

CRISTIAN DURÇO PAÇO

**Efeitos do propofol em emulsão lipídica e em
microemulsão na incidência de inflamação e
alterações bioquímicas. Estudo experimental em
coelhos**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de
Botucatu, Unesp, para obtenção
do título de Mestre em
Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Vane

Botucatu - SP

2013

Dedicatória

A todos os meus alunos, os passados, os presentes e futuros.

Agradecimento Especial

Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Vane,

*pelo apoio, incentivos constantes e pela confiança em mim
depositada.*

Agradecimentos

À instituição UNESP – Universidade Estadual Paulista, por oferecer acesso ao ensino e pesquisa de qualidade.

Aos professores do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu pelos ensinamentos ministrados com carinho e amizade.

Ao Prof. Dr. Thiago Santos de Araujo, pela confecção dos gráficos utilizados neste trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, que sempre me atenderam com dedicação e presteza no exercício de suas atividades.

Aos professores e funcionários da UNESP que, de modo direto ou indireto, colaboraram nos exames, avaliação estatística e outras etapas que contribuíram para essa pesquisa.

Aos meus queridos amigos e colegas de trabalho anesthesiologistas, que me substituíram em minhas ausências junto ao labor cotidiano, propiciando a realização desta importante conquista.

*"Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível, e de repente você
estará fazendo o impossível"*

São Francisco de Assis

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
Bat/minutos	Batimentos por minuto
BIS	<i>Bispectral index</i>
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraaceticacid</i>
FC	Frequencia cardíaca
Gcont	Grupo controle
Gne	Grupo nanoemulsão
IMC	Índice de massa corporal
kg	Quilograma
L	Litro
M ₂	Metro quadrado
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
Mmol	Milimol
p	Significância estatística
Pad	Pressão arterial diastólica
Pas	Pressão arterial sistólica
PVC	Pressão Venosa Central
PAM	Pressão Arterial Média
Petco ₂	<i>Pressureendtidalof co₂</i>
pH	Potencial Hidrogenionico
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Srpa	Sala de recuperação pós-anestésica
VC	Volume corrente
Vs	Versus
Tab	Tabela
µg	Micrograma
et al.	colaboradores

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Média e desvio-padrão referentes à PAM, segundo momentos e grupos.....	31
Tabela 2	Média e desvio-padrão referentes à PVC, segundo momentos e grupos.....	32
Tabela 3	Média e desvio-padrão referentes à glicose, segundo momentos e grupos.....	33
Tabela 4	Média e desvio-padrão referentes à TGO, segundo momentos e grupos.....	34
Tabela 5	Média e desvio-padrão referentes à TGP, segundo momentos e grupos.....	35
Tabela 6	Média e desvio-padrão referentes à fosfatase alcalina, segundo momentos e grupos.....	36
Tabela 7	Média e desvio-padrão referentes ao GGT, segundo momentos e grupos.....	37
Tabela 8	Média e desvio-padrão referentes ao Na ⁺ , segundo momentos e grupos.....	38
Tabela 9	Média e desvio-padrão referentes ao K ⁺ , segundo momentos e grupos.....	39
Tabela 10	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente à IL2, segundo momentos e grupos.....	41
Tabela 11	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-4, segundo momentos e grupos.....	42
Tabela 12	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-6, segundo momentos e grupos.....	43
Tabela 13	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-8, segundo momentos e grupos.....	44
Tabela 14	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente à IL10, segundo momentos e grupos.....	45
Tabela 15	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente ao TNF α , segundo momentos e grupos.....	46
Tabela 16	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente ao IFN- γ , segundo momentos e grupos.....	47
Tabela 17	Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente ao CSF, segundo momentos e grupos.....	48
Tabela 18	Média e desvio-padrão referentes à endotelina, segundo momentos e grupos.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Pressão Arterial Média. Média e DP nos momentos e grupos.....	31
Gráfico 2	Pressão Venosa. Média e DP nos momentos e grupos.....	32
Gráfico 3	Glicose Plasmática. Média e DP nos momentos e grupos.....	33
Gráfico 4	TGO. Média e DP nos momentos e grupos	34
Gráfico 5	TGP. Média e DP nos momentos e grupos.....	35
Gráfico 6	Fosfatase Alcalina. Média e DP nos momentos e grupos.....	36
Gráfico 7	GGT. Média e DP nos momentos e grupos.....	37
Gráfico 8	Sódio Plasmático. Média e DP nos momentos e grupos.....	38
Gráfico 9	Potássio plasmático. Média e DP nos momentos e grupos.....	39
Gráfico 10	Interleucina-2. Média e DP nos momentos e grupos.....	41
Gráfico 11	Interleucina-4. Média e DP nos momentos e grupos.....	42
Gráfico 12	Interleucina-6. Média e DP nos momentos e grupos.....	43
Gráfico 13	Interleucina-8. Média e DP nos momentos e grupos.....	44
Gráfico 14	Interleucina-10. Média e DP nos momentos e grupos.....	45
Gráfico 15	Necrose tumoral alfa (TN- α). Média e DP nos momentos e grupos.....	46
Gráfico 16	Interferon gama (IFN- γ). Média e DP nos momentos e grupos.....	47
Gráfico 17	Fator estimulador de colônias (CSF). Média e DP nos momentos e grupos.....	48
Gráfico 18	Endotelina. Média e DP nos momentos e grupos.....	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo principal.....	22
3.2 Objetivos secundários.....	22
4 MÉTODO	23
4.1 Animais estudados.....	23
4.2 Grupos experimentais.....	23
4.3 Atributos estudados.....	24
4.3.1 Hemodinâmicos.....	24
4.3.2 Bioquímicos.....	24
4.3.4 Inflamatórios.....	24
4.4 Momentos e períodos estudados.....	25
4.5 Sequência experimental.....	26
4.6 Média dos atributos estudados.....	27
4.7 Quantificação dos mediadores inflamatórios.....	27
4.8 Método estatístico.....	28
5 RESULTADOS	30
5.1 Variáveis hemodinâmicas.....	30
5.2 Variáveis bioquímicas.....	33
5.3 Variáveis inflamatórias.....	40
6 DISCUSSÃO	50
6.1 Hemodinâmica.....	52
6.2 Bioquímica.....	53
6.3 Mediadores inflamatórios.....	54
7 CONCLUSÃO	58
8 REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE	68

Paço CD. Efeitos do propofol em emulsão lipídica e em microemulsão na incidência de inflamação e alterações bioquímicas. Estudo experimental em coelhos. Botucatu, 2013. 82p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O propofol é um dos fármacos mais utilizados na prática clínica do anestesiológico. O princípio ativo do propofol é insolúvel em água, portanto, para permitir sua difusão nos compartimentos biológicos sem o comprometimento das propriedades anestésicas, utilizou-se, inicialmente, como veículo, óleo vegetal. Nesta emulsão o propofol fica dissolvido na fase-óleo sob a forma de pequenas partículas formando uma dispersão coloidal. As complicações resultantes são: dor a injeção, acidose metabólica, hipertrigliceridemia, e possível rhabdomiólise com insuficiência renal. Uma nova formulação do propofol com finalidade de proporcionar maior conforto ao paciente, na busca de superar ou minimizar estes efeitos indesejáveis, principalmente o da dor à injeção, foi proposta, baseada em microemulsões, em substituição à emulsão lipídica.

Objetivos: Comparar a incidência de inflamação após a infusão de propofol em dose única e em infusão contínua com o diluente emulsão lipídica (EL) ou com diluente em microemulsão (ME). Estudar o efeito do propofol com ambos os diluentes sobre os bioquímicos, a pressão arterial média (PAM), a pressão venosa central (PVC), o Sódio e o Potássio plasmáticos. **Metodo:** Os animais foram divididos em sete grupos de 6 animais, sendo: Grupo SHA – 6 coelhos que receberam apenas o tratamento cirúrgico; Grupo Controle-Infusão em *bolus* (CRB) – 6 coelhos que receberam solução fisiológica 3mL EV; Grupo Controle-Infusão Contínua (CRI) – 6 coelhos que receberam 3 mL de solução fisiológica, seguida da infusão contínua no volume de 0,05 mL/kg/min, por 60 minutos EV; Grupo Propofol EL em *bolus* (PEB) – 6 coelhos que receberam propofol em emulsão lipídica (3 mg/kg) em *bolus* EV; Grupo Propofol ME em *bolus* (PMB) – 6 coelhos que receberam propofol em microemulsão (3 mg/kg) em *bolus* EV; Grupo Propofol EL contínuo (PEC) – 6 coelhos que receberam propofol em emulsão lipídica, 3 mg/kg em *bolus*, e em seguida infusão contínua de 0,2 mg/kg/min EV por 60 minutos; Grupo Propofol ME contínuo (PMC) – 6 coelhos que receberam propofol em microemulsão, 3 mg/kg em *bolus*, e em seguida infusão contínua de 0,2 mg/kg/min EV por 60 minutos. Foram estudados atributos hemodinâmicos e sanguíneos, durante 4 momentos: M0, 15 minutos após o término da preparação cirúrgica; M1, 5 minutos após a infusão em *bolus* do propofol ou do soro fisiológico nos grupos CRB, CRI, PEB e PMB ou 5 minutos após o início da infusão contínua nos grupos PEC e PMC; M2, 15 minutos após a infusão em *bolus* do propofol ou do soro fisiológico nos grupos CRB, CRI, PEB e PMB ou 15 minutos após o início da infusão contínua nos grupos PEC e PMC; M3, 60 minutos após a infusão em *bolus* do propofol ou do soro fisiológico nos grupos CRB, CRI, PEB e PMB ou 60 minutos após o início da infusão contínua nos grupos PEC e PMC, momento que correspondeu ao término do estudo e sacrifício dos animais por sobredose de anestésicos. A análise estatística dos resultados foi efetuada utilizando-se programa computacional em linguagem BASIC, empregando-se a Análise de Perfil (MORRISON, 1967), com os testes das hipóteses. Para as variáveis

que apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variâncias será utilizada a análise de perfil, caso contrário será realizado o teste de Friedman para comparação dos momentos em cada grupo e o teste de Kruskal Wallis para comparação dos grupos em cada momento. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos quanto aos parâmetros estudados, diferindo apenas na quantidade de IL-6 plasmática quando se utilizou diluente microemulsificado. **Conclusões:** Nas condições experimentais empregadas no presente estudo, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com o uso de diluentes com emulsão lipídica, microemulsão ou soro fisiológico. Houve, apenas, uma tendência do grupo submetido ao propofol microemulsificado de ter uma maior intensidade de células inflamatórias.

Palavras-chave: anestésicos venosos; bioquímicos; diluentes; emulsão lipídica; inflamação; microemulsificados; propofol.

Paço CD. Effects of propofol in lipid-based emulsion and in microemulsion on the incidence of endothelial lesion. An experimental study in rabbits.

ABSTRACT

Propofol is currently the agent of choice for both induction and maintenance of general anesthesia. This study compared the incidence of endothelial injury after single-dose or continuous propofol infusion in conventional lipid-based emulsion (EL) versus microemulsion (ME), and also assessed the inflammatory effects caused by both propofol formulations. **Method:** Forty-two rabbits (2.5-4.5 Kg) were randomly allocated into 7 groups of 6 animals each and treated as follows: SHAM– surgical treatment alone; Bolus Control Group –3 mL-intravenous (IV) bolus of saline; Continuous Infusion Control Group–3 mL- IV bolus of saline followed by a continuous infusion of 0.2 ml/kg/min for 60 min; Bolus LE Propofol Group –IV bolus of LE propofol (3 mg/kg); Bolus ME Propofol Group–IV ME propofol bolus (3 mg/kg); Continuous LE Propofol Group– IV LE propofol bolus (3 mg/kg) followed by a continuous infusion of 0.2 ml/kg/min for 60 min; Continuous ME Propofol Group– IV ME propofol bolus (3 mg/kg) followed by a continuous infusion of 0.2 ml/kg/min for 60 min. Hemodynamic and blood parameters were recorded at 4 time points. **Results:** The groups investigated were found to be homogeneous with regard to the parameters assessed, except for IL-6 plasma concentration, which differed among them when propofol microemulsion was used. **Conclusions:** Under the experimental conditions of this study, no statistically significant difference was observed among groups when saline, lipid emulsion or microemulsion solvents were used. However, the group receiving propofol in microemulsion tended to show a greater number of damaged cells.

