

Dissertação de Mestrado em Toxicologia clínica, analítica e forense

**EFEITOS ADVERSOS DO PROPOFOL
ESTUDO PROSPECTIVO EM DOENTES
INTERNADOS NUMA UNIDADE DE CUIDADOS
INTENSIVOS**

Rita Alexandra Calé Marques

Trabalho realizado sob a orientação da Prof. Doutora Maria de Lourdes Bastos,

Doutora Paula Guedes
Doutora Irene Aragão

Novembro de 2009

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO
APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO
ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE

Agradecimentos

- Às minhas orientadoras, Prof. Doutora Lourdes Bastos, Doutora Paula Guedes, Doutora Irena Aragão, por toda a sua ajuda e conselhos.
- À Doutora Helena Martins do serviço de química Clínica do CHP/HGSA, pela sua ajuda na recolha e tratamento das amostras de soro dos doentes e na determinação dos parâmetros bioquímicos.
- À equipa da UCIP do CHP/HGSA, pela recolha das amostras.
- À Prof. Paula Branco e Prof. Luísa Ferreira do departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, pela síntese dos metabolitos do Propofol.
- À Prof. Doutora Margarida Silva do Centro de Patogénese Molecular da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, pela determinação do perfil de acilcarnitinas no soro dos doentes.
- Ao Doutor Germano Cardoso pela ajuda na recolha dos dados.
- À minha família, pelo apoio e paciência.
- Ao meu filho.

Resumo

O Propofol (2,6-diisopropilfenol) é um agente sedativo e hipnótico potente e de curta duração de acção, que é frequentemente usado em unidades de cuidados intensivos. Apesar de a sua utilização ser vantajosa, quer farmacologicamente, quer na terapêutica tem sido relacionada com o aparecimento de alguns efeitos adversos. Uma revisão da literatura revela situações em que a infusão prolongada (>48h), de doses altas (> 4mg/kg/h), pode resultar no aparecimento de uma complicação rara, mas fatal: a síndrome de infusão do Propofol (PRIS). Esta síndrome é caracterizada por bradicardia de início inesperado que pode progredir para assístole, combinada com lipémia, acidose metabólica, rabdomiólise, e hepatomegalia secundária à infiltração lipídica.

Neste trabalho leva-se a cabo um estudo observacional e prospectivo em doentes internados na UCIP do CHP/HGSA sedados terapêuticamente com doses altas de Propofol. Este estudo visa levantar a hipótese da existência de um biomarcador precoce para o aparecimento desta síndrome, relacionando a concentração de propofol e dos seus metabolitos não conjugados (2,6-diisopropil-1,4-quinol e 2,6-diisopropil-1,4-quinona), determinada no soro, com os níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos determinados rotineiramente na UCIP do CHP/HGSA.

Durante um período de seis meses foram envolvidos no estudo 46 doentes. Todos estes doentes apresentavam factores de risco para o desenvolvimento desta síndrome: traumatismo crânioencefálico grave, administração de glucorticóides e catecolaminas e infusão de doses altas de Propofol. Foram colhidas 108 amostras de soro dos 46 doentes envolvidos no estudo, para determinação da concentração de Propofol e seus metabolitos não conjugados e para determinação dos níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos de rotina na UCIP.

Neste trabalho, foi validado um método para quantificação de Propofol e metabolitos não conjugados no soro por Cromatografia Gasosa com detecção por Espectrometria de Massa (GC-MS). O método revelou-se preciso e linear numa gama de concentrações alargada; o LOD é 1,5 ng/mL e o LOQ é 5 ng/mL.

A avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos determinados por rotina na UCIP revelou a existência de correlação significativa ($p=0,0325$) positiva entre a concentração sérica de propofol e os níveis plasmáticos de creatina quinase ao fim de três dias de administração de propofol. Verificou-se também alteração do perfil de acilcarnitinas, nomeadamente da isovalericarnitina (C5). Estas alterações foram mais marcadas em dois doentes em que se suspeitou da ocorrência de PRIS.

Palavras chave: Propofol, Síndrome de infusão do Propofol, toxicidade, efeitos adversos, GC-MS

Abstract

Propofol (2,6-diisopropylphenol) is a potent short-acting intravenous sedative hypnotic agent, often used in intensive care. Despite its inherent pharmacological and therapeutical advantages, the use of propofol has been related with some adverse effects, albeit its toxicity not being easy to predict. A review of the literature reveals situations in which the prolonged infusion (>48h) of high doses of Propofol may result in a rare, but fatal complication: Propofol Infusion Syndrome (PRIS). This syndrome is the most serious of the adverse effects related and is characterized by the onset of progressing to asystole bradycardia combined with lipemia, metabolic acidosis, rhabdomyolysis and fatty liver enlargement. This work is a prospective study aiming to establish biomarkers of propofol toxicity by relating the serum levels of propofol and its non-conjugated metabolites (2,6-diisopropyl-1,4-quinol and 2,6-diisopropyl-1,4-quinone) with routine biochemical parameters measured in the Hospital.

Our prospective study is conducted in the ICU of CHP/HGSA, where critically ill patients are frequently treated with high propofol doses (> 4 mg/kg/h) through continuous infusion in order to maintain deep sedation with therapeutical purposes. During 6 months 46 patients were enrolled in the study. All this patients exhibit the major risk factors related with adverse effects: severe brain damage, catecholamines and glucocorticoids administration, infusion of more than 4mg/kg/h of propofol. Daily serum samples were taken to this 46 patients, 108 serum samples were collected to measure propofol and its metabolites along with the normal biochemical parameters quantified in the UCIP. These biochemical parameters were determined at the Hospital Chemical Clinical Laboratory.

In this work a method to quantify Propofol and its non-conjugated metabolites (2,6-diisopropyl-1,4-quinol and 2,6-diisopropyl-1,4-quinone) by Gas Chromatography with mass spectrometry detection was validated. This method is precise, and is linear in a wide range of concentrations; the determined LOD is 1,5 ng/mL and the LOQ is 5 ng/mL .

In the samples taken from patients enrolled in this study, we found a significant correlation between the propofol and metabolites serum concentration and plasma creatine kinase levels ($p=0,0325$) after three days of propofol infusion. An alteration of the plasma acylcarnitine profile was also found, namely in isovalerylcarnitine (C5) levels, which were mostly altered in two patients with PRIS suspicion.

Key words: Propofol, Propofol Infusion Syndrome, toxicity, adverse effects, GC-MS

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice.....	vi
Índice de tabelas.....	viii
Índice de figuras.....	ix
Lista de abreviaturas e símbolos.....	xi
1. Introdução.....	13
2. Enquadramento teórico.....	15
2.1. Propriedades Farmacodinâmicas do Propofol.....	15
2.1.1. Farmacologia e mecanismos de acção.....	15
2.1.2. Efeitos sedativos.....	15
2.1.3. Efeitos Hemodinâmicos.....	17
2.1.3.1. Efeitos na Pressão arterial e Ritmo cardíaco.....	17
2.1.3.2. Efeitos no consumo de oxigénio.....	18
2.1.4. Efeitos respiratórios.....	18
2.1.4.1. Depressão respiratória.....	18
2.1.4.2. Broncodilatação.....	19
2.1.5. Efeitos Neurológicos.....	19
2.1.5.1. Perfusão e metabolismo cerebral.....	19
2.1.5.2. Efeitos no EEG (electroencefalograma).....	20
2.1.6. Efeitos no metabolismo dos Lípidos.....	20
2.1.6.1. Alteração da concentração plasmática de triglicerídeos...20	
2.1.7. Efeitos no sistema endócrino.....	21
2.2. Propriedades farmacocinéticas do Propofol.....	22
2.2.1. Concentração sanguínea e distribuição do propofol.....	23
2.2.2. Metabolismo e eliminação.....	25
2.2.3. Farmacocinética do Propofol em populações especiais.....	28
2.2.3.1. Pacientes idosos.....	28
2.2.3.2. Pacientes obesos.....	28
2.2.3.3. Pacientes com insuficiência renal ou hepática.....	29
2.3. Fisiopatologia da síndrome de infusão do propofol (PRIS)....	29
2.4. Mecanismos propostos para a acção tóxica do Propofol.....	32
2.5. Factores predisponentes para o aparecimento da síndrome de infusão do propofol.....	37
2.6. Marcadores do aparecimento de PRIS.....	39
2.6.1. Mioglobina e mioglobinúria.....	40
2.6.2. Ureia e creatinina.....	41
2.6.3. Bilirrubina Total.....	41
2.6.4. Enzimas hepáticas: Asparatato aminotransferase (TGO/AST); Alanina aminotransferase (TGP/ALT); Fosfatase alcalina (FA); Gama-glutamyltranspeptidase (G-GT).....	42
2.6.5. Desidrogenase láctica (DHL)	42
2.6.6. Creatina quinase (CK) e sua isoforma:CK-MB.....	42
2.6.7. Troponina T.....	43
2.6.8. Carnitina livre e acilcarnitinas.....	43
2.7. Tratamento da Síndrome de infusão de propofol (PRIS).....	46
3. Objectivo do trabalho.....	47
4. Desenvolvimento do estudo.....	48
4.1. Materiais e métodos.....	48
4.1.1. Caracterização dos doentes.....	48
4.1.2. Colheita e tratamento das amostras.....	51

4.1.3.	Determinação de parâmetros bioquímicos.....	51
4.1.3.1.	Albumina.....	51
4.1.3.2.	Proteína C-reactiva.....	52
4.1.3.3.	Procalcitonina (PCT).....	52
4.1.4.	Determinação do Propofol e metabolitos não conjugados em soro.....	53
4.1.4.1.	Fármaco, Metabolitos e Reagentes.....	53
4.1.4.2.	Preparação das soluções stock, padrão e tampão.....	55
4.1.4.3.	Tratamento das amostras: Extração.....	55
4.1.4.4.	Cromatografia gasosa com detecção por espectrometria de massa(GC-MS).....	56
4.1.4.5.	Validação do método.....	57
4.1.4.5.1.	Estudo de Linearidade.....	58
4.1.4.5.2.	Determinação do Limite de detecção (LOD), Limite de quantificação (LOQ).....	59
4.1.4.5.3.	Estudo de Precisão.....	59
4.1.4.5.4.	Interferências.....	59
4.1.5.	Avaliação da correlação entre concentração plasmática de Propofol e metabolitos não conjugados e os parâmetros bioquímicos determinados.....	59
4.1.6.	Determinação do perfil de acilcarnitinas no soro.....	60
5.	Resultados e discussão.....	61
5.1.	Validação do método.....	61
5.1.6.	Estudo de Linearidade.....	61
5.1.7.	Determinação do Limite de Detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ).....	61
5.1.8.	Estudo da Precisão.....	62
5.1.9.	Interferências.....	62
5.2.	Doseamento de Propofol e metabolitos.....	62
5.3.	Determinação de parâmetros bioquímicos.....	65
5.4.	Correlação entre concentração plasmática do Propofol e metabolito e os parâmetros bioquímicos determinados.....	65
5.4.6.	Correlação da concentração no soro de Propofol e da concentração no soro de Metabolitos não conjugados.....	66
5.4.7.	Comparação da concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de Creatinina e Ureia.....	67
5.4.8.	Correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Bilirrubina Total.....	69
5.4.9.	Correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos das enzimas hepáticas: AST;ALP;FA;G-GT.....	71
5.4.10.	Correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de CK e CK-MB.....	74
5.4.11.	Correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Troponina T.....	76
5.4.12.	Correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Mioglobina.....	78
5.4.13.	Correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Desidrogenase Láctica (DHL).....	79
5.5.	Determinação da carnitina livre e do perfil de acilcarnitinas.....	81
5.6.	Efeitos adversos relacionados com a infusão de Propofol.....	82
6.	Conclusão.....	86
	Referências bibliográficas.....	87
	Anexos.....	88

Tabela 1. Concentrações plasmáticas de propofol (mg/mL) previstas para atingir os graus de sedação desejados

Tabela 2. Tempo previsto para acordar da sedação

Tabela 3. Resumo das propriedades farmacodinâmicas do propofol

Tabela 4. Factores predisponentes do PRIS

Tabela 5. Características clínicas dos doentes envolvidos no estudo.

Tabela 6. Tempo de retenção, $\log$ molecular, primeiro fragmento iónico e $\log$ usado no SIM do Propofol; 2,6-diisopropil-1,4-quinol; 2,6-diisopropil-1,4-quinona e timol

Tabela 7. Estudo de linearidade. Curvas de calibração e coeficientes de correlação obtidos para o Propofol e Metabolitos

Tabela 8. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e metabolitos não conjugados no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Tabela 9. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de creatinina no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Tabela 10. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de ureia no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Tabela 11. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de bilirrubina T no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Tabela 12. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de AS, ALT, FA e G-GT no dia 1 de administração de Propofol.

Tabela 13. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de AS, ALT, FA e G-GT no dia 2 de administração de Propofol.

Tabela 14. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de AST, ALT, FA e G-GT no dia 3 de administração de Propofol.

Tabela 15. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de CK nos dias 1,2 e 3 de administração de Propofol

Tabela 16. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de CK-MB nos dias 1,2 e 3 de administração de Propofol

Tabela 17. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de Troponina T nos dias 1 e 2 de administração de Propofol.

Tabela 18. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de Mioglobina nos dias 1, 2 e 3 de administração de Propofol.

Tabela 19. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de Desidrogenase Láctica nos dias 1, 2 e 3 de administração de Propofol

Tabela 20. Níveis plasmáticos da carnitina livre, acetilcarnitina, isovalerilcarnitina e malonilcarnitina do doente 15

Tabela 21. Níveis plasmáticos de Propofol, metabolitos, e alguns parâmetros bioquímicos (CK,DHL,Mioglobina) no Doente 1

Tabela 22. Quadro analítico do Doente 15, 22h após suspensão da infusão de Propofol

Figura 1. Estrutura química do Propofol

Figura 2. Representação esquemática do modelo farmacocinético de três compartimentos.

Figura 3. Estrutura química do propofol e metabolitos

Figura 4. Metabolismo e eliminação do propofol

Figura 5. Acção inibitória do propofol na cadeia transportadora de electrões na mitocôndria

Figura 6 . Efeitos do propofol no metabolismo dos ácidos gordos na mitocôndria.

Figura 7. Factores que influenciam o aparecimento da PRIS

Figura 8. Via sintética dos metabolitos do propofol.

Figura 9. Protocolo de extração do propofol e metabolitos

Figura 10. Espectro de massa do Propofol; 2,6-diisopropil-1,4-quinol; 2,6-diisopropil-1,4-quinona e timol (padrão interno)

Figura 11. Cromatograma no modo SIM de um extracto de soro (A) e de um extracto de soro adicionado de propofol, 2,6-diisopropil-1,4-quinol e 2,6-diisopropil-1,4-quinona (padrão) (B).

Lista de Abreviaturas e símbolos

ADP – Adenosinadifosfato
AF - Fibrilação auricular
AGL- Ácidos gordos livres
ATP- Adenosina trifosfato
CABG- Coronary Artery Bypass Graft Surgery, Cirurgia de Bypass Coronário
CHP/HGSA – Centro hospitalar do Porto/ Hospital Geral de Santo António
CK- Creatina quinase
Cn - resíduos acil com n carbonos
Cn:1 - resíduos acil com n carbonos e moninsaturados
CoA- Coenzima A
CoQ – Coenzima Q
CPP- Cerebral perfusion pressure, pressão de perfusão cerebral
Cyt C – Citocromo C
DC – dicarboxílico
DHL- Desidrogenase láctica
DNA- Ácido desoxirribonucleico
DVE - Derivação Ventricular Externa
EB - Excesso de Base
EDTA- Ácido etilenodiaminotetracético
ESI-MS/MS- electron spray ionization tandem mass spectrometry
FA - Fosfatase Alcalina
FV - Fibrilação Ventricular
G-GT – Gama glutamil transpeptidase
GC-MS – Cromatografia Gasosa com detecção por espectrometria de massa
HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Pressão/Eficiência
HSA - Hemorragia Subaracnóideia
HSD - Hematoma subdural
ICP- Pressão intra craniana
LBBB - Bloqueio do ramo pré-cordial esquerdo
LOD – Limite de detecção
LOQ- Limite de Quantificação
MAP- Pressão Arterial Media
MAV - Malformação Arteriovenosa
MB-CK – Isoenzimza MB (músculo-cérebro) da creatina quinase
NA - não aplicável
NO- Óxido Nítrico
PCT – Procalcitonina
PEA - sem actividade eléctrica (pulseless electrical activity)
PRIS – Síndrome de infusão do Propofol
RBBB - Bloqueio do ramo pré-cordial direito
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
SDRA - Síndrome de Dificuldade Respiratória no Adulto
SIM – método de ião seleccionado
SNC – Sistema Nervoso Central
STV - Taquicardia supraventricular
T1/2 – Tempo de semi-vida
TCE - Traumatismo crânio-encefálico
TCI – Target controlled infusion, perfusão alvo dependente
TG – Triglicerídeos
TGO/AST - Transaminase Glutâmico-Oxalacética/Aspartato Aminotransferase
TGP/ALT - Transaminase Glutâmico Pirúvica/Alanina Aminotransferase
TV - Taquicardia Ventricular
UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

UCIP – Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
UV – Ultra-violeta
VDss – Volume de distribuição no steady state
VEB – Ventricular Ectopic Beat Extrasístole
3M- 3-metil
3-OH – 3-hidroxi

1. Introdução

O Propofol (2,6-diisopropilfenol) é um agente sedativo e hipnótico para administração endovenosa no meio hospitalar. A sua utilização é usual para indução e manutenção da anestesia em adultos e crianças com mais de 3 anos de idade, bem como para a sedação de pacientes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

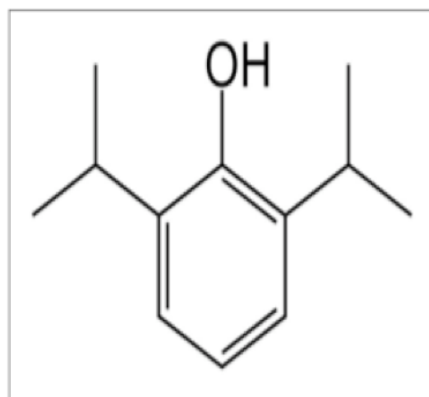


Figura1. Estrutura química do Propofol

As maiores vantagens do Propofol são o rápido início e duração de acção, que lhe são característicos, juntamente com a rapidez com que os pacientes recuperam da anestesia/sedação, mesmo após uso prolongado. Estas características justificam a popularidade associada ao uso do Propofol, quer por anestesistas, quer por médicos de cuidados intensivos. Desde o seu lançamento em 1986, o Propofol foi administrado a mais de 330 milhões de pessoas [1].

Como consequência das propriedades citadas o seu uso tem sido estendido na prática clínica à sedação terapêutica de doentes com estados sépticos graves, traumatismos cranianos graves e status epilepticus, em resumo em doentes com necessidade de suporte vital.

Apesar de todas as vantagens relacionadas com o uso do Propofol uma revisão da literatura revela situações em que a infusão prolongada (> 48h), de doses altas (> 4mg/kg/h), pode resultar no aparecimento de uma complicação rara, mas fatal: a síndrome de infusão do Propofol (PRIS) [1].

Esta síndrome caracteriza-se por acidose metabólica, atraso da condução cardíaca com bradicardia que pode evoluir até assistolia, rabdomiólise dos músculos esqueléticos e cardíaco, insuficiência renal e morte.

Inicialmente a PRIS foi descrita como uma síndrome “tudo ou nada”, com início súbito e

imprevisível e com desfecho fatal provável [1]. No entanto, com o passar do tempo foram surgindo relatos de casos de efeitos adversos relacionados com a infusão de Propofol em que não houve evolução fatal, mas apenas o aparecimento de acidose metabólica ou rabdomiólise que reverteu com a suspensão da infusão.

Não estão disponíveis dados sobre a incidência da PRIS. Os pacientes afectados são descritos principalmente em “case reports” em publicações científicas e revistas da área de anestesiologia ou cuidados intensivos. Esta síndrome ocorre sobretudo em crianças e adultos gravemente doentes sujeitos a infusões de propofol prolongadas, mas também já foram descritos casos em pacientes que estavam a ser sujeitos à administração de propofol como anestésico (administrações em bólus ou infusões curtas) [1].

2. Enquadramento teórico

Tendo este trabalho como objectivo tentar relacionar os níveis séricos do Propofol em doentes com prováveis efeitos adversos, interessa fazer uma breve menção às suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, bem como explicar a fisiopatologia e os mecanismos de acção tóxica propostos para o efeito adverso em estudo. Neste capítulo abordam-se também os factores de risco para o desenvolvimento de toxicidade, alguns marcadores de toxicidade e os cuidados a ter para o tratamento, quando possível, no caso de desenvolvimento de PRIS.

2.1. Propriedades farmacodinâmicas do Propofol

2.1.1. Farmacologia e Mecanismos de acção

O propofol é um depressor global do sistema nervoso central. Os efeitos que provoca no sistema nervoso central envolvem efeitos pré e pós-sinápticos, que resultam de interacções com vários locais celulares e moleculares.

Os seus mecanismos de acção são múltiplos, muitos dos quais não estão ainda completamente esclarecidos.

O seu principal mecanismo de acção parece, no entanto, ser mediado pelo aumento da transmissão inibitória através da activação directa do receptor pós-sináptico GABA A. O propofol interage com o complexo ionóforo do receptor GABA, aumentando a condutância do cloreto e levando à hiperpolarização neuronal [2]. Há evidências de que o fármaco induz a transmissão mediada pelo neurotransmissor GABA em locais diferentes dos receptores das benzodiazepinas e de que essa actividade está dependente das suas concentrações plasmáticas. O propofol também deprime a transmissão excitatória, inibindo o subtipo NMDA do receptor do glutamato, possivelmente através de modulação alostérica do canal [3].

Outro dos seus efeitos é a modulação do influxo de cálcio através dos canais lentos de cálcio e a inibição dos canais de sódio dependentes da voltagem (presentes na membrana neuronal e muscular, permitem uma rápida e coordenada despolarização em resposta a alterações de voltagem) [4].

2.1.2. Efeitos sedativos

O propofol é altamente lipofílico, atravessando facilmente a barreira hemato- encefálica, o que resulta no início rápido da acção sedativa. A profundidade de sedação aumenta com

a dose. Em voluntários saudáveis e em pacientes sujeitos a cirurgia cardíaca, verifica-se uma correlação entre a concentração plasmática de propofol e o nível de sedação produzido.

Como resultado da rápida distribuição do fármaco para os tecidos periféricos e da rápida clearance metabólica, o emergir da sedação após a suspensão da infusão de propofol é célere. Foi verificado que o emergir do efeito sedativo é mais rápido quando se utiliza propofol na sedação do que quando se utilizam benzodiazepinas, mesmo após períodos prolongados de administração (> 7 dias) [5].

Um estudo não comparativo em 30 pacientes adultos, do sexo masculino, com idades compreendidas entre 21 e 80 anos, internados na UCI, ventilados mecanicamente e sedados com propofol durante 24 horas, demonstrou que o emergir da sedação, após suspensão da infusão de propofol, estava dependente da profundidade e duração da sedação e da massa corporal do paciente sedado [6]. Neste estudo, de Barr e colaboradores (2001), o propofol foi administrado através de um sistema TCI (perfusão alvo dependente). Este sistema é constituído por uma bomba infusora assistida por um computador, que controla a velocidade de infusão de modo a atingir o efeito sedativo desejado [6]. Com base no perfil farmacocinético do fármaco observado em 20 destes pacientes a quem foram administradas doses semelhantes às anestésicas, foi desenvolvido um modelo farmacocinético-farmacodinâmico para a sedação com propofol que foi estudado nos outros 10 pacientes [6]. A velocidade média de infusão no steady-state, nestes 10 pacientes, foi de 1,9 mg/kg/h. Todos os pacientes receberam infusões epidurais ou intravenosas de fentanil (<200µg/h), para analgesia em caso de necessidade. As concentrações plasmáticas de propofol previstas para induzir uma sedação de grau 2 (nível de vigília: cooperativo, orientado, tranquilo), grau 3 (nível vigília: só responde a comandos), grau 4 (nível de sono: resposta rápida a estímulos) e grau 5 (nível de sono: resposta lenta a estímulos) da escala de Ramsay (ver anexo II) foram respectivamente 0,25; 0,6; 1,0 e 2,0 mg/L [6]. (tabela 3)

O tempo previsto para acordar após 24, 72 horas, 7 e 14 dias de sedação leve, ou seja o tempo previsto para passar do nível 3 para o nível 2 da escala de sedação de Ramsay modificada, foi respectivamente 13, 34, 198 e 203 minutos. Após sedação profunda (nível 5), o tempo previsto para acordar (nível 2) foi respectivamente 25, 59, 71 e 74 horas [6]. (tabela 4)

Tabela 1. Concentrações plasmáticas de propofol (mg/ml) previstas para atingir os graus de sedação desejados

Grau de sedação	Concentração plasmática de propofol(mg/ml)
2	0,25
3	0,6
4	1,0
5	2,0

Tabela 2. Tempo previsto para acordar da sedação

Grau de sedação atingido /Duração da infusão	Tempo previsto para acordar
Sedação leve / 24h	13 minutos
Sedação leve / 72 h	34 minutos
Sedação leve / 7 dias	198 minutos
Sedação leve / 14 dias	203 minutos
Sedação profunda / 24 h	25 horas
Sedação profunda / 72 h	59 horas
Sedação profunda / 7 dias	71 horas
Sedação profunda / 14 dias	74 horas

Foram observados efeitos hipnóticos sinérgicos, em estudos de anestesia, quando o propofol foi combinado com alfentanil, tiopental, midazolam ou midazolam mais alfentanil e efeitos hipnóticos aditivos quando o propofol foi co-administrado com fentanil [5].

2.1.3. Efeitos Hemodinâmicos

2.1.3.1. Efeitos na pressão arterial e ritmo cardíaco

Segundo vários trabalhos, após a administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol a pressão arterial sistólica, a pressão arterial média, e a pressão arterial diastólica diminuem na ordem dos 25-40 [8]. Esta diminuição é geralmente dependente da dose. Este efeito hipotensor é mais marcado em pacientes desidratados. Foi também observada hipotensão transitória associada com bólus de propofol em ensaios clínicos [8].

Estas alterações verificadas na pressão arterial devem-se à diminuição da resistência vascular sistêmica e da contração do miocárdio [9].

A vasodilatação resulta de uma diminuição da actividade simpática e de um efeito directo no fluxo intracelular de cálcio no músculo liso dos vasos sanguíneos.

O propofol é um depressor do miocárdio em adultos com efeitos diastólicos mínimos, embora a função sistólica possa ser afectada [10].

2.1.3.2. Efeitos no consumo de oxigénio

Outro efeito associado com o uso de propofol é a diminuição do consumo de oxigénio pelo miocárdio. Kress e colaboradores (1996) levaram a cabo um estudo comparativo, randomizado, em 73 pacientes internados na UCI sujeitos a ventilação mecânica. Neste estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos: um que recebeu infusões de propofol e outro infusões de midazolam, de forma a comparar os efeitos dos dois fármacos nestes pacientes. Um dos parâmetros comparados foi a alteração do consumo total de oxigénio do organismo durante a sedação. Verificou-se que o propofol e o midazolam reduziam de forma semelhante o consumo de oxigénio pelo organismo [11].

No entanto, num outro estudo efectuado por Milne e colaboradores (2002), pretendendo estudar o efeito da administração de propofol, a um débito fixo, no consumo total de oxigénio do organismo na fase de reaquecimento após cirurgia de “bypass” coronário, foi observada uma diminuição do consumo de oxigénio total. O consumo de oxigénio total do organismo foi mais reduzido no grupo ao qual foi administrado propofol, 2 mg/kg/h (n=12), do que no grupo controlo (n=12) que recebeu midazolam (dose titulada de forma a atingir o nível de sedação adequado). O consumo de oxigénio médio foi 30,0 mL/min/m² menor no grupo de pacientes que receberam propofol. Os pacientes que receberam a infusão de propofol estavam mais profundamente sedados (nível 5 da escala de Ramsay) do que os pacientes que receberam midazolam (nível 3 da escala de Ramsay). Com base nestes resultados os autores concluíram que a administração de propofol no período pós- operatório da cirurgia cardíaca reduz o consumo de oxigénio total do organismo [12].

Noutro estudo efectuado por Hammarén e colaboradores (1999) em pacientes sujeitos a sedação leve (nível 2 da escala de Ramsay), com baixas dose de propofol (1mg/kg/h) , não foi observada diminuição do consumo total de oxigénio pelo organismo, em comparação com o controlo. Foi verificada uma ligeira supressão hemodinâmica (pressão arterial média e ritmo cardíaco), nos pacientes do grupo do propofol [13].

