma pesquisa anterior avaliou doses de propofol considerando-as como um *continuum*. Talvez a ampla gama de doses que encontramos tenha refletido que nos faltou uma equipe específica para ECT e, portanto, cada anestesiológista decidiu de forma independente a dose de propofol a ser administrada em qualquer sessão de ECT.

### Influência da composição bioquímica do sangue sobre o efeito anticonvulsivante de propofol

Esperávamos encontrar convulsões mais longas (ou mais curtas) associadas a níveis mais baixos (ou mais altos) de portadores de propofol, mas esse foi o caso apenas dos triglicérides.

As lipoproteínas exibem uma grande afinidade pelo propofol, mas albumina e eritrócitos estão presentes em quantidades muito maiores no plasma e no sangue total, portanto atuam como os principais portadores de propofol.<sup>16-19,27</sup> Estudos pré-clínicos demonstraram que isso é verdade tanto para infusões contínuas quanto para *bolus* de propofol.<sup>27</sup> Levando isso em consideração, a anemia e a hipoalbuminemia devem influenciar a intensidade do efeito de propofol.<sup>19</sup>

Contudo, não poderíamos explorar adequadamente essa influência. Primeiro porque pouquíssimos pacientes

apresentavam anemia ou hipoalbuminemia e constatou-se que os efeitos tanto farmacocinéticos quanto farmacológicos de propofol não foram significativamente afetados quando os valores de proteínas e hemácias estão entre os limites normais de referência.<sup>28</sup> Segundo porque os coeficientes de dispersão quartílicos para albumina, proteínas, eritrócitos e hematócritos foram muito menores do que aqueles para a dose de propofol (tabelas 1 e 2), indicaram que atuam mais como constante do que como variável; por definição, uma correlação não pode ser encontrada entre uma variável (dose de propofol) e uma constante (qualquer um desses componentes do sangue). Talvez essa mesma explicação seja aplicável aos diferentes achados obtidos para triglicérides, que exibiram uma ampla dispersão, e para o colesterol, cuja dispersão foi estreita.

### Falta de relação entre a dose de propofol e seu efeito hipnótico

Essa falta de relação é um tanto surpreendente, considerando a relação inversa encontrada com o efeito anticonvulsivante. Talvez a explicação desses diferentes resultados possa estar na cinética de propofol. Uma grande variabilidade foi observada nas concentrações sanguíneas de propofol nos dois primeiros minutos após a administração de um *bolus* de 2 mg.kg<sup>-1</sup>, mas posteriormente as concentrações tendem a convergir.<sup>29</sup> Dois minutos estão dentro do lapso de tempo em que os pacientes são anestesiados para a ECT e essa variabilidade nas concentrações de propofol poderia explicar a variabilidade dos valores do BIS. Para sustentar esse argumento, a administração de uma dose fixa de propofol (1 mg.kg<sup>-1</sup>) foi associada a uma ampla variação de valores do BIS imediatamente antes da descarga elétrica.<sup>12,13</sup>

O efeito despolarizante de succinilcolina aparece rapidamente e pode aumentar os valores do BIS devido às fasciculações dos músculos frontais. A descarga elétrica é administrada logo após a cessação de tais fasciculações. O monitor BIS trabalha com vários segundos de atraso,<sup>30</sup> permite assim que a interferência muscular não tenha desaparecido totalmente no momento em que a descarga elétrica foi administrada.

### Limitações

Do ponto de vista farmacocinético existem vários fatores além de nosso estudo retrospectivo que podem interferir nas concentrações de propofol e nos efeitos clínicos após uma dose em *bolus*. Por exemplo, o débito cardíaco está inversamente relacionado às concentrações do fármaco.<sup>31</sup> A

taxa de infusão do *bolus* de propofol também pode afetar o efeito clínico imediato.<sup>6</sup> Como a ligação de propofol aos componentes sanguíneos é não linear,<sup>19</sup> quanto mais rápida for a infusão em *bolus*, maiores serão as concentrações sanguíneas atingidas no fim de qualquer infusão.<sup>11</sup> Em nossa opinião, a taxa de infusão é tão importante e decisiva para obter convulsões bem-sucedidas quanto a dose total escolhida de propofol e isso requer pesquisas mais aprofundadas.