Key words: anesthetics, venous, propofol, solvents, lipid-based emulsion, microemulsion, inflammation, biochemicals

1 INTRODUÇÃO

O propofol (2,6 di-isopropilfenol) é um alquilfenol ($C_{12}H_{18}O$) sintetizado por John B. Glen e Roger James.

O princípio ativo do propofol é insolúvel em água, portanto, para permitir sua difusão nos compartimentos biológicos sem o comprometimento das propriedades anestésicas, utilizou-se, inicialmente, como veículo, um óleo vegetal, o Cremofor EL (Glen & James, 1977; Rolly et al., 1980). O propofol nesta emulsão fica dissolvido na fase-óleo sob a forma de pequenas partículas formando uma dispersão coloidal (Collins-Gold, 2000).

Sua baixa solubilidade em água requereu a presença de um diluente, ou emulsificante, que concedeu estabilidade ao produto final. Este mecanismo é o responsável pela repulsão entre as partículas, evita sua coalescência e impede a separação entre as fases óleo e água. Esta tecnologia permitiu à formulação ser administrada intravenosamente, porém, não foi possível o uso clínico devido a alta incidência de reações anafiláticas (Shao et al., 2000) e intensa dor à injeção. Os estudos levaram à substituição do Cremofor por lecitina, que tem propriedades antioxidantes (Jones, 2000), e proporcionou drástica diminuição da probabilidade de reações, mas continuou a ser um irritante do endotélio vascular.

A atividade anestésica do fármaco foi testada em animais e comparada com os outros anestésicos venosos de uso corrente (Glen, 1977). As pesquisas realizadas demonstraram a potência hipnótica e anestésica do propofol, indicando compatibilidade com os fármacos utilizados na medicação pré-anestésica e anestésicos gerais inalatórios (Glen, 1980), sendo comprovada sua indicação efetiva na indução da anestesia (Rolly et al., 1980). A partir deste estudo, o propofol foi introduzido clinicamente na Europa e Reino Unido (Fragen, 1988), sendo sua utilização considerada como alternativa aos barbitúricos, por apresentar rápida indução e recuperação com mínimos efeitos colaterais, tendo sido reconhecido internacionalmente como anestésico venoso.

Atualmente, o propofol é preferido para indução e manutenção de anestesia geral, sendo também utilizado para sedação durante a anestesia regional, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e nos pacientes com suporte de ventilação controlada mecânica. Sua administração venosa visa amnésia e hipnose, sendo um dos fármacos mais utilizado na prática clínica do anestesiológico.

A formulação atualmente disponível de propofol é uma emulsão lipídica (EL) de cor branca opaca. Desde sua introdução para uso clínico, tem sido apontado como agente de escolha por suas qualidades como anestésico geral. Entretanto, algumas restrições têm sido notificadas. Uma das preocupações relacionada à formulação lipídica do propofol é o favorecimento de crescimento de fungos e bactérias. Embora emulsões venosas sejam manufaturadas como um produto estéril, a presença de ácidos graxos obtidos da gema do ovo pode predispor à contaminação bacteriana ou ao crescimento de fungos por contaminação extrínseca acidental, na maioria das vezes, pelo manuseio ou conservação inadequada, recomendada a 4°C. Por esta razão, algumas formulações comerciais da EL adicionam componentes de atividade antimicrobiana conhecida (Jones, 2000), como o ácido etilendiaminotetracético (EDTA) na concentração de 0,005%, que também apresenta ação antioxidante (Herr et al., 2000).

Há também casos descritos em que a EP pode induzir hiperlipidemia (Egan et al., 2003) causada pela infusão prolongada do propofol (Barbosa, 2007). Como sua utilização se estende além do centro cirúrgico, o conhecimento desta complicação rara e por vezes fatal é essencial para todos os anestesiológicos e intensivistas. As complicações resultantes da síndrome de infusão prolongada (SIP) são: severa acidose metabólica, rabdomiólise, hipertrigliceridemia, insuficiência renal e cardíaca aguda (Sabsovich et al., 2007). Pode acometer adultos e crianças, embora pareça ser mais relatada em crianças (Bray, 2002), submetidos a ritmos de infusão acima de $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, em períodos maiores que 24 horas (Carvalho, 2004; Wysowski & Pollock, 2006).

A EL apresenta propriedades que podem ser relacionadas à sua potência hipnótica e analgésica e sua condição em manter a estabilidade cardiorrespiratória. As suas características farmacocinéticas próprias proporcionam um tempo de indução rápido, pela latência curta, devido à extensa distribuição. Não se acumula nos tecidos, conduzindo a alta previsibilidade de plano na manutenção da anestesia. Sua recuperação é rápida sem efeitos residuais devido a sua meia-vida de eliminação rápida e depuração sem produzir metabólitos tóxicos.

No entanto, o uso da EL pode apresentar uma série de desvantagens. A instabilidade da emulsão, podendo apresentar reações alérgicas, rápido crescimento bacteriano pela presença de produtos orgânicos na formulação, o desenvolvimento da SIP e dor em queimação no trajeto da veia, que ocorre pela injeção do fármaco (Egan et al., 2003). A dor à injeção é um de seus efeitos adversos mais críticos e persiste desde as primeiras investigações clínicas (Kay et al., 1977). Algumas técnicas alternativas são utilizadas para diminuir esta dor em queimação, porém, nem sempre são eficazes.

Estes efeitos adversos inerentes às emulsões podem representar um fator limitante à sua utilização, sendo o desenvolvimento de novas formulações, de alta importância para a clínica.

O desenvolvimento de um novo diluente com a finalidade de proporcionar maior segurança e conforto ao paciente, visando minimizar o efeito indesejável da dor à injeção pela possível lesão endotelial, estimulou pesquisadores para o aperfeiçoamento da formulação do composto (Baker & Naguib, 2005).

Tendo em vista esta problemática, foi idealizado novo diluente para o propofol, baseado principalmente em micro-emulsões, em substituição à emulsão lipídica, baseada na dispersão de água e óleo, contendo partículas de cerca de 500 nm (Van de Velde et al., 1998).

O novo diluente, baseado em micro-emulsão, apresenta partículas de tamanho menor que 100 nm e é estabilizado por um emulsificante e por um co-emulsificante transparente e termodinamicamente estável. As micro-emulsões

também apresentam baixa viscosidade, possuem grande capacidade para o transporte de fármacos, demonstram comprovada propriedade promotora de absorção para os fármacos veiculados e são mais facilmente obtidos, sem a necessidade de equipamentos sofisticados para sua produção (Cunha Junior et al., 2003).

A nova formulação, micro-emulsão não lipídica de propofol (ME), foi sintetizada com base na substituição de constituintes da fórmula e no método de obtenção da emulsão. Quanto à sua apresentação física, a EL branca e opaca foi alterada para a ME translúcida. Por se tratar de um produto em desenvolvimento, não foi fornecida aos autores a composição de sua formulação, assim como maiores detalhes de sua produção pelo fabricante.

Como é do conhecimento de todos os anestesiológicos, a infusão quer em *bolus*, ou em infusão contínua do propofol, causa ardência venosa, indicando uma possível agressão endotelial. A nova formulação tendo como diluente um produto sob a forma de micro-emulsão, caracteriza-se por ser indolor à injeção intravascular, sendo provavelmente de menor efeito agressor que o diluente tradicional do propofol, ou seja, a forma em emulsão lipídica.

Assim, achamos interessante o estudo comparativo das duas formas de diluentes do propofol, por meio da análise bioquímica e da dosagem de citocinas plasmáticas com os dois diluentes do propofol.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Desde 1982, a formulação de referência de propofol é preparada na concentração de 1% (10 mg.mL⁻¹), em apresentações comerciais, sob a forma de ampola, contendo 20 mL, frasco-ampola de 50 ou 100 mL ou seringa pronta para uso em infusão venosa contínua de 50 mL.

As formulações anestésicas contêm aditivos farmacêuticos para estabilizar o produto, e estes não devem interferir na potência. O glicerol utilizado em combinação com água é um veículo que solubiliza e produz estabilidade à emulsão do propofol. A lecitina é um composto fosfolipídico que compreende ésteres fosfatídeos, provenientes da gema de ovo purificado e óleo de soja, composto de longa cadeia de triglicerídeos (Ward et al., 2002). Além de seu uso sinérgico como antioxidante, a lecitina apresenta importantes propriedades surfactantes e é utilizada como agente emulsificante. Existe pouca informação na literatura sobre as ações que estes compostos aditivos e veículos das composições anestésicas poderiam apresentar. Reações adversas podem ocorrer não relacionadas à dose. Uma dose baixa pode provocar reação em pacientes de risco, pela sua susceptibilidade e hipersensibilidade alérgica, como acontecia anteriormente com o Cremofor EL (Cummings et al., 1984).

O risco da administração de propofol causar alergia pela presença de lecitina do ovo em sua composição é muito pequeno e não há estudos que demonstrem se os pacientes susceptíveis deveriam realmente evitá-lo. As reações de hipersensibilidade ao óleo de soja ou ovo somente foram evidenciadas quando a substância é inalada, ingerida, ou em pacientes com história de alergia ao ovo que apresentem um índice de Ig-E aumentado, mediado principalmente pela hipersensibilidade às proteínas encontradas na clara do ovo (MacPherson, 2001).

A anestesia venosa é obtida depois que uma dose em bolo de propofol administrada diretamente à corrente sanguínea, alcança o cérebro, seu sítio de ação principal. Devido à sua alta lipossolubilidade, o fármaco apresenta

extensa e rápida penetração no SNC. Esta distribuição rápida se faz em uma primeira fase, nos órgãos altamente perfundidos, como cérebro, rins, baço, coração, pulmão e glândulas endócrinas. Inicialmente, não se acumula em tecidos menos vascularizados, como muscular e o adiposo. A concentração plasmática e conseqüentemente a concentração cerebral declinam em uma segunda fase, representando a redistribuição a partir do cérebro para estes tecidos menos perfundidos. A recuperação rápida da anestesia se deve à extensa redistribuição, e depuração metabólica. A metabolização do propofol é principalmente hepática (Costa et al., 2008).

O metabolismo rápido, depuração alta e principalmente sua ação curta, são propriedades diferenciadas que fizeram com que este anestésico fosse considerado importante alternativa para indução e manutenção em anestesia venosa, pelos seus benefícios em relação à qualidade no controle e recuperação da anestesia (Glen, 1980). Paralelamente ao surgimento do propofol, foi evidenciado que além da rápida indução e retorno da consciência, com mínimos efeitos residuais sobre o SNC, sua administração contínua ou repetida também proporciona despertar suave e rápido em procedimentos anestésicos de longa duração (Cox et al., 1998). Por esta razão, sua farmacocinética foi estudada em regime de dose em bolo e infusão venosa.

Na infusão venosa contínua, a dose total necessária tende a ser menor, acarretando em diminuição de efeitos colaterais como depressão respiratória ou instabilidade cardiovascular e proporciona um despertar mais rápido, entre 5 a 15 min, após a descontinuação do anestésico.

A velocidade da infusão vai depender dos objetivos da manutenção, do tipo de cirurgia e da administração concomitante de outros anestésicos. O seu perfil farmacocinético também difere quanto à idade, peso, sexo, doenças pré-existentes. Os idosos comparados com adultos jovens apresentam diminuição do *clearance* do fármaco e menos volume no compartimento central. Crianças têm maior volume no compartimento central e *clearance* mais elevado que adultos, as mulheres têm volume de distribuição e *clearance* mais elevado que os homens, porém com $T_{1/2}$ semelhante.