Este efeito de diminuição do consumo de oxigénio é um dos efeitos pretendidos com a sedação de um doente em estado crítico.

2.1.4. Efeitos respiratórios

2.1.4.1. Depressão respiratória

O propofol provoca depressão respiratória e diminui o reflexo protector do tracto

respiratório superior, de forma dependente da dose e da velocidade de administração. A depressão respiratória é aumentada com a administração conjunta de opiáceos ou benzodiazepinas [8].

Este efeito não se reveste de muita importância em pacientes ventilados mecanicamente, mas torna-se importante quando se pretende fazer o desmame da ventilação e iniciar respiração espontânea, e em pacientes não ventilados sedados com propofol [8].

No caso do estudo desenvolvido no âmbito desta dissertação, todos os doentes estavam ventilados mecanicamente, portanto o problema da depressão respiratória não se põe.

2.1.4.2. Broncodilatação

O efeito broncodilatador do Propofol observado em vários estudos com animais [14-18] e também em estudos clínicos [19, 20] deve-se à sua acção dilatadora sobre o músculo liso. No entanto, não tem aplicação clínica com esta finalidade.

2.1.5. Efeitos Neurológicos

2.1.5.1. Perfusão e metabolismo cerebral

O propofol reduz a velocidade metabólica do cérebro aproximadamente em 40%, sendo este efeito dependente da dose, segundo um estudo de Stewart e colaboradores em doentes sujeitos a sedação (velocidade média de infusão 232 mg/h) após traumatismo craniano. [21].

Em pacientes com traumatismos cranianos internados em unidades de cuidados intensivos, sujeitos a ventilação mecânica e sedação com propofol, observou-se manutenção ou diminuição da pressão intracraniana (ICP). Além disso, na maioria dos casos, a pressão média de perfusão cerebral ($CPP = MAP(\text{pressão arterial média}) - ICP$) manteve-se acima do valor desejado, 60mmHg [33].

Um estudo demonstrou que a diminuição da ICP era significativa em pacientes com ICP basal alta ($>16\text{mmHg}$) e se mantinha inalterada em pacientes com ICP basal baixa ($\leq 16\text{ mmHg}$) (Mergaert et al, 1991 in Mckeage e Perry, 2003).

Noutro estudo em pacientes com traumatismo craniano grave não foi observada diminuição da pressão intracraniana, mas o propofol foi associado com uma diminuição transiente no metabolismo cerebral após 4 horas de infusão, voltando às condições de pré-sedação às 8 horas de infusão [21].

Segundo uma revisão de Paul Marik em 2004 a reacção normal ao dióxido de carbono e

a autoregulação cerebral permanecem inalteradas durante a perfusão de propofol [20]. Este efeito é o pretendido na sedação de doentes com traumatismo craniano grave como os que foram envolvidos neste estudo.

2.1.5.2. Efeitos no EEG (electroencefalograma)

A administração de propofol parece provocar alterações no EEG relacionadas com a dose.

O uso de propofol para sedação consciente durante procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico (dose 0,3-1,2 mg/L) foi associado a um aumento da actividade eléctrica registada no electroencefalograma [5]. No entanto, a infusão de doses de propofol entre 1-4 mg/kg/h durante mais de 12 horas foi associada a uma diminuição na frequência do EEG [5]. Logo após o início da utilização do propofol como agente anestésico, surgiram preocupações relacionadas com um potencial efeito pró-convulsivante. No entanto, os dados experimentais demonstraram que o propofol possui forte actividade anticonvulsivante [20].

2.1.6. Efeitos no metabolismo dos lípidos

2.1.6.1. Alteração da concentração plasmática de triglicerídeos

Como resultado do conteúdo lipídico da emulsão de propofol as infusões de longo termo (> 3 dias) têm sido associadas a um aumento sérico dos triglicerídeos. Este efeito é potenciado pela resposta de fase aguda após um stress major em pacientes gravemente doentes (usualmente mantidos sob sedação com propofol), que pode ter um efeito no metabolismo lipídico, baixando os valores de colesterol séricos e aumentando os de triglicerídeos.

A infusão de propofol a doentes internados numa UCI durante mais de 7 dias (dose de manutenção média de 2,31 mg/kg/h) provocou aumentos de 3-4 vezes a concentração sérica de triglicerídeos. O tempo de retorno aos valores séricos iniciais foi variável, em alguns casos de vários dias [22].

Quando se recorre a uma sedação mais prolongada, o uso de formulações contendo propofol a 2% é mais indicado, uma vez que o conteúdo lipídico diminui para metade diminuindo a capacidade de provocar hipertrigliceridémia.

Na UCIP, local onde foi levado a cabo o estudo que tratamos nesta dissertação, de forma a minimizar a ocorrência destes efeitos, suspende-se a administração de outras possíveis

fontes de lípidos, quando se administra Propofol para sedação. Outra medida é o uso da formulação que contem Propofol a 2% para sedação dos doentes internados na UCIP, para diminuir o aporte de lípidos associado à infusão de Propofol.

2.1.7. Efeitos no sistema endócrino

A sedação com propofol está associada a diminuição da concentração sérica média de cortisol. Este efeito pode ser atribuído às propriedades sedativas do propofol que ao mitigar a actividade simpática em resposta ao stress dos pacientes gravemente doentes, diminui a libertação de catecolaminas.

O efeito do propofol na resposta endócrina pós-operatória foi avaliado em pacientes sujeitos a cirurgia de “bypass” coronário num estudo randomizado de Plunkett e colaboradores (1997). Os pacientes envolvidos neste estudo foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu bólus intermitentes de midazolam e morfina, de forma a atingir o nível de sedação desejado (n=60); o outro grupo recebeu uma infusão contínua de propofol (n=61). Oito horas após o início da infusão de propofol na UCI, os doentes do grupo sedado com propofol tinham uma concentração plasmática de cortisol 31% menor do que a doseada no grupo dos doentes sedados com midazolam e morfina. A concentração plasmática de adrenalina foi 53% menor no grupo dos doentes sedados com propofol. Neste estudo, foi observada uma menor incidência de taquicardia e hipertensão e uma maior incidência de hipotensão, no grupo dos doentes sedados com propofol. As concentrações plasmáticas de noradrenalina às 8 horas eram também menores no grupo dos doentes sedados com propofol, mas não foram consideradas estatisticamente significativas. O efeito nas concentrações plasmáticas de dopamina foi semelhante nos dois grupos. No período de 6-12 horas após admissão à UCI as concentrações urinárias de cortisol, dopamina, adrenalina e noradrenalina foram significativamente mais baixas no grupo dos doentes sedados com propofol [26].

Na tabela 3 resumem-se as propriedades farmacodinâmicas do propofol.

Tabela 3. Resumo das propriedades farmacodinâmicas do propofol

Efeitos sedativos	- Altamente lipofílico; atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica o que resulta num rápido início de acção. - A profundidade de sedação aumenta de uma forma que depende da dose. - Distribuição rápida nos tecidos periféricos, resultando numa emergência rápida da sedação. Mais rápida do que com o Midazolam. - O nível de sedação adequado é atingido com concentrações plasmáticas de propofol da ordem 0,2-2,1 mg/L.
Efeitos hemodinâmicos	- Provoca diminuição da pressão sanguínea de uma forma que depende da dose; hipotensão transiente que está associada à administração em bólus. - A frequência cardíaca fica diminuída e é mais baixa do que aquela observada com midazolam. - Reduz o consumo total do oxigénio do organismo. - Modula a produção de NO regulando o tónus vascular
Efeitos respiratórios	- Causa um efeito depressor da respiração ligeiro, que é dependente da dose. - Parece ter um efeito broncodilatador suave
Efeitos Neurológicos	- Mantém ou diminui a pressão intracraniana. - Mantém a pressão da perfusão cerebral. - Alguns pacientes podem desenvolver tolerância durante a utilização a longo prazo (> 5 dias) exigindo aumento da dose.
Efeitos no metabolismo dos Lipídios	- Infusões a longo prazo (> 3 dias) podem aumentar os triglicerídeos do soro em consequência do veículo lipídico em que o fármaco é veiculado. O uso de uma formulação de propofol a 2% reduz a quantidade de lípidos administrados e pode ser considerado para o uso a longo prazo.
Efeitos na resposta endócrina	- As concentrações de cortisol e adrenalina no soro são menores em doentes sedados com propofol do que com midazolam após cirurgia de bypass da artéria coronária.
Efeitos no sistema imunitário	- O propofol inibe a função imune; tem propriedades antiinflamatórias.
Outros	- Possui propriedades antioxidantes

Abrev. NO: óxido nítrico

Adaptado de : McKeage and Perry. "Propofol. A review of its use in Intensive Care Sedation of Adults". CNS Drugs 2003; 17(4):235-272(33)

2.2. Propriedades farmacocinéticas do propofol

As propriedades farmacocinéticas do Propofol podem ser caracterizadas por um modelo de três compartimentos, como o que está esquematicamente representado na figura 2.

A primeira fase caracteriza-se por uma distribuição rápida do fármaco nos tecidos a partir da corrente sanguínea (semi-vida 2-4 minutos), seguida de uma segunda fase de redistribuição rápida e "clearance" metabólica do fármaco (semi-vida 30-60 minutos). Finalmente, segue-se a redistribuição lenta do fármaco a partir dos tecidos menos irrigados e de volta à corrente sanguínea. A ocorrência rápida das duas primeiras fases deste modelo resulta num início rápido de acção (normalmente 40 segundos) e numa velocidade de recuperação da sedação rápida (normalmente entre 10 a 15 minutos)[27].

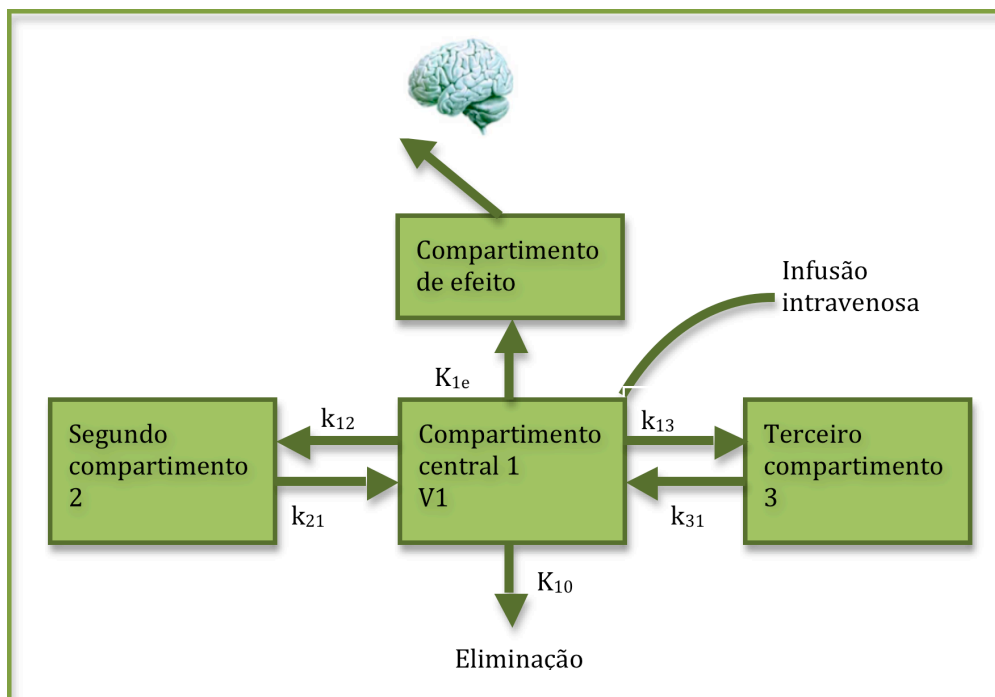


Figura 2. Representação esquemática do modelo farmacocinético de três compartimentos.

"Compartimento central" representa o sangue ou plasma; "Segundo compartimento" representa os tecidos muito irrigados; "Terceiro compartimento" representa os tecidos pouco irrigados; k_{21} , k_{12} , k_{13} e k_{31} representam constantes de distribuição intercompartimentais (descrevem as proporções do fármaco trocado entre compartimentos por unidade de tempo); k_{10} é a constante de eliminação do compartimento central; k_{e0} é a constante de eliminação do local do efeito

Adaptado de: <http://anaesthesia-az.com>

2.2.1. Concentração sanguínea e Distribuição do propofol

Após a administração de um bólus endovenoso de propofol, os níveis plasmáticos diminuem rapidamente como resultado da distribuição rápida e da rápida clearance metabólica [28].

No entanto, a distribuição não é constante durante o tempo, diminuindo à medida que a concentração de propofol nos tecidos se equilibra com a do sangue e os tecidos ficam saturados. A velocidade a que ocorre este equilíbrio é função da velocidade e da duração da infusão. Quando se atinge o equilíbrio deixa de haver transferências de propofol entre os tecidos e o sangue.

Durante infusões contínuas de propofol como agente sedativo ou anestésico, as concentrações de propofol no sangue no "steady-state" estão relacionadas de uma forma linear com a velocidade de infusão (Cockshott, 1991 in McKeage e Perry, 2003).

Segundo um estudo de Albanese e colaboradores (1990), revisto por McKeage e Perry (2003), as concentrações médias de propofol no sangue total após a administração de uma dose de 1-3 mg/kg em bólus estavam entre 0,77-15,3 mg/L. Após a subsequente infusão de 3 mg/kg/h, durante 6 horas, a concentração média de propofol no sangue era

de 1,3 mg/L. A partir daí, a concentração sanguínea de propofol aumentou até atingir um “plateau” de, aproximadamente, 2 mg/L por volta da trigésima hora, que se manteve até ao fim da infusão após 72 horas [29].

O Propofol é altamente lipofílico, atravessando a barreira hematoencefálica com facilidade. Após administração intravenosa, o fármaco é rapidamente distribuído, inicialmente para os tecidos mais irrigados como o cérebro, depois para o tecido muscular e, finalmente, no tecido adiposo. Segundo o fabricante, o tempo de semi-vida de distribuição inicial é de 2 a 4 minutos, seguido de uma redistribuição rápida para os tecidos menos perfundidos (semi-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) de 30-60 minutos). A fase final é de redistribuição lenta dos tecidos menos irrigados para o sangue.

O volume de distribuição do propofol é maior durante a sedação a longo prazo do que durante infusões curtas.

Frenkel e colaboradores (1995) avaliaram os parâmetros farmacocinéticos de 18 doentes que tinham sido sujeitos a cirurgias ou sofrido traumatismos e que depois foram sedados recorrendo ao uso de infusões de propofol (através de sistemas TCI-target controlled infusion) de duração até 24 horas (duração média 19 horas). O volume de distribuição no steady-state (VDss), assumindo um peso corporal médio de 70 kg, foi de 7 L/kg (Vdss = 499 L), o que corresponde a 2 vezes o volume de distribuição observado em infusões curtas de propofol para anestesia. Este estudo revelou volumes de distribuição de propofol aumentados comparativamente com os dados farmacocinéticos obtidos em infusões a curto prazo. Os autores atribuíram esta observação a alterações do processo de distribuição do fármaco nos doentes internados na UCI e recomendaram que esta alteração do perfil farmacocinético das infusões longas de propofol fosse tida em conta no futuro [30].

Num estudo de Albanese e colaboradores (1990), após a administração de perfusões intravenosas longas (>72 h) o volume de distribuição médio no “steady-state” relatado foi de 23,8 L/kg (Vdss = 1666 L) [29].

Possivelmente, o aumento do volume de distribuição observado no “steady-state” reflecte o aumento da distribuição periférica do propofol em infusões longas quando comparado com infusões de curta duração.

O volume de distribuição do Propofol pode estar reduzido em pacientes idosos quando comparado com pacientes mais jovens, provavelmente devido a uma diminuição no volume dos tecidos muito irrigados relativamente à massa corporal ou a uma redução na perfusão destes tecidos associada a uma diminuição do débito cardíaco [31].

O Propofol encontra-se extensamente ligado às proteínas plasmáticas (95-99%), principalmente à albumina e hemoglobina. A ligação às proteínas parece ser

independente da concentração plasmática do fármaco. Os doentes internados na UCI apresentam normalmente alterações nestes parâmetros, o que pode levar a alterações na farmacocinética do fármaco.

O Propofol atravessa facilmente a barreira placentária e é distribuído para o leite materno [31].

2.2.2. Metabolismo e Eliminação

O propofol é rápida e extensivamente metabolizado no fígado. A via metabólica principal é a conjugação com o ácido glucurónico no grupo hidroxilo do carbono 1 (C1) do propofol, mediada pela UDP-glucuroniltransferase 1A9 [32]. Além dessa via, pode também ocorrer hidroxilação do anel benzénico para formar o 4-hidroxi propofol que é subsequentemente conjugado com o ácido glucurónico na posição C1 ou com o ião sulfonato (SO_3^-) no carbono 4 (C4).

A estrutura química do propofol e dos seus metabolitos glucoronados está representada na Figura 3.

O metabolito 4-hidroxi propofol tem 1/3 da actividade hipnótica do propofol, enquanto que os metabolitos que resultam da conjugação parecem ser farmacodinamicamente inactivos.

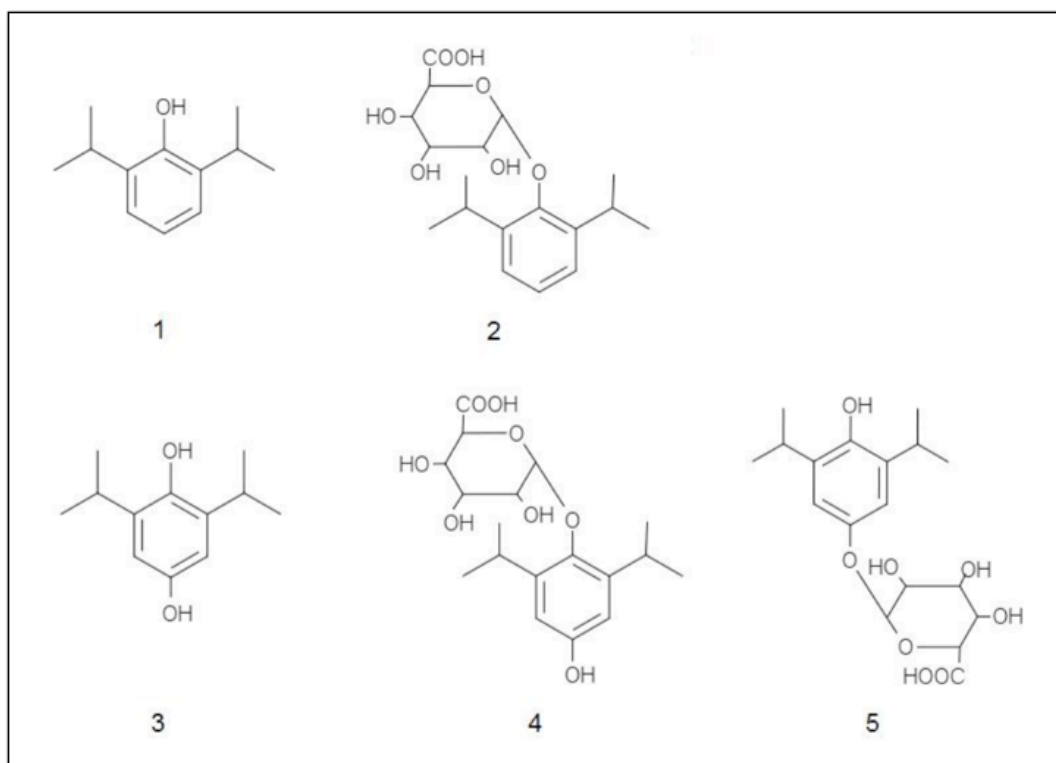


Figura 3. Estrutura química do propofol e metabolitos.

1. 2,6-diisopropilfenol (propofol); 2. Ácido 3,4,5-trihidroxi-6-(2,6-diisopropilfenoxi)-oxano-2-carboxílico(glucuronopropofol; PG); 3. 2,6-diisopropil-1,4-dihidroxi-benzeno (4-hidroxi-propofol;4-OH-P); 4. Ácido 3,4,5-trihidroxi-6-(4-hidroxi-2,6-diisopropil-fenoxi)-oxano-2- carboxílico (glucurono-1-quinol;1-QG); 5. Ácido 3,4,5-trihidroxi-6-(1-hidroxi-2,6-diisopropil-fenoxi)-oxano-2-carboxílico (glucurono-4-quinol; 4-QG)

A hidroxilação do anel benzénico em C4 é mediada pelo sistema enzimático do citocromo P450, nomeadamente a isoenzima 2B6 e, em menor extensão, pela isoenzima 2C9. A isoenzima 2B6 do CYP450 parece ser a principal determinante da variação interindividual da oxidação do propofol pelo sistema microssomal humano. Consequentemente, segundo Court e colaboradores (2001), podemos prever que factores genéticos e ambientais que afectem a reacção metabolizada pela CYP2B6, tenham influência na biotransformação do propofol pelos humanos [32].

Segundo a informação do fabricante a clearance total do propofol varia entre 96 a 204 L/h (23-50 ml/kg/min) em indivíduos com o peso de 70 kg, excedendo o fluxo sanguíneo hepático, o que leva a supor que existe metabolismo extrahepático.

Hiraoka e colaboradores (2005) demonstraram que existe extracção substancial do propofol nos rins de humanos sujeitos a anestesia. No estudo em questão, o metabolismo renal representava cerca de um terço da clearance total do propofol, levando os autores a concluir que os rins poderiam ser os principais responsáveis pelo metabolismo extrahepático do fármaco [33].

Outros estudos farmacocinéticos registaram valores de clearance do propofol de 60 L/h em infusões de duração menor que 24 horas; 94,2 L/h em infusões de 72 horas; e de 126,6L/h em infusões de 85 horas [29,30,34].

Os metabolitos glucuronados e sulfonados, que resultam da biotransformação hepática são excretados principalmente na urina. Na urina, encontra-se menos de 0,3% de propofol inalterado.

A figura 4 representa as principais vias metabólicas e a eliminação do propofol.

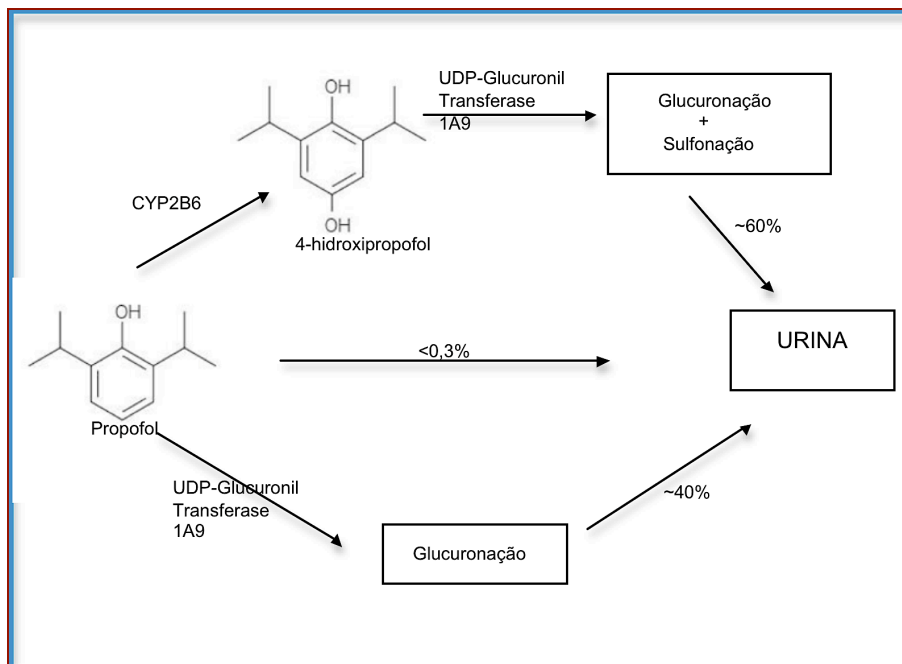


Figura 4. Metabolismo e eliminação do propofol

Em adultos, após a administração, quer de uma injeção rápida, quer de uma perfusão contínua de Propofol, o tempo de semi-vida na fase inicial (distribuição) é de cerca 1,8-9,5 minutos ($t_{1/2\alpha}$). Na segunda fase (redistribuição) é de cerca de 21-70 minutos ($t_{1/2\beta}$). A semi-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\gamma}$) do propofol é caracterizada pelo retorno lento do fármaco dos tecidos menos irrigados (principalmente tecido adiposo) para a corrente sanguínea.

Estudos em pacientes que receberam infusões longas de propofol (até vários dias) para sedação em unidades de cuidados intensivos demonstraram um $t_{1/2\gamma}$ de 23,5 h e 31,3 h [29, 34].

Apesar disso, segundo Barr et al (1995), esta longa fase de eliminação parece ter pouco interesse clínico, uma vez que a rápida clearance plasmática após a suspensão da infusão leva ao cessar rápido do efeito sedativo [35].

No entanto, há que ter em conta que, com doses acima das recomendadas (4mg/kg/h) e infusões longas, o retorno do propofol dos tecidos menos irrigados aumenta o tempo para a recuperação após o cessar da infusão. Assim sendo, para evitar o excesso de acumulação durante infusões longas, a dose deve ser ajustada de modo a obter resposta clínica adequada [5].

2.2.3. Farmacocinética do propofol em populações especiais

2.2.3.1. Pacientes idosos

Em pacientes geriátricos, o volume de distribuição e a clearance do propofol está diminuída e a dose necessária é menor .

Segundo dados de um estudo de Kirkpatrick e colaboradores (1988), em pacientes com idades compreendidas entre 65-80 anos, o volume de distribuição do propofol no compartimento central era 0,32 L/kg (19,6 L), comparado com um volume de 0,40 L/kg (26,3 L) em pacientes com idades entre os 18-35 anos de idade. A clearance do propofol foi significativamente menor nos pacientes idosos (86,4 L/h) comparada com a dos pacientes mais jovens (107,4 L/h) [36]. O volume de distribuição reduzido resulta, segundo conclusões dos autores, do menor débito cardíaco em idosos, o que leva a uma redução da perfusão dos tecidos em relação à massa corporal.

Shafer et al (1988) verificaram também que a clearance após a administração de uma infusão de propofol está 28% reduzida em pacientes com mais de 60 anos quando comparada com pacientes mais jovens [37].

2.2.3.2. Pacientes obesos

Em pacientes obesos o volume de distribuição é maior, e a clearance é mais lenta do que o observado em pacientes magros. Este facto deve-se ao aumento da saturação e da acumulação do fármaco no tecido adiposo dos pacientes obesos, especialmente em infusões longas. Neste grupo de pacientes, quando a infusão de propofol é suspensa, a velocidade de diminuição da concentração plasmática do propofol torna-se menos dependente da redistribuição do fármaco e mais dependente da sua clearance metabólica. Isto resulta na diminuição mais lenta da concentração plasmática do propofol, e no aumento potencial do tempo até ao fim do efeito sedativo [6].

Barr e colaboradores (2001), num estudo dos regimes terapêuticos do propofol, sugeriram que se adicionasse ao modelo clássico de três compartimentos - que descreve a farmacocinética do fármaco - as covariáveis da massa corporal (massa corporal magra e gorda). Neste estudo, o volume de distribuição no “steady-state”, para uma infusão de propofol de 55 horas (65 L/Kg), foi quase 3 vezes maior do que um valor anterior, estimado usando um modelo não compartimental, em pacientes sedados com propofol durante 72 horas (23,8 L/Kg). Da mesma forma, o $t_{1/2}$ ficou aumentado no estudo usando o modelo tricompartmentado que incluía as covariáveis da massa corporal,

comparado com um estudo usando o modelo não compartimental : 50,3 vs 31,3 horas [6]. Os autores do estudo citado consideram que basear a dose do propofol no peso ideal, em vez do peso real de pacientes morbidamente obesos, pode prevenir acumulação do fármaco e a sobredose deste grupo de pacientes [6].

2.2.3.3. Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Os parâmetros farmacocinéticos do propofol em pacientes com insuficiência hepática ou renal crónica, sujeitos a anestesia, não são significativamente diferentes dos observados em pacientes com função hepática ou renal normal. Os efeitos da sedação a longo termo neste grupo de pacientes ainda não foram avaliados [5].

A farmacocinética do propofol em pacientes com insuficiência renal ou hepática aguda ainda não foi estudada [5].

Num estudo em pacientes com insuficiência renal estabelecida, sujeitos a sedação com propofol e a diálise, foi observado que as necessidades de propofol não foram afectadas, mas as concentrações plasmáticas de propofol foram reduzidas com o início da diálise. Os autores deste estudo consideraram que esta diminuição nas concentrações plasmáticas do propofol poderia dever-se a hemodiluição ou a adsorção da albumina plasmática (com o propofol) na membrana de diálise [38].