O peso corporal total ao invés da massa corporal magra foi usado para os cálculos, o que foi sugerido como um parâmetro mais preciso para calcular a dose de indução de propofol.<sup>32</sup> Infelizmente, dados sobre a altura não estavam disponíveis em um grande número de prontuários, o que nos impediu de calcular o peso corporal. Essa limitação pode ser facilmente resolvida em um estudo prospectivo.

## Conclusões

A dose de propofol ajustada ao peso está negativamente relacionada com a duração das crises, deve ser cuidadosamente titulada quando usada na eletroconvulsoterapia. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer o papel de anemia e hipoalbuminemia nos requisitos para o uso de propofol em ECT.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:334–85.
- Bauer M, Severus E, Köhler S, et al. Wfsbp Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders; part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16:76–95.
- Iltvicky H, Caroff SN, Simone AF. Etomidate during ECT for elderly seizure-resistant patients. *Am J Psychiatry*. 1995;152:957–8.
- Rasimas JJ, Stevens SR, Rasmussen KG. Seizure length in electroconvulsive therapy as a function of age, sex, and treatment number. *J ECT*. 2007;23:14–6.
- Selva-Sevilla C, González-Moral ML, Tolosa-Pérez MT. The psychiatric patient as a health resource consumer: costs associated with electroconvulsive therapy. *Front Psychol*. 2016;7: 790.
- Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17:308–26.
- Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology*. 1994;80:642–56.
- Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, et al. Propofol. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40:466–70.
- Rasmussen KG. Propofol for ECT anesthesia a review of the literature. *J ECT*. 2014;30:210–5.
- Rolly G, Versichelen L, Zubair NA. Use of ICI 35868 as an anesthetic induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1980;31:241–7.
- Stokes DN, Hutton P. Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg*. 1991;72:578–83.
- Nishihara F, Saito S. Pre-ictal bispectral index has a positive correlation with seizure duration during electroconvulsive therapy. *Anesth Analg*. 2002;94:1249–52.
- Gombar S, Aggarwal D, Khanna AK, et al. The bispectral electroencephalogram during modified electroconvulsive therapy under propofol anesthesia: relation with seizure duration and awakening. *J ECT*. 2011;27:114–8.
- Lihua P, Su M, Ke W, et al. Different regimens of intravenous sedatives or hypnotics for electroconvulsive therapy (ECT) in adult patients with depression (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD009763.
- Zamacona MK, Suárez E, García E, et al. The significance of lipoproteins in serum binding variations of propofol. *Anesth Analg*. 1998;87:1147–51.
- Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47:35–42.
- Suárez E, Calvo R, Zamacona MK, et al. Binding of propofol to blood components. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:380–1.
- Mazoit JX, Samii K. Reply. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:382.
- Bienert A, Wiczling P, Grzeskowiak E, et al. Potential pitfalls of propofol target controlled infusion delivery related to its pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol Rep*. 2012;64:782–95.
- Gin T. Pharmacodynamics of propofol and free drug concentrations. *Anesthesiology*. 1993;78:604.
- Ouchi K, Sugiyama K. Required propofol dose for anesthesia and time to emerge are affected by the use of antiepileptics: prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:34.
- Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1435–40.
- Ross S, Williams D. Bupropion: risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:995–1003.
- Trinka E, Höfler J, Leitinger M, et al. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs*. 2015;75:1499–521.
- Kranaster L, Hoyer C, Janke C, et al. Bispectral index monitoring and seizure quality optimization in electroconvulsive therapy. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46:147–50.
- Nishikawa K, Yamakage M. Effects of the concurrent use of a reduced dose of propofol with divided supplemental remifentanyl and moderate hyperventilation on duration and morphology of electroconvulsive therapy-induced electroencephalographic seizure activity: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2017;37:63–8.
- De Riu PL, De Riu G, Testa C, et al. Disposition of propofol between red blood cells, plasma, brain and cerebrospinal fluid in rabbits. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17:18–22.
- Bienert A, Wiczling P, Zaba C, et al. Influence of demographic factors, basic blood test parameters and opioid type on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in ASA I-III patients. *Arzneimittelforschung*. 2011;61:545–52.
- Yamashita S, Kaneda K, Han TH. Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns. *Burns*. 2010;36:1215–21.
- Nunes RR, Chaves IMM, de Alencar JCG, et al. Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an update. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:105–17.
- Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, et al. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg*. 1999;89: 545–52.
- Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJM. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. *Anesth Analg*. 2011;113:57–62.