O propofol deprime o SNC de forma dose-dependente. Em baixas doses, é associado à uma sensação de bem-estar e prazer (Absalom & Struys, 2005). A anestesia é alcançada com a concentração plasmática de 2-7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e obtida com a taxa de infusão de 100 a 150 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. A dose que provoca perda da consciência é 2 a 2,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ em bolo, e se perpetua, por 5 a 10 min (Magella & Cheibub, 1990), em pacientes sem medicação pré-anestésica.

Nos pacientes que receberam sedativos ou ansiolíticos no pré-anestésico, idosos, hipovolêmicos ou naqueles em que o propofol foi suplementado por opioide ou óxido nítrico, a sua concentração poderá ser diminuída. (Absalom & Struys, 2005). O propofol reduz o fluxo sanguíneo, o metabolismo cerebral e a pressão intracraniana, provocando depressão do córtex e tálamo. O fármaco apresenta efeito miorelaxante e evidências mostram propriedades anticonvulsivantes (Barbosa, 2007; Marik, 2004). É sugerido que também apresente propriedades amnésicas (Schaub et al., 2004).

O propofol deprime significativamente o sistema cardiovascular. Diminui o inotropismo e cronotropismo cardíaco e reduz a sensibilidade barorreflexa. É diretamente vagotônica, a diminuição da frequência cardíaca reduz o consumo de oxigênio pelo miocárdio e aumenta o fluxo sanguíneo coronariano. O débito cardíaco e a pressão arterial são reduzidos pelo propofol. A queda da pressão arterial pode ser explicada pela vasodilatação e contração da contratilidade miocárdica. Pode ser observado pequeno aumento na frequência cardíaca após a administração de propofol, pela queda da pressão arterial (Evers & Crowder, 2005).

No sistema respiratório, o propofol deprime a respiração em função da velocidade de administração, podendo atingir apneia. A PaO_2 (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial) é reduzida e, simultaneamente, a PCO_2 é aumentada caracterizando a acidose respiratória.

Além desses efeitos, o propofol reduz a pressão intra-ocular e provoca hipotermia. Entretanto, não interfere com a função hepática e renal (Evers & Crowder, 2005).

A menor incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório pode estar relacionada com seu efeito antiemético (Sneyd, 2004). Postula-se que os mecanismos responsáveis por esta propriedade incluam atividade antidopaminérgica, efeitos depressores sobre a zona quimiorreceptora do gatilho, diminuição na liberação de glutamato e aspartato no córtex olfatório e redução da concentração de serotonina na área postrema (Chiu & White, 2001).

Estudos demonstram que a ação molecular do propofol, que explica os efeitos hipnótico e anestésico geral, está relacionada à interação com o complexo receptor do ácido γ -aminobutírico (GABA) no SNC, por influenciar mecanismos pré-sinápticos na liberação e pós-sinápticos na captação do GABA. Esta ação envolve a modulação positiva da função inibitória do neurotransmissor GABA, através da ativação do complexo ionóforo do receptor GABA_A, receptor inibitório mais abundante no cérebro e o mais importante envolvido na produção de anestesia geral. Este mecanismo se estende à maioria dos anestésicos gerais, mesmo não havendo uma correlação da estrutura química entre as substâncias.

A ação dos anestésicos no receptor GABA_A é mediada pela ligação dos mesmos em locais específicos (Costa et al., 2008). O receptor GABA_A expressa uma complexa farmacologia, apresenta uma estrutura pentamérica, com diferentes subunidades filogeneticamente inter-relacionadas. A combinação destas subunidades é responsável pela diferença no perfil de ação dos fármacos, permitindo diferentes tipos de resposta (Trapani et al., 2000). Os anestésicos gerais interagem quimicamente a locais específicos do GABA_A, na superfície externa do receptor do GABA_A, próprios para cada classe de fármacos. As subunidades se organizam estrategicamente formando um canal para fluxo de íons no centro, canal de condutância iônica. Em resposta à ligação do GABA, o canal torna-se mais permeável ao íon cloro, que em função do seu gradiente eletroquímico penetra no neurônio pós-sináptico, hiperpolarizando e tornando-o menos excitável.

Desta forma, o propofol, em concentrações clínicas, aumenta a sensibilidade do receptor de GABA_A ao seu agonista fisiológico GABA, prolongando a corrente inibitória mediada pelos íons Cl⁻. A resposta fisiológica que resulta da interação do GABA com seu receptor é a sonolência e hipnose, mas não analgesia.

O propofol também interage com outros neuroreceptores além do GABA_A, como a maioria dos anestésicos gerais. Os receptores do glutamato, nicotínicos, muscarínico M1, glicina e proteína-G acoplada também são alvos sensíveis, que influenciados por altas concentrações do propofol, contribuem para a propriedade anestésica e ações anticonvulsivantes, ansiolíticas, antieméticas do composto (Harrison & Sear, 2004).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

O objetivo principal deste estudo foi o de comparar a incidência do efeito inflamatório, após a infusão de propofol em dose única e em infusão contínua com o diluente tradicional (emulsão lipídica) ou com diluente em microemulsão (proposto).

3.2 Objetivos secundários

Estudar o efeito sobre a hemodinâmica, a função hepática, a glicemia e os eletrólitos com o uso do propofol com diluente tradicional comparado com o diluente proposto.

4 MÉTODO

4.1 Animais estudados

O protocolo e os procedimentos experimentais deste trabalho foram, previamente, submetidos à Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” (UNESP).

Para o presente experimento, foram utilizados quarenta e dois (42) coelhos com peso corpóreo entre 2,5 e 4,5 kilogramas (kg), fornecidos pelo Biotério Central do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em sete grupos experimentais de estudo, com seis coelhos em cada grupo. Nos sete grupos experimentais, todos os coelhos receberam pentobarbital sódico, na dose de 25 mg/kg de peso vivo, para a indução da anestesia e, a seguir, isoflurano em concentração suficiente para a manutenção desta.

4.2 Grupos experimentais

Os animais foram divididos em sete grupos de 6 animais, sendo:

Grupo SHAM (SHA): 6 coelhos que não receberam as drogas estudadas.

Grupo Controle infusão em *bolus* (CRB): 6 coelhos que receberam solução fisiológica - 3mL EV.

Grupo Controle infusão contínua (CRI): 6 coelhos que receberam solução fisiológica na dose de 3mL, seguida da infusão contínua no volume de 0,2 mL/kg/min por 60 minutos EV.

Grupo Propofol EL em *bolus* (PEB): 6 coelhos que receberam propofol em Emulsão Lipídica (3 mg/kg) em *bolus* EV.

Grupo Propofol ME em *bolus* (PMB): 6 coelhos que receberam propofol em microemulsão (3 mg/kg) em *bolus* EV.

Grupo Propofol EL contínuo (PEC): 6 coelhos que receberam propofol em Emulsão Lipídica, 3 mg/kg em **bolus**, e, em seguida, infusão contínua de 0,2 mg/kg/min EV por 60 minutos.

Grupo Propofol ME contínuo (PMC): 6 coelhos que receberam propofol em micro emulsão, 3 mg/kg em *bolus*, e, em seguida, infusão contínua de 0,2 mg/kg/min EV por 60 minutos.

Os animais foram randomizados nos respectivos grupos de forma eletrônica pelo site: researchrandomizer.com.

4.3 Atributos estudados

4.3.1 Hemodinâmicos

4.3.1.1 pressão arterial média (mmHg)

4.3.1.2 pressão venosa central (cm.H₂O)

4.3.2 Bioquímicos

4.3.2.1 glicemia plasmática

4.3.2.2 sódio plasmático (mEq.L⁻¹)

4.3.2.3 potássio plasmático (mEq.L⁻¹)

4.3.2.4 TGO – Transaminase glutamicooxalacética

4.3.2.5 TGP – Transaminase glutamicopirúvica

4.3.2.6 Gama GT - gamaglutamiltransferase

4.3.2.7 Fosfatase alcalina

4.3.3 Inflamatórios

4.3.3.1 Interleucina-2 (IL-2)

4.3.3.2 Interleucina-4 (IL-4)

- 4.3.3.3 Interleucina-6 (IL-6)
- 4.3.3.4 Interleucina-8 (IL-8)
- 4.3.3.5 Interleucina -10 (IL-10)
- 4.3.3.6 Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
- 4.3.3.7 Interferon gama (IFN gama)
- 4.3.3.8 Fator estimulador de colônias (CSF)
- 4.3.3.9 Endotelina

4.4 Momentos e períodos estudados

Os parâmetros hemodinâmicos e o hematócrito foram anotados nos seguintes momentos:

M0 (momento 0): obtido 15 minutos após o término da preparação cirúrgica.

M1(momento 1): obtido 5 minutos após a infusão em *bolus* do propofol ou do soro fisiológico nos grupos CRB, CRI, PEB e PMB ou 5 minutos após o início da infusão contínua nos grupos PEC e PMC.

M2 (momento 2): obtido 15 minutos após a infusão em *bolus* do propofol ou do soro fisiológico nos grupos CRB, CRI, PEB e PMB ou 15 minutos após o início da infusão contínua nos grupos PEC e PMC.

M3 (momento 3): obtido 60 minutos após a infusão em *bolus* do propofol ou do soro fisiológico nos grupos CRB, CRI, PEB e PMB ou 60 minutos após o início da infusão contínua nos grupos PEC e PMC, momento que correspondeu ao término do estudo e ao sacrifício dos animais por sobredose de anestésicos.

Os parâmetros sanguíneos foram colhidos nos seguintes períodos:

P0 (período 0): coleta de sangue para análise dos parâmetros sanguíneos em todos os grupos correspondente ao momento 0, ou seja, 15 minutos após o término do procedimento cirúrgico.

P1 (período 1): coleta de sangue para análise dos parâmetros sanguíneos que correspondeu aos 60 minutos após a infusão da droga em estudo nos grupos

CRB, CRI, PEB e PMB ou 60 minutos após o início da infusão contínua nos grupos PEC e PMC, momento que correspondeu ao término do estudo.

Para as dosagens, foram retirados 5mL de sangue, os quais foram repostos com soro fisiológico em volume três vezes maior que o de sangue retirado. O sangue retirado foi inicialmente armazenado em tubos de hemograma e, a seguir, centrifugado e distribuído em 3 tubos criogênicos e armazenados a 80 graus Celsius negativos para dosagens bioquímicas e de citocinas plasmáticas.

4.5 Sequência experimental

Em todos os animais foi realizada a seguinte sequência experimental:

- 4.5.1** livre acesso a água e alimentos sólidos;
- 4.5.2** pesagem do animal;
- 4.5.3** punção de veia marginal da orelha com cateter plástico nº 24;
- 4.5.4** administração de tiopental sódico na dose de 25 mg/kg de peso, para indução da anestesia;
- 4.5.5** colocação e fixação dos animais na goteira de Claude Bernard;
- 4.5.6** colocação de máscara facial com oxigênio a 100% e isoflurano a 3-5%;
- 4.5.7** tricotomia da região cervical;
- 4.5.8** traqueostomia com introdução de sonda traqueal a depender do tamanho do animal;
- 4.5.9** instituição da ventilação mecânica com volume corrente de 8 - 10 mL/kg de peso corpóreo e frequência respiratória de 35 - 40 movimentos por minuto com oxigênio e isoflurano em concentrações suficientes para completa anestesia dos animais. Para a ventilação, foi utilizado o aparelho de anestesia Datex – Ohmeda;
- 4.5.10** dissecação e canulação das veias jugulares direita e esquerda com a finalidade de hidratação, infusão de soluções e monitorização da pressão venosa central;

- 4.5.11 dissecação e canulação da artéria carótida direita para monitorização da pressão arterial média, e coleta de amostras sanguíneas para avaliação dos atributos hemodinâmicos e sanguíneos;
- 4.5.12 infusão da droga ou soro fisiológico, de acordo com grupo randomizado, ao qual pertencia o animal, na veia jugular direita que foi exclusiva para este fim;
- 4.5.13 perfusão intra-cardíaca de solução fixadora;
- 4.5.14 término do experimento e sacrifício do animal por sobredose anestésica.