Um problema que se pode colocar em doentes com insuficiência renal prende-se com o facto de o EDTA adicionado à formulação de propofol interferir com a homeostasia dos catiões (é um agente quelante), bem como com a função renal.

Barr e colaboradores (2000) levaram a cabo um estudo em pacientes com insuficiência renal crónica, internados na unidade de cuidado intensivos e sujeitos a sedação com propofol. Neste estudo compararam formulações de propofol contendo EDTA e formulações de propofol sem adição de EDTA. Os autores observaram que o efeito da formulação de propofol contendo EDTA na função renal foi semelhante ao da formulação sem EDTA e que a homeostasia dos catiões e a função renal de pacientes com insuficiência renal crónica não foi afectada nas formulações de propofol contendo EDTA [39].

2.3. Fisiopatologia da síndrome de infusão do propofol

De acordo com a generalidade dos estudos, as características clínicas associadas à PRIS são: i) bradicardia, que pode progredir para assístole; ii) acidose metabólica severa sem causa aparente; iii) rabdomiólise; iv) alterações do metabolismo dos lípidos.

i) Bradicardia

Uma característica comum do PRIS é a ocorrência de paragem do miocárdio e colapso cardiovascular. Têm sido propostos vários mecanismos celulares para explicar o modo como o propofol altera o ritmo e a contracção cardíaca. O propofol provoca bradicardia (reduz mais o tónus simpático que o parassimpático) e diminui a capacidade de contracção do miocárdio por antagonismo dos adrenoreceptores beta e dos canais de cálcio [40].

O excesso de ácidos gordos no soro tem efeitos pro-arrítmicos, o que pode explicar as arritmias ventriculares verificadas em pacientes com PRIS [41].

Numa revisão patrocinada pela AstraZeneca (fabricante do Diprivan®), Alhen e colaboradores (2006), consideraram que as características cardiovasculares da síndrome podiam ser explicadas pela sepsis e pela resposta inflamatória sistémica na maioria dos casos relatados [42]. Estes autores sugeriram que a restrição de fluídos e o uso de agentes vasopressores foram factores causais relevantes nos muitos casos relatados de ocorrência de PRIS, em pacientes com lesão e edema cerebral, porque estas medidas impediam a perfusão dos tecidos, levando a situações de hipóxia tecidular [42].

ii) Acidose metabólica

A acidose metabólica manifesta-se por uma concentração anormalmente baixa de bicarbonato no sangue. As causas de acidose metabólica podem agrupar-se em três categorias principais, nomeadamente: i) aumento da quantidade de ácido no organismo devido à ingestão de ácido ou de uma substância que, ao metabolizar-se, se transforma em ácido; ii) aumento da produção metabólica de ácido pelo organismo como consequência de doenças metabólicas (diabetes melitus) ou de estados de choque (acidose láctica); iii) e incapacidade dos rins na excreção de quantidade suficiente de ácido.

As primeiras teorias que tentaram explicar a ocorrência de acidose metabólica que se observa na PRIS atribuíam-na a um metabolismo hepático inadequado do lactato, provocado pelo veículo lipídico da formulação de propofol. Esta alteração metabólica levaria à acumulação de lactato e ao desenvolvimento de acidose [43].

Outros autores atribuíram a acidose à acumulação de um metabolito desconhecido do propofol que reduziria a actividade da citocromo oxidase nas mitocôndrias dos músculos levando ao desenvolvimento de acidose láctica [44].

iii) Rabdomiólise

A rabdomiólise é uma entidade clínica que evolui após lesão do músculo esquelético. Os sintomas e sinais incluem fraqueza muscular, hipercalemia, mioglobinúria e falha renal, sendo secundários à lesão muscular e aos efeitos da subsequente libertação do conteúdo intracelular tóxico. As causas da lesão inicial podem ser múltiplas, tendo sido já relatados casos de rabdomiólise induzida por fármacos, em particular pela administração de propofol em crianças e adultos [40].

Foram documentados aumentos na concentração plasmática de creatinina quinase (CK), troponina I e mioglobinúria em crianças e adultos, aos quais foi administrado propofol. Estas alterações foram interpretadas como consequência do efeito necrótico do propofol nos músculos periféricos e no músculo cardíaco [45].

O desequilíbrio entre a produção e a utilização de energia celular nos músculos periféricos e cardíacos é o mecanismo patogénico chave para a necrose muscular e para a acumulação de ácidos gordos tóxicos [40].

Estudos histológicos de músculo cardíaco e esquelético de pacientes que morreram devido a PRIS, revelaram sinais de lise severa dos miócitos. A observação microscópica de músculo esquelético de um paciente que morreu após administração de uma infusão de propofol revelou desorganização das miofibrilhas e dos sarcómeros acompanhada de necrose aguda das fibras musculares (tumefacção, perda da estriação e dos vacúolos e degeneração dos núcleos). O exame histopatológico do coração mostrou áreas de degeneração das miofibrilhas rodeadas por uma zona de inflamação aguda com macrófagos e neutrófilos [46].

Ahlen e colaboradores, na revisão de 2006, sugeriram que a rabdomiólise relatada podia ser explicada pelo insuficiente fornecimento de oxigénio aos músculos. A falta de oxigénio nos músculos leva ao metabolismo anaeróbio e, em casos graves, à morte das células musculares com ocorrência de rabdomiólise e níveis aumentados de creatina no soro. Outro factor desencadeante de rabdomiólise referido por Ahlen e colaboradores no mesmo estudo (2006) foi a administração quer aguda, quer crónica de altas doses de esteróides em doentes gravemente doentes [42].

iv) Alterações lipídicas e hepatomegalia

A hepatomegalia e alteração lipídica associada com o PRIS pode ser mediada por vários mecanismos. Bray (1998) sugeriu que estas alterações podiam ser causadas pela

congestão hepática secundária à falência cardíaca e que a infiltração lipídica dos órgãos podia dever-se ao alto conteúdo lipídico da formulação do propofol [47].

Parke e colaboradores (1992), observaram soro lipémico em crianças que morreram após sedação com propofol, o que foi interpretado como sinal de clearance inadequada dos lípidos. Propuseram que em pacientes doentes a estimulação aumentada do sistema nervoso simpático, do cortisol e da hormona do crescimento, aumentam a lipólise e oxidação dos lípidos o que resulta num aumento significativo de ácidos gordos não esterificados em circulação. O fígado converte estes ácidos gordos em corpos cetónicos, que podem contribuir também para a acidose [43].

Ahlen e colaboradores (2006), na sua revisão, sugeriram que a hipoperfusão, a hipóxia, a sepsis, os estados hipermetabólicos e a terapia vasopressora diminuem a função hepática e exacerbam a hiperlipidémia [42].

O metabolismo hepático dos lípidos requer, como substratos, hidratos de carbono. Os autores postularam então que a acumulação de lípidos associada com os débitos altos de propofol não é um efeito tóxico directo do fármaco, mas é consequência da exaustão das reservas de hidratos de carbono – que acontece com frequência em pacientes gravemente doentes [42]. No entanto, segundo Kam e Cardone (2007), isto não explica o aparecimento da síndrome em alguns pacientes que desenvolveram sinais de PRIS durante anestésias relativamente curtas com propofol. Estes autores consideram que a possibilidade de predisposição genética não pode ser excluída [40].

2.4. Mecanismos propostos para a acção tóxica do propofol

O mecanismo ou mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da PRIS ainda não foi tornado claro. As explicações possíveis incluem: inibição das enzimas na cadeia respiratória mitocondrial; desequilíbrio/inibição da oxidação dos ácidos gordos; alteração do metabolismo (os substratos energéticos deixam de ser os hidratos de carbono para passarem a ser os lípidos); e/ou presença de um metabolito desconhecido do propofol [48].

Trabalhos recentes no sentido de esclarecer o mecanismo de acção tóxica do propofol focaram-se na hipótese da inibição da cadeia respiratória mitocondrial e/ou diminuição do metabolismo dos ácidos gordos (beta-oxidação) nas mitocôndrias, mediado pelo propofol. Desconhece-se se este defeito mitocondrial provocado pelo propofol é mediado por um metabolito não identificado ou por um defeito neuromuscular pré-existente que é despoletado pelo propofol [40].

Segundo Cray e colaboradores (1998), um metabolito desconhecido do propofol provoca

uma lesão bioquímica que quebra a cadeia respiratória (evidenciado pela redução da citocromo C oxidase presente nas mitocôndrias dos músculos). Esta alteração, leva a uma falha na produção de ATP, a hipóxia celular e a acidose metabólica [44]. No entanto, como este metabolito não foi até agora formalmente identificado, e como não foram isolados outros potenciais metabolitos, esta teoria acabou por não evoluir [48].

Observações de outros autores vieram, no entanto, confirmar a teoria da alteração/inibição de enzimas da cadeia respiratória mitocôndrial. Mehta e colaboradores (1999) demonstraram uma redução na actividade do complexo IV e do ratio de citocromo oxidase na mitocôndria em estudos in vitro, na sequência da ocorrência de sinais de PRIS numa criança de 18 meses, após a administração de uma infusão de propofol (6 mg/kg) durante 5 horas [49].

Estudos efectuados por Schenkman e colaboradores (2000) em mitocôndrias de cardiomiócitos, usando corações de cobaias, confirmaram que o propofol inibe o fluxo de electrões na cadeia de transporte de electrões das mitocôndrias, levando a uma falha na produção de ATP. Neste estudo foi também verificada uma diminuição da utilização de oxigénio pelas células do miocárdio, mediada pelo propofol [50]. Nas concentrações de propofol usadas neste estudo (50 μ M, 100 μ M, 200 μ M), parece haver uma relação linear entre a concentração de propofol e a inibição da função mitocôndrial [50]. Esta relação é também verificada na diminuição da utilização de oxigénio pelos cardiomiócitos, produzida pelo propofol [50].

A figura 5 representa a acção inibitória do propofol na cadeia transportadora de electrões da mitocôndria.

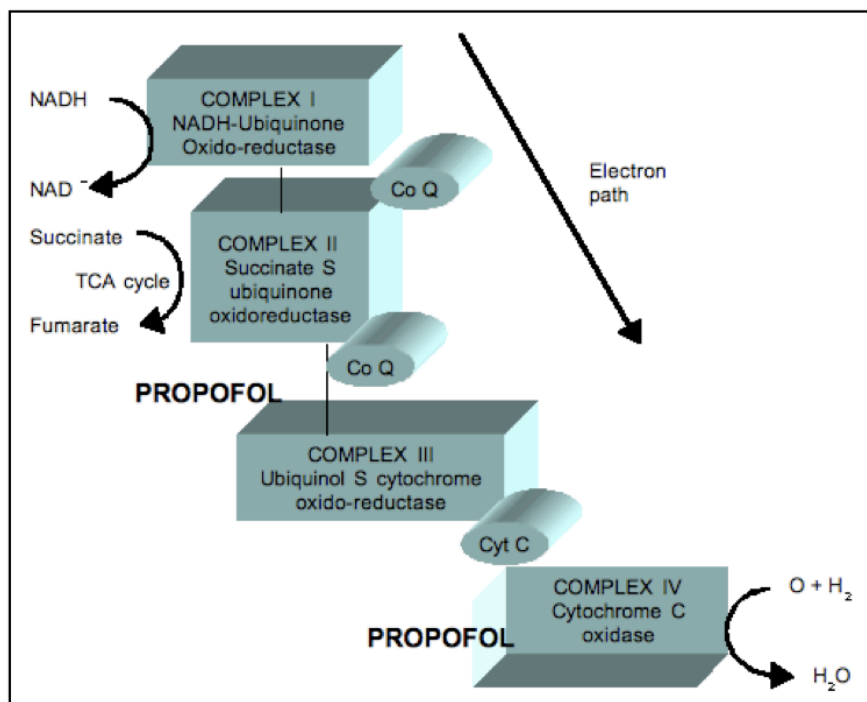


Figura 5. Acção inibitória do propofol na cadeia transportadora de electrões na mitocôndria.

Inibição da coenzima Q (CoQ) no complexo II e do citocromo C (Cyt C) no complexo IV resulta na falha de produção de ATP.

Retirado de: P. C. A. Kam and D. Cardone "Propofol infusion syndrome" *Anaesthesia*, 2007, 62, pages 690–701

Wolf et al (2001) relataram alterações dos níveis dos marcadores da oxidação dos ácidos gordos no soro de uma criança de 2 anos com sinais de PRIS [51]. O rapaz, internado numa UCI após ter sofrido uma lesão cerebral decorrente de um tiro com uma espingarda de pressão de ar, foi sedado com uma infusão de propofol e ventilado de forma a manter a pressão intracraniana normal. A infusão de propofol durou 72 horas a uma média de 5,2 mg/kg/h [51]. No quarto dia da infusão, o rapaz desenvolveu oligúria com os valores de potássio, ureia e creatinina ligeiramente aumentados e uma súbita e persistente bradicardia nodal sem causa aparente. A infusão de propofol foi suspensa imediatamente. Foi feito o diagnóstico de PRIS e foi iniciada hemofiltração, tendo como referência outros casos na literatura. A acidose desapareceu e a função cardíaca normalizou [51]. Durante o internamento da criança na UCI, foi efectuada uma colheita de sangue antes do início da hemofiltração, cuja análise revelou aumento na malonilcarnitina (3,3 $\mu\text{mol/L}$; valores normais 0,2 $\mu\text{mol/L}$), C5-acilcarnitina (8,4 $\mu\text{mol/L}$; valores normais <0,8 $\mu\text{mol/L}$), creatinina-cinase (879 IU; valores nomais <240 IU), troponina T (0,04 $\mu\text{g/L}$; valores normais <0,01 $\mu\text{g/L}$) e mioglobínemia [51]. A criança recuperou completamente e nas análises de rotina, efectuadas nove meses depois, os marcadores da oxidação dos ácidos gordos apresentavam valores normais [51].

Segundo estes autores, estas alterações são consistentes com uma interrupção na oxidação dos ácidos gordos provocada pela entrada inadequada de ésteres de cadeia longa da acilcarnitina nas mitocôndrias e falha na cadeia respiratória mitocôndrial no complexo II - tal como demonstrado nos estudos in vitro de Schenkman e colaboradores em 2001 [51]. A infusão de propofol a longo prazo foi associada, por Wolf e colaboradores (2001), ao aumento na malonilcarnitina que inibe a carnitina-palmitil transferase 1, uma proteína de transporte de ácidos gordos de cadeia longa da mitocôndria (figura 6). Consequentemente a entrada dos ácidos gordos de cadeia longa nas mitocôndrias fica comprometida. Os ácidos gordos de cadeia curta e média continuam a difundir para o interior da mitocôndria contudo, estes não podem ser utilizados porque o propofol provoca uma inibição secundária na cadeia transportadora dos electrões, ao nível do complexo II. Esta inibição é reflectida pelo aumento da C5-acilcarnitina, C4-acilcarnitina ou C2-acilcarnitina. Como consequência, verifica-se uma acumulação de sub-produtos metabólicos dos ácidos gordos de cadeia curta, média e longa e uma falha na produção de ATP na mitocôndria [51]. Além do efeito inibitório provocado pelo propofol, o óleo de soja presente na formulação aumenta a carga lipídica em triglicerídeos de cadeia média e longa [51].

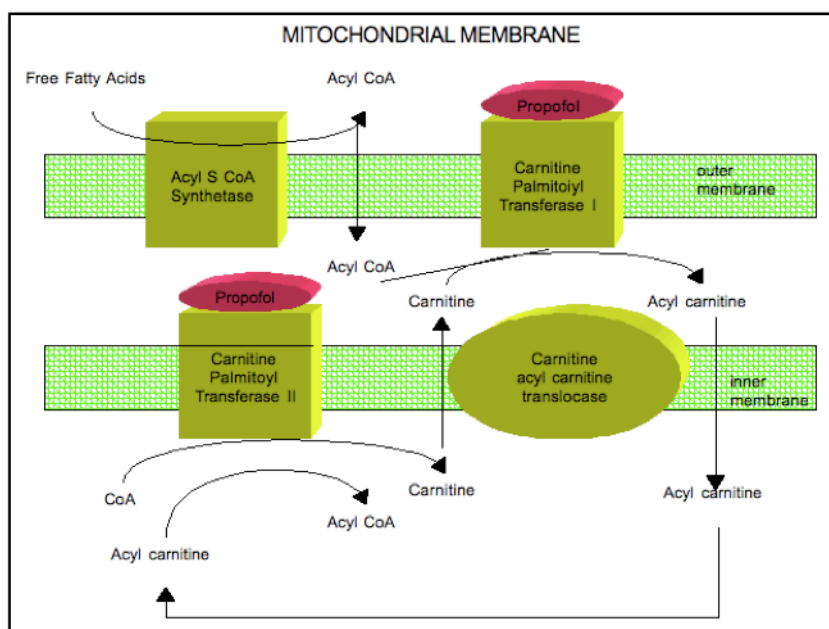


Figura 6 . Efeitos do propofol no metabolismo dos ácidos gordos na mitocôndria.

Locais onde o propofol inibe a conversão dos ácidos gordos livres a acil-coA provocando falha na oxidação dos ácidos gordos e na produção de ATP.

Retirado de: P. C. A. Kam and D. Cardone "Propofol infusion syndrome" Anaesthesia, 2007, 62, pages 690–701

A diminuição da oxidação dos ácidos gordos na mitocôndria resulta numa acumulação rápida de ácidos gordos tóxicos intermediários que, quando acoplada à hipóxia celular, agrava a acidose. O excesso de ácidos gordos leva à ocorrência de arritmias ventriculares [51].

Segundo Wolf e colaboradores (2001), o facto de o aporte calórico, fornecido às crianças nas primeiras horas de internamento na UCI, ser inadequado para fazer face às necessidades metabólicas aumentadas, e o esgotar da reservas de glicogénio, levam a que a energia passe a ser obtida a partir dos ácidos gordos (que constituem uma fonte de energia secundária). Isto requer o bom funcionamento do mecanismo da oxidação dos ácidos gordos na mitocôndria para a obtenção de energia [51]. Estes autores acreditam que a inibição, pelo propofol, da função respiratória mitocôndrial, em crianças, aliada à alteração do metabolismo dos lípidos (que passam a funcionar como fonte de energia), leva ao aparecimento da PRIS. Não sendo, contudo, claro qual a dose e duração da infusão de propofol que provoca tal efeito [51]. Ainda segundo o mesmo estudo, os relatos de PRIS em adultos são raros porque as reservas de hidratos de carbono são maiores e a dose de propofol por quilograma de peso necessária para sedação é menor [51]. Os autores sugerem que um aporte de carboidratos de 4-6 mg/kg/min deverá fornecer calorias suficientes para impedir o metabolismo lipídico em crianças gravemente doentes e assim evitar a ocorrência da síndrome [51].

Esta relação entre a dieta e o aparecimento de PRIS foi também observada por Baumeister e colaboradores (2004). Estes autores verificaram que o início de uma dieta cetogénica (alto conteúdo lipídico e baixo conteúdo glucídico) como adjuvante da terapia para o estado epiléptico refractário num rapaz de 10 anos, sedado com propofol, despoletou a PRIS. Foi sugerido que a carga lipídica aliada à inibição da oxidação dos ácidos gordos mediada pelo propofol, causava a acidose metabólica [52].

Segundo Wolf e colaboradores (2001), a síndrome da infusão do propofol mimetiza as miopatias mitocôndriais, nas quais existem defeitos específicos na cadeia respiratória mitocôndrial associados a cadeias de DNA mitocôndrial anormais [51]. As características clínicas da miopatia mitocôndrial resultam duma perturbação no metabolismo dos lípidos nos músculos cardíaco e esquelético decorrente dos defeitos no DNA mitocôndrial.

Os pacientes com este tipo de doença permanecem assintomáticos até ficarem numa situação de stress metabólico, desencadeada por uma infecção, ou em jejum - necessitando de maior aporte calórico - altura em que passam a utilizar os lípidos como fonte energética. Nessas condições desenvolvem rabdomiólise grave, insuficiência cardíaca e hepática associada com hipoglicémia [51].

Na sequência destes relatos, Farag e colaboradores (2005), numa carta ao director da

revista *Anesthesiology*, sugeriram que os doentes com reacções desta natureza ao propofol poderiam apresentar formas subclínicas de doença mitocondrial que afectassem a cadeia respiratória ou a oxidação dos ácidos gordos, e que foram reveladas pela administração de propofol. Desta forma, desaconselharam o uso de propofol em procedimentos cirúrgicos ou para sedação destes doentes [53].

Para Farag e colaboradores (2005), estas conclusões surgiram da observação de necessidade de um maior tempo para recuperação da anestesia e, por vezes, da necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos após a administração de propofol como anestésico (infusão de doses baixas, durante 10-15 minutos) para realização de biópsia musculares, em doentes que padeciam de patologias mitocondriais. Ainda segundo estes autores, os factores críticos nestes casos eram a duração da infusão e a dose total de propofol e também a sobrecarga lipídica veiculada pela sua formulação, para além da inibição do metabolismo mitocondrial provocada pelo propofol, desempenha um papel na toxicidade induzida por este fármaco, em doentes com este tipo de patologias [53].

2.5. Factores predisponentes para o aparecimento da Síndrome de infusão do propofol

Num estudo de revisão da fisiopatologia da PRIS, Vasile e colaboradores (2003), consideraram que, para melhor descrever esta síndrome, era necessário ter em conta factores primários (“priming factors”) e factores desencadeantes (“triggering factors”) (figura 7) [45]. Como factores primários consideraram a produção e libertação de catecolaminas e glucocorticóides endógenos; a inflamação sistémica e a produção de citocinas, que são característicos do estado de doença crítica. Os factores desencadeantes considerados por Vasile e colaboradores foram a infusão de doses altas de propofol e a administração de catecolaminas e corticosteróides exógenos [45]. Segundo estes autores, há uma sobreposição entre os factores primários e os factores desencadeantes, uma vez que as catecolaminas e os glucocorticóides são também produtos da resposta biológica que caracteriza o estado de doença crítica [45].

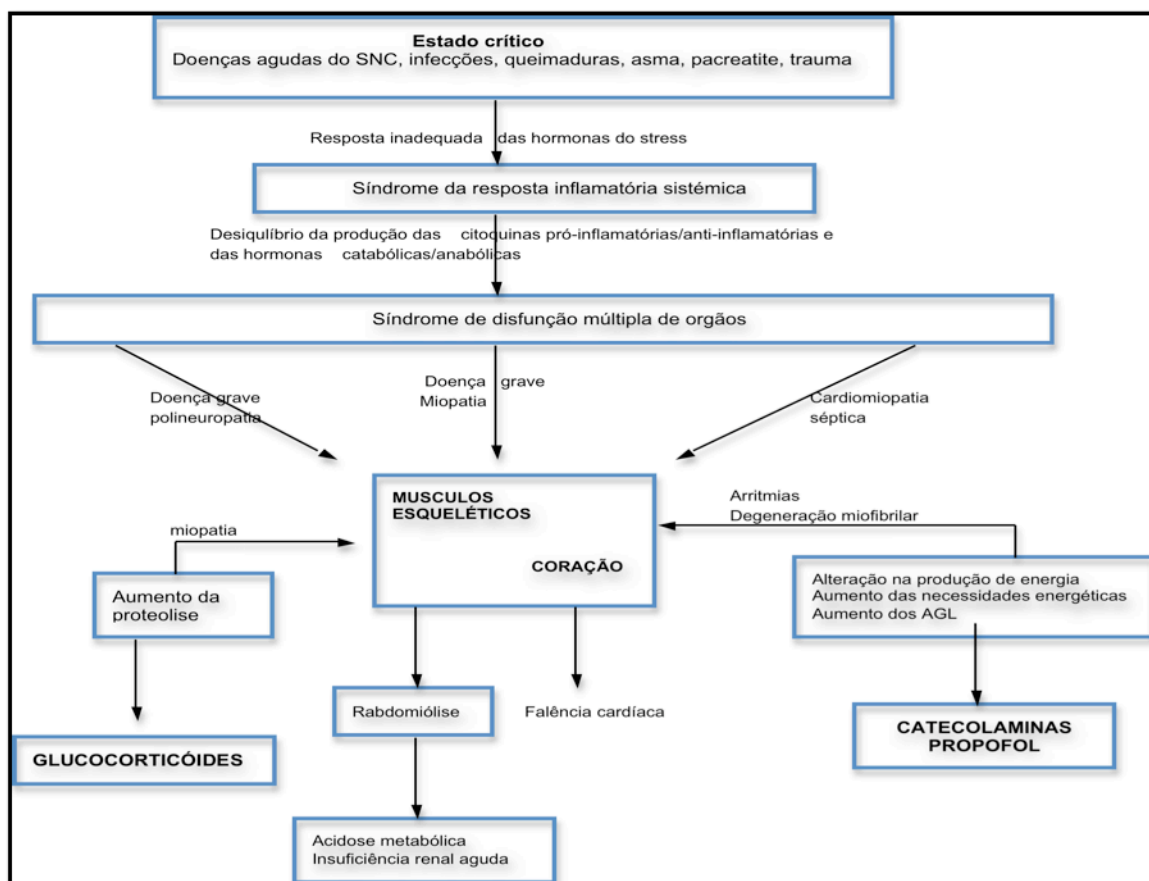


Figura 7. Factores que influenciam o aparecimento da PRIS

Abrev. AGL ácidos gordos livres

A existência de uma doença grave é o pré-requisito essencial para o desenvolvimento da PRIS (factor primário) e os factores desencadeantes são a administração de altas doses de propofol, catecolaminas e/ou esteróides [45].

As citocinas pró-inflamatórias produzidos no local onde houve dano dos tecidos activam o sistema simpático que leva à secreção de catecolaminas e glucocorticóides. A resposta do sistema nervoso simpático ao stress tem um efeito anti-inflamatório e imunossupressivo. Se esta resposta for desadequada aumenta a susceptibilidade para doenças inflamatórias. O estado pró-inflamatório persistente aliado ao hipercatabolismo leva a uma disfunção progressiva dos órgãos, incluindo disfunção cardíaca e dos músculos esqueléticos. Desta forma o organismo assim predisposto sujeito a infusões de doses altas de propofol, de glucocorticóides e catecolaminas pode desencadear a síndrome de falha cardíaca e rabdomiólise, seguida por acidose metabólica e insuficiência renal aguda [45].

Em pacientes em estado crítico as catecolaminas endógenas e exógenas contribuem

para a lesão do músculo cardíaco e esquelético [45].

Vasile et al (2003) observaram que a degeneração miofibrilar nos músculos cardíaco e esquelético estava associada com níveis plasmáticos altos de catecolaminas – endógenas e exógenas [45]. Os autores referem também outro efeito resultante da acção das catecolaminas : a lipólise induzida por estas aumenta a quantidade de ácidos gordos livres na circulação sanguínea. Este facto contribui também para o desenvolvimento da PRIS, na medida em que aumenta a acidose [45].

Vasile et al (2003) sugerem que os esteróides induzem a proteólise dos miofilamentos contrácteis do músculo cardíaco, podendo desempenhar, por isso, um papel no desencadeamento da lesão muscular aguda [45]. A administração de esteróides a doentes internados na UCI é prática corrente havendo relatos de casos de PRIS em doentes aos quais se administraram doses elevadas de esteróides [40].

A tabela 6 resume os factores que predis põem ao desenvolvimento da PRIS.

Tabela 4. Factores predisponentes do PRIS

PRIS: Factores predisponentes
Idade(crianças mais afectadas que os adultos)
Doença grave do foro respiratório ou do SNC
Administração exógena de catecolaminas ou glucocorticóides
Ingestão inadequada de hidratos de carbono
Doença mitocôndrial subclínica

2.6. Marcadores do aparecimento de PRIS

Há muito interesse na identificação de um marcador precoce do desenvolvimento da PRIS, de forma a que se possa actuar em conformidade e em tempo útil.

Nos casos relatados de PRIS foram observadas alterações, tais como: acidose metabólica sem causa aparente; valores séricos elevados de lactato, de creatina cinase e de mioglobina; e hiperlipidémia [40]. Foi sugerido por alguns autores que o aparecimento de acidose metabólica após o início da infusão de propofol, sem que outra causa possa ser encontrada, pode ser um marcador precoce do PRIS [40].

Níveis séricos elevados de malonilcarnitina ou acilcarnitina (C2, 4 ou 5) indicam deficiências no metabolismo dos ácidos gordos e podem ser potenciais marcadores precoces do PRIS. O problema aqui prende-se com o facto de nos laboratórios hospitalares não estarem disponíveis metodologias e tecnologias para avaliação rotineira destes parâmetros [40].

A hipertrigliceridémia está documentada em muitos pacientes com PRIS. Contudo, ocorre um aumento significativo nos níveis séricos dos triglicerídeos mesmo em infusões de propofol de curta duração em pacientes saudáveis, sem que se verifiquem outros efeitos adversos, o que leva a que o papel dos triglicerídeos como marcadores precoces do PRIS não seja muito relevante [40].