4.6 Medida dos atributos estudados

- 4.6.1 Pressão arterial média (PAM) – as medidas da PAM foram obtidas utilizando-se um transdutor (Datex Angstron, modelo AS/3), conectado à artéria carótida direita e os valores foram anotados nos momentos descritos.
- 4.6.2 Pressão venosa central (PVC) - as medidas da PVC foram obtidas utilizando-se um transdutor (Datex Angstron, modelo AS/3), conectado à veia jugular esquerda e os valores anotados nos momentos descritos.

4.7 Quantificação dos mediadores inflamatórios

As amostras de sangue retiradas para análise foram acondicionadas em tubos de laboratório com EDTA, e, logo após, centrifugadas a 3.000 rpm por 3 minutos. O plasma sobrenadante foi aspirado e acondicionado em tubos criogênicos, em duplicata, em temperatura de -80 graus Celsius, para posterior dosagem das interleucinas presentes. Foram dosadas as IL 2, 4, 6, 8, 10, TNF, INF, CSF e endotelina.

Para mensurar as substâncias inflamatórias circulantes, foi utilizada a técnica de citometria de fluxo por meio do equipamento *Cytometric Bead Array* (BD Human Inflammation Kit-Biosciences). Foi realizada a mensuração

simultânea de múltiplas IL por imunoenensaio. Utilizou-se 50 uL de plasma incubados em 50 uL de um mix de populações de *beads* de captura, com diferentes intensidades de fluorescência, ligadas a anticorpos de captura específicos para as interleucinas estudadas. As *beads* ligadas aos anticorpos tinham afinidades pelas IL solúveis presentes nas amostras. Foi utilizado um citômetro de fluxo, conectado a um computador, sendo os dados obtidos analisados pelo software Cell Quest e BD CBA Software (Becton Dickinson Immunocytometry System, San Jose, CA, USA).

4.8 Método estatístico

O tamanho amostral foi determinado considerando-se uma diferença média esperada entre as taxas de recuperação do tempo, entre o grupo propofol e o controle em torno de 0,5, desvio-padrão de 0,35, valores estes da literatura, poder do teste de 95% e nível de 5% de significância, ficando determinado em 6 animais por grupo.

A análise estatística dos resultados foi efetuada utilizando-se programa computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0, empregando-se a Análise de Perfil (Morrison, 1967), com os testes das hipóteses:

Ho1: não existe interação entre grupos e momentos (esta hipótese verifica se os perfis dos sete grupos podem ser considerados similares);

Ho2: não existe diferença entre os perfis dos grupos no conjunto dos momentos (esta hipótese verifica se os grupos, no caso de serem similares, diferem entre si no conjunto dos seis momentos);

Ho3: não existe diferença entre os momentos (esta hipótese verifica se, no caso de os perfis serem aceitos como similares, existe diferença entre as médias dos momentos para o conjunto dos sete grupos);

Ho4: não existe interação entre os grupos em cada um dos momentos separadamente;

Ho5: não existe diferença entre os momentos, dentro de cada grupo separadamente;

As estatísticas F foram consideradas significativas quando $p < 0,05$, em que p é o nível de significância, associado à estatística calculada.

Para as variáveis que apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variâncias, foi utilizada a análise de perfil, caso contrário foi realizado o teste de Friedman para comparação dos momentos em cada grupo e o teste de Kruskal Wallis para comparação dos grupos em cada momento.

Para as variáveis que foram analisadas em apenas 1 momento, se as mesmas apresentaram distribuição normal, foi utilizada a análise de variância no delineamento inteiramente ao acaso, caso contrário foi utilizado o teste de Kruskal Wallis. As variáveis hemodinâmicas e bioquímicas não apresentaram distribuição normal e foram realizados testes não-paramétricos, sendo o teste de Kruskal-Wallis para comparação dos grupos, seguido do teste de comparações múltiplas quando necessário e o teste de Mann-Whitney para comparação dos momentos. As variáveis inflamatórias apresentaram distribuição normal e foi realizada a análise de perfil.

Para a descrição resumida das variáveis, foram elaboradas tabelas com média (\bar{x}), desvio padrão e figuras com o perfil médio, em cada um dos grupos e nos diferentes momentos em que foram feitas as medidas. Os resultados da Análise de Perfil foram apresentados em quadros de que constam a hipótese testada, a estatística calculada (F) e os respectivos níveis de significância. Os comentários foram apresentados de forma resumida, sem destacar o formalismo estatístico da linguagem, uma vez que todas as hipóteses foram descritas anteriormente.

5 RESULTADOS

Todos os animais utilizados estavam com boa saúde ao serem submetidos ao experimento e nenhum dos animais demonstrou qualquer reação adversa durante a infusão de medicamentos ou fluidos utilizados.

5.1 Variáveis hemodinâmicas

Os resultados da PAM e da PVC estão expressos nas tabelas 1 e 2 e gráficos 1 e 2. Não houve diferenças estatísticas para estas variáveis quando comparados momentos e grupos.

5.1.1 Pressão arterial média (PAM)

Tabela 1 - Média e desvio-padrão referentes à PAM, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos				Média geral de grupo
	M0	M1	M2	M3	
PEB	57,5	55,3	57,0	55,3	56,3
	8,3	6,2	5,5	16,1	9,4
PMB	60,7	54,2	54,2	56,3	56,3
	8,2	8,5	9,4	5,6	8,0
PEC	66,8	64,7	60,8	63,8	64,0
	17,3	15,9	20,5	19,8	17,4
PMC	59,8	55,5	64,2	53,2	58,2
	6,9	11,3	9,5	16,1	11,5
SHA	59,7	60,8	58,5	70,8	62,5
	10,6	6,6	10,4	12,4	10,8
CRB	57,7	64,0	60,2	58,5	60,1
	2,7	5,5	5,4	5,6	9,4
CRC	62,7	56,7	58,7	55,0	58,3
	7,4	11,1	7,8	9,7	9,0
Média geral de momento	60,7	58,7	59,1	59,0	
	10,4	10,4	10,5	13,5	

Não houve efeito de grupo ($p=0,72$), nem de momento ($p=0,32$), e nem da interação de momento x grupo ($p=0,07$).

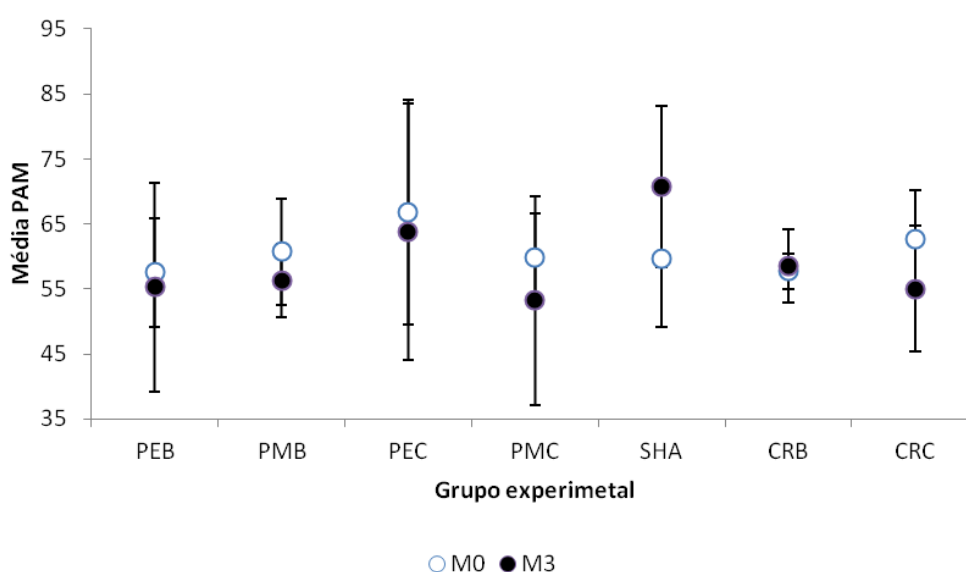


Gráfico 1 - Pressão Arterial Média. Média e DP nos momentos e grupos.

5.1.2 Pressão venosa central (PVC)

Tabela 2 - Média e desvio-padrão referentes à PVC, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos				Média geral de grupo
	M0	M1	M2	M3	
PEB	-0,3	-0,7	-0,8	-0,8	-0,7
	0,5	0,8	1,0	0,8	0,8
PMB	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0
	0,9	0,9	0,9	1,5	1,0
PEC	-0,3	-0,5	-0,3	-0,2	-0,3
	0,8	0,9	0,8	0,7	0,8
PMC	0,0	-0,5	-0,2	0,0	-0,2
	0,6	0,5	1,0	1,1	0,8
SHA	-0,7	-1,0	-1,0	-0,7	-0,8
	0,8	0,9	0,9	1,0	0,9
CRB	-0,3	-0,2	-0,3	-0,3	-0,3
	0,8	0,8	0,5	0,8	0,7
CRC	0,0	0,2	0,2	0,7	0,3
	0,6	0,4	0,4	0,8	0,6
	-0,2	-0,4	-0,4	-0,2	
	0,7	0,8	0,9	1,0	

Não houve efeito de grupo ($p=0,18$), nem de momento ($p=0,11$), e nem da interação de momento x grupo ($p=0,50$)

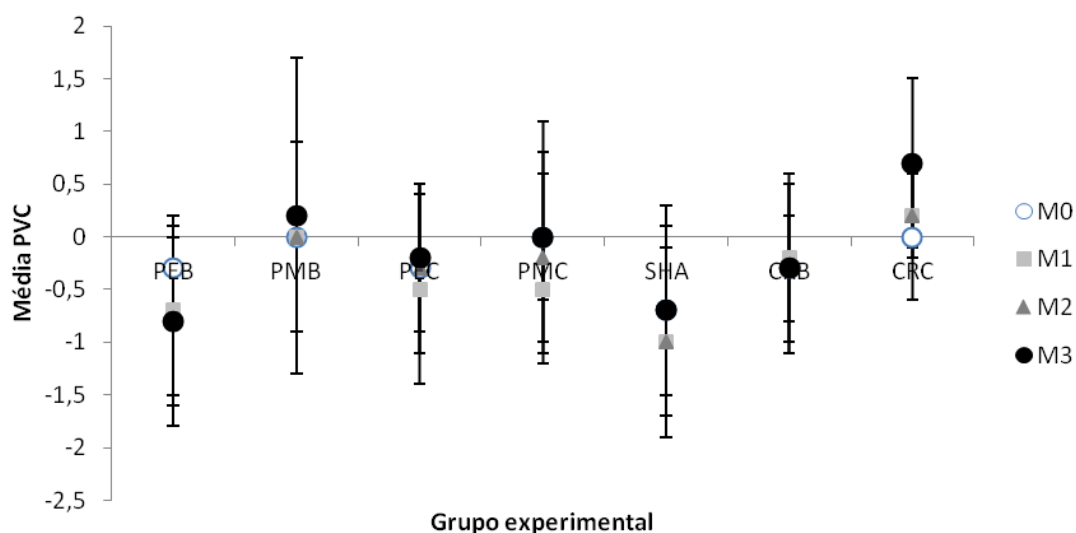


Gráfico 2 – Pressão venosa. Média e DP nos momentos e grupos.

5.2 Variáveis bioquímicas

Os resultados das variáveis bioquímicas estão expressos nas tabelas de 3 a 9. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos e os momentos estudados para as variáveis estudadas.

5.2.1 Glicose plasmática

Tabela 3 - Média e desvio-padrão referentes à glicose, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	126,0	124,0	125,0
	10,0	12,9	11,1
PMB	123,5	128,3	125,9
	15,1	14,2	14,2
PEC	144,5	129,2	136,8
	45,6	32,1	38,4
PMC	134,5	125,3	129,9
	19,3	18,5	18,7
SHA	123,7	139,7	131,7
	15,7	18,9	18,6
CRB	139,5	148,2	147,9
	41,3	37,6	35,6
CRC	146,8	155,7	151,3
	14,9	37,8	27,8
Média geral de momento	134,1	135,8	
	25,5	27,0	

Não houve efeito de grupo ($p=0,47$), nem de momento ($p=0,56$) e nem da interação de momento x grupo ($0,07$)

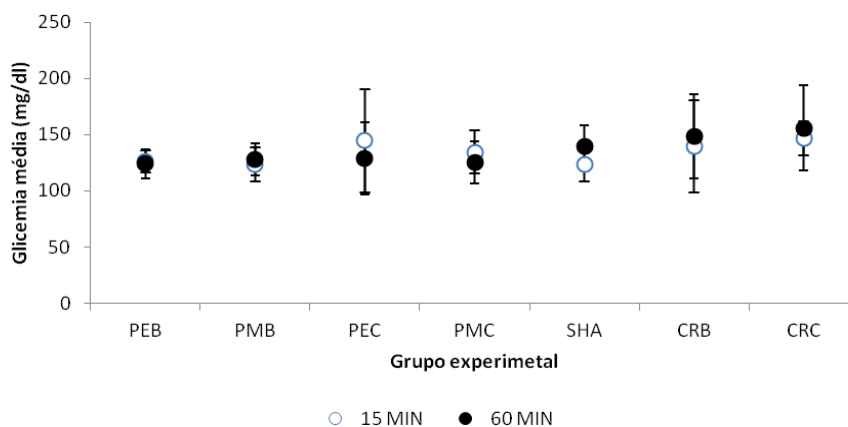


Gráfico 3 – Glicose plasmática. Média e DP nos momentos e grupos.

5.2.2 Transaminase glutâmico-oxalacética ou aspartato aminotransferase (TGO)

Tabela 4 - Média e desvio-padrão referentes à TGO, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	17,0	19,0	18,0
	8,5	8,5	8,2
PMB	17,7	19,0	18,3
	5,4	3,7	4,4
PEC	41,5	36,7	39,1
	43,3	29,9	35,5
PMC	24,8	22,0	23,4
	7,3	6,0	6,6
SHA	19,3	19,2	19,3
	5,1	3,7	4,3
CRB	24,8	21,7	24,3
	21,0	18,5	17,1
CRC	18,5	16,5	17,5
	7,0	4,2	5,6
Média geral de momento	23,4	22,1	
	19,1	14,4	

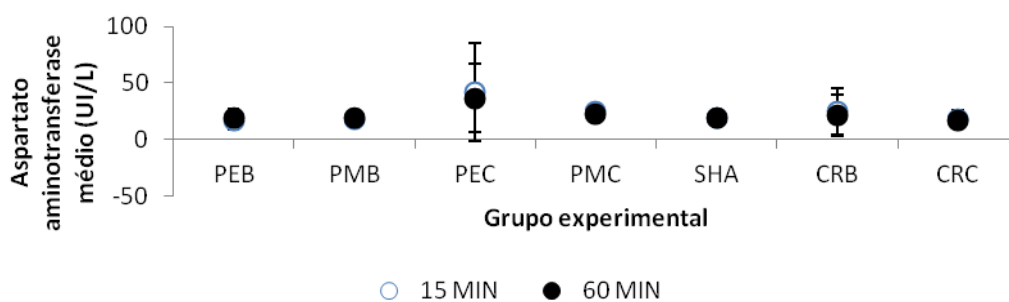


Gráfico 4 – TGO. Média e DP nos momentos e grupos.

5.2.3 Transaminase glutâmico pirúvica ou alanina aminotransferase (TGP)

Tabela 5 - Média e desvio-padrão referentes à TGP, segundo momentos e grupos

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	12,2	15,3	13,8
	8,0	6,7	7,2
PMB	17,5	13,7	15,6
	7,4	5,2	6,5
PEC	18,7	19,7	19,2
	6,8	8,0	7,1
PMC	15,7	19,2	17,4
	10,0	12,2	10,8
SHA	17,8	20,0	18,9
	7,4	8,6	7,7
CRB	21,8	18,8	21,6
	7,3	6,5	6,8
CRC	12,3	13,3	12,8
	7,5	5,1	6,2
Média geral de momento	16,6	17,1	
	7,9	7,7	

Não houve efeito de grupo ($p=0,50$), nem de momento ($p=0,47$) e nem da interação de momento x grupo ($0,10$).

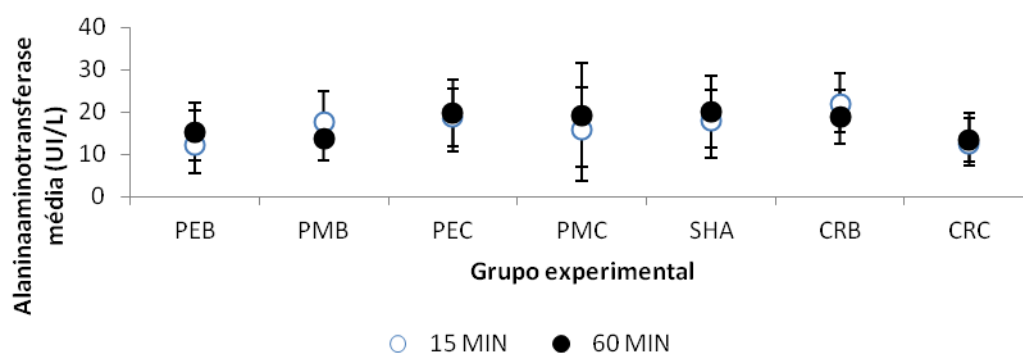


Gráfico 5 – TGP. Média e DP nos momentos e grupos.

5.2.4 Fosfatase alcalina

Tabela 6 - Média e desvio-padrão referentes à fosfatase alcalina, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	83,8	90,2	87,0
	34,8	38,7	
PMB	77,8	84,5	81,2
	16,9	18,7	
PEC	82,2	87,8	85,0
	25,7	22,8	
PMC	85,7	95,3	90,5
	24,6	27,2	
SHA	89,5	85,0	87,3
	32,6	29,4	
CRB	104,0	78,3	98,3
	16,1	6,6	
CRC	79,3	74,7	77,0
	38,0	34,3	
Média geral de momento	86,0	85,1	
	27,1	28,9	

Não houve efeito de grupo ($p=0,98$), nem de momento ($p=0,71$) e não houve efeito da interação de momento x grupo ($0,07$)

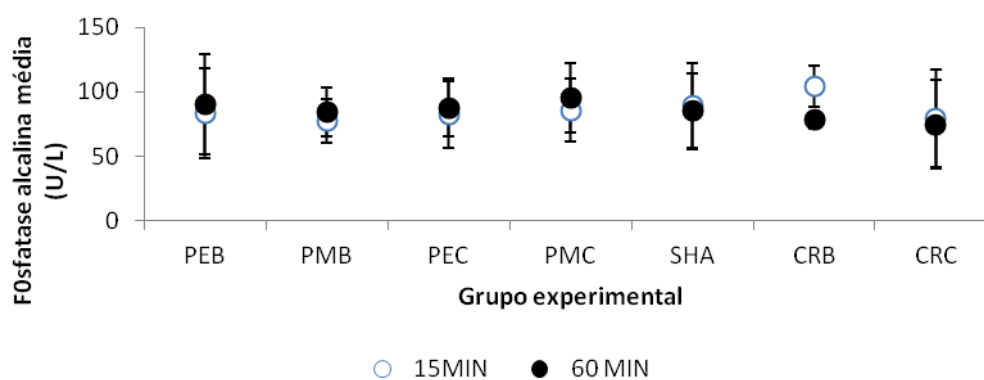


Gráfico 6 – Fosfatase alcalina. Média e DP nos momentos e grupos.

5.2.5 Gama glutamil transferase (GGT)

Tabela 7 - Média e desvio-padrão referentes ao GGT, segundo momentos e grupos

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	6,4	6,9	6,7
	1,0	1,3	
PMB	6,8	6,4	6,6
	0,6	1,9	
PEC	6,9	7,9	7,4
	1,7	1,9	
PMC	7,0	7,2	7,1
	1,9	3,1	
SHA	6,6	7,0	6,8
	0,8	1,2	
CRB	7,1	7,2	7,2
	1,1	0,7	
CRC	6,3	7,3	6,8
	1,5	1,7	
Média geral de momento	6,7	7,1	
	1,2	1,7	

Não houve efeito de grupo ($p=0,94$), nem de momento ($p=0,11$) e nem da interação de momento x grupo (0,63).

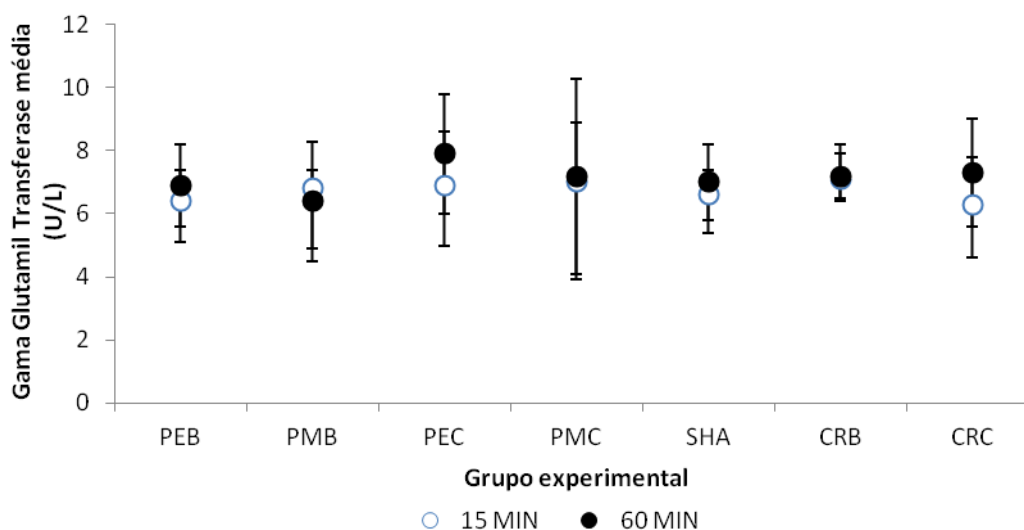


Gráfico 7 – GGT. Média e DP nos momentos e grupos.

5.2.6 Sódio plasmático (Na⁺)

Tabela 8 - Média e desvio-padrão referentes ao Na⁺ segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	146,0 2,0	145,3 3,0	145,7 2,5
PMB	144,8 2,5	145,5 2,6	145,2 2,4
PEC	146,3 3,1	146,2 2,3	146,3 2,6
PMC	144,0 2,4	143,2 2,7	143,6 2,5
SHA	146,8 4,5	148,2 3,9	147,5 4,1
CRB	147,0 5,1	146,0 4,5	147,4 4,6
CRC	144,2 2,6	143,0 2,0	143,6 2,3
Média geral de momento	145,6 3,3	145,3 3,3	

Não houve efeito de grupo ($p=0,16$), nem de momento ($p=0,60$) e nem da interação momento x grupo ($0,80$).

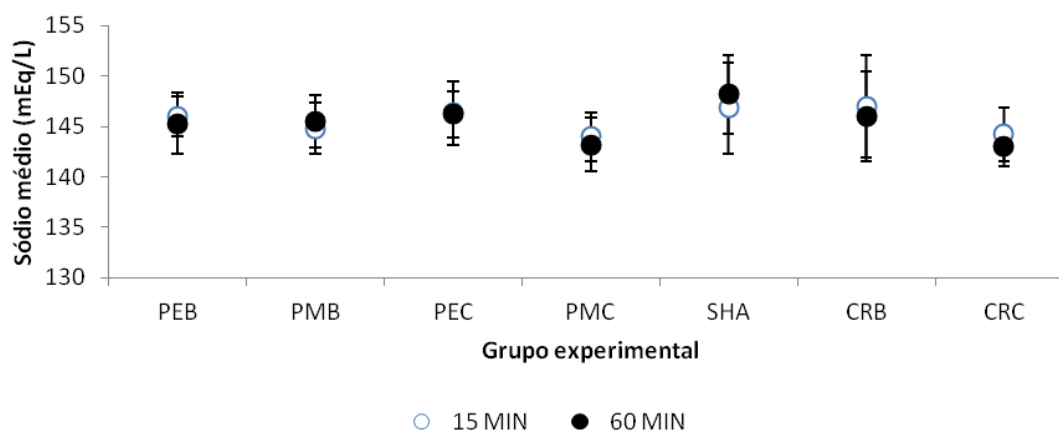


Gráfico 8 – Sódio plasmático. Média e DP nos momentos e grupos.