As alterações do electrocardiograma, em pacientes sujeitos a administração de propofol podem alertar o médico para o perigo do aparecimento de PRIS. O desenvolvimento de bloqueios do ramo pré-cordial direito com elevações (convex curved) do segmento ST, nas derivações V1 a V3 (alterações do electrocardiograma características da síndrome de Brugada), pode ser o primeiro sinal da instabilidade cardíaca associada à PRIS [40].

Seguidamente, faz-se referência à utilidade da determinação de certos parâmetros bioquímicos para a identificação do aparecimento de efeitos adversos decorrentes da administração de Propofol, nomeadamente a determinação dos níveis plasmáticos de mioglobina e a presença de mioglobinúria, a determinação da ureia e creatinina, da bilirrubina total, das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase; alanina aminotransferase; fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase), da desidrogenase láctica, creatina quinase (CK) e da sua isoforma CK-MB, da troponina T e das acilcarnitinas.

2.6.1. Mioglobina e Mioglobinúria

A concentração plasmática de mioglobina e a mioglobinúria são marcadores de rabdomiólise, uma das manifestações clínicas associadas com o desenvolvimento de PRIS.

A mioglobina é uma proteína existente nas células musculares. Esta molécula compõe a reserva de oxigénio dos músculos em situações de hipóxia. No caso de trauma, problemas vasculares, exposição a venenos animais ou a fármacos, as células musculares podem ser danificadas ou destruídas levando à libertação da mioglobina na corrente sanguínea e consequentemente à sua passagem nos rins. A mioglobina é filtrada pelos rins e aparece na urina quando a concentração plasmática excede 1,5 mg/dL (mioglobinúria). A mioglobina presente no filtrado glomerular pode precipitar e provocar obstrução dos túbulos renais o que pode conduzir a lesão renal e insuficiência renal aguda. A sua presença na urina (>100 mg/dL) confere-lhe uma coloração vermelho-acastanhada. A mioglobina tem uma semi-vida curta (2-3 horas) sendo rapidamente eliminada por excreção renal e pelo metabolismo a bilirrubina. Os valores plasmáticos de

mioglobina regressam ao normal ao fim de 6-8 horas. A determinação da mioglobina e a mioglobinúria são úteis na primeira fase do desenvolvimento de rabdomiólise [54].

2.6.2. Ureia e Creatinina

A determinação da Ureia e Creatinina no soro são usadas como medidas da função glomerular e portanto da função renal.

A creatinina é o produto da degradação da fosfocreatina no músculo e é produzida a uma taxa constante e proporcional à massa muscular do indivíduo sendo filtrada nos rins. Se a filtração nos rins está deficiente o seu valor no soro aumenta. A medida da concentração de creatinina no sangue é usada como teste da função renal. No entanto, a função glomerular deverá cair para metade do seu valor antes que o nível plasmático da creatinina se eleve [55].

A determinação deste parâmetro ao longo do tempo permite a avaliação da função renal, um nível crescente indica dano renal, enquanto que nível decrescente indica melhoria da função renal.

A ureia é um dos produtos resultantes da degradação das proteínas no fígado, no ciclo da ureia. Ela é eliminada através dos rins. A determinação da ureia no soro é um também um marcador da função renal.

A razão entre a ureia e a creatinina pode ser útil na investigação de distúrbios renais. Na insuficiência renal que resulta da ocorrência de rabdomiólise o aumento dos níveis de creatinina é maior que os da ureia, o que resulta na diminuição do ratio da ureia :creatinina normal, 10:1, para um ratio de 6:1 ou menos [55].

Os valores de referência da creatinina no soro são 0,57-0,87 mg/dL e os da ureia são 10-50 mg/dL.

2.6.3. Bilirrubina Total

A bilirrubina é o produto principal do metabolismo do grupo heme da hemoglobina e da mioglobina. Em situações normais a bilirrubina conjuga-se com o ácido glucurónico no fígado, ficando mais solúvel para a excreção na bile [55].

A determinação da bilirrubina total no soro pode ser útil na investigação da função hepática. A concentração de bilirrubina total no soro juntamente com a actividade da fosfatase alcalina são índices de colestase, um bloqueio do fluxo biliar [55].

Os valores de referência da bilirrubina total no soro são de 0,2-1 mg/dl.

2.6.4. Enzimas hepáticas: Asparatato aminotransferase (TGO/AST); Alanina aminotransferase (TGP/ALT); Fosfatase alcalina (FA); Gama-glutamil transpeptidase (G-GT)

A determinação destas enzimas no soro faz parte da avaliação da função hepática.

As actividades das duas aminotransferases Aspartato aminotransferase (TGO/AST) e Alanina aminotransferase (TGP/ALT) são amplamente usadas na prática médica como um índice sensível, mas não específico, da lesão aguda dos hepatócitos, independentemente da sua etiologia [55]. Os valores de referência da AST no soro são 10-34 U/L a 37° e os da ALT são 10-44 U/L a 37°.

O aumento da actividade da Fosfatase Alcalina (FA/ALP) é resultado do aumento da síntese desta enzima pelas células que revestem os canalículos biliares, geralmente em resposta à colestase. Pode também ocorrer aumento da actividade da FA nas doenças infiltrativas do fígado. Na cirrose também se observa um aumento da actividade da FA [55]. Os valores de referência da FA no soro são 45-122 U/L a 37°C.

A Gama-Glutamiltranspeptidase (G-GT) é uma enzima microssomal que está amplamente distribuída no fígado e nos rins. A actividade da G-GT no plasma está aumentada sempre que há colestase. A medida da actividade desta enzima é um indicador muito sensível de patologia no fígado. Os seus níveis são também afectados pela ingestão de álcool e pelo uso de certos medicamentos [55].

Em lesões hepáticas agudas, as mudanças de actividade desta enzima acompanham as das aminotransferases [55]. Os valores de referência da G-GT no soro são 10-66 U/L a 37°C.

2.6.5. Desidrogenase láctica (DHL)

A desidrogenase láctica (DHL) é uma enzima presente em tecidos como o músculo, o fígado e os glóbulos vermelhos. Níveis aumentados de DHL no soro indicam lesão tecidular. Usualmente os níveis de DHL são marcadores da ocorrência de hemólise, sendo também úteis como marcadores de infarte do miocárdio [56].

Os valores de referência da DHL no soro são 120-300 U/L a 37°C.

2.6.6. Creatina quinase (CK) e sua isoforma:CK-MB

A creatina quinase ou creatinafosfocinase (CK) é uma enzima expressa em vários tecidos que catalisa a conversão de creatina em fosfocreatina, consumindo ATP na reacção.

Esta reacção, catalisada pela CK, é reversível, o que torna possível gerar ATP a partir de ADP e fosfocreatina. Em tecidos em que o consumo de energia é elevado, tal como os músculos ou o cérebro, a fosfocreatina serve como reserva de ATP, de forma a compensar os gastos de forma rápida. Esta característica faz da CK uma enzima muito importante nestes tecidos [55].

O aumento dos níveis séricos de CK são indicativos de lesão muscular. A determinação da CK no soro é útil como marcador de infarte do miocárdio, rabdomiólise, distrofia muscular e insuficiência renal aguda [55].

Os níveis plasmáticos de CK são o marcador mais sensível da lesão dos miócitos na rabdomiólise. Os valores de referência de CK no soro são 24-204 U/L a 37°C. Na presença de rabdomiólise os níveis de CK aumentam no prazo de 12 horas após a lesão muscular, atingem o pico em 1-3 dias e diminuem 3-5 dias após o fim da lesão muscular. A semi-vida da CK é 1,5 dias o que significa que os seus níveis se mantêm elevados durante mais tempo que a mioglobina [54].

A determinação da isoenzima MB (músculo-cérebro) da CK é um indicador específico de lesão do músculo cardíaco, uma vez que esta isoenzima está presente no miocárdio em maior quantidade do que no músculo esquelético [55]. Os valores de referência da CK-MB são 0-25 U/L a 37°C.

2.6.7. Troponina T

A troponina T é uma das três cadeias polipeptídicas que formam o complexo Troponina. Esta proteína que se liga à tropomiosina, é específica das células musculares cardíacas. A sua libertação ocorre quando há lesões das células do músculo cardíaco [55].

A determinação Troponina T é um marcador altamente sensível e específico para o infarte agudo do miocárdio [55].

Os níveis de Troponina T no soro normais deverão ser abaixo de 0,01 ng/mL.

2.6.8. Carnitina livre e acilcarnitinas

A β -oxidação dos ácidos gordos ocorre na mitocôndria e nos peroxissomas. Os ácidos gordos (AG) de cadeia longa (palmítico, esteárico ou oleico), geralmente abundantes na dieta, são preferencialmente oxidados na mitocôndria, outros ácidos gordos ou seus derivados que não possam ser oxidados nas mitocôndrias são metabolizados preferencialmente nos peroxissomas [56].

A β -oxidação dos ácidos gordos representa uma importante fonte de energia, sobretudo

em situações de jejum (em crianças os AG representam o combustível primário para 80% das necessidades energéticas após 12-24 h de jejum) e de stress metabólico (exercício prolongado, infecções, febre, exposição ao frio). Nestes casos, uma vez que os depósitos de glicogénio foram deplecionados, é necessário suprir o efeito energético da glucose através da mobilização dos ácidos gordos do tecido adiposo. O coração, os músculos esqueléticos e o fígado são os órgãos que mais dependem desta via. Os AG são a fonte de energia preferida do coração depois do nascimento (60-70%). São também uma fonte de energia importante para o músculo esquelético durante o exercício prolongado. No fígado a oxidação dos ácidos gordos fornece energia para a gluconeogénese e ureagénese. Por outro lado os corpos cetónicos formados são conduzidos a outros tecidos para serem utilizados como combustível auxiliar: o cérebro, em períodos de jejum prolongado, utiliza como principal fonte de energia os corpos cetónicos formados a partir da oxidação dos AG no fígado)[56].

Por tudo o que foi exposto, as alterações de oxidação dos AG caracterizam-se, em períodos de descompensação metabólica, por miopatia cardíaca ou esquelética, bem como afectação hepática [56]. Nesta via metabólica participam cerca de 25 enzimas. O produto final da oxidação de AG é a acetil-coA, que pode ser utilizada para a formação de corpos cetónicos ou, através do ciclo de Krebs, CO_2 e H_2O . A oxidação dos AG tem várias etapas:

1. Captação e activação dos AG pelas células;
2. Ciclo da carnitina para passar os AG para a matriz mitocondrial;
3. Espiral de β -oxidação;
4. Cadeia de transporte de electrões;
5. Enzimas para a oxidação dos AG insaturados;
6. Síntese de corpos cetónicos.

De forma a passar para a matriz mitocondrial, os AG de cadeia longa (C_{14} a C_{20}) necessitam em primeiro lugar de ser activados pela sintetase acil-CoA, que se encontra na fase interna da membrana mitocondrial externa. A activação consiste na esterificação dos AG pela acil-coA sintetase [56].

Para que sejam transportados para a matriz mitocondrial têm que passar pelo ciclo da carnitina, que inclui quatro etapas:

1. Entrada da carnitina na célula através da proteína transportadora da carnitina;
2. Acção da carnitina palmitil transferase I (CPTI), que converte os substratos acil-coA de cadeia longa nas suas respectivas acilcarnitinas (na membrana mitocondrial externa);
3. Posteriormente as acilcarnitinas são transportadas por acção da acilcarnitina

translocase de membrana mitocondrial interna;

4. Seguidamente a carnitina palmitil transferase II (CPT II) da membrana mitocondrial interna reesterifica as acilcarnitinas de cadeia longa nas correspondentes acil-coA.

Os AG de cadeia média e curta (C4 a C12) passam directamente à matriz mitocondrial, sem necessitar do sistema de transporte da carnitina [56].

Uma vez no interior da mitocôndria os AG entram na espiral da β -oxidação. Por cada volta do ciclo de β -oxidação forma-se uma molécula de acetil-coA e um acil-coA com dois átomos de carbono a menos que o acil-coA inicial. Esta acilCoA pode, por sua vez, entrar em sucessivos ciclos de β -oxidação até ser totalmente convertido em acetil-coA [56]. A β -oxidação consta de quatro etapas catalizadas pelas enzimas: acil-CoA desidrogenase com a coenzima FAD, enoil-CoA hidratase, 3-hidroxi-acil-CoA desidrogenase com a coenzima NAD e 3-ceto-acil-CoA tiolase. As últimas três enzimas estão agrupadas numa proteína trifuncional (MPT) que está localizada na membrana mitocondrial interna e onde ocorrem os três últimos passos de um ciclo de β -oxidação [56].

Existem quatro FAD-desidrogenases específicas para diferentes tamanhos de cadeia de acilCoA: VLCAD (específica de acilCoA de 14 a 24 átomos de carbono), LCAD (específica de acilCoA de 10 a 18 átomos de carbono), MCAD (específica de acilCoA de 4 a 12 átomos de carbono) e, SCAD (específica de acilCoA de 4 a 6 átomos de carbono) [56].

Durante o primeiro passo da β -oxidação existe um fluxo contínuo de electrões dos ácidos gordos para a cadeia respiratória mitocondrial, que é mediado pela flavoproteína transportadora de electrões e a flavoproteína desidrogenase transportadora de electrões. Quando existe um bloqueio na oxidação dos ácidos gordos acontece a gama-oxidação (oxidação do carbono mais afastado do carboxílico) dos ácidos gordos nos microssomas, por acção da citocromo P450, com produção de ácidos dicarboxílicos. Estes ácidos dicarboxílicos podem ser oxidados pela β -oxidação, produzindo ácidos gordos dicarboxílicos de cadeia mais curta [56].

Como a maioria dos defeitos da β -oxidação dos ácidos gordos estão associados a alterações do metabolismo da carnitina, os esteres da carnitina- acilcarnitinas-, estão elevados nos fluídos corporais e nos tecidos, tanto em períodos de descompensação metabólica, como em períodos de estabilidade [56].

Considerando que o possível mecanismo de acção tóxica do propofol, é provocar uma diminuição da β -oxidação dos ácidos gordos, por inibição da carnitina palmitil transferase I e da cadeia transportadora de electrões ao nível do complexo II e IV, a determinação do

perfil de acilcarnitinas no soro de doentes sujeitos a sedação com propofol, poderia ser um marcador do aparecimento de PRIS.

2.7. Tratamento da Síndrome de infusão de propofol

O tratamento com sucesso deste efeito adverso grave depende do reconhecimento precoce do seu aparecimento por parte do médico [40], daí a importância da identificação de biomarcadores.

Sempre que houver suspeita do desenvolvimento de PRIS, a administração de propofol deve ser suspensa e deve considerar-se a utilização de um agente sedativo alternativo [40].

Outras medidas requeridas nestes casos são o suporte cardiorespiratório e o início de hemodiálise ou hemofiltração. No entanto, as medidas de suporte cardiocirculatório convencionais têm tido sucesso limitado, uma vez que esta condição é muitas vezes refractária ao uso de fármacos inotrópicos e ao aumento da administração intravenosa de fluidos [40].

3. Objectivo do trabalho

Neste estudo prospectivo, observacional, pretende-se levantar a hipótese da existência de um biomarcador para despiste da toxicidade do Propofol. Para levar a cabo esta tarefa relaciona-se a concentração plasmática do propofol e seus metabolitos não conjugados com o aparecimento de sinais de toxicidade e alteração de parâmetros bioquímicos rotineiramente determinados na UCI.

Para determinar a concentração plasmática do Propofol e seus metabolitos foi adaptado o método em GC-MS desenvolvido por Guitton e colaboradores (1995).

4. Desenvolvimento do estudo

O trabalho consistiu num estudo prospectivo, observacional, em doentes internados na UCIP (Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente) do CHP/HGSA (Centro Hospitalar do Porto/Hospital Geral de Santo António) no Porto. O estudo teve lugar no período entre Maio a Dezembro de 2008 e não se procedeu a selecção ou aleatorização dos doentes.

Os doentes internados na UCI são frequentemente tratados com infusões contínuas de doses altas (superiores a 4 mg/kg/h) de Propofol, de modo a atingir um estado de sedação profunda (Ramsay 6- último nível da escala de sedação Ramsay em que o doente não responde a estímulos). Estes pacientes estão expostos a factores considerados de risco para desenvolvimento de efeitos tóxicos tais como: doença grave, administração de catecolaminas e glucocorticóides e infusão de doses superiores a 4 mg/kg/h de propofol.

Neste estudo foram monitorizadas as concentrações de Propofol e respectivo metabolito não conjugado no soro dos pacientes nele incluídos e determinados os parâmetros bioquímicos usuais na rotina da UCIP. Foram correlacionados os níveis de Propofol e metabolitos determinados no soro com o aparecimento de efeitos adversos e com os níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos determinados por rotina na UCIP. Em alguns doentes seleccionados foi determinado o perfil de acilcarnitinas no soro que também foi correlacionado com o aparecimento de efeitos adversos e com a concentração plasmática e propofol.

4.1. Materiais e métodos

4.1.1. Caracterização dos doentes

Foram incluídos no estudo todos os doentes internados na UCIP e sedados terapêuticamente com doses altas de Propofol (>4mg/kg/h). Não houve qualquer alteração nos protocolos de sedação vigentes na UCIP durante o tempo em que decorreu o estudo. O protocolo de administração do Propofol na UCIP compreende a titulação da dose conforme o efeito pretendido. Este efeito é medido em graus da escala de sedação de Ramsay, a saber: Grau 1- Ansioso e agitado; Grau 2- Calmo e colaborante; Grau 3- Cumpre ordens; Grau 4- Rege prontamente ao estímulo auditivo e da glabella; Grau 5- Responde, mas lentamente; Grau 6- Sem resposta aos estímulos. O grau 6 da escala de Ramsay é o nível de sedação pretendido nos doentes com traumatismo craniano grave para diminuir o consumo de oxigénio do cérebro e nas fases mais agudas da doença

para controle das falências orgânicas. Os doentes sujeitos a este nível de sedação foram os incluídos neste estudo.

O Propofol usado para sedar estes doentes tinha a concentração de 20mg/100mL (2%). Todos os doentes estavam a receber infusão de opióides (morfina) para efeitos analgésicos.

Durante 6 meses, foram envolvidos no estudo 46 doentes, 10 mulheres e 36 homens, dos quais foram colhidas 108 amostras de soro e urina. A idade média dos doentes envolvidos no estudo foi 40,5 anos, tendo o mais novo 13 anos e o mais velho 83 anos. A duração média da administração de Propofol foi 2,5 dias. A dose média usada na sedação destes doentes foi de 4,2 mg/kg/h (294 mg/h), numa gama de doses que variou entre 0,5 mg/kg/h (40 mg/h) e 8,0 mg/kg/h (600 mg/h).

De todos os doentes incluídos no estudo, 20 receberam infusão de doses de propofol superiores a 4 mg/kg/h e 19 receberam infusões de doses inferiores a 4 mg/kg/h. Dos oito doentes restantes não temos informação da dose administrada.

Na tabela 5 apresentam-se as características clínicas dos doentes envolvidos, a dose média de Propofol administrada (mg/kg/h), a duração da infusão e a concentração determinada no soro do Propofol e Metabolitos (ng/mL).

Tabela 5. Características clínicas dos doentes envolvidos no estudo.

Doente	Idade (anos)	Sexo (M/F)	Dose mg/kg/h; Duração da infusão (dias)	Diagnóstico	Propofol Conc. média (ng/mL)	Metabolitos Conc. média (ng/mL)
1	26	F	6,7; 13	Trauma com TCE grave	3134,04	218,74
2	27	M	5,7; 12	TCE grave; Trauma torácico	2009,3	118,8
3	58	M	3,7; 7	Trauma com TCE	1544,4	115,5
4	18	M	nd; 2	Politrauma (TCE)	2924,5	41,7
5	40	M	nd; 3	Trauma com TCE	2391,4	727,6
6	26	M	5,7; 3	Politrauma	2086,7	426,4
7	83	M	2,9; 1	Pneumonia adquirida na comunidade com disfunção multiorgânica	447,3	nq
8	24	F	1,4; 5	Choque séptico com ponto de partida respiratório	575,5	27,1
9	28	M	8,6; 2	TCE grave com face (agressão)	2748,7	89
10	24	M	1,4; 1	Pós-op desbridamento da parede abdominal; diabetes mellitus tipo 1 com grave compromisso metabólico	170,7	nq
11	80	M	0,5; 1	Politrauma	316,1	15,8
12	30	M	4,8; 5	Politrauma; TCE; Traumatismo torácico	1894,9	144,5
13	24	M	5,7; 2	Politrauma; TCE grave	3618,9	nq
14	39	M	4,1; 3	Traumatismo facial grave	692,4	13,3
15	13	M	8; 1	Hemorragia intracerebral espontânea; MAV	640,9	31
16	27	M	4,3; 1	TCE	2618	19,2
17	43	M	5,7; 1	TCE	1426,4	8,1
18	54	M	6,0; 1	ND	3141,9	42,7
19	77	F	6,0; 1	TCE	1781,5	93,9
20	42	M	3,6; 2	Pancreatite	1138,1	165,5
21	30	M	2,9; 1	NA	1697	28,7
22	28	M	2,9; 1	Politrauma	233	5,5
23	22	M	6,4; 1	nd	2651,2	113,5
24	63	F	5,7; 1	HSA	1780,4	74,9
25	26	F	3,8; 5	Choque séptico PP abdominal	1263	44,2
26	54	F	2,1; 1	Hemorragia cerebral	472,2	nq
27	79	M	2,8; 4	TCE	1184,7	12,5
28	18	M	nd; 3	TCE grave	nd	nd
29	65	M	2,8; 3	Pós-op DVE por HSA	529,1	1,01
30	25	M	7,1; 3	Trauma	21,2	nq
31	50	M	nd; 2	TCE	509,2	nq
32	30	M	2,0; 1	TCE	634,7	nq
33	44	M	2,8; 1	Politrauma	34,1	nq
34	27	F	3,4 ;6	Politrauma	1456	15,8
35	60	F	nd; 1	Politrauma	nd	nd
36	55	M	1,4; 1	TCE	360,1	12,5
37	36	M	4,3; 1	Sepsis grave SDRA	2063,2	31,6
38	65	M	2,0; 1	Politrauma	53,6	nq
39	29	M	4,3; 1	Politrauma	1308	272,2
40	40	M	4,3; 1	TCE	1448,2	15,1
41	34	M	5,2; 1	TCE	1399,1	213,6
42	30	M	2,9; 1	Politrauma com TCE	730,6	30,1
43	41	F	2,9; 1	Politrauma	1320,9	63,6
44	45	F	5,7; 1	nd	1723,5	197,8
45	35	M	nd;1	TCE	515,5	70,3
46	49	M	nd;1	TCE	1258,4	nq

Abrev.: MVA, malformação arteriovenosa; TCE, Traumatismo crânio-encefálico; HSA, hemorragia subaracnóideia; DVE, derivação ventricular externa; ARDS, síndrome de dificuldade respiratória no adulto; nd, não determinado; nq, não quantificado-valor abaixo do limite de quantificação

4.1.2. Colheita e tratamento das amostras

As amostras de soro e urina dos doentes envolvidos no estudo foram colhidas segundo as normas da UCIP, todos os dias de manhã, durante o período de tempo em que estes se encontravam sedados com propofol.

As amostras recolhidas foram tratadas e anonimizadas pelo Serviço de Química Clínica do CHP/HGSA e transportadas para a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto onde foi realizado o doseamento do propofol e metabolitos. Todas as amostras foram mantidas congeladas a -20°C até análise.

4.1.3. Determinação de parâmetros bioquímicos

Foram determinados pelo serviço de Química Clínica do CHP/HGSA, em todas as amostras colhidas os parâmetros bioquímicos determinados por rotina na UCIP: mioglobina, mioglobinúria, glicose, creatinina, ureia, enzimas hepáticas (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transpeptidase (G-GT)), desidrogenase láctica (DHL), creatina quinase (CK), isoforma MB da CK, troponina T, albumina, proteínas totais, proteína C-reativa (PCR), procalcitonina (PCT).

No capítulo 2.6 (marcadores de PRIS) foi explanada a importância da determinação de alguns destes parâmetros bioquímicos para o diagnóstico de PRIS. No entanto, outros parâmetros cuja determinação faz parte da rotina da UCIP, tais como a determinação da albumina, da proteína c-reativa e da procalcitonina, podem ter interesse para a previsão da ocorrência de efeitos adversos. Por exemplo, a presença de sepsis ou de uma infecção grave que é indicada pela determinação da procalcitonina e da proteína c-reativa, é um factor primário para o desenvolvimento de PRIS, isto é, a existência de uma doença grave (indicada por alteração dos níveis plasmáticos da procalcitonina ou da proteína c-reativa) predispõe o doente para o aparecimento deste efeito adverso quando se administram infusões de propofol.

De seguida faz-se uma breve referência à utilidade da determinação dos níveis plasmáticos da albumina, proteína-c reactiva e procalcitonina para o estudo que nos propusemos fazer.

4.1.3.1. Albumina

A albumina é o principal produto proteico do fígado. Uma vez no plasma, a albumina possui uma semi-vida longa (20 dias) o que leva a que a interrupção da sua síntese não signifique a queda repentina dos seus níveis plasmáticos.

A albumina é a proteína que mais contribui para a pressão oncótica do plasma. Se a concentração de albumina cai para níveis muito baixos, o resultado é o edema. As três principais razões que podem levar a uma diminuição dos níveis plasmáticos de albumina são: síntese diminuída (por desnutrição ou má absorção ou por doença crónica avançada do fígado); distribuição anormal ou diluição (hipoalbuminémia induzida pela sobrehidratação ou quando há uma permeabilidade capilar aumentada, como ocorre na septicémia); excreção anormal ou degradação (causada por síndrome nefrótica, enteropatias que causam perda de proteína, queimaduras, hemorragia e estados catabólicos [55].

O propofol encontra-se extensivamente ligado à albumina no plasma, embora esta ligação seja independente da concentração plasmática do fármaco.

Os valores de referência de albumina no soro são 3,2-4,5 g/dL.

4.1.3.2. Proteína C-reactiva

A proteína C-reactiva é uma proteína que se encontra no sangue em níveis mais elevados como resposta à inflamação- proteína de fase aguda. Esta proteína é sintetizada pelo fígado como resposta a factores libertados pelos adipócitos.

A determinação da proteína C-reactiva usa-se como marcador da inflamação. A sua determinação ao longo do tempo pode revelar-se útil na avaliação do progresso da doença ou da eficácia do tratamento [55].

Os valores de referência de proteína C-reactiva no soro são 0-5 mg/L.

4.1.3.3. Procalcitonina (PCT)

A procalcitonina (PCT) é a pro-hormona da calcitonina, sendo, no entanto, proteínas distintas. A calcitonina é produzida exclusivamente pelas células C da tiróide em resposta a um estímulo hormonal, enquanto que a procalcitonina pode ser produzida por diversos tipos de células e em muitos órgãos em resposta a estímulos pró-inflamatórios, em particular por produtos bacterianos [57].

Em indivíduos saudáveis os níveis plasmáticos de PCT são inferiores a 0,05 ng/mL, mas quando se está perante uma infecção grave com resposta sistémica associada os níveis de procalcitonina podem aumentar para 1000 ng/mL [57].

A determinação de procalcitonina pode ser utilizada como marcador de resposta inflamatória do organismo a uma infecção não viral. Os valores elevados são indicativos de infecção bacteriana com consequências sistémicas (sepsis) [57].

A presença de sepsis é um factor primário para o desenvolvimento de efeitos adversos relacionados com a administração de Propofol.

4.1.4. Determinação do Propofol e metabolitos não conjugados em soro

Na literatura encontram-se descritos métodos para quantificação do Propofol no soro que utilizam HPLC com detecção por UV [58] , fluorescência [59] ou detecção electroquímica [60] e também métodos que usam cromatografia gasosa capilar com detecção por ionização em chama [61] .Existem também referências na literatura à quantificação de Propofol no sangue (2,6- diisopropilfenol) por cromatografia gasosa com detecção por espectrometria de massa (GC-MS) [62, 63] .

O método descrito por Guitton e colaboradores (1995), em que se determina o Propofol no sangue total por GC-MS usando o método SIM (selected ion monitoring) [62] , foi adaptado neste trabalho para a determinação do Propofol e dos metabolitos não conjugados (2,6-diisopropil-1,4-quinol e 2,6-diisopropil-1,4-quinona).