5.2.7 Potássio plasmático (K⁺)

Tabela 9 - Média e desvio-padrão referentes ao K⁺ segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	3,3	3,2	3,2
	0,3	0,3	0,3
PMB	3,2	3,3	3,3
	0,1	0,2	0,2
PEC	3,0	3,2	3,1
	0,2	0,3	0,2
PMC	2,9	3,0	3,0
	0,5	0,2	0,4
SHA	3,1	3,2	3,1
	0,5	0,4	0,4
CRB	3,2	3,3	3,2
	0,1	0,2	0,2
CRC	3,1	3,2	3,2
	0,3	0,2	0,2
Média geral de momento	3,1	3,2	
	0,3	0,3	

Não houve efeito de grupo ($p=0,16$), nem de momento ($p=0,08$) e nem da interação de momento x grupo ($p=0,70$).

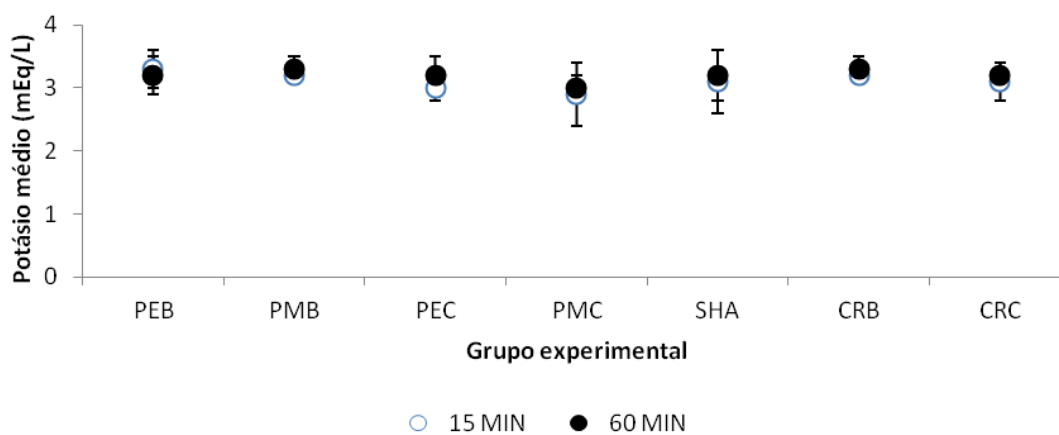


Gráfico 9 - Potássio plasmático. Média e DP nos momentos e grupos.

5.3 Variáveis inflamatórias

Os resultados das variáveis inflamatórias estão apresentados nas tabelas de 10 a 18. Apenas a IL-6, dentre as interleucinas estudadas, apresentou diferença estatística em relação aos momentos estudados para os grupos SHA e CRC, mostrando que a infusão contínua ou em *bolus* de propofol, independentemente se em microemulsão ou em emulsão lipídica, é capaz de manter elevados os níveis deste mediador inflamatório.

A endotelina apresentou um aumento tempo-dependente para todos os grupos estudados, independentemente se infundido propofol, seja microemulsificado em emulsão lipídica e/ou solução fisiológica.

5.3.1 Interleucina-2 (IL-2)

Tabela 10 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-2, segundo momentos e grupos

Grupo	Momentos		Valor de p
	M0	M3	
PEB	837 [676; 8767]	661 [455; 5465]	0,69
PMB	7616 [545; 9898]	561 [345; 7676]	0,53
PEC	992 [754; 8768]	717 [435; 7344]	0,69
SHA	2388 [889; 6543]	349 [343; 565]	0,22
CRB	657 [454; 1938]	5227 [756; 9855]	0,22
CRC	949 [345; 1059]	927 [788; 8676]	0,69
PMC	855 [654; 868]	723 [455; 7567]	0,84
Valor de p	0,80	0,20	

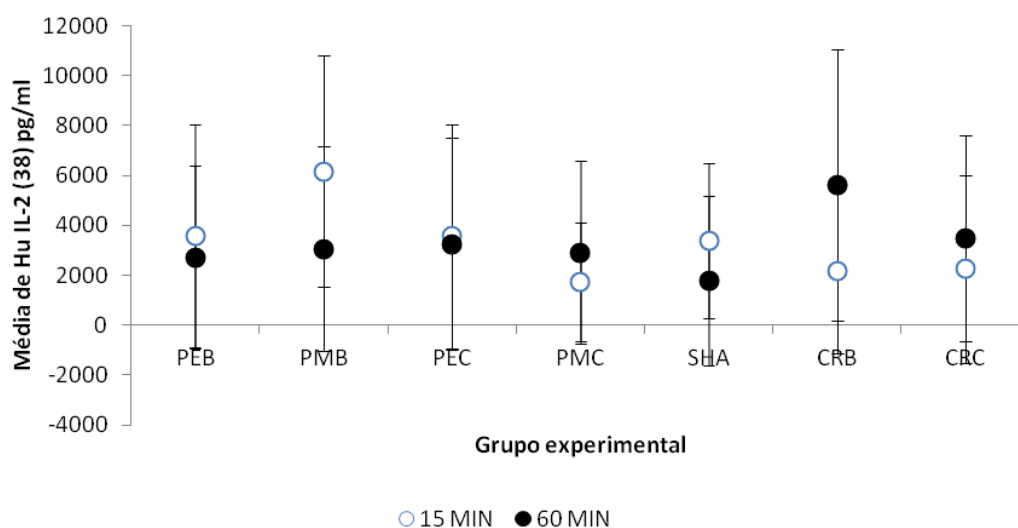


Gráfico 10 – Interleucina-2. Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.2 Interleucina-4 (IL-4)

Tabela 11 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-4, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Valor de p
	M0	M3	
PEB	500 [232; 876]	339 [232; 565]	0,69
PMB	405 [344; 565]	354 [344; 787]	1,00
PEC	787 [656; 857]	394 [234; 453]	0,06
SHA	507 [455; 654]	383 [242; 1234]	1,00
CRB	601 [434; 767]	712 [454; 1092]	0,69
CRC	544 [454; 869]	675 [425; 866]	0,84
PMC	400 [344; 546]	773 [454; 4555]	0,06
Valor de p	0,20	0,28	

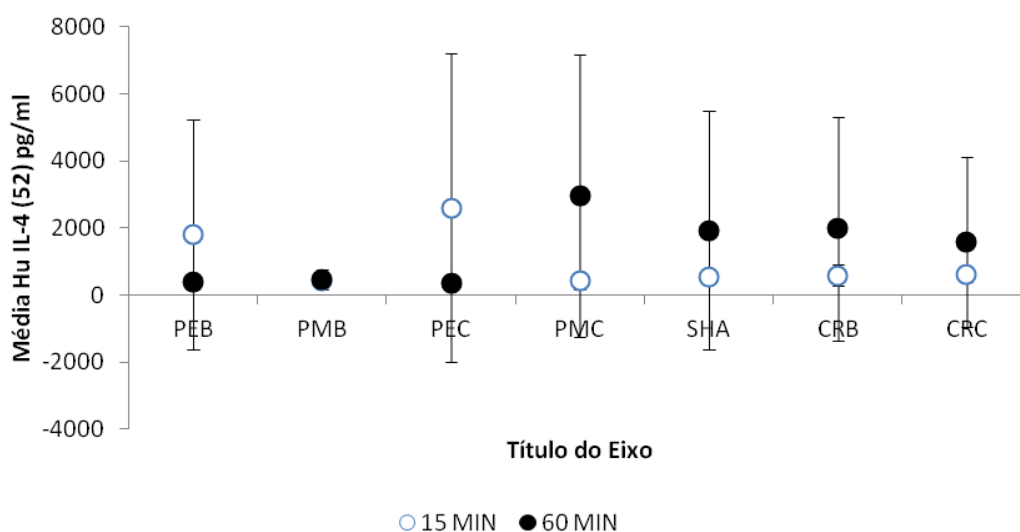


Gráfico 11 – Interleucina-4. Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.3 Interleucina-6 (IL-6)

Tabela 12 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-6, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Valor de p
	M0	M3	
PEB	262 [176; 363]	145 [132; 161]	0,22
PMB	204 [131; 324]	251 [133; 265]	0,84
PEC	248 [233; 265]	234 [148; 259]	0,69
SHA	399 [333; 654]	233 [187; 244]	0,03
CRB	178 [121; 341]	193 [126; 234]	1,00
CRC	244 [232; 341]	182 [166; 199]	0,03
PMC	183 [132; 276]	218 [153; 234]	1,00
Valor de p	0,13	0,56	

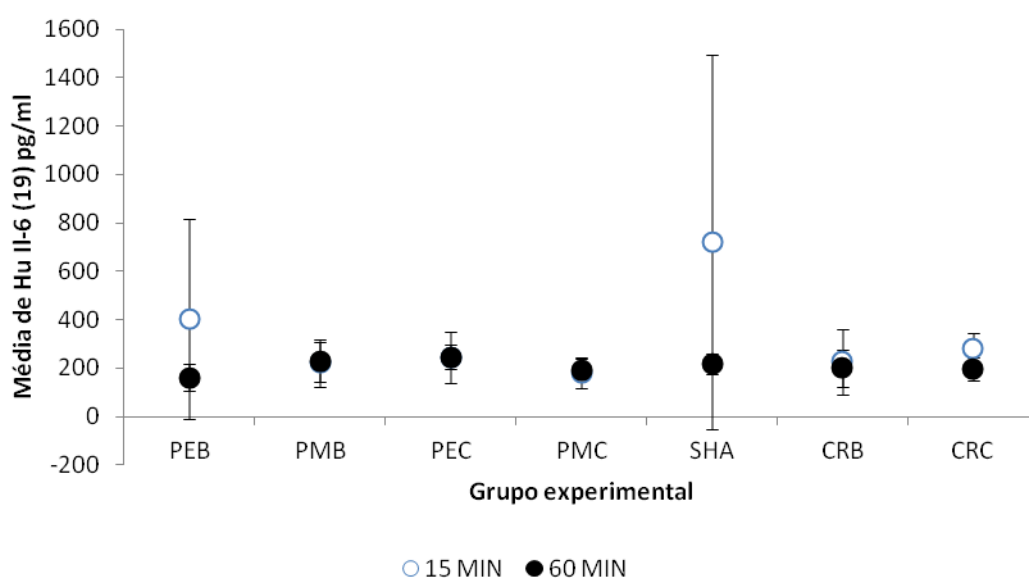


Gráfico 12 – Interleucina-6. Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.4 Interleucina-8 (IL-8)

Tabela 13 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-8, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Valor de p
	M0	M3	
PEB	661 [445; 6545]	828 [456; 3234]	1,00
PMB	4325 [266; 8899]	2665 [223; 5545]	0,59
PEC	656 [523; 7877]	610 [343; 5564]	0,82
SHA	661 [445; 6545]	828 [456; 3234]	1,00
CRB	824 [328; 1771]	828 [232; 1114]	0,70
CRC	657 [343; 9881]	444 [232; 667]	0,31
PMC	612 [343; 5465]	769 [433; 9244]	0,59
Valor de p	1,0	0,86	

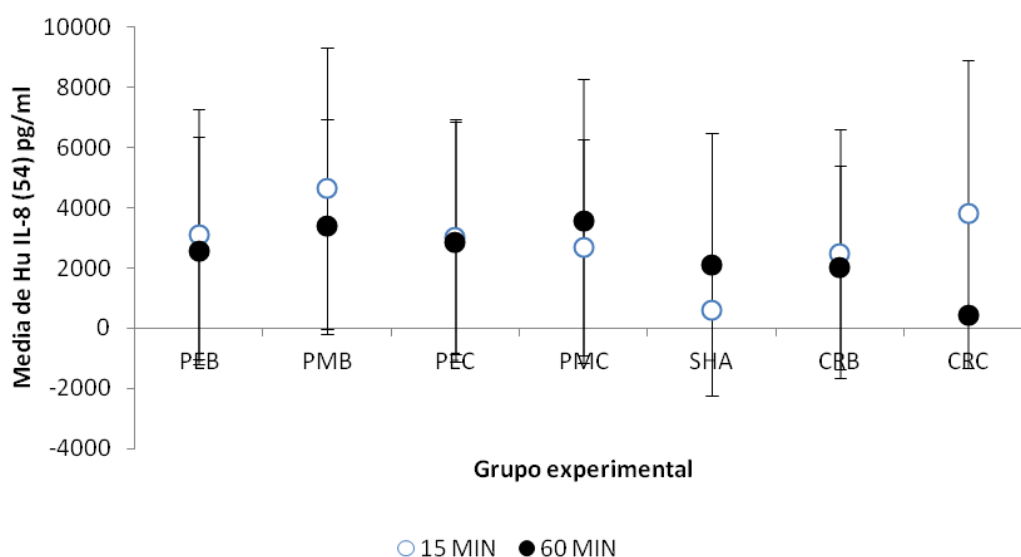


Gráfico 13 – Interleucina-8. Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.5 Interleucina-10 (IL-10)

Tabela 14 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente a IL-10, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Valor de p
	M0	M3	
PEB	170 [165; 184]	177 [164; 198]	0,69
PMB	175 [136; 185]	187 [173; 198]	0,16
PEC	194 [154; 213]	181 [171; 267]	0,56
SHA	171 [145; 179]	164 [125; 184]	0,69
CRB	177 [154; 186]	180 [129; 193]	1,00
CRC	177 [174; 234]	161 [143; 175]	0,16
PMC	165 [134; 185]	184 [145; 276]	0,44
Valor de p	0,92	0,60	

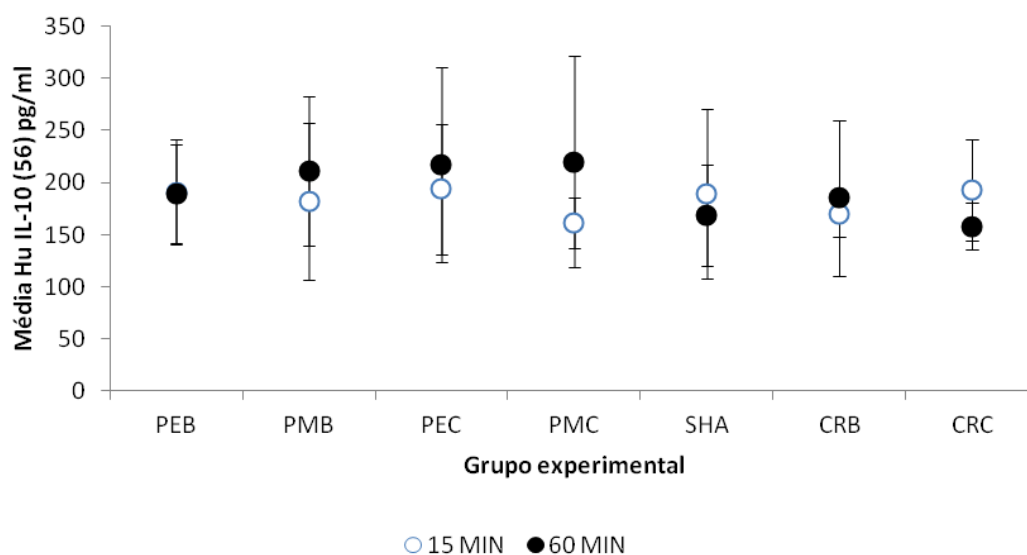


Gráfico 14 – Interleucina-10. Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.6 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

Tabela 15 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente ao TNF- α , segundo momentos e grupos

Grupos	Momento		Valor de p
	M0	M3	
PEB	4444 [2339; 7667]	6657 [6456; 7781]	0,09
PMB	4841 [4408; 5223]	4549 [4235; 6554]	0,69
PEC	6000 [5446; 6547]	4950 [3487; 6654]	0,53
SHA	4443 [3224; 5776]	6402 [6289; 7463]	0,44
CRB	5398 [4241; 6559]	6612 [5334; 8191]	0,44
CRC	6110 [5443; 7667]	5556 [4234; 7222]	0,69
PMC	6002 [5334; 7667]	6743 [5646; 7786]	0,56
Valor de p	0,43	0,30	

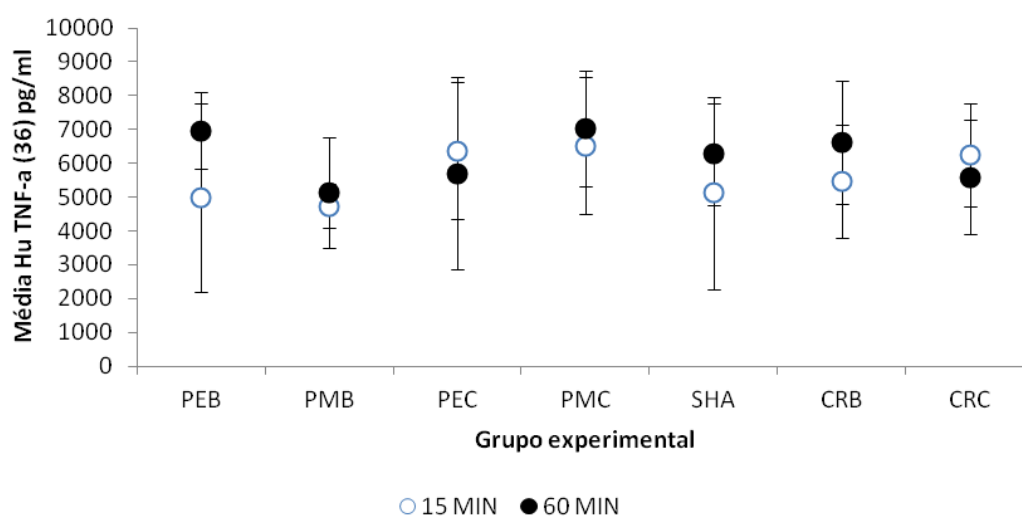


Gráfico 15 – Necrose tumoral alfa (TN- α). Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.7 Interferon gama (IFN- γ)

Tabela 16 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente ao IFN- γ , segundo momentos e grupos

Grupos	Momento		Valor de p
	M0	M3	
PEB	627 [564; 750]	575 [546; 589]	0,44
PMB	523 [432; 567]	589 [543; 723]	0,84
PEC	578 [123; 750]	613 [422; 699]	0,69
SHA	531 [432; 688]	571 [555; 689]	0,44
CRB	670 [623; 756]	725 [455; 781]	0,69
CRC	664 [607; 876]	666 [561; 731]	0,56
PMC	666 [509; 677]	679 [302; 712]	0,69
Valor de p	0,39	0,93	

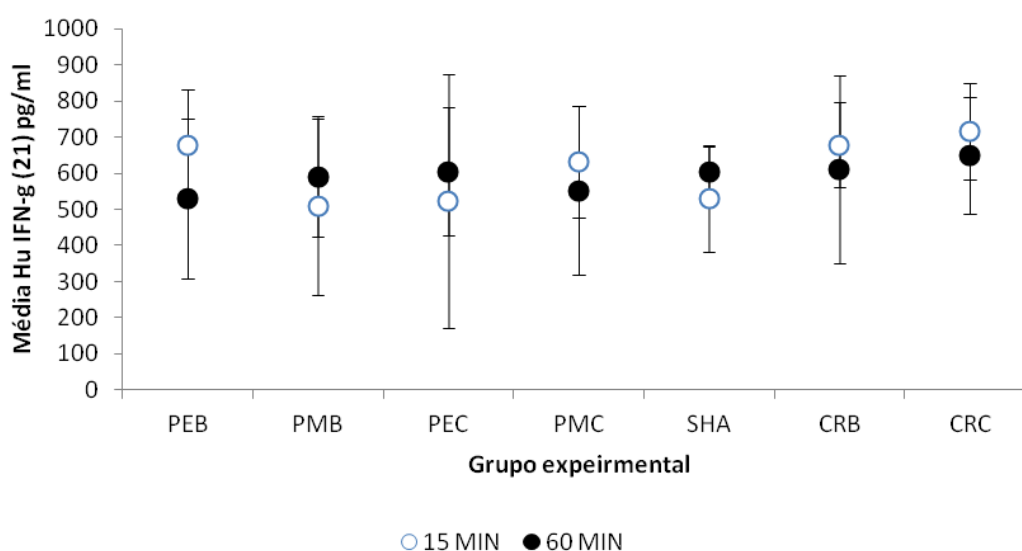


Gráfico 16 - Interferon gama (IFN- γ). Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.8 Fator estimulador de colônias (CSF)

Tabela 17 - Mediana, 1º e 3º quartil, entre colchetes o segundo momento, referente ao CSF, segundo momentos e grupos

Grupos	Momento		Valor de p
	M0	M3	
PEB	336 [221; 444]	229 [125; 343]	0,44
PMB	394 [343; 452]	279 [199; 565]	0,69
PEC	837 [243; 1734]	191 [163; 223]	0,06
SHA	359 [232; 454]	186 [142; 453]	0,53
CRB	239 [112; 453]	334 [234; 454]	0,84
CRC	232 [223; 271]	344 [244; 443]	0,16
PMC	279 [232; 332]	295 [233; 375]	1,00
Valor de p	0,28	0,46	

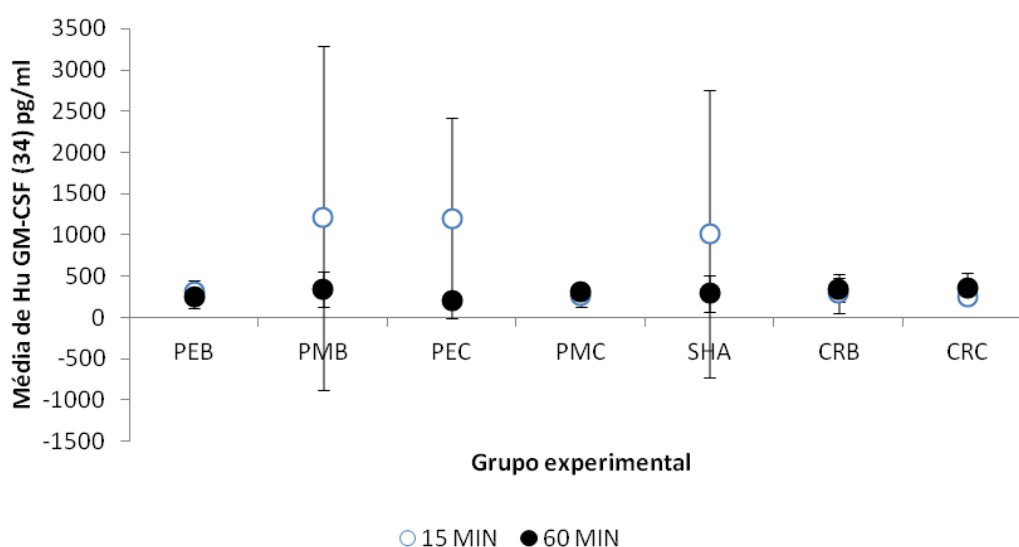


Gráfico 17 – Fator estimulador de colônias (CSF). Média e DP nos momentos e grupos.