No trabalho de Guitton e colaboradores (1995) foram estabelecidas as condições cromatográficas para identificação dos metabolitos, mas estes não foram quantificados por falta de padrões [62]. No âmbito deste trabalho os metabolitos foram quimicamente sintetizados (figura 8) e obtidos com elevado grau de pureza, o que permitiu a sua quantificação nos soros dos doentes incluídos neste estudo. O interesse da determinação dos metabolitos não conjugados no soro, para além do propofol, reside no facto de o metabolito hidroxilado evidenciar ainda 1/3 da actividade hipnótica do propofol. Pretendeu-se também relacionar os níveis dos metabolitos no soro com o hipotético aparecimento de sintomas de PRIS, e com os níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos determinados no soro dos doentes incluídos no estudo.

Neste estudo foram analisadas 108 amostras de soro dos doentes internados na UCIP sob sedação com Propofol, colhidas diariamente durante o período de tempo em que foram sedados com o fármaco.

4.1.4.1. Fármaco, Metabolitos e Reagentes

O Propofol puro usado como padrão foi obtido na Sigma-Aldrich.

Os padrões dos metabolitos foram obtidos por síntese no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa (REQUIMTE/CQFB). Para obtenção dos dois compostos a reacção de síntese inicia-se com o Propofol em meio ácido na presença de NaNO_3 , dando origem a formação de 4-nitropropofol (16%) e um dímero que não tem interesse para o nosso estudo (30%). O 4-nitropropofol é posteriormente reduzido a cloreto de 4-aminopropofol que é oxidado e desidratado a 2,6-diisopropil-1,4-quinona, com o rendimento de 53%. A quinona é reduzida a álcool originando o 2,6-diisopropil-1,4-quinol. A síntese química dos dois compostos apresenta-se esquematizada na figura 8.

A pureza dos compostos obtidos foi verificada por RMN.

Durante o processo sintético foi observado que o 2,6-diisopropil-1,4-quinol em solução, está em equilíbrio tautomérico com a 2,6-diisopropil-1,4-quinona, isto é os dois compostos são interconvertíveis.

Este efeito foi também observado por Guitton e colaboradores (1995) que o relacionaram com o pH da solução. Segundo estes autores o pH básico usado na extração favorece a transformação química do 2,6-diisopropil-1,4-quinol em 2,6-diisopropil-1,4-quinona, resultando na identificação dos dois compostos nos cromatogramas por eles obtidos [62]. Por esse motivo, como no presente trabalho também foram identificados os dois compostos nos cromatogramas dos padrões e dos extractos de soro, foi considerada a soma das áreas correspondentes aos picos dos dois compostos para efeitos de quantificação.

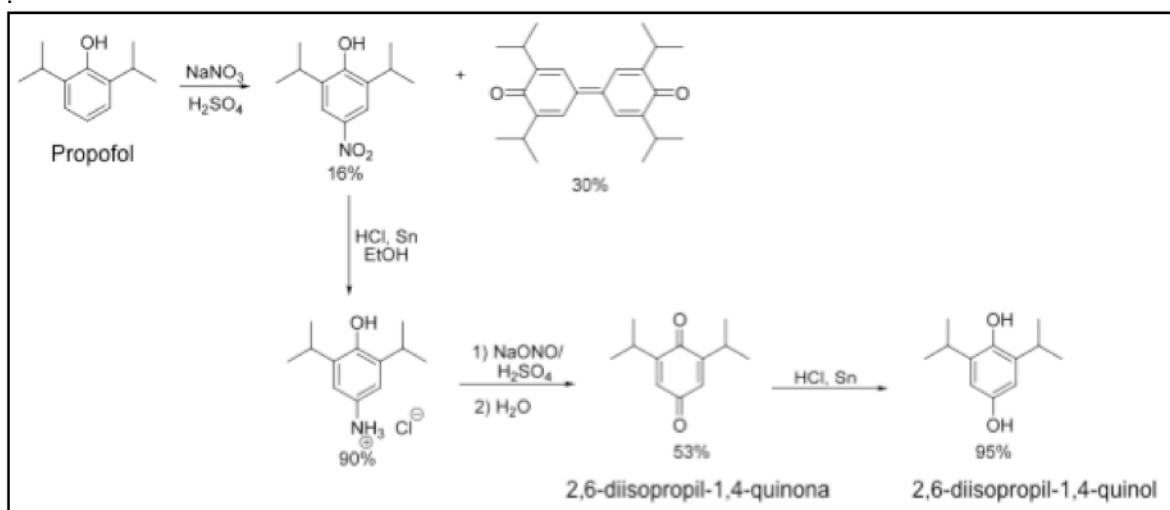


Figura 8. Via sintética dos metabolitos do propofol

Como padrão interno foi utilizado Timol (5-metil-2-isopropilfenol) obtido na Sigma-Aldrich.

O solvente usado na extracção foi uma mistura de clorofórmio-acetato de etilo (70:30 v/v). O clorofórmio e o metanol de grau de pureza cromatográfico foram adquiridos na Fisher Scientific e o acetato de etilo foi adquirido na Fluka.

O ácido bórico usado na preparação da solução tampão foi adquirido na Sigma.

O metanol usado na preparação das soluções stock foi adquirido na Fisher Scientific.

O pool de soros sem propofol usado na preparação dos padrões foi cedido pelo laboratório de análises clínicas da Faculdade de Farmácia.

4.1.4.2. Preparação das soluções stock, padrão e tampão

Foram preparadas soluções stock de Propofol (1mg/mL), de 2,6-diisopropil-1,4-quinol (1mg/mL), de 2,6-diisopropil-1,4-quinona (1mg/mL) e de Timol (1mg/mL), em metanol, que foram armazenadas a 4°C. Os padrões em soro foram preparados diariamente por diluição da solução stock em volume apropriado de soro.

A solução tampão de borato, pH 9, foi preparada pela dissolução de ácido bórico em água de forma a obter uma solução de concentração 0,1M. O pH 9 foi acertado com uma solução de hidróxido de sódio 1M. Esta solução foi armazenada a 4°C.

4.1.4.3. Tratamento das amostras: Extracção

As amostras foram mantidas congeladas a -20°C até serem analisadas. Após o descongelamento das amostras, procedeu-se à extracção do propofol e dos metabolitos não conjugados com uma mistura de clorofórmio e acetato de etilo, cujo o procedimento está esquematizado na figura 9.

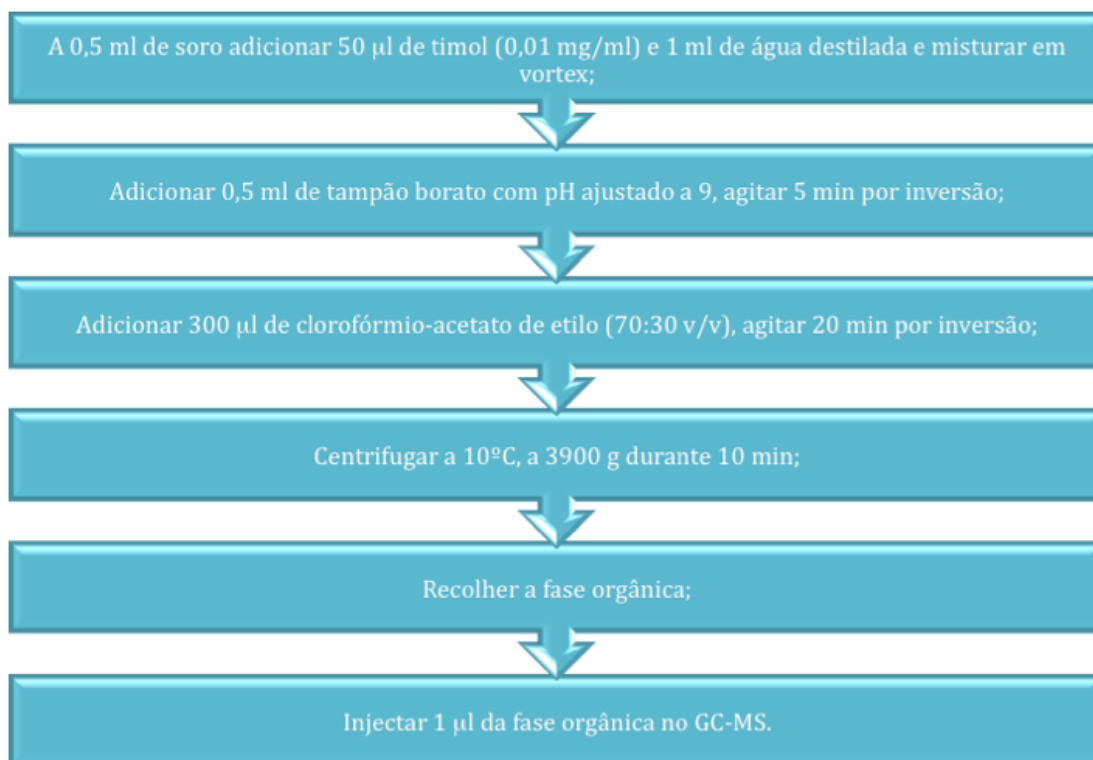


Figura 9. Protocolo de extração do propofol e metabolitos

4.1.4.4. Cromatografia gasosa com detecção por espectrometria de massa(GC-MS)

A análise do propofol e respectivos metabolitos foi feita, nos extractos obtidos como acima descrito, num cromatógrafo gasoso Varian CP-3800 equipado com um detector selectivo de massa Varian Saturn 4000. A separação dos compostos é feita numa coluna da Varian, VF-30m×0,25mm×0,25µm, modelo Factor Four. O gás transportador foi Hélio C-60 obtido da Gasin Portugal. Os dados da cromatografia foram geridos com o programa Saturn GC/MS Workstation Software 6.8.

Foi injectado 1 µL de extracto no injector à temperatura de 250° C e em modo “splitless”. Para a eluição da amostra na coluna cromatográfica, a temperatura do forno do GC foi ajustada para 100°C, tendo sido mantida durante 1 minuto. De seguida a temperatura aumentou à razão de 15°C/minuto até se atingirem os 300°C, que foram mantidos durante 10 minutos.

A detecção por espectrometria de massa foi efectuada utilizando um analisador do tipo “ion trap”. A fonte de ionização utilizada foi a de impacto electrónico a 70eV (correspondendo a uma ionização m/z forte). Durante os primeiros 4 minutos o filamento gerador de electrões manteve-se desligado, não havendo ionização. O analisador “ion

trap” foi programado da seguinte forma: a temperatura da linha de transferência, do distribuidor ou “manifold” e do “ion trap” foram respectivamente, 280, 50 e 180 °C. Só os iões com m/z entre os 50 e 600 é que foram analisados no “ion trap”. A corrente de emissão foi de 50 µA e o tempo máximo de ionização foi de 2500 µsec.

A detecção do propofol, timol, 2,6-diisopropil-1,4-quinol e 2,6-diisopropil-1,4-quinona foi feita por espectrometria de massa no modo “full-scan”, que permite a detecção total dos iões (TIC ou “total ion current”) resultantes da fragmentação, e também em “microsis” ou SIM no qual os iões a analisar são previamente seleccionados e só estes entram para a fonte de ionização “ion trap”, permitindo aumentar a sensibilidade da detecção. Em ambos os modos a aquisição do espectro de massa foi feita entre os 4 e os 15 minutos após a injeção da amostra.

Nas condições referidas foram obtidos os espectros de massa para o Propofol (2,6-diisopropilfenol), 4-hidroxipropofol (2,6-diisopropil-1,4-quinol), 2,6-diisopropil-1,4-quinona e também para o padrão interno (timol). Os iões de quantificação e o tempo de retenção obtidos para cada analito e padrão interno estão apresentados na tabela 6 e foram para o Propofol os iões m/z=178 e m/z=163 e 5,6 minutos de tempo de retenção; para o 2,6-diisopropil-1,4-quinol os iões m/z=194 e m/z=179 e 7,9 minutos de tempo de retenção; para a 2,6-diisopropil-1,4-quinona os iões m/z=192 e m/z=149 e 5,9 minutos de tempo de retenção; e para o padrão interno os iões m/z=150 e m/z=135 e 5,0 minutos de tempo de retenção.

Tabela 6. Tempo de retenção, ião molecular, primeiro fragmento iónico e ião usado no micro SIS do Propofol; 2,6-diisopropil-1,4-quinol; 2,6-diisopropil-1,4-quinona e timol

	Tempo de retenção (min)	Íão molecular (m/z)	Primeiro fragmento iónico (m/z)	Íão usado no microSIS (m/z)
Propofol (2,6-diisopropilfenol)	5,6	178	163 (perda de um grupo metilo)	163
(2,6-diisopropil-1,4-quinol)	7,9	194	179 (perda de um grupo metilo)	179
(2,6-diisopropil-1,4-quinona)	5,9	192	149 (perda de um grupo propilo)	149
Timol	5,0	150	135 perda de um grupo metilo)	135

A identificação de cada analito nas amostras foi feita por comparação entre os tempos de retenção dos compostos puros com os compostos presentes nas amostras injectados nas mesmas condições cromatográficas. Para cada pico cromatográfico foi obtido o respectivo espectro de massa.

4.1.4.5. Validação do método

Tendo como base o método descrito por Guitten e colaboradores em que se faz a quantificação do propofol no sangue total por GC-MS [62] foi feita a adaptação e validação do método para quantificação do propofol e metabolitos em soro.

A validação consistiu no estudo da linearidade de resposta através da preparação das curvas de calibração, na determinação do limite de detecção (LOD) e do limite de quantificação (LOQ) e no estudo da precisão, bem como na avaliação das interferências.

4.1.4.5.1. Estudo de Linearidade

Foram preparadas curvas de calibração em soro. Cada um dos analitos foi adicionado a soro sem analitos (branco), a partir das soluções stock concentradas, em metanol, previamente preparadas. As concentrações finais nos padrões foram: 50, 100, 500, 1000, 10000 ng/mL para os metabolitos e 50, 100, 500, 1000, 10000, 50000, 100000 ng/mL para o Propofol. Foi adicionado a todas as amostras 50 µL de PI (timol) na concentração final de 500 ng/mL.

Foi preparada uma curva de calibração em soro para o propofol usando a gama de concentrações 0-100000 ng/mL, e também uma curva de calibração para os metabolitos na gama de concentrações 0-10000 ng/mL. A escolha de uma gama de concentrações tão alargada advém da observação, numa análise prévia das amostras colhidas dos doentes, da existência de concentrações altas de propofol, da ordem dos 30000 ng/ml para o Propofol. Este facto tornou necessário o estudo da linearidade numa maior gama de concentrações.

Durante o processo sintético foi observado que o 2,6-diisopropil-1,4-quinol em solução, está em equilíbrio tautomérico com a 2,6-diisopropil-1,4-quinona, isto é os dois compostos são interconvertíveis. Para verificar se este fenómeno ocorria também nos padrões por nós preparados, injectou-se no aparelho de GC-MS um soro ao qual se adicionou apenas 2,6-diisopropil-1,4-quinol e outro soro a que se adicionou apenas 2,6-diisopropil-1,4-quinona. Verificou-se que foi possível identificar os dois compostos nos dois soros, o que confirma a existência do equilíbrio tautomérico entre 2,6-diisopropil-1,4-quinol e a 2,6-diisopropil-1,4-quinona referido na altura da síntese.

Tendo isso como base, foi decidido usar a soma dos valores das razões das áreas dos dois compostos com o padrão interno para efeitos de calibração.

A extracção dos padrões foi levada a cabo pelo método anteriormente explicitado no ponto 4.1.4.3.

4.1.4.5.2. Determinação do Limite de detecção (LOD), Limite de quantificação (LOQ)

O LOD no modo microSIS foi determinado num soro sem analitos, que originou um sinal três vezes superior ao ruído.

O LOQ no modo microSIS foi determinado num soro sem analitos, que originou um sinal dez vezes superior ao ruído.

4.1.4.5.3. Estudo de Precisão

Foi avaliada a precisão do método, fazendo cinco vezes a extração e quantificação do Propofol e metabolitos na mesma amostra. Foi utilizada para este estudo uma amostra de soro contendo os três analitos na concentração de 100 ng/mL.

4.1.4.5.4. Interferências

Para determinação das interferências injectou-se no aparelho de GC-MS um extracto de um pool de soros sem Propofol, sem metabolitos e sem PI, de forma a verificar se haveria interferentes nos tempos de retenção de cada um dos analitos.

4.1.5. Avaliação da correlação entre concentração plasmática de Propofol e metabolitos não conjugados e os parâmetros bioquímicos determinados

A correlação entre os níveis plasmáticos de Propofol, metabolitos não conjugados e parâmetros bioquímicos foi estudada com ajuda do Software de análise estatística Graph Pad Prism versão 5.00 para Windows, Graphpad Software, San Diego Califórnia USA, www.graphpad.com.

Para todos os doentes envolvidos no estudo foi determinada a concentração no soro de Propofol e metabolitos não conjugados e os parâmetros bioquímicos de rotina na UCIP. Tendo em conta que a média de dias de administração de Propofol foi 2,5 dias, os dados obtidos foram agrupados em três grupos. O critério usado para agrupar os dados foi o dia de administração do Propofol. Assim, temos um grupo com os dados do primeiro dia de administração do propofol para todos os doentes (Grupo I; n= 44) , um grupo com os dados do segundo dia de administração de propofol para todos os doentes (Grupo II; n=17) e um grupo com os dados do terceiro dia de administração de propofol para todos

os doentes (Grupo III; n=12). No anexo II apresenta-se a constituição de cada um destes grupos.

Foi feita a análise dos dados assim agrupados, recorrendo ao teste de normalidade D'Agostino-Pearson "omnibus K2" e também ao teste Shapiro-Wilk para averiguar se a distribuição era normal ou não. Sempre que se verificou a existência de uma distribuição não normal recorreu-se ao uso do teste não paramétricos de Spearman para correlacionar os dados.

A correlação foi considerada significativa sempre que o valor de p foi <0,05.

4.1.6. Determinação do perfil de acilcarnitinas no soro

Considerando que o mecanismo de acção tóxica proposto para o Propofol é a inibição da β -oxidação dos ácidos gordos quer por inibição do ciclo da acilcarnitina (inibição da carnitina palmitil transferase I), quer por inibição da cadeia transportadora de electrões no complexo II e IV, a determinação da carnitina livre e do perfil de acilcarnitinas pode revelar-se uma ferramenta útil para o diagnóstico de PRIS.

A carnitina livre e o perfil de acilcarnitinas foi determinado apenas para os doentes que apresentavam níveis plasmáticos elevados de creatina quinase associados a doses e concentrações plasmáticas de propofol altas. Assim, estes parâmetros foram determinados para os seguintes doentes: doente 1 (dose média propofol 6,7 mg/kg/h), doente 2 (dose média propofol 5,7 mg/kg/h), doente 3 (dose média propofol 3,7 mg/kg/h), doente 15 (dose média propofol 8,0 mg/kg/h), doente 21 (dose média propofol 2,9 mg/kg/h), doente 22 (dose média propofol 2,9 mg/kg/h), doente 23 (dose média propofol 6,4 mg/kg/h), doente 30 (dose média propofol 7,1 mg/kg/h), doente 33 (dose média propofol 2,8 mg/kg/h), doente 36 (dose média propofol 1,4 mg/kg/h), doente 39 (dose média propofol 4,3 mg/kg/h), doente 41 (dose média propofol 5,2 mg/kg/h), doente 42 (dose média propofol 2,9 mg/kg/h), doente 43 (dose média propofol 2,9 mg/kg/h).

A determinação da carnitina livre e do perfil de acilcarnitinas foi feita no Centro de Patogénese Molecular da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. O método usado para a determinação foi o de ESI-MS/MS ("electron spray ionization tandem mass spectrometry") [68, 69].

5. Resultados e discussão

5.1. Validação do método

O método de GC-MS para quantificação do Propofol e dos seus metabolitos (2,6-diisopropil-1,4-quinol e 2,6-diisopropil-1,4-quinona) no soro, é linear numa gama de concentrações elevada, tem limites de detecção e quantificação baixos, sobretudo para os metabolitos, é preciso e não tem interferentes.

5.1.1. Estudo de Linearidade

As curvas de calibração do método de GC/MS foram lineares para o Propofol na gama de concentrações 0-100000 ng/ml e para os metabolitos (2,6-diisopropil-1,4-quinol, 2,6-diisopropil-1,4-quinona) na gama de concentrações 0-10000 ng/ml. Os coeficientes de correlação obtidos nas regressões lineares foram sempre superiores a 0,99 (tabela 7).

A gama de concentrações dos padrões de propofol e metabolitos escolhida inicialmente e para a qual também se verificou a linearidade foi 0, 10, 50, 100, 500, 1000 ng/mL. No entanto, uma análise preliminar de amostras de soro dos doentes revelou a presença de concentrações de propofol da ordem dos 30000 ng/ml, o que levou à necessidade de estudar a linearidade em padrões de propofol de concentrações mais elevadas.

Tabela 7. Estudo de linearidade. Curvas de calibração e coeficientes de correlação obtidos para o Propofol e Metabolitos

Soro	Equação	Gama (ng/ml)	r ²
Propofol	$y=0,0009x+0,8632$	0-100000	0,9967
2,6-diisopropil-1,4-quinol	$y=0,0002x-0,0166$	0-10000	0,9994
2,6-diisopropil-1,4-quinona	$y=0,0002x-0,0109$	0-10000	0,9997

5.1.2. Determinação do Limite de Detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ)

O LOD no modo microSIS foi 1,5 ng/ml nas amostras de soro para todos os analitos.

O LOQ foi de 5 ng/ml em todas as amostras de soro para todos os analitos.

Um trabalho de Pavan e colaboradores (1992) quantificando os níveis de propofol no soro por HPLC de fase reversa em doentes sedados com Propofol refere um limite de

detecção (LOD) de 0,1µg/mL (100ng/mL) [65]. Quando comparado com este o nosso método revelou um LOD muito mais baixo o que o torna mais sensível na detecção do Propofol.

O valor de 5 ng/mL de LOQ por nós obtido foi menor que o valor obtido no método descrito por Guitton e colaboradores (1995) [62] na quantificação de propofol no sangue por GC-MS, no qual foi baseado o nosso método e cujo LOQ foi de 10 ng/mL. Yu HY e colaboradores (1993) [61] na quantificação do propofol em plasma por GC-FID referem também um LOQ de 10 ng/mL. O nosso método revela-se, assim, mais sensível.

Noutros trabalhos que quantificaram Propofol utilizando o GC-MS, como por exemplo o trabalho de Peeters e colaboradores (2007) em que foi feita a quantificação do propofol no fluido cerebro espinal por GC-MS e que resultou num LOQ de 2 ng/mL [64].

No que se refere à quantificação dos metabolitos um método apresentado por Guitton e colaboradores (1997) para quantificação do metabolito 2,6-diisopropil-1,4-quinol por GC-MS refere um LOQ de 25 ng/mL [66]. Noutro trabalho de Cohen e colaboradores (2007) em que se quantifica o propofol e os metabolitos conjugados no plasma pelo método de LC-MS/MS é referido um LOQ de 10 ng/ml para a quantificação do Propofol e um LOQ de 25 ng/ml para a quantificação do glucurono-4-quinol [67].

O nosso método revela-se também mais sensível para a determinação do metabolito não conjugado em soro.

5.1.3. Estudo da Precisão

A precisão do método expressa em coeficiente de variação (precisão (%))=(desvio Padrão/média)x100) foi sempre menor que 10%, nomeadamente 6,9% para o Propofol; 2,2% para 2,6-diisopropil-1,4-quinol e 1,6 % para 2,6-diisopropil-1,4-quinona.

5.1.4. Interferências

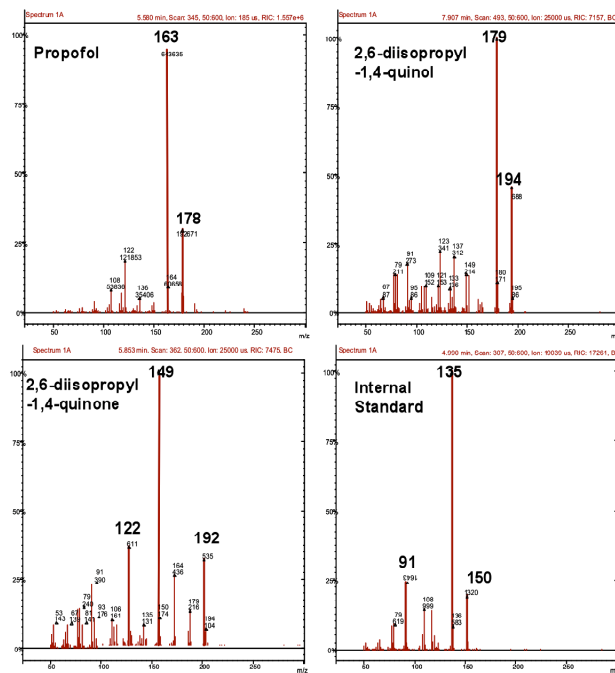
Não foram detectados picos interferentes nem no tempo de retenção do Propofol, nem no dos metabolitos bem como no tempo de retenção do padrão interno.

Além desta constatação o uso do modo microSIS na quantificação do propofol e metabolitos diminui a propabilidade da ocorrência de interferências, uma vez que só são detectados os iões seleccionados, que são característicos de cada um dos analitos.

5.2. Doseamento de Propofol e metabolitos

Os espectros de massa obtidos para cada um dos analitos e para o PI estão representados na figura 10 . Um cromatograma típico obtido após injeção de extracto de soro ou de padrão está representado na figura 11.

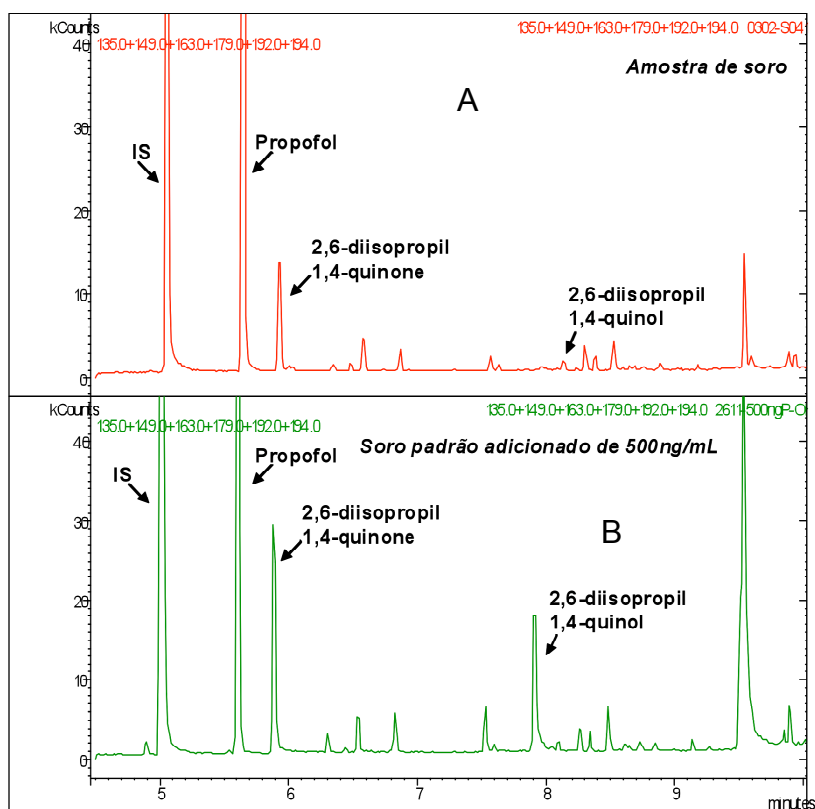
Figura 10. Espectro de massa do Propofol; 2,6-diisopropil-1,4-quinol; 2,6-diisopropil-1,4-quinona e timol (padrão interno)



Nestes cromatogramas podemos observar para além do Propofol e do PI, a presença dos dois compostos tautoméricos (2,6- diisopropil-1,4-quinol e 2,6-diisopropil-1,4-quinona) quando se injecta o extracto do padrão na concentração 500 ng/mL (Figura 11 (B)). No cromatograma que nos mostra o extracto de soro (Figura 11 (A)) apenas se observa a presença da 2,6-diisopropil-1,4-quinona. Este facto deve-se possivelmente à transformação do quinol em quinona que ocorre no meio básico usado na extracção. Este

pH tal como relatado por Guitton e colaboradores (1995) favorece a transformação do quinol em quinona [62].

Figura 11. Cromatograma no modo SIM de um extracto de soro (A) e de um extracto de soro adicionado de propofol, 2,6-diisopropil-1,4-quinol e 2,6-diisopropil-1,4-quinona (padrão) (B).



Os iões seleccionados foram: $m/z=163$ para o propofol; $m/z=179$ para o 4-hidroxipropofol; $m/z=149$ para a quinona; $m/z=135$ para o timol. Os tempos de retenção obtidos foram: PI 5,0 min; Propofol 5,6 min; Quinona 5,9 min; Quinol 7,9 min

Para a realização dos cálculos foram determinadas as razões de áreas entre os picos dos analitos e o pico do PI:

$$Sinal = \frac{\text{Área do Pico do Analito}}{\text{Área do Pico do PI}}$$

Foram analisadas 108 amostras de soro que foram colhidas dos 46 doentes que foram incluídos no estudo. Dois doentes foram excluídos por não terem sido efectuadas as determinações dos parâmetros bioquímicos de rotina na UCIP.

Os resultados obtidos para cada um dos doentes das concentrações plasmáticas do Propofol e metabolitos apresentam-se no anexo I.

Considerando todos os doentes, o valor máximo de Propofol obtido foi 30831,95 ng/mL e o mínimo 6,47 ng/mL. A média de concentrações de propofol obtida foi de 1935,3 ng/mL. A média de concentrações no soro de Metabolito (somatório da quinona e quinol) foi de 80,3 ng/mL, sendo que o valor máximo obtido foi de 985,1 ng/mL e o valor mínimo abaixo do limite de quantificação do método.

O valor médio de concentração de Propofol no soro obtido, 1935,3 ng/mL está de acordo com os valores encontrados na literatura. Um estudo de Albanese e colaboradores (1990), refere a concentração plasmática de 2 mg/L (2000 ng/ml) de propofol numa infusão contínua de 72 horas [29].

5.3. Determinação de parâmetros bioquímicos

Foram determinados em todas as amostras os parâmetros bioquímicos de rotina na UCIP :mioglobina, mioglobinúria, glicose, creatinina, ureia, enzimas hepáticas (alaninatransaminase (ALT), aspartato transaminase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transpeptidase (G-GT)), Desidrogenase láctica (DHL), creatina quinase (CK), isoforma MB da CK, troponina T, albumina, proteínas totais, proteína C-reativa, procalcitonina.

Os níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos determinados para os 46 doentes incluídos no estudo estão apresentados no anexo I. Dois doentes foram excluídos por não terem sido determinados os parâmetros bioquímicos.

5.4. Correlação entre concentração plasmática do Propofol e metabolitos e os parâmetros bioquímicos determinados

Após a colheita dos dados de todos os doentes envolvidos no estudo prospectivo dos efeitos adversos do propofol foi feita uma análise estatística com o objectivo de tentar encontrar uma correlação entre a concentração sérica de Propofol e metabolitos e alterações nos níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos determinados na UCIP. Para tal procedeu-se ao agrupamento dos resultados obtidos da concentração sérica de propofol e metabolitos e dos níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos de acordo

com o seguinte critério: No Grupo I, n=44, foram agrupados todos os dados relativos ao primeiro dia de administração de todos os doentes, no Grupo II, n=17, agruparam-se os dados relativos ao segundo dia de administração de propofol para todos os doentes e no Grupo III, n=12, agruparam-se todos os dados relativos ao terceiro dia de administração de propofol. A constituição de apenas três grupos tem como base o facto da duração média de administração de propofol para este conjunto de doentes ser 2,5 dias e também a constatação de que é durante os três primeiros dias que se administram doses de Propofol mais altas, de modo a atingir o nível de sedação desejado (Ramsay 6). Em média nos dias seguintes a dose vai diminuindo até à suspensão do Propofol.

5.4.1. Avaliação da correlação da concentração sérica de Propofol e da concentração sérica de Metabolitos não conjugados

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k^2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman. Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de p foi menor que 0,05 quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

Para avaliação da correlação destes parâmetros aplicou-se o teste de Spearman, uma vez que não foi verificada uma distribuição Gaussiana por nenhum dos testes de normalidade aplicados.

Nos 44 pares de dados analisados verificou-se a existência de uma correlação significativa com o valor de $p = 0,0006$. O r de Spearman obtido nesta correlação foi de 0,4977, o que indica uma correlação positiva, isto é, a concentração no soro de metabolitos não conjugados aumenta com a concentração de propofol no soro (tabela 11).

ii) Grupo II - Dia 2

Não foi verificada uma distribuição normal destes dados quer pela aplicação do teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k^2 , quer pela aplicação do teste de normalidade Shapiro-Wilk.

A aplicação do teste não paramétrico de Spearman aos 17 pares de valores deste grupo resultou num valor de $p = 0,0007$ o que indica uma correlação significativa. O valor de r de Spearman foi de 0,7374, o que indica mais uma vez, que a concentração de metabolitos aumenta com a concentração de Propofol (tabela 8).

iii) Grupo III - Dia 3

Neste conjunto de dados observou-se uma distribuição normal na aplicação do teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k^2 . A aplicação deste teste resultou na verificação da não existência de correlação significativa entre a concentração no soro de propofol e metabolitos no terceiro dia de administração de Propofol ($p = 0,9435$) (tabela 8).

Tabela 8. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e metabolitos não conjugados no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Parâmetro Concentração de metabolitos no soro				
Dia 1		Dia 2	Dia 3	
n	44	17	n	12
r de Spearman	0.4977	0.7374	r de Pearson	-0.02296
valor de p ("two-tailed")	0.2270 a 0.6970	0.3844 a 0.9022	intervalo de confiança 95%	-0.5892 a 0.5584
Valor de p sumario	0.0006	0.0007	valor de p ("two-tailed")	0.9435
Valor de p exacto ou aproximado?	***	***	Valor de p sumario	ns
A correlação é significativa? (alpha= 0,05)	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha= 0,05)	Não
A correlação é significativa? (alpha= 0,05)	Sim	Sim	r^2	0.0005271

5.4.2. Avaliação da correlação da concentração sérica de Propofol e os níveis plasmáticos de Creatinina e Ureia

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k^2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman. Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de p foi menor que 0,05 quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

Na aplicação dos testes de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 e Shapiro-Wilk na avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis de Creatinina e Ureia plasmáticos não se verificou uma distribuição Gaussiana. Desse modo foi aplicado o teste não paramétrico de Spearman a 42 pares de valores, que revelou a não existência de correlação quer entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de creatinina ($p=0,0571$) (tabela 12), quer entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Ureia ($p=0,0788$) (tabela 13).

ii) Grupo II - Dia 2

A aplicação dos testes de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 e Shapiro-Wilk revelou uma distribuição não Gaussiana quando se compararam os níveis plasmáticos de Creatinina com a concentração de Propofol no soro e uma distribuição Gaussiana (teste D'Agostino e Pearson) quando se comparou a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Ureia, no segundo dia de administração de Propofol.

A aplicação do teste não paramétrico de Spearman para correlacionar os níveis plasmáticos de Creatinina com a concentração de Propofol no soro revelou a não existência de correlação significativa entre os dois parâmetros ($p= 0,1576$) (tabela 12).

O teste de Pearson não correlacionou de forma significativa a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Ureia ($p= 0,9353$) (tabela 13).

iii) Grupo III – Dia 3

Os testes de normalidade aplicados a estes dados revelaram uma distribuição normal, pelo que se aplicou o teste paramétrico de Pearson na avaliação da correlação entre a concentração de Propofol no soro e os níveis plasmáticos de Creatinina e Ureia.

Este teste revelou a não existência de uma correlação significativa entre a concentração de Propofol no soro e os níveis plasmáticos de Creatinina ($p= 0,8169$) (tabela 9) e Ureia ($p= 0,3628$) (tabela 10).

Tabela 9. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de creatinina no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Parâmetro Nível plasmático de Creatinina				
Dia 1		Dia 2	Dia 3	
n	42	17	n	12
r de Spearman	-0.2959	0.3585	r de Pearson	0.07496
Valor de p ("two-tailed")	-0.5569 a 0.01815	-0.1628 a 0.7233	Intervalo de confiança 95%	-0.5215 a 0.6222
Valor de p sumario	0.0571	0.1576	Valor de p ("two- tailed")	0.8169
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	ns	Valor de p sumario	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não	r ²	0.005619

Tabela 10. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de ureia no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Parâmetro				
Níveis plasmáticos de Ureia				
Dia 1		Dia 2		Dia 3
n	42	n	17	12
r de Spearman	-0.2742	r de Pearson	0.02131	-0.2887
Valor de p ("two-tailed")	-0.5403 a 0.04174	Intervalo de confiança 95%	-0.4642 a 0.4970	-0.7401 a 0.3420
Valor de p sumario	0.0788	Valor de p ("two-tailed")	0.9353	0.3628
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	Valor de p sumario	ns	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	r ²	0.000454	0.08335

5.4.3. Avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Bilirrubina Total

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman.

Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de p foi de 0,05 quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

Os testes de normalidade aplicados a este conjunto de dados demonstraram que a distribuição é não gaussiana, pelo que se aplicou o teste não paramétrico de Spearman para estudar a correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Bilirrubina Total. Os resultados da aplicação deste teste revelaram a não existência de correlação significativa entre estes dois parâmetros ($p = 0,7927$) (tabela 11).

ii) Grupo II –Dia 2

A aplicação do teste D'Agostino e Pearson omnibus k^2 revelou a existência de uma distribuição gaussiana e a sua aplicação no estudo da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de bilirrubina total revelou a não existência de correlação significativa ($p = 0,4673$) (tabela 11).

iii) Grupo III-Dia 3

O teste D'Agostino e Pearson omnibus k^2 revelou a distribuição gaussiana destes dados e na sua aplicação no estudo da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de bilirrubina total não se verificou a existência de correlação significativa ($p = 0,5536$) (tabela 11).

Tabela 11. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de bilirrubina T no dia 1, no dia 2 e no dia 3 de administração de Propofol.

Parâmetro Níveis plasmáticos de Bilirrubina T				
Dia 1		Dia 2		Dia 3
n	40	n	17	12
r de Spearman	0.04289	r de Pearson	0.1891	-0.1903
Valor de p ("two-tailed")	-0.2811 a 0.3581	Intervalo de confiança 95%	-0.3208 a 0.6140	-0.6890 a 0.4308
Valor de p sumario	0.7927	Valor de p ("two-tailed")	0.4673	0.5536
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	Valor de p sumario	ns	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Approximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	r ²	0.03576	0.0362

5.4.4. Avaliação da correlação entre a concentração sérica de propofol e os níveis plasmáticos das enzimas hepáticas AST, ALP, FA, G-GT

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman. Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de p foi menor que 0,05 quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

O estudo de normalidade destes dados revelou a existência de uma distribuição não gaussiana o que levou a aplicação do teste não paramétrico de Spearman para estudar a correlação entre os parâmetros. A correlação entre a concentração de Propofol no soro e o nível plasmático de AST, de ALT, de FA e de G-GT revelou-se não significativa conforme indicam os valores de p apresentados na tabela 12.

Tabela 12. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de AS, ALT, FA e G-GT no dia 1 de administração de Propofol.

Parâmetro	AST	Dia 1 ALT	FA	G-GT
n	40	40	40	39
r de Spearman	0.2346	0.2478	-0.0534	-0.01367
Valor de p ("two-tailed")	-0.09252 a 0.5160	-0.07856 a 0.5262	-0.3673 a 0.2714	-0.3364 a 0.3120
Valor de p sumario	0.1451	0.1231	0.7435	0.9342
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	ns	ns	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não	Não	Não

ii) Grupo II –Dia 2

O teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 revelou distribuição não gaussiana na comparação dos níveis plasmáticos de AST, FA e G-GT com a concentração de Propofol no soro e distribuição normal na comparação dos níveis plasmáticos ALT com a concentração de propofol no soro.

Aplicou-se assim, um teste não paramétrico no estudo da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de AST, FA e G-GT, que revelou a não existência de correlação significativa entre estes parâmetros. A correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de ALT foi estudada com o teste de Pearson e revelou-se não significativa ($p= 0,5989$).

Tabela 13. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de AST, ALT, FA e G-GT no dia 2 de administração de Propofol.

Dia 2					
	AST	FA	G-GT		ALT
n	17	17	17	n	17
r de Spearman	0.1522	-0.09582	-0.1607	r de Pearson	0.1374
Valor de p ("two-tailed")	-0.3679 a 0.5998	-0.5619 a 0.4164	-0.6054 a 0.3604	Intervalo de confiança 95%	-0.3676 a 0.5799
Valor de p sumario	0.5597	0.7145	0.5377	Valor de p ("two-tailed")	0.5989
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	ns	ns	Valor de p sumario	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não	Não	r ²	0.01889

iii) Grupo III-Dia 3

No terceiro dia de administração a aplicação do teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 revelou distribuição gaussiana dos níveis plasmáticos de AST e G-GT e distribuição não gaussiana dos níveis plasmáticos de ALT e FA.

A aplicação do teste de Pearson para correlacionar a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de AST e G-GT revelou a não existência de uma correlação significativa entre os parâmetros, como se pode ver na tabela 14.

A aplicação do teste não paramétrico de Spearman à comparação dos níveis séricos de propofol e os níveis plasmáticos de ALT e FA revelou-se não significativa, conforme apresentado na tabela 14.

tabela 14. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de AST, ALT, FA e G-GT no dia 3 de administração de Propofol.

Dia 3					
	AST	G-GT		ALT	FA
n	12	12	n	12	12
r de Pearson	0.01846	-0.2593	r de Spearman	0.03257	-0.2316
Intervalo de confiança 95%	-0.5615 a 0.5863	-0.7253 a 0.3698	Valor de p ("two-tailed")	-0.3228 a 0.7661	-0.7205 a 0.4111
Valor de p ("two-tailed")	0.9546	0.4158	Valor de p sumario	0.1507	0.2345
Valor de p sumario	ns	ns	Valor de p exacto ou aproximado?	ns	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Exacto	Exacto
r ²	0.0003409	0.06722	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não

5.4.5. Avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de CK e CK-MB

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman. Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de p foi menor que 0,05 quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

A aplicação do teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 revelou uma distribuição não normal dos dados. Dessa forma aplicou-se o teste não paramétrico de Spearman para correlacionar a concentração de propofol no soro com os níveis plasmáticos de CK e CK-MB. Esta análise revelou a não existência de correlação significativa entre os parâmetros analisados.

ii) Grupo II –Dia 2

O teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k^2 revelou uma distribuição não gaussiana dos níveis plasmáticos de CK e uma distribuição gaussiana dos níveis de CK-MB. Assim, foi aplicado o teste não paramétrico de Spearman à correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de CK e o teste paramétrico de Pearson à correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de CK –MB. Da aplicação dos dois verificou-se a não existência de correlação significativa ($p= 0,0708$ e $0,9754$) . Os valores de p estão representados na tabela 15 e 16 respectivamente.

iii) Grupo III-Dia 3

Os testes de normalidade aplicados ao conjunto de valores formado pela concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de CK, revelaram uma distribuição normal. Quando os valores eram da concentração de propofol no soro e níveis plasmáticos de CK-MB a distribuição não era gaussiana.

O teste paramétrico de Pearson aplicado à correlação entre concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de CK, revelou a existência de uma correlação significativa com o valor de $p = 0,0325$ e o valor de $r = 0,749$, que indica que o aumento da concentração de propofol no soro está correlacionado com o aumento dos níveis plasmáticos de CK de forma positiva.

O teste não paramétrico de Spearman aplicado à correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de CK-MB revelou a não existência de uma correlação significativa, como se pode ver na tabela 16.

Tabela 15. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de CK nos dias 1,2 e 3 de administração de Propofol

Parâmetro					
Níveis plasmáticos de Creatina quinase (CK)					
Dia 1		Dia 2		Dia 3	
n	34	n	11	n	8
r de Spearman	-0.02643	r de Pearson	0.5727	r de Pearson	0.749
Valor de p ("two-tailed")	-0.3705 a 0.3240	Intervalo de confiança 95%	-0.06196 a 0.8776	Intervalo de confiança 95%	0.09366 a 0.9515
Valor de p sumario	0.882	Valor de p ("two-tailed")	0.0708	Valor de p sumario	0.0325
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	Valor de p sumario	ns	Valor de p exacto ou aproximado?	*
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Exacto	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Sim
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	r ²	Não	r ²	0.561

Tabela 16. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de CK-MB nos dias 1,2 e 3 de administração de Propofol

Parâmetro					
Níveis plasmáticos de CK-MB					
Dia 1		Dia 2		Dia 3	
n	30	n	10	n	10
r de Spearman	-0.1337	r de Pearson	-0.01123	r de Spearman	0.2439
Valor de p ("two-tailed")	-0.4800 a 0.2486	Intervalo de confiança 95%	-0.6365 a 0.6229	Valor de p ("two-tailed")	0.2485
Valor de p sumario	0.4812	Valor de p ("two-tailed")	0.9754	Valor de p sumario	0.3198
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	Valor de p sumario	ns	Valor de p exacto ou aproximado?	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	exacto
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	r ²	0.0001261	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não

5.4.6. Avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Troponina T

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman.

Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de p foi menor que 0,05 quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

A aplicação do teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus K2 teve como resultados a verificação da não existência de uma distribuição normal neste conjunto de dados. Dessa forma foi aplicado o teste não paramétrico de Spearman para correlação da concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de troponina T. A correlação entre os 26 pares de dados revelou-se não significativa ($p = 0,1659$).

ii) Grupo II –Dia 2

No segundo dia de administração de propofol a distribuição dos dados concentração de propofol no soro e níveis plasmáticos de Troponina T, revelou-se não normal, pelo que se recorreu à aplicação do teste não paramétrico de Spearman para os correlacionar. A correlação observada foi não significativa ($p = 0,1511$).

iii) Grupo III-Dia 3

No terceiro dia de administração a amostra era muito pequena ($n=7$), uma vez que este parâmetro não foi determinado para todos os doentes incluídos no estudo, não permitindo assim a análise estatística dos dados.

Tabela 17. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de Troponina T nos dias 1 e 2 de administração de Propofol.

Parâmetro Níveis plasmáticos de Troponina T		
Dia 1		Dia 2
n	26	8
r de Spearman	0.28	0.5774
Valor de p ("two-tailed")	-0.1324 a 0.6098	0.1511
Valor de p sumario	0.1659	ns
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	Exacto
A correlação é significativa? ($\alpha=0.05$)	Gaussian Approximation	Não
A correlação é significativa? ($\alpha=0.05$)	Não	

5.4.7. Avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Mioglobina

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k^2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman. Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de p foi menor que 0,05 quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

A distribuição dos dados não foi gaussiana, segundo o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus K^2 e o teste de Shapiro-Wilk, o que levou à aplicação do teste não paramétrico de Spearman para correlacionar a concentração de Propofol no soro e os níveis plasmáticos de mioglobina. A aplicação deste teste resultou numa correlação não significativa ($p = 0,8617$) (tabela 18).

ii) Grupo II –Dia 2

No segundo dia de administração de propofol verificou-se uma distribuição normal, pelo que se recorreu à aplicação do teste de Pearson para correlacionar os dois parâmetros. O resultado foi uma correlação não significativa entre os 11 pares de dados ($p = 0,2665$) (tabela 18).

iii) Grupo III-Dia 3

A distribuição dos dados no terceiro dia foi normal, e a aplicação do teste paramétrico de Pearson resultou na não existência de correlação entre a concentração de Propofol no soro e os níveis plasmáticos de mioglobina ($p = 0,5865$) (tabela 18).

Tabela 18. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de Mioglobina nos dias 1, 2 e 3 de administração de Propofol.

Parâmetro Níveis plasmáticos de Mioglobina				
Dia 1		Dia 2		Dia 3
n	28	n	11	8
r de Spearman	0.03448	r de Pearson	0.3673	-0.2017
Valor de p ("two-tailed")	-0.3533 to 0.4121	Intervalo de confiança 95%	-0.2985 a 0.7926	-0.7936 a 0.5865
Valor de p sumario	0.8617	Valor de p ("two-tailed")	0.2665	0.632
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	Valor de p sumario	ns	ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	r ²	0.1349	0.04066

5.4.7. Avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos de Desidrogenase Láctica (DHL)

Foi aplicado o teste de normalidade D'Agostino e Pearson omnibus k2 e o teste de normalidade Shapiro-Wilk para averiguar da normalidade da distribuição dos dados. Sempre que os dados eram não paramétricos foi aplicado o teste de Spearman. Considerou-se correlação significativa sempre que o valor de $p < 0,05$ quer nos testes paramétricos, quer nos não paramétricos.

i) Grupo I - Dia 1

Da aplicação dos testes de normalidade não se verificou uma distribuição gaussiana dos parâmetros, o que levou à utilização do teste não paramétrico de Spearman para correlacionar a concentração de Propofol no soro com os níveis plasmáticos de DHL no primeiro dia de administração de Propofol. O resultado foi a não existência de uma correlação significativa ($p = 0,0696$) (tabela 19).

ii) Grupo II –Dia 2

A distribuição dos parâmetros revelou-se não gaussiana pela aplicação dos testes de normalidade, pelo que se recorreu ao teste não paramétrico de Spearman para correlacionar a concentração de propofol no soro com os níveis plasmáticos de DHL no

segundo dia de administração de Propofol. O resultado foi a não existência de correlação significativa ($p= 0,6204$) (tabela 19).

iii) Grupo III-Dia 3

A distribuição dos parâmetros revelou-se não gaussiana pela aplicação dos testes de normalidade, pelo que se recorreu ao teste não paramétrico de Spearman para correlacionar a concentração de propofol no soro com os níveis plasmáticos de DHL no terceiro dia de administração de Propofol (tabela 19).

Tabela 19. Resultado da correlação estatística entre a concentração no soro de Propofol e os níveis plasmáticos de Desidrogenase Láctica nos dias 1, 2 e 3 de administração de Propofol

Parâmetro Níveis plasmáticos de DHL			
Dia 1		Dia 2	Dia 3
n	39	14	11
r de Spearman	0.2937	0.1165	0,1595
Valor de p ("two-tailed")	-0.03381 a 0.5642	-0.4555 a 0.6204	-0,5026 a 0,7036
Valor de p sumario	0.0696	0.6917	0,3198
Valor de p exacto ou aproximado?	ns	ns	Ns
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Aproximação Gaussiana	Aproximação Gaussiana	exacto
A correlação é significativa? (alpha=0.05)	Não	Não	Não

Conforme apresentado anteriormente a análise estatística de acordo com o critério por nós aplicado não revelou a existência de correlação significativa entre a concentração sérica de propofol e os parâmetros bioquímicos determinados por rotina na UCIP, neste conjunto de doentes, com excepção dos níveis plasmáticos de creatina quinase. No terceiro dia de administração, a correlação entre a concentração sérica de Propofol e os níveis plasmáticos de creatina quinase foi significativa ($p= 0,0325$) com r de pearson igual a 0,749, o que indica uma correlação positiva.

A creatina quinase é um marcador de lesão muscular, nomeadamente de rabdomiólise um dos sinais de desenvolvimento de PRIS. O facto de apenas no terceiro dia se ter verificado a correlação reforça a ideia do aumento dos níveis plasmáticos desta enzima poder ser consequência da infusão continuada de Propofol. Dessa forma podemos considerar a hipótese de que os níveis plasmáticos de CK podem ser úteis no diagnóstico precoce dos efeitos adversos associados à infusão de Propofol.

Como se pode ver na tabela 8, verificou-se a existência de correlação significativa positiva entre a concentração de propofol no soro e a concentração no soro dos metabolitos não conjugados no primeiro e segundo dia de administração de Propofol (dia 1: $p=0,0006$, $r=0,4977$; dia 2: $p=0,0007$, $r=0,7374$). Esta correlação é previsível e espectável, uma vez que à medida que se administra Propofol ele se vai metabolizando.

5.5. Determinação da carnitina livre e do perfil de acilcarnitinas

Considerando que o possível mecanismo de acção tóxica do propofol, é provocar uma diminuição da β -oxidação dos ácidos gordos, por inibição da carnitina palmitil transferase I e da cadeia transportadora de electrões ao nível do complexo II e IV, a determinação da carnitina livre e do perfil de acilcarnitinas no soro de doentes sujeitos a sedação com propofol, poderia ser um marcador do aparecimento de PRIS.

Quando há problemas com o transporte de carnitina os seus níveis plasmáticos estão muito diminuídos, em contraste com os valores na urina que são elevados. Quando o problema é inibição da carnitina palmitil transferase I (CPTI), pelo Propofol por exemplo, os níveis totais de carnitina estão elevados [56].

Na literatura encontram-se referências a alteração do perfil de acilcarnitinas em pacientes com diagnóstico de PRIS, nomeadamente dos níveis plasmáticos de acetilcarnitina (C2), de isovalerilcarnitina (C5) e de malonilcarnitina (C3DC) [1,51,70].

Os resultados obtidos na quantificação da carnitina livre e das acilcarnitinas nos doentes seleccionados apresentam-se no anexo III.

O doente 15 (submetido a uma dose média de Propofol de 8 mg/kg/h; 22h após suspensão da infusão apresentava as concentrações séricas de 640 ng/ml de propofol e 31 ng/mL de metabolitos), verificaram-se alterações importantes no perfil de acilcarnitinas, particularmente nos níveis plasmáticos das três acilcarnitinas referidas anteriormente, como se apresenta na tabela 20.

Tabela 20. Níveis plasmáticos da carnitina livre, acetilcarnitina, isovalerilcarnitina e malonilcarnitina do doente 15

	DOENTE 15	Valores referência (a)
Carnitina livre	154,86 $\mu\text{mol/L}$	22,30-54,85 $\mu\text{mol/L}$
Acetilcarnitina (C2)	201,3 $\mu\text{mol/L}$	3,39-12,96 $\mu\text{mol/L}$
Isovalerilcarnitina (C5)	1,37 $\mu\text{mol/L}$	0,04-0,22 $\mu\text{mol/L}$
Malonilcarnitina(C3DC)	1,38 $\mu\text{mol/L}$	0,02-0,08 $\mu\text{mol/L}$

(a) Valores de referência do estudo de Margarida Silva e colaboradores (2001) [68].

Nos restantes doentes não houve alteração significativa do perfil de acilcarnitinas. Verificou-se apenas um ligeiro aumento no nível plasmático da isovalerilcarnitina (C5) no doente 1 (0,34 $\mu\text{mol/L}$), no doente 22 (0,26 $\mu\text{mol/L}$), no doente 30 (0,26 $\mu\text{mol/L}$), no doente 39 (0,26 $\mu\text{mol/L}$) e no doente 41 (0,23 $\mu\text{mol/L}$). Todos estes doentes, excepto o doente 22, estavam sedados com doses de Propofol superiores a 4 mg/kg/h.

Estes resultados mostram que a infusão de doses altas de Propofol parece levar à alteração dos níveis plasmáticos de isovalerilcarnitina (C5), tal como tinha sido relatado em estudos anteriores [1,51,70].

O critério usado na selecção dos doentes para determinar o perfil de acilcarnitinas, foi o aumento dos níveis plasmáticos de creatina quinase relacionados com concentrações elevadas de Propofol no soro . No entanto, com excepção do doente 1 e do doente 15 de que falaremos mais adiante, não houve registo de efeitos adversos por parte do pessoal médico que assistiu estes doentes.

Este resultado apoia a hipótese do uso da determinação do perfil de acilcarnitinas séricas no diagnóstico de PRIS, no entanto seria necessário um estudo controlado para testar essa hipótese.

5.6. Efeitos adversos relacionados com a infusão de Propofol

Durante o tempo em que decorreu o estudo houve dois registos de efeitos adversos que foram relacionados com o uso de Propofol como sedativo por parte do pessoal médico que assistiu os doentes internados na UCIP.

O primeiro foi a verificação da elevação tardia do valor de CK num doente politraumatizado com TCE grave a quem estava a ser administrado Propofol há 13 dias (Doente 1 na tabela 4) (dose média de propofol = 6,7 mg/kg/h; conc. Sérica média de propofol = 3134 ng/ml e de metabolitos = 218,7 ng/ml).

A ocorrência de traumas pode ser responsável por elevações da CK. Assim, nos primeiros dois dias de administração de propofol os níveis plasmáticos de CK estavam elevados, mas verificou-se uma tendência decrescente ao longo do tempo. A partir do terceiro dia de administração da infusão de Propofol verificou-se uma elevação progressiva dos valores de CK (tabela 21). No décimo segundo dia de administração de Propofol o nível plasmático de CK atingiu o valor mais alto do período de internamento (4845 U/L). Esta alteração dos valores de CK pode ser indicativa da ocorrência de lesões nos miócitos e de rabdomiólise, efeito este que pode ser relacionado com a ocorrência de PRIS. A suspensão da infusão de Propofol no décimo terceiro dia (2/05/08) foi

acompanhada da diminuição dos valores plasmáticos de CK, o que reforça a ideia de que esta alteração pode ter sido consequência da administração de Propofol.

Os níveis plasmáticos de mioglobina e de desidrogenase láctica (DHL), sofreram alterações semelhantes neste doente. Os valores de DHL apresentaram uma tendência crescente até atingir o valor máximo (399 U/L) no décimo segundo dia de administração de Propofol. Após suspensão da infusão verificou-se uma diminuição dos níveis plasmáticos de DHL. A concentração plasmática de mioglobina seguiu esta tendência, atingindo o valor máximo no décimo segundo dia de administração de Propofol.

As alterações verificadas nestes três parâmetros no Doente 1 estão em consonância com um quadro de rabdomiólise, que é característica de um quadro de PRIS. Este efeito caracteriza os efeitos adversos relacionados com a administração de Propofol, nomeadamente o PRIS.

Para além destas alterações, verificaram-se alterações no perfil de acilcarnitinas, nomeadamente na isovalerilcarnitina (C5). O que se observou foi um aumento progressivo do nível plasmático desta acilcarnitina até atingir o valor máximo de 0,34 $\mu\text{mol/L}$ no décimo segundo dia de administração (tabela 21).

Tabela 21. Níveis plasmáticos de Propofol, metabolitos, e alguns parâmetros bioquímicos (CK,DHL,Mioglobina, isovalerilcarnitina) no Doente 1

Doente 1							
DIA	AMOSTRA	Prop ng/ml	Met ng/ml	DHL (U/L)	CK (U/L)	Mioglo (U/L)	C5 ($\mu\text{mol/L}$)
20/04/08	SO01	4013,53	119,51	290	1250	192,1	nd
21/04/08	SO02	2220,69	217,56	nd	nd	nd	nd
22/04/08	SO03	3167,90	319,15	283	671	99,1	0,11
23/04/08	SO04	30831,95	228,43	258	758	292,5	nd
24/04/08	SO05	11904,84	126,60	298	1378	317,7	nd
25/04/08	SO07	2020,02	90,43	310	1640	550	nd
26/04/08	SO13	2592,14	33,19	292	995	172	nd
27/04/08	SO14	3329,66	22,57	300	608	178	nd
28/04/08	SO15	2221,24	48,69	353	1068	601,2	0,3
29/04/08	SO16	2247,38	51,04	379	2811	nd	nd
30/04/08	SO17	2317,54	37,80	nd	nd	nd	nd
01/05/08	SO21	3070,31	16,28	399	4845	637	0,34
02/05/08	SO22	1020,12	28,88	nd	nd	nd	nd
05/05/08	SO26	513,68	15,88	321	475	nd	nd
08/05/08	SO27	327,75	9,95	326	nd	nd	nd

nd: não determinado

O outro caso registado de ocorrência de efeitos adversos relacionado com a infusão de propofol, foi o de um rapaz de 13 anos com uma hemorragia intracerebral espontânea e diagnóstico de malformação arterio-venosa que foi sedado com doses altas de Propofol. Quando estava a receber infusão de Propofol a 8 mg/kg/h desenvolveu um quadro de bradicardia com bradiarritmia, seguido de acidose metabólica refractária e insuficiência renal. Nessa altura o Propofol foi suspenso, verificando-se que o quadro descrito anteriormente se manteve. Iniciou-se terapêutica com aminas e monitorização do débito cardíaco, no entanto 22 horas depois o desfecho foi fatal.

Uma análise aos níveis plasmáticos de CK, de DHL e das enzimas hepáticas a uma amostra colhida 22 horas após a suspensão da infusão de Propofol, revela alterações significativas destes níveis: 32394 U/L de CK, 4726 U/L de DHL e 3113 U/L de AST, 761 U/L de ALT e 291 U/L de FA. O perfil de acilcarnitinas determinado na mesma amostra de soro revela a alteração dos valores no soro da carnitina livre (C0) (154,86 $\mu\text{mol/L}$; referência 22,3-54,9 $\mu\text{mol/L}$), da acetilcarnitina (C2) (201,03 $\mu\text{mol/L}$; referência 3,39-12,96 $\mu\text{mol/L}$), e da isovalerilcarnitina (C5) (1,37 $\mu\text{mol/L}$; referência 0,04-0,22 $\mu\text{mol/L}$).

Tabela 22. Quadro analítico do Doente 15, 22h após suspensão da infusão de Propofol

DOENTE 15	
Dose Propofol (mg/kg/h)	8
Propofol (ng/ml)	640,8
Metabolito (ng/ml)	31,0
Creatinina (mg/dL)	3,27
Ureia (mg/dL)	47,0
Bilirrubina T (mg/dL)	1,02
AST (U/L)	3113,0
ALT (U/L)	761,0
FA (U/L)	291,0
G-GT (U/L)	15,0
DHL (U/L)	4726
CK (U/L)	32394
Carnitina livre ($\mu\text{mol/L}$)	154,86
Acetilcarnitina (C2) ($\mu\text{mol/L}$)	201,3
Isovalerilcarnitina (C5) ($\mu\text{mol/L}$)	1,37
Malonilcarnitina(C3DC) ($\mu\text{mol/L}$)	1,38

Este quadro clínico e analítico é sugestivo de PRIS. A alteração do perfil de acilcarnitinas, tal como relatado por Wolf e colaboradores verifica-se [51]. Desconhecemos se o doente apresentava alguma miopatia mitocôndrial no momento da admissão, mas no caso negativo estas alterações dever-se-iam provavelmente à administração de propofol.

6. Conclusão

O reconhecimento precoce dos sinais de Síndrome da infusão do Propofol (PRIS) em doentes sedados com este fármaco pode, dada a gravidade das suas consequências, revelar-se muito útil. Deste modo, a procura e o estabelecimento de biomarcadores que permitam prever o desenvolvimento de casos de PRIS e de todas as manifestações clínicas intermédias reveste-se, na nossa opinião, da maior importância.

No trabalho apresentado, foi realizado estudo observacional, prospectivo em doentes internados numa unidade de cuidados intensivos e sedados com doses altas de Propofol. Neste estudo foi desenvolvido um método por GC-MS para a quantificação simultânea do Propofol e respectivos metabolitos não conjugados. Esse método mostrou-se linear, com valores de $r^2 > 0,99$, para uma gama alargada de concentrações (0-10 000 ng/mL) para os metabolitos e de 0-100 000 ng/mL para o Propofol), com um baixo limite de quantificação, 5 ng/mL quer para o propofol quer para os metabolitos e preciso (6.9% para o propofol, 2.2% para o 2,6-diisopropil-1,4-quinol e de 1.6% para a 2,6-diisopropil-1,4-quinona).

A utilização deste método permitiu quantificar o Propofol e os metabolitos nas 108 amostras de soro recolhidas dos 46 doentes envolvidos no estudo.

A avaliação da correlação entre a concentração de propofol no soro e os níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos determinados por rotina na UCIP revelou a existência de correlação significativa ($p=0,0325$) positiva entre a concentração sérica de propofol e os níveis plasmáticos de creatina quinase ao fim de três dias de administração de propofol. Verificou-se também alteração do perfil de acilcarnitinas, nomeadamente da isovalerilcarnitina (C5). Estas alterações foram mais marcadas em dois doentes nos quais se suspeitou da ocorrência de PRIS e estão de acordo com as observações relatadas na literatura.

Estas observações, levantam a hipótese dos parâmetros referidos, poderem vir a ser utilizados como marcadores do aparecimento de efeitos adversos, nomeadamente de PRIS, relacionados com a infusão para efeitos sedativos, de doses altas de Propofol, em doentes internados numa UCI.

Referências Bibliográficas

- (1) Vincenzo Fodale, Enza La Monaca. Propofol Infusion Syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Safety* 2008; 31(4): 293-303
 - (2) Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiol* 1993; 79: 781-788.
 - (3) Orser B. A., Bertlik M., Wang TY, MacDonald J.F. Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurons. *British Journal of Pharmacology*, 1995; 116: 1761-1768.
 - (4) Ouyang W., Wang G., Hemmings H.C. Isoflurane and Propofol Inhibit Voltage-Gated Sodium Channels in Isolated Rat Neurohypophyseal Nerve Terminals. *Molecular Pharmacology* 2003; 64(2):373-381.
 - (5) McKeage K., Perry C.M. Propofol. A review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003;17(4):235-272.
 - (6) Barr J.,Egan T., Sandoval N., Zomorody K., Cohane C., Gambus P., Shafer S. Propofol Dosing Regimens for ICU Sedation Based upon an Integrated Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Model. *Anesthesiology* 2001; 95(2):324-333 .
 - (7) Carrasco G, Cabré L, Sobrepere G, et al. Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1998 May; 26(5): 844-851. (abstract)
 - (8) American Society of Health- System Pharmacists. AHFS Drug Information, Lexi.comp, 2006, thirteen edition
 - (9) Angelini G., Ketzler J.T., Coursin D.B. Use of propofol and other benzodiazepine sedatives in the intensive care unit. *Crit Care Clin*, 2001 Oct;17(4):863-880.
 - (10) Graham M.R., Thiessen D.B., Mutch A.C. Left ventricular systolic and diastolic function is unaltered during propofol infusion in newborn swine. *Anesth Analg*, 1998; 86: 717-23
 - (11) Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D., Lavoie A., Toledano A., Hall JB.Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation: a comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* ,1996 Mar; 153(3): 1012-1018. (abstract)
 - (12) Milne S.E., James K.S., Nimmo S.,Hickey S. Oxygen consumption after hypothermic cardiopulmonary bypass: the effect of continuing a propofol infusion postoperatively. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2002 Feb;16(1): 32-36. (abstract)
 - (13) Hammarén E., Scheinin M., Hynynen M. Effect of low-dose propofol infusion on total-body oxygen consumption after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*,1999; 13 (2): 154-159.(abstract)
 - (14) Pedersen C.M., Thstrup S., Nielsen-Kudsk J.E.Smooth muscle relaxant effects of propofol and ketamine in isolated guinea-pig trachea. *Eur J Pharmacol.*, 1993 Jul 6; 238(1): 75-80. (abstract).
 - (15) Hashiba E., Sato T., Hirota K., Hashimoto Y., Matsuki A.The Relaxant Effect of Propofol on Guinea Pig Tracheal Muscle Is Independent of Airway Epithelial Function and β - adrenoceptor activity. *Anesth Analg*,1999; 89: 191–196.
 - (16) Lin C.C., Shyr M.H.,Tan P.P., Chien C.S., Pan S.L., Wang C.C., Chiu C.T., Yang C.M.Mechanisms underlying the inhibitory effect of propofol on the contraction of canine airway smooth muscle. *Anaesthesiology*, 1999 Sep; 91(3): 750-759.
- Ouedraogo N., Marthan R., Roux E. The Effects of Propofol and Etomidate on Airway

- Contractility in Chronically Hypoxic Rats. *Anesth Analg* 2003; 96:1035–1041.
- (17) Hirota K., Sato T., Hashimoto Y., Hashiba E., Kudo T., Ishihara H., Matsuki A. Relaxant effect of propofol on the airway in dogs, *Br J Anaesth.* 1999 Aug; 83(2):292-295.
 - (18) Pizov R., Brown R., Weiss Y., Baranov D., Hennes H., Baker S. Hirshman C. Wheezing during Induction of General Anesthesia in Patients with and without Asthma: A Randomized, Blinded Trial. *Anesthesiology*, 1995 May; 82(5): 1111-1116.
 - (19) Eames W., Rooke G., Sai-Chuen Wu R., Bishop M.J. Comparison of the Effects of Etomidate, Propofol, and Thiopental on Respiratory Resistance after Tracheal Intubation. *Anesthesiology*, 1996 June; 84(6): 1307-1311.
 - (20) Marik, Paul E. Propofol: therapeutic indications and side-effects". *Current Pharmaceutical Design*, 2004; 10: 3639-3649.
 - (21) Stewart L., Bullock R., Rafferty C., Fitch W., Teasdale G.M. Propofol sedation in severe head injury fails to control high ICP, but reduces brain metabolism. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1994; 60: 544-546.
 - (22) Cook S, Palma O. Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J Drug Dev*, 1989; 2 Suppl. 2: 65-7.
 - (23) McLeod G., Dick J., Wallis C., Patterson A., Cox C., Colvin J. Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med.*, 1997 Dec; 25(12):1976-1981.
 - (24) Montanini S, Pratico C, Tufano R, Leone D., Pagliarulo R., Bruno F., Proietti R., Manni C. Propofol for sedation in the intensive care unit: comparative evaluation of 1% and 2% formulations. *Br J Intensive Care*, 1999; 9 (4): 110-4 (abstract)
 - (25) Piper S.N., Kumle B., Maleck W.H., Suttner S.W., Fent M.T., Boldt J. Effects of postoperative sedation with propofol and midazolam on pancreatic function assessed by pancreatitis-associated protein. *Anaesthesia*, 2001 Sep; 56(9):836-840.
 - (26) Plunkett J.J., Reeves J.D., Ngo L., Bellows W., Shafer S.L., Roach G., Howse J., Herskowitz A., Mangano D.T. Urine and plasma catecholamine and cortisol concentrations after myocardial revascularization. Modulation by continuous sedation. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group, and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF). *Anesthesiology*, 1997 Apr; 86(4):785-796.
 - (27) Resumo das Características do Medicamento, Diprivan 1%, Astra Zeneca, Aprovado pelo INFARMED, 2002.
 - (28) Dipirivan® 1% for i.v. administration: professional information brochure. Wilmington (DE): AstraZeneca, 2001.
 - (29) Albanese J., Martin C., Lacarelle B., Saux P., Durand A., Gouin F. Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology*, 1990 Aug; 73(2):214-217. (abstract)
 - (30) Frenkel C., Schuttler J., Ihmsen H., Heye H., Rommelsheim K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med.*, 1995 Dec; 21(12):981-988. (abstract)
 - (31) American Society of Health- System Pharmacists. AHFS Drug Information, Lexi.comp, 2006, thirteen edition
 - (32) Court M. H., S. X. Duan, Hesse L.M., Venkatakrishnan K., Greenblatt D. J. Cytochrome P4502B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 2001; 94(1): 110-119.
 - (33) Hiraoka H., Yamamoto K., Miyoshi S., Morita T., Nakamura K., Kadoi Y., Kunitomo F. Horiuchi R. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol*, 2005; 60(2):176-

- (34) Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ. Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth* 1992 May;68(5):486-491. (abstract)
- (35) Barr J. Propofol: a new drug for sedation in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin.*, 1995 Winter; 33(1):131-154.(abstract)
- (36) Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 146-50 (abstract)
- (37) Shafer A, Doze VA, Shafer SL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-56.
- (38) Eddleston JM, Pollard BJ, Blades JF, Doran B. The use of propofol for sedation of critically ill patients undergoing haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1995 Apr; 21: 342-347 (abstract).
- (39) Barr J, Zaloga GP, Haupt MT, Weinmann M, Murray MJ, Bandi V, Teres D. Cation metabolism during propofol sedation with and without EDTA in patients with impaired renal function. *Intensive Care Med*, 2000; 26 suppl 4: S433-42 (abstract).
- (40) Kam P.C., Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anesthesia*, 2007; 62:690-701.
- (41) Jouven X., Charles M.A., Desnos M. Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*, 2001;104: 756–61.
- (42) Ahlen K., Buckley C.J., Goodale D.B., Pulsford A.H. “ The “propofol infusion syndrome”: the facts, their interpretation and the implications for patient care.”, *European Journal of Anaesthesiology*, 2006; 23: 990-998.
- (43) Parke T.J., Stevens J.E., Rice A.S.C., Greenaway C.L., Bray R.J., Smith P.J., Waldmann C.S., Verghese C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after Propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*, 1992;305:613-616.
- (44) Cray S.H., Robinson B.H., Cox P.N. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Critical Care Medicine* , 1998; 26: 2087–2092 .
- (45) Vasile B., Rasulo F., Candiani A., Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Medicine*, 2003; 29: 1417–1425.
- (46) Stelow E.B., Johari V.P., Smith S.A., Crosson J.T., Apple F.S. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clinical Chemistry*, 2000; 46: 4 577-581.
- (47) Bray RJ. “Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia*, 1998; 8:491–9.
- (48) Corbett S.M., Montoya I.D., Moore F.A. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy*, 2008; 28(2): 250-258.
- (49) Mehta N., DeMunter C., Habibi P., Nadel S., Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* ,1999; 354(9181): 866–867.
- (50) Schenkman K.A., Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med*, 2000; 28(1): 172-177.
- (51) Wolf A., Weir P., Segar P., Stone J., Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*, 2001; 357(9256): 606–607.
- (52) Baumeister F.A., Oberhoffer R., Liebhauer G.M., et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics*, 2004; 35: 250–252.
- (53) Farag E., DeBoer G., Cohen B., Niezgoda J. Metabolic Acidosis due to Propofol Infusion, *Anesthesiology*, 2005 March; 102(3): 697-698.
- (54) Huerta-Alardín A.L., Varon J., Marik P.E. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care*, 2005 April; 9(2): 158-

- (55) Gaw A., Cowan R.A., O'Reilly D.St.J., Stewart M.J., Shepherd J. Bioquímica Clínica- um texto ilustrado em cores 2ª edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2001
- (56) Quintana L.P., Crespo P.S. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errors innatos de la oxidación mitochondrial de los ácidos grasos. *Ann Esp Pediatr*, 2001; 55(6):524-534
- (57) Pegin J., Meisner M., Leon A., Gendrel D., Lopez A.F. Guia para utilização clínica da procalcitonin (PCT) no diagnóstico e monitorização da sepsis. 4ª edição. B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft, Abril 2008
- (58) Vree TB, Baars AM, de Grood PM. High-performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *J Chromatogr.*, 1987 Jul 3; 417(2):458-464.
- (59) Plummer GF. Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr.* 1987 Oct 9; 421(1):171-176.
- (60) Mazzi G, Schinella M. Simple and practical high-performance liquid chromatographic assay of propofol in human blood by phenyl column chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr.* 1990 Jun 29; 528(2):537-541.
- (61) Yu HY, Liao JK. Quantitation of propofol in plasma by capillary gas chromatography. *J Chromatogr.* 1993 May 19; 615(1):77-781.
- (62) Guitton J., Desage M., Lepape A., Degoute C.S., Manchon M., Brazier J.L. Quantitation of Propofol in whole blood by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B.* 1995 Jul 25; 669(2):358-365
- (63) Stetson PL, Domino EF, Sneyd JR. Determination of plasma propofol levels using gas chromatography-mass spectrometry with selected-ion monitoring. *J Chromatogr.* 1993 Oct 29; 620(2):260-267.
- (64) Peeters MY, Kuiper H, Greijdanus B, van der Naalt J, Knibbe CA, Uges DR. Gas chromatography-mass spectrometric assay for propofol in cerebrospinal fluid of traumatic brain patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007 Jun 1; 852(1-2):635-9.
- (65) Pavan I, Buglione E, Massiccio M, Gregoretti C, Burbi L, Berardino M. Monitoring propofol serum levels by rapid and sensitive reversed-phase high-performance liquid chromatography during prolonged sedation in ICU patients. *J Chromatogr Sci.* 1992 May; 30(5):164-6.
- (66) Guitton, J., Burronfosse, T., Sanchez, M. and Désage, M. Quantitation of Propofol Metabolite, 2,6-Diisopropyl-1,4-quinol, by Gas Chromatography-Mass Spectrometry', *Analytical Letters* 1997, 30:7, 1369 - 1378
- (67) Cohen S, Lhuillier F, Mouloua Y, Vignal B, Favetta P, Guitton J. Quantitative measurement of propofol and in main glucuroconjugate metabolites in human plasma using solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007 Jul 1; 854(1-2):165-72.
- (68) Silva MF, Selhorst J, Overmars H, van Gennip AH, Maya M, Wanders RJ, de Almeida IT, Duran M. Characterization of plasma acylcarnitines in patients under valproate monotherapy using ESI-MS/MS. *Clin Biochem.* 2001 Nov; 34(8):635-8.
- (69) Vreken P, van Lint AEM, Bootsma AH, Overmars H, Wanders RJA, van Gennip AH. Quantitative plasma acylcarnitine analysis using electrospray tandem mass spectrometry for the diagnosis of organic acidaemias and fatty acid oxidation defects. *J Inher Metab Dis* 1999; 22:302- 6.
- (70) Withington DE, Decell MK, Al Ayed T. A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. *Paediatr Anaesth.* 2004 Jun; 14(6):505-8.

DOENTE 1																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trigl	Albumina	Prot T	PCR
20/04/08	SO01		4013.53	119.51	neg	129	0.73	10	0.33	48	44	75	20	290	1250	19	0.01	192.1	135	86	3.02	5.84	196.73
21/04/08	SO02		2220.69	217.56	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
22/04/08	SO03		3167.90	319.15	neg	152	0.59	11	0.44	49	54	101	42	283	671	17	0.01	99.1	133	101	2.91	5.79	244.34
23/04/08	SO04		30831.95	228.43	neg	137	0.69	13	0.46	48	63	104	65	258	758	17	0.01	292.5	nd	nd	2.99	6.2	274.19
24/04/08	SO05		11904.85	126.60	neg	150	0.63	14	0.31	48	58	99	69	298	1378	24	0.05	317.7	nd	nd	3.34	6.09	280.08
25/04/08	SO07		2020.02	90.43	neg	149	0.71	19	0.59	49	47	83	73	310	1640	23	nd	550	nd	nd	2.54	6.57	176.23
26/04/08	SO13		2592.14	33.19	neg	153	0.59	19	0.4	52	55	85	109	292	995	19	nd	172	nd	nd	2.69	6.02	145.25
27/04/08	SO14		3329.66	22.57	neg	153	0.56	19	0.45	53	59	95	151	300	608	17	nd	178	nd	nd	2.54	6.6	99.8
28/04/08	SO15		2221.24	48.69	neg	116	0.6	21	0.6	67	70	106	186	353	1068	19	0.02	601.2	199	150	3.47	6	102
29/04/08	SO16		2247.38	51.04	neg	98	0.55	25	0.45	89	72	107	180	379	2811	26	nd	nd	221	209	2.92	6.75	80
30/04/08	SO17		2317.54	37.80	neg	112	0.61	28	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	85.61
31/05/08	SO21		3070.31	16.28	neg	109	0.51	32	0.37	103	62	115	178	399	4845	nd	nd	637	nd	nd	3.06	7.61	82.6
12/05/08	SO22		1020.11	28.88	neg	117	0.46	34	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2.09	7.13	78.27

DOENTE 2																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Mioglo	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
24/04/08	SO06		1917.87	81.50	neg	100	0.73	20	0.92	18	14	56	17	157	155	9	<0,01	52.9	nd	nd	4.43	7.16	25.91
25/04/08	SO08		2510.45	116.35	neg	126	0.74	16	0.56	22	14	52	26	138	682	11	nd	255	nd	nd	3.01	5.46	100.43
26/04/08	SO09		1599.72	158.46	neg	111	0.64	10	0.38	58	53	73	114	nd	nd	nd	nd	259	nd	nd	2.73	5.04	176.32
27/04/08	SO10		2376.87	165.16	neg	105	0.59	13	0.27	37	42	66	90	168	896	14	nd	348	nd	nd	2.6	5.8	145.1
28/04/08	SO11		1425.36	106.30	neg	160	0.57	26	0.25	72	44	57	85	211	3809	36	0.01	498.7	143	228	3.26	4.84	154.56
29/04/08	SO12		1829.34	136.27	neg	136	0.49	22	0.22	70	44	59	96	191	2868	26	0.01	230	nd	nd	2.83	5.3	87.6
30/04/08	SO18		1051.47	44.21	neg	144	0.62	20	0.23	84	66	60	97	nd	nd	nd	0.01	180.3	nd	nd	2.86	5.8	49.2
31/05/08	SO19		885.26	17.51	neg	95	0.62	27	nd	64	77	nd	nd	nd	1481	nd	nd	827	nd	nd	3.27	6.6	nd
12/05/08	SO20		4107.29	16.39	neg	124	0.61	31	0.29	56	72	59	102	256	1324	24	nd	nd	225	203	3.32	0.55	24.76
13/05/08	SO23		100.99	7.18	neg	131	0.57	31	0.46	43	58	60	104	276	nd	nd	nd	nd	nd	nd	3.33	7.47	24.9
14/05/08	SO24		140.42	0	neg	158	0.5	37	0.39	42	62	65	118	272	nd	nd	nd	nd	nd	nd	3.58	8.09	33.06
15/05/08	SO25		60.33	0	neg	124	0.6	35	0.3	42	65	60	113	297	nd	nd	nd	nd	236	111	3.69	7.4	22.96

DOENTE 3																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
38/05/08	SO28		1586.25	30.78	neg	181	0.91	37	0.86	31	14	43	12	203	680	12	0.01	116	nd	nd	3.14	5.5	129
39/05/08	SO29		1233.34	100.00	neg	155	0.77	42	0.72	22	12	41	12	152	381	10	0.01	100.8	90	113	3.02	5.3	232
10/05/08	SO33		1813.61	215.77	neg	148	0.64	38	1.33	26	13	38	16	166	879	16	<0,01	367	nd	nd	2.79	5.81	283
11/05/08	SO32		1691.40	99.28	neg	148	0.5	40	0.83	24	15	36	20	158	759	14	0.01	145.8	Nd	nd	2.64	5.8	201.56
12/05/08	SO30		1436.42	47.56	neg	159	0.56	46	0.42	23	14	43	22	172	515	13	0.01	95.4	118	224	2.91	5.44	102.44
14/05/08	SO35		2992.68	84.23	neg	148	0.54	34	0.61	101	117	64	144	247	217	nd	nd	nd	nd	nd	2.81	nd	63.7
15/05/08	SO36		422.51	9.15	neg	175	0.58	37	0.57	89	146	73	162	276	213	14	0.01	nd	nd	nd	2.71	5.5	77.2

DOENTE 4																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	MiogI	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
12/05/08	SO31		3303.17	26.20	neg	191	0.65	21	1.13	147	134	52	19	458	70.27	81	0.05	906	nd	nd	2.61	4.1	271.8
13/05/08	SO34		2546.02	57.16	neg	167	0.65	25	0.94	109	97	51	22	nd	nd	nd	0.022	440.9	nd	nd	2.34	3.98	162.5

DOENTE 5																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	BiIT	TGO	TGP	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Mioglo	Col t	Trigl	Albumina	Prot T	PCR
10/06/08	SO40		3797.33	985.07	neg	145	0.49	32	0.83	48	59	49	54	298	877	24	0.01	212.6	nd	nd	2.26	4.11	229.62
11/06/08	SO41		1956.73	681.58	neg	103	0.67	45	1	42	80	101	162	281	453	21	0.01	128.1	nd	nd	2.75	4.64	162.83
12/06/08	SO42		1420.21	516.31	neg	87	0.65	46	2.24	53	95	185	409	267	263	16	<0,01	125.5	112	230	2.28	4.18	322.48

DOENTE 6																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	BiT	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trigl	Albumina	Prot T	PCR
23/07/08	SO48		2031.77	421.71	neg	158	0.67	18	0.86	117	145	56	44	480	3788	nd	nd	nd	nd	nd	2.19	4.22	236.27
24/07/08	SO49		2141.72	431.12	neg	129	0.61	19	0.96	83	113	64	102	412	2241	26	nd	nd	139	433	2.5	4.8	242.5
25/07/08	SO50		nd	nd	neg	139	0.63	20	1.6	63	101	79	163	424	1050	18	<0,01	73.5	nd	nd	2.44	5.11	272.12

DOENTE 7																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	MiogI	Col t	Trigl	Albumina	Prot T	PCR
13/08/08	SO053		343.34	36.31	neg	98	0,58	62	0,31	27	26	142	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	170,4
14/08/08	SO054		841.64	20.21	neg	102	0,46	48	0,22	37	25	134	133	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2,36	5	nd
15/08/08	SO059		541.47	24.71	neg	146	0,31	42	0,36	49	31	143	168	829	nd	690	nd	nd	nd	nd	2,33	5,43	161
16/08/08	SO060		1302.98	0	neg	161	0,42	51	0,33	32	28	116	172	679	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2,36	5,42	72,4
17/08/08	SO061		7862.78	0	neg	106	0,28	33	0,44	32	31	107	197	609	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2,57	5,62	30.71

DOENTE 8																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Colt	Trigli	Albumina	Prot T	PCR
14/08/08	SO056		2871.26	61.58	neg	123	0.43	18	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	31	0.01	nd	nd	nd	2.92	4.31	164.8
15/08/08	SO058		2626.08	116.50	neg	121	0.52	13	0.56	28	17	29	23	155	386	nd	nd	40.1	nd	nd	2.49	4.31	168

DOENTE 10																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	BiIT	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trigli	Albumina	Prot T	PCR
12/08/08	SO065		170.68		nd	155	0.77	26	0.14	10	13	107	19	95	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2.75	5.54	260

DOENTE 17																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Mioglu	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trigl	Albumina	Prot T	PCR
23/12/08	SO113		1426.41	8.09	neg	159	0,65	19	0,3	26	23	57	109	173	130	27	0,01	75,4	nd	nd	3,36	5,26	5,97
DOENTE 18																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	BilT	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	MiogI	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
17/12/08	SO112		3141.98	42.67	nd	175	0,33	13	1,11	85	60	136	1260	309	159	13	nd	nd	nd	nd	2,79	5,45	147,42
DOENTE 19																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	BilT	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	MiogI	Col t	Trigl	Albumina	Prot T	PCR
25/11/08	SO111		1781.55	93.98	neg	154	0,65	22	0,34	30	14	55	16	165	478	nd	nd	nd	nd	nd	2,1	3,87	127,85
DOENTE 20																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Met	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
19/11/08	SO109		1062.74	181.23	nd	101	1,86	44	0,51	25	10	91	62	550	37	13	nd	nd	nd	nd	2,28	5,36	335,57
21/11/08	SO110		1213.44	149.72	nd	159	1,94	56	0,42	24	11	94	52	426	60	10	nd	nd	nd	nd	2,14	5,73	340,25
DOENTE 21																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop ng/ml	Metabolitos	Mioglu	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
28/10/08	SO106		1697.01	28.75	neg	151	0,72	13	0,71	38	15	37	14	171	1060	22	0,01	124,2	nd	nd	2,42	4,14	265,65
DOENTE 22																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
27/10/08	SO105		233.06	5.48	neg	112	0,64	25	0,28	109	35	41	38	270	5591	53	0,01	336	nd	nd	2,96	5,2	58,88
DOENTE 23																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
16/10/08	SO102		2651.17	113.52	neg	101	0,65	14	0,55	81	31	49	10	258	4293	41	0,01	nd	nd	nd	3,39	6,56	213,82
DOENTE 24																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
15/10/08	SO99		1780.44	74.99	neg	113	0,67	24	0,39	23	28	59	167	113	160	8	nd	nd	nd	nd	2,47	5,28	43,65

DOENTE 25																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
14/10/08	SO98		1954.53	93.54	neg	104	0,33	22	1,10	45	43	646	536	216	217	nd	nd	nd	nd	nd	2,68	5,35	76,48
15/10/08	SO100		1363.18	22.75	neg	77	0,30	18	1,15	37	38	558	491	190	65	nd	nd	nd	nd	nd	2,67	5,48	59,67
16/10/08	SO101		471.29	16.42	neg	102	0,28	8	1,09	38	41	522	486	167	35	nd	nd	nd	nd	282	2,81	5,53	86,34
17/10/08	SO103		271.15	8.95	neg	96	0,24	7	0,88	37	39	517	485	155	19	8	nd	nd	nd	nd	2,8	5,92	68,98
29/10/08	SO107		nd	nd	neg	99	0,23	22	0,89	19	22	271	351	128	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2,23	4,95	246,37
Doente 26																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
10/10/08	SO97		472.21	0	neg	189	0,53	17	0,93	54	41	161	577	164	32	nd	nd	125	nd	nd	3,22	8,85	10,38
DOENTE 27																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
30/09/08	SO92		1831.12	30.42	neg	178	0,51	26	0,6	24	19	52	80	167	110	13	0,01	64,8	nd	nd	2,62	4,81	149,85
01/10/08	SO93		1548.47	7.09	neg	223	0,53	36	0,49	24	31	71	161	175	127	10	nd	nd	nd	nd	2,72	5,24	173,82
03/10/08	SO95		174.57	0	neg	143	0,45	34	1,37	25	32	87	390	216	99	11	nd	nd	nd	nd	2,50	5,15	171,86
17/10/08	SO104		31.51	0	neg	233	0,47	59	0,78	24	68	228	569	210	20	9	nd	nd	nd	nd	2,59	5,31	33,38
DOENTE 29																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
27/09/08	SO88		1136.11	0	neg	123	0,75	14	0,53	9	9	40	18	97	32		0,01	nd	nd	nd	3,05	6,30	153,34
28/09/08	SO89		276.24	0	neg	172	0,68	14	0,74	14	10	47	23		nd	nd	nd	nd	nd	nd	3,46	7,26	143,18
29/09/08	SO90		174.95	3.04	neg	170	0,68	26	0,44	14	11	45	23	127	46	7	nd	nd	157	91	3,38	6,45	125,06
DOENTE 30																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
20/09/08	SO85		39.14	0	neg	135	0,44	15	1,32	46	36	45	47	160	600	17	0,01	56,0	nd	nd	2,98	5,19	87,12
21/09/08	SO86		17.94	0	neg	142	0,41	13	1,15	41	45	73	102	156	340	14	0,01	38,5	nd	nd	2,89	5,37	59,71
22/09/08	SO87		6.47	0	neg	90	0,41	15	1,31	30	38	71	94	179	258	13	0,01	33,6	nd	nd	3,11	5,48	33,13
DOENTE 31																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
17/09/08	SO83		960.44	0	neg	120	0.56	19	0.5	27	16	57	42	110	529	15	0.01	199.2	nd	nd	2.58	4.72	228.87
18/09/08	SO84		57.97	0	neg	94	0.43	12	0.66	29	19	57	45	136	407	15	0.01	56.1	nd	nd	2.86	5.4	275.5
DOENTE 32																							

DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
10/09/08	SO82		634.70	0	neg	109	0.64	19	1.4	24	21	66	13	200	300	15	0.01	56.5	nd	nd	3.49	6.38	55.13
DOENTE 33																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
27/08/08	SO81		34.05	0	neg	100	0.75	29	0.33	40	23	36	28	192	1028	16	0.01	245.6	nd	nd	2.62	4.56	83.18
DOENTE 34																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
21/08/08	SO75		1321.84	23.43	neg	106	0.42	12	0.86	69	54	70	18	825	1276	36	0.01	304	nd	nd	2.45	4.34	244.5
22/08/08	SO76		2175.79	23.98	neg	102	0.46	17	1.08	52	49	81	25	776	795	27	0.01	227.8	nd	nd	2.32	4.41	180.56
23/08/08	SO77		870.41	0	neg	112	0.2	20	1.06	44	43	89	36	741	543	23	0.01	97.1	nd	nd	2.42	4.98	174.35
24/08/08	SO78		250.082196	0	neg	122	0.2	27	1.04	44	43	89	46	654	459	20	0.01	152.7	nd	nd	2.64	5.36	132.37
25/08/08	SO79		537.320159	0	neg	113	0.29	29	1.1	49	54	89	70	626	240	23	0.01	70.3			2.84	5.45	64.24
27/08/08	SO80		180.63425	0	neg	108	0.29	25	1.22	75	116	130	155		82						2.93	6.34	
DOENTE 36																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop I	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
12/08/08	SO66		360.123994	12.4601449		91	0.67	24	1.1	37	37	61	74	181	917	29	0.01	127			3.3	5.65	47.25
DOENTE 37																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
14/08/08	SO57		2063.24337	31.622596	neg	98	0.57	19	3.31	99	100	510	474	269	253	13		86.2			2.32	5.55	87.34
DOENTE 38																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
29/07/08	SO51		53.6019564	0	neg	158	0.78	69	2.1	71	163	272	907	419	69	18			194	292	2.9	5.92	79.74
DOENTE 39																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop I	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
23/07/08	SO47		1308.03488	272.237105	neg	116	0.62	26						224	2139			619.1					
DOENTE 40																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
25/06/08	SO46		1448.18785	15.1203286	neg	105	0.61	30	0.73	47	58	52	39	190	376	11	0.01	75.5			3.53	5.5	77.36
DOENTE 41																							
DIA	AMOSTRA	Dose	Prop	Metabolitos	Miog	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot	PCR

		Propofol			u											MB						T	
25/06/08	SO45		1399.0806	213.61265	neg	163	0.47	11	0.43	41	55	207	431	219	1328	18	0.01	197.2			3.14	5.9	183.6
DOENTE 42																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
17/06/08	SO44		730.622549	30.118113	neg	118	0.77	15	0.46	80	38	42	16	156	3142	29	0.01	780	75	237	2.07	4.06	262.32
DOENTE 43																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
17/06/08	S043		1320.86901	63.5968646	neg	198	0.65	22	1.08	134	62	27	6	465	6055	191	0.01	1195			2.66	4.46	44.27
DOENTE 44																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
13/06/08	SO39		1723.53731	197.857093	neg	114	0.66	37	3.91	18	10	109	207	207									223.77
DOENTE 45																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
11/06/08	SO38		515.547336	70.2646284	neg																		
DOENTE 46																							
DIA	AMOSTRA	Dose Propofol	Prop	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR
28/05/08	SO37		1258.40269	0		111	0.62	12	0.4	42	27	100	126	229	80	14	0.01	23.7			3.54	7.01	9.63

Unidades utilizadas:

Propofol e Metabolitos: ng/ml; Glicose, Creatinina, Ureia e Bilirrubina T (Bil T): mg/dL; AST, ALT, FA, G-GT, DHL, CK, CK-MB e Troponina T (Top T): U/L; Mioglobina (Miog), Colesterol (Colt) e Triglicerídeos (Trig): g/dL; PCR: mg/L; PCT: ng/ml

Doente	AMOSTRA	Propofol	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR	PCT
1	SO01	4013.63	119.51	nea	129	0.73	10	0.33	48	44	75	20	290	1250	19	0.01	192.1	135	86	3.02	5.84	196.73	0.28
2	SO06	1917.87	81.50	nea	100	0.73	20	0.92	18	14	56	17	157	155	9	0.01	52.9	nd	nd	4.43	7.16	25.91	0.04
3	SO28	1586.26	30.78	nea	181	0.91	37	0.86	31	14	43	12	203	680	12	0.01	116	nd	nd	3.14	5.5	129	0.07
4	SO31	3303.17	26.20	nea	191	0.65	21	1.13	147	134	52	19	458	70.27	81	0.05	906	nd	nd	2.61	4.14	271.8	0.61
5	SO37	3797.33	985.07	nea	145	0.49	32	0.83	48	59	49	54	298	877	24	0.01	212.6	nd	nd	2.19	4.22	236.27	nd
6	SO48	2031.77	421.71	nea	158	0.67	18	0.86	117	145	56	44	480	3788	nd	nd	nd	nd	nd	2.61	4.22	236.27	nd
7	SO052	447.27	0.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
8	SO053	343.34	36.31	nea	98	0.58	92	0.31	27	26	142	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	170.4	nd
9	SO060	2871.26	61.58	nea	123	0.43	16	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	31	0.01	nd	nd	nd	2.92	4.31	164.8	nd
10	SO065	170.68	0.00	nd	155	0.77	26	0.14	10	13	107	19	95	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2.75	5.54	269	nd
11	SO065	316.09	15.76	nd	117	0.84	42	0.79	40	53	299	290	nd	nd	nd	nd	93.9	nd	nd	2.02	4.94	147	nd
12	SO062	2201.65	0.00	nd	153	0.65	17	0.35	62	36	37	42	309	nd	nd	0.01	328	nd	nd	2.51	4.62	102	nd
13	SO70	7159.34	0.00	nd	131	0.47	33	0.44	184	180	44	33	406	nd	nd	nd	349	nd	nd	3	4.97	294	nd
14	SO67	498.06	13.40	nd	132	0.44	16	0.6	35	39	22	16	203	nd	23	0.01	159	nd	nd	2.5	4.39	187.6	nd
15	SO108	640.87	31.01	nd	192.0	3.27	47.0	1.02	3113.0	761.0	291.0	15.0	4726	32394	2454	nd	nd	58.0	124.0	2.31	4.0	208.9	nd
16	SO114	2618.05	19.17	nea	124	0.53	14	0.31	38	73	79	18	190	627	14	0.01	50.1	nd	nd	2.95	4.82	347.2	nd
17	SO113	1426.41	8.09	nea	159	0.65	19	0.3	26	23	57	109	173	130	27	0.01	75.4	nd	nd	3.36	5.26	5.97	nd
18	SO112	3141.88	42.67	nd	175	0.33	13	1.11	85	60	138	1269	309	159	13	nd	nd	nd	nd	2.79	5.45	147.42	nd
19	SO111	1781.55	93.98	nea	154	0.65	22	0.34	30	14	55	16	165	478	nd	nd	nd	nd	nd	2.1	3.87	127.65	nd
20	SO109	1062.74	181.23	nd	101	1.86	44	0.51	25	10	91	62	550	37	13	nd	nd	nd	nd	2.28	5.36	335.57	nd
21	SO106	1697.01	28.75	nea	151	0.72	13	0.71	38	15	37	14	171	1060	22	0.01	124.2	nd	nd	2.42	4.14	265.65	2329
22	SO105	233.06	5.48	nea	112	0.64	25	0.28	109	35	41	38	270	5591	53	0.01	336	nd	nd	2.96	5.2	88.88	0.33
23	SO102	2651.17	113.52	nea	101	0.65	14	0.55	81	31	49	10	258	4293	41	0.01	nd	nd	nd	3.39	6.66	213.82	767
24	SO99	1790.44	74.99	nea	113	0.67	24	0.39	23	28	59	167	113	169	8	nd	nd	nd	nd	2.47	5.28	43.65	nd
25	SO98	1954.54	93.54	nea	104	0.33	22	1.10	45	43	646	536	216	217	nd	nd	nd	nd	nd	2.68	5.35	76.48	nd
26	SO97	472.21	0.00	nea	189	0.53	17	0.93	54	41	161	577	164	32	nd	nd	125	nd	nd	3.22	8.85	10.38	nd
27	SO92	1831.12	30.42	nea	178	0.51	26	0.6	24	19	52	80	167	110	13	0.01	64.8	nd	nd	2.62	4.81	149.85	59
29	SO88	1136.11	0.00	nea	123	0.75	14	0.53	9	9	46	18	97	32	nd	0.01	nd	nd	nd	3.05	6.30	153.34	nd
30	SO85	39.14	0.00	nea	135	0.44	15	1.32	46	36	45	47	160	600	17	0.01	56.0	nd	nd	2.98	5.19	87.12	nd
31	SO83	950.44	0.00	nea	120	0.56	19	0.5	27	16	57	42	110	529	15	0.01	199.2	nd	nd	2.58	4.72	228.87	0.837
32	SO82	634.7	0.00	nea	109	0.64	19	1.4	24	21	66	13	200	300	15	0.01	56.5	nd	nd	3.49	6.38	55.13	0.783
33	SO81	34.05	0.00	nea	100	0.75	29	0.33	40	23	36	26	192	1028	16	0.01	245.6	nd	nd	2.62	4.66	83.18	0.606
34	SO75	1321.65	23.44	nea	106	0.42	12	0.86	69	54	70	18	825	1276	36	0.01	304	nd	nd	2.45	4.34	244.5	1.64
36	SO66	350.12	12.46	nd	91	0.67	24	1.1	37	61	74	181	917	29	0.01	127	nd	nd	3.3	5.65	47.25	0.127	
37	SO57	2063.24	31.62	nea	98	0.57	19	3.31	99	100	510	474	289	253	13	nd	86.2	nd	nd	2.32	5.55	87.34	nd
38	SO51	53.6	0.00	nea	158	0.78	69	2.1	71	163	272	907	419	69	18	nd	nd	194	292	2.9	5.92	79.74	nd
39	SO47	1308.03	272.24	nea	116	0.62	26	nd	nd	nd	nd	nd	224	2139	nd	nd	619.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd
40	SO46	1448.19	15.12	nea	105	0.61	30	0.73	47	58	52	39	190	376	11	0.01	75.5	nd	nd	3.53	5.5	77.36	0.045
41	SO45	1369.08	213.61	nea	163	0.47	11	0.43	41	55	207	431	219	1328	18	0.01	197.2	nd	nd	3.14	5.9	183.6	0.04
42	SO44	739.62	30.12	nea	118	0.77	15	0.46	80	38	42	16	156	3142	29	0.01	780	75	237	2.07	4.05	262.32	0.103
43	SO43	1320.87	63.6	nea	198	0.65	22	1.08	134	62	27	6	465	6055	191	0.01	1195	nd	nd	2.66	4.46	44.27	2.807
44	SO39	1723.54	197.86	nea	114	0.66	37	3.91	18	10	109	207	207	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	223.77	nd
45	SO38	515.55	70.26	nea	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
46	SO37	1258.4	0	nd	111	0.62	12	0.4	42	27	100	126	229	80	14	0.01	23.7	nd	nd	3.54	7.01	9.63	0.09

Doente	AMOSTRA	Propofol	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR	PCT
1	SO02	2220.69	217.56	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
2	SO08	2510.45	116.35	neg	126	0.74	16	0.56	22	14	52	26	138	682	11	nd	255	nd	nd	3.01	5.46	100.43	nd
3	SO29	1233.34	100.00	neg	155	0.77	42	0.72	22	12	41	12	152	381	10	0.01	100.8	90	113	3.02	5.37	232	0.04
4	SO34	2546.02	57.16	neg	167	0.65	25	0.94	109	97	51	22	nd	nd	nd	0.02	440.9	nd	nd	2.34	3.98	162.5	0.28
5	SO41	1956.73	681.58	neg	103	0.67	45	1	42	80	101	162	281	453	21	0.01	128.1	nd	nd	2.75	4.64	162.3	0.55
6	SO49	2141.72	431.12	neg	129	0.61	19	0.96	83	113	64	102	412	2241	26	nd	nd	139	433	2.5	4.8	242.5	nd
8	SO054	841.64	20.21	neg	102	0.46	48	0.22	37	25	134	133	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	2.36	5	nd	nd
9	SO058	2626.08	116.50	neg	121	0.52	13	0.56	28	17	29	23	155	386	nd	nd	40.1	nd	nd	2.49	4.31	168	nd
12	SO063	1823.64	38.07	nd	101	0.57	14	0.58	54	35	47	39	293	nd	nd	0.01	167.2	nd	nd	2.77	4.82	195.6	nd
13	SO74	87.51	0.00	nd	127	0.41	24	0.33	104	112	47	30	341	nd	32	0.01	234	nd	nd	3.28	5.37	131.2	nd
14	SO71	886.69	13.28	nd	106	0.52	15	0.52	40	39	31	17	253	nd	nd	nd	273	nd	nd	2.73	4.72	nd	nd
20	SO110	1213.44	149.72	nd	159	1.94	56	0.42	24	11	94	52	426	60	10	nd	nd	nd	nd	2.14	5.73	340.25	nd
25	SO100	1363.18	22.75	neg	77	0.30	18	1.15	37	38	558	491	190	65	nd	nd	nd	nd	nd	2.67	5.48	59.67	nd
27	SO93	1548.48	7.10	neg	223	0.53	36	0.49	24	31	71	161	175	127	10	nd	nd	nd	nd	2.72	5.24	173.82	nd
29	SO89	276.24	0.00	neg	172	0.68	14	0.74	14	10	47	23	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	3.46	7.26	143.18	nd
30	SO86	17.94	0.00	neg	142	0.41	13	1.15	41	45	73	102	156	340	14	0.01	38.5	nd	nd	2.89	5.37	59.71	nd
31	SO84	57.97	0.00	neg	94	0.43	12	0.66	29	19	57	45	136	407	15	0.01	56.1	nd	nd	2.86	5.4	275.5	1.494
34	SO76	2175.79	23.99	neg	102	0.46	17	1.08	52	49	81	25	776	795	27	0.01	227.8	nd	nd	2.32	4.41	180.56	1.304

Doente	AMOSTRA	Propofol	Metabolitos	Miog u	Glicose	Creatinina	Ureia	Bil T	AST	ALT	FA	G-GT	DHL	CK	CK-MB	Trop T	Miog	Col t	Trig	Albumina	Prot T	PCR	PCT
1	SO03	3167.90	319.15	neg	152	0.59	11	0.44	49	54	101	42	283	671	17	0.01	99.1	133	101	2.91	5.79	244.34	0.25
2	SO09	1599.73	158.46	neg	111	0.64	10	0.38	58	53	73	114	nd	nd	nd	nd	259	nd	nd	2.73	45.04	176.32	nd
3	SO33	1813.62	215.77	neg	148	0.64	38	1.33	26	13	38	16	166	879	16	0.01	367	nd	nd	2.79	5.81	283	nd
5	SO42	1420.21	516.31	neg	87	0.65	46	2.24	53	95	185	409	267	263	16	0.01	125.5	112	230	2.28	4.18	322.48	1.54
8	SO059	541.47	24.72	neg	146	0.31	42	0.36	49	31	143	168	829	nd	712	nd	nd	nd	nd	2.33	5.43	161	nd
12	SO064	1659.52	395.54	nd	98	0.57	13	1.87	49	34	71	104	256	nd	20	0.01	130	nd	nd	2.34	4.31	254.2	nd
14	SO72	11471.89	0.00	neg	94	0.46	12	0.68	33	39	40	68	175	nd	12	0.01	71	nd	nd	2.39	4.21	110.2	nd
25	SO101	471.29	16.42	neg	102	0.28	8	1.09	38	41	522	486	167	35	nd	nd	nd	nd	282	2.81	5.53	86.34	nd
27	SO95	174.57	0.00	neg	143	0.45	34	1.37	25	32	87	390	216	99	11	nd	nd	nd	nd	2.50	5.15	171.86	nd
29	SO90	174.95	3.04	neg	170	0.68	26	0.44	14	11	45	23	127	46	7	nd	nd	157	91	3.38	6.45	125.06	nd
30	SO87	6.48	0.00	neg	90	0.41	15	1.31	30	38	71	94	179	258	13	0.01	33.6	nd	nd	3.11	5.48	33.13	184
34	SO77	870.41	0.00	neg	112	0.2	20	1.06	44	43	89	36	741	543	23	0.01	97.1	nd	nd	2.42	4.98	174.35	nd

	Doente 1	Doente 2	Doente 2	Doente 1	Doente 2	Doente 1	Doente 3	Doente 3	Doente 3	Doente 5	Doente 5	Doente43
	SO - 03	SO - 06	SO - 11	SO-15	SO - 20	SO - 21	SO - 28	SO - 33	SO - 35	SO - 40	SO - 42	SO - 43
Teste												
C0	26.27	28.39	27.67	56.31	40.49	67.77	30.08	40.49	44.18	44.57	46.87	27.88
C2	2.04	2.43	2.85	2.1	2.82	2.03	3.06	3.6	5.32	3.23	3.84	4.32
C3	0.21	0.23	0.28	1.06	1.18	1.37	0.24	0.36	0.63	0.56	0.76	0.17
C4	0.08	0.08	0.12	0.4	0.25	0.57	0.11	0.27	0.35	0.26	0.34	0.09
C5:1	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.04	0.01	0	0.01	0.05	0.06	0.01
C5	0.11	0.07	0.14	0.3	0.28	0.34	0.05	0.13	0.19	0.31	0.36	0.12
C4-3OH	0.01	0.01	0.02	0.03	0.03	0.04	0.03	0.07	0.06	0.03	0.05	0.04
C6	0.06	0.04	0.05	0.08	0.06	0.07	0.03	0.06	0.06	0.04	0.07	0.04
C5OH	0.02	0.02	0.02	0.04	0	0.07	0	0	0	0.06	0.06	0.02
C8	0.11	0.07	0.11	0.17	0.18	0.13	0.07	0.08	0.14	0.09	0.17	0.12
C3 DC	0.05	0.02	0.04	0.04	0.06	0.04	0.03	0.04	0.06	0.04	0.06	0.03
C10:1	0.12	0.11	0.17	0.21	0.28	0.23	0.07	0.09	0.18	0.15	0.33	0.17
C10	0.12	0.07	0.13	0.18	0.28	0.19	0.06	0.1	0.19	0.13	0.26	0.11
C4 DC	0.04	0	0.05	0.04	0.05	0.05	0	0.04	0.05	0.05	0.06	0.05
C5 DC	0.04	0.04	0.05	0.04	0.06	0.03	0.03	0.04	0.05	0.05	0.07	0.02
C12:1	0.04	0.03	0.04	0.07	0.12	0.06	0.02	0.04	0.05	0.06	0.09	0.06
C12	0.02	0.02	0.02	0.05	0.07	0.05	0.02	0.03	0.05	0.03	0.06	0.06
C6 DC	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.03
C12:1OH	0.01	0.01	0.02	0.03	0.03	0.02	0.01	0.02	0.03	0.02	0.04	0.03
C12OH	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.03
C53M3OH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C14:2	0.03	0.03	0.04	0.06	0.08	0.05	0.03	0.04	0.05	0.04	0.04	0.06
C14:1	0.04	0.04	0.07	0.08	0.12	0.07	0.03	0.06	0.09	0.04	0.07	0.09
C14	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.06	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.04
C8 DC	0.01	0	0.01	0.01	0.01	0.01	0	0.01	0.02	0.01	0.03	0.01
C14:1OH	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01
C14OH	0	0	0.01	0.01	0.01	0	0.01	0.01	0.01	0	0	0
C16:1	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03	0.02	0.01	0.01	0.03
C16	0.06	0.08	0.09	0.12	0.14	0.13	0.08	0.11	0.15	0.05	0.05	0.1
C10 DC	0.02	0	0.02	0.02	0	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0	0.02
C16:1OH	0	0	0	0.01	0	0.01	0	0	0	0	0	0
C16OH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C18:2	0.04	0.05	0.06	0.09	0.09	0.15	0.08	0.06	0.1	0.06	0.04	0.08
C18:1	0.08	0.08	0.12	0.15	0.17	0.19	0.16	0.16	0.18	0.08	0.08	0.13

Abreviaturas:

C_n = resíduos acil com n carbonos

C_n:1 = resíduos acil com n carbonos e monoinsaturados

DC = dicarboxílico

3M = 3-metil

3-OH = 3 Hidroxi

	Doente 42	Doente 41	Doente 39	Doente 36	Doente 33	Doente 30	Doente 30	Doente 23	Doente 22	Doente 21	Doente 15
	SO - 44	SO - 45	SO - 47	SO - 66	SO - 81	SO - 85	SO - 87	SO - 102	SO - 105	SO - 106	SO - 108
Teste											
C0	40.19	24.32	32.18	52.3	39.35	38.72	28.75	39.06	52.7	39.01	154.86
C2	2.45	2.98	4.62	5.34	3.63	2.64	2.91	4.33	6.14	4.89	201.03
C3	0.42	0.28	0.42	0.7	0.4	0.34	0.33	0.34	0.67	0.33	3.55
C4	0.19	0.07	0.19	0.12	0.11	0.12	0.11	0.24	0.32	0.25	7.81
C5:1	0.01	0.01	0.03	0	0.01	0	0.01	0	0.01	0.02	0.06
C5	0.23	0.13	0.26	0.13	0.14	0.11	0.12	0.1	0.26	0.13	1.37
C4-3OH	0.02	0.11	0.06	0.22	0.05	0.01	0.03	0.05	0.04	0.04	19.05
C6	0.1	0.04	0.09	0.05	0.03	0.03	0.02	0.03	0.1	0.05	1.17
C5OH	0.04	0	0.04	0.03	0.03	0	0.03	0.02	0.02	0.03	0.21
C8	0.17	0.15	0.19	0.12	0.07	0.06	0.06	0.09	0.19	0.12	1.38
C3 DC	0.04	0.05	0.06	0.05	0.02	0.02	0.03	0.04	0.05	0.07	1.38
C10:1	0.2	0.26	0.26	0.13	0.05	0.07	0.06	0.11	0.19	0.15	0.74
C10	0.19	0.23	0.29	0.17	0.07	0.06	0.06	0.12	0.22	0.12	1.35
C4 DC	0.06	0.04	0.06	0.05	0.04	0.04	0	0	0.05	0.05	0.21
C5 DC	0.05	0.04	0.06	0.04	0.03	0.02	0.03	0.03	0.05	0.05	0.81
C12:1	0.11	0.1	0.1	0.07	0.04	0.03	0.04	0.04	0.07	0.04	0.21
C12	0.09	0.06	0.06	0.05	0.02	0.03	0.02	0.04	0.07	0.04	0.25
C6 DC	0.02	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.24
C12:1OH	0.02	0.05	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.14
C12OH	0.01	0.03	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.11
C53M3OH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C14:2	0.11	0.1	0.07	0.04	0.02	0.02	0.02	0.05	0.06	0.04	0.1
C14:1	0.2	0.13	0.1	0.08	0.05	0.05	0.04	0.08	0.11	0.04	0.17
C14	0.05	0.04	0.03	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03	0.04	0.03	0.16
C8 DC	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01	0	0	0.01	0	0.01	0.24
C14:1OH	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.07
C14OH	0	0.01	0.01	0.01	0.01	0	0.01	0	0	0	0.03
C16:1	0.04	0.03	0.03	0.05	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	0.02	0.12
C16	0.11	0.11	0.13	0.14	0.08	0.1	0.11	0.12	0.14	0.06	0.32
C10 DC	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0.02	0.1
C16:1OH	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	0	0.06
C16OH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01
C18:2	0.08	0.1	0.09	0.1	0.03	0.04	0.06	0.08	0.07	0.07	0.24
C18:1	0.14	0.22	0.23	0.2	0.13	0.1	0.14	0.17	0.11	0.09	0.41