5.3.9 Endotelina

Tabela 18 - Média e desvio-padrão referentes à endotelina, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Média geral de grupo
	M0	M3	
PEB	17,70	26,24	21,97
	2,81	5,00	5,90
PMB	17,07	23,20	20,14
	3,19	2,64	4,25
PEC	17,41	22,24	19,83
	2,85	2,40	3,56
SHA	19,21	24,08	21,65
	4,44	5,17	5,25
CRB	22,68	26,60	24,64
	6,94	7,03	6,97
CRC	21,25	24,17	22,71
	3,03	7,08	5,41
PMC	18,61	22,89	20,75
	3,82	3,13	4,01
Média geral de momento	19,13	24,20	
	4,27	4,86	

Houve efeito de momentos ($p=0,00001$), mas não houve efeito de grupo ($p=0,42$) e nem da interação dos momentos x grupos ($p=0,43$)
O momento final apresentou sempre médias maiores que os valores basais.

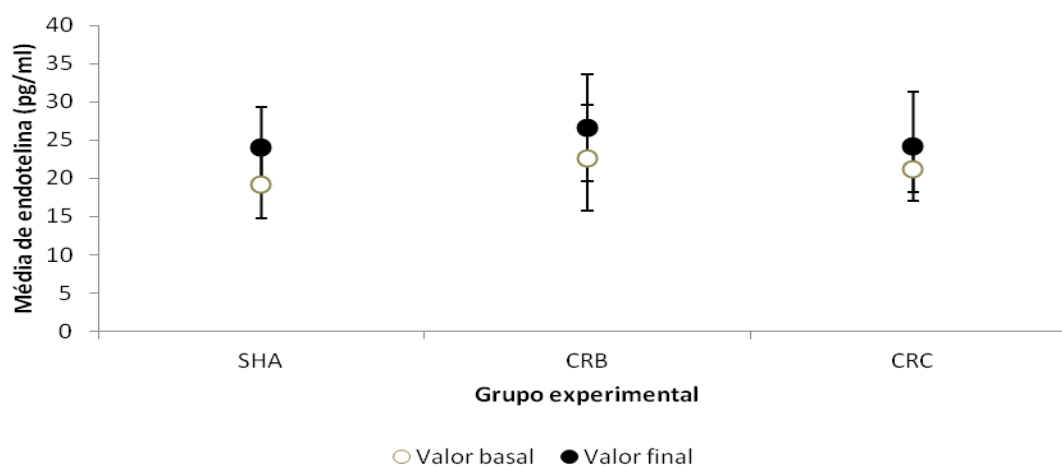


Gráfico 18 – Endotelina. Média e DP nos momentos e grupos.

6 DISCUSSÃO

Atualmente, o propofol é um agente amplamente utilizado no meio anestésico, seja para indução e/ou manutenção da anestesia ou para a sedação. Apesar do sucesso do propofol como um agente intravenoso, sua alta lipossolubilidade o torna de difícil formulação em veículo biocompatível com mínimos efeitos colaterais e com perfil farmacológico adequado. A diluição atual em emulsificação lipídica causa diversos efeitos colaterais, como instabilidade do diluente, necessidade de uso de um agente antimicrobiano, hiperlipidemia e dor à injeção (Backer et al., 2005). Assim, diversos estudos têm sido realizados com a proposição de se criar um diluente para o propofol, que seja capaz de preservar seu perfil farmacológico característico e de preservar os pacientes dos efeitos desagradáveis atribuídos à emulsão lipídica.

O propofol é um fenol com substituições de dois grupos isopropílicos nos grupos hidroxil, tornando-o um óleo amarelado na temperatura ambiente, com capacidade de congelamento a 19°C (Backer, 2005). Inicialmente, foi proposto o uso do propofol utilizando um surfactante comum de drogas, o Cremofor, que já era utilizado para o alfatesin® e para o proanidid (Glen et al., 1979; Glen et al., 1980). O Cremofor por ser um surfactante não iônico, sintetizado a partir de óleo de mamona com óxido de etileno, forma uma micela quando diluído em água, permanecendo o propofol no centro hidrofóbico dela, que se difunde após injeção (Sparreboom et al., 1999; Sparreboom, 1996). Esta solução, a base de Cremofor, não se apresentava com a característica típica do propofol: coloração branca nas condições operacionais, pois as micelas são de tamanho pequeno (<100nm), o que permite a luz passar pela solução, dando um aspecto transparente (Prince, 1997). O Cremofor causa uma série de reações adversas, caracterizadas por liberação histamínica, ativação do complemento, reações graves de hipersensibilidade, anafilaxia, hiperlipidemia, neuropatia periférica, além da dor à injeção, sendo que, por estes motivos, este diluente fora retirado do mercado (Backer et al., 2005). Assim, uma pesquisa para se obter uma nova formulação do propofol, sem o diluente Cremofor, foi iniciada, sendo utilizada a emulsão lipídica (EL), a qual ainda está em uso.

A emulsão lipídica foi inicialmente utilizada em 1977, tendo um perfil farmacológico distinto do Cremofor, inicialmente, devido ao uso da solução de Tweenand Mulgofen, que apresentou um retardo na indução da anestesia, perda da potência anestésica e retardo ao despertar. (Backer, 2005). Em meados da década de 1980, emulsões lipídicas foram se aprimorando, apresentando propriedades anestésicas e farmacológicas melhores, com menores taxas de reações anafiláticas graves (Glen, 1984).

Com o passar dos anos, houve relatos diversos de contaminação bacteriana com septicemia, pelo uso de emulsões lipídicas, sendo necessária a adição de agentes antimicrobianos. (Freeman, 1990; Higgins, 2000). Estas contaminações foram atribuídas a uma causa extrínseca acidental, sendo que a solução lipídica permitiu o crescimento de diversos agentes microbianos, como: *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonasaeruginosa* e *Candidaalbicans* (Crowther, 1996; Harvey, 2003). Após estes relatos, agentes antimicrobianos foram adicionados às formulações de propofol, sendo inicialmente utilizado o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o qual aparentemente não causou alteração do perfil farmacocinético do propofol, mas, em infusão prolongada, alterou a homeostase de eletrólitos plasmáticos, como o cálcio, magnésio, zinco, cobre e cobalto, com posterior retorno à normalidade após 30 minutos da infusão (Cohen et al., 2001).

Apesar disto, o uso da EL pode apresentar algumas reações alérgicas, o desenvolvimento da SIP e dor em queimação no trajeto da veia, que ocorre pela injeção do fármaco (Egan et al., 2003). A dor à injeção é um de seus efeitos adversos mais críticos e persiste desde as primeiras investigações clínicas (Kay et al., 1977). Algumas técnicas alternativas são utilizadas para diminuir esta dor em queimação, porém nem sempre são eficazes. Assim, foi proposta a diluição do propofol em microemulsões (ME), com partículas de tamanho menor que 100 nm, estabilizadas por um emulsificante e por um co-emulsificante transparente e termodinamicamente estável. As microemulsões também apresentam baixa viscosidade, possuem grande capacidade para o transporte de fármacos, demonstram comprovada propriedade promotora de absorção para os fármacos veiculados e são mais facilmente obtidas, sem a

necessidade de equipamentos sofisticados para sua produção (Cunha Junior et al., 2003). No presente trabalho, foi realizada comparação entre o propofol diluído em emulsão lipídica e em microemulsão, tanto em infusão *in bolus*, quanto em infusão contínua, sendo avaliadas alterações hemodinâmicas, bioquímicas e inflamatórias.

6.1 Hemodinâmica

Sabidamente, o propofol é capaz de causar diminuição da pressão arterial sistólica, em níveis superiores ao do tiopental sódico (Rouby, 1991). Esta diminuição da pressão arterial é acompanhada também de uma importante queda do débito cardíaco, de aproximadamente 12%, e queda da resistência vascular sistêmica de aproximadamente 15% (Coates, 1987). Esta queda da resistência vascular tem sido atribuída a uma diminuição da atividade simpática, enquanto que a queda do débito cardíaco pode estar associada a uma diminuição da disponibilidade de cálcio no intracelular por inibição do influxo de cálcio trans-sarcolemal (Robinson, 1997). No presente estudo, não foi observada queda significativa da pressão arterial média nos animais que receberam propofol, quando comparada com aqueles que receberam somente solução salina ou não receberam nenhuma solução de infusão. Isto pode ser explicado pelo fato dos animais já estarem anestesiados previamente, o que já havia sido retirada parte da influência do sistema nervoso autônomo na manutenção da resistência vascular sistêmica. Além disto, os efeitos na pressão arterial pelo propofol são mais intensos em pacientes com função ventricular esquerda comprometida, hipovolêmicos e idosos. No presente estudo, os animais eram hígidos e pré-hidratados, o que foi capaz de atenuar a resposta hipotensora do propofol (Stoelting, 2006).

A comparação entre os diferentes diluentes não resultou em alterações significativas da pressão arterial média e tampouco da pressão venosa central. Apesar de ser relatado que a microemulsão é capaz de produzir uma maior concentração de propofol livre na fase aquosa em comparação com a emulsão lipídica, no presente estudo isto não se traduziu como uma maior queda na

pressão arterial média (Lee, 2008). Este fato também foi observado por Morey et al. que estudaram os aspectos hemodinâmicos do propofol em microemulsão em cães, no qual não foi notada variação significativa da pressão arterial média, quando comparados macro e microemulsões (Morey et al., 2006). Outro estudo realizado por Sudo et al. em ratos, também não detectou diferenças significativas de pressão arterial média ao analisar a micro e a macroemulsão de propofol (Sudo et al., 2010).

6.2 Bioquímica

Poucas alterações eletrolíticas têm sido associadas ao uso de propofol, sendo estas alterações notadas principalmente após infusões prolongadas de propofol (Gronert, 1998). Parte das alterações eletrolíticas são decorrentes do uso de antimicrobianos, como o EDTA, presente nas emulsões lipídicas. O EDTA, em infusão prolongada, é capaz de dar alterações fugazes na homeostase de eletrólitos plasmáticos, como o cálcio, magnésio, zinco, cobre e cobalto, mas os quais não foram observados neste estudo (Cohen et al., 2001). Tanto durante infusões contínuas, quanto *in bolus*, as diferentes emulsões não causaram variação significativa dos eletrólitos.

Quanto às enzimas TGO, TGP, FA e GGT, há relatos de aumento discreto da TGO no primeiro pós-operatório de um estudo feito com pacientes ASA I e II, que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos diversos e anestesiados com propofol (Kimura, 2001). No estudo citado, há um possível viés para este aumento, uma vez que há relação entre o tipo e a duração do procedimento cirúrgico, com alterações enzimáticas no pós-operatório. Pacientes submetidos ao pneumoperitônio de duração prolongada, normalmente, cursam com aumentos de TGO e de TGP, independentemente do tipo de anestesia (Morino, 1998). Outros estudos, como o nosso, não conseguiram detectar alterações significativas destas enzimas durante o período estudado (Martin, 1997; Ozlu, 2003).

Ao contrário dos halogenados, que parecem inibir a liberação de insulina via estímulo do canal de potássio ATP-dependente, os anestésicos venosos

parecem exercer pouca influência na glicemia, o que foi notado em nosso estudo. Independentemente do uso ou não do propofol, seja ele microemulsificado ou em solução lipídica, a glicemia não sofreu variações significativas quando comparados aos animais dos grupos controles e sham (Kitamura, 2009).

6.3 Mediadores Inflamatórios

Dentre os mediadores inflamatórios, as citocinas são moléculas proteicas glicosiladas ou não, capazes de modular a função imunológica, atuando tanto de forma endócrina, quanto parócrina. O principal estímulo para sua liberação é a ativação do sistema imune por meio de antígenos. As citocinas são um grande grupo de moléculas inflamatórias e neste grupo estão inclusos os interferons e as interleucinas (IL) (Varela, 2001).

As IL são proteínas envolvidas na comunicação entre linfócitos, inclusive, podendo ser produzidas por células não leucocitárias. As interleucinas são divididas em grandes famílias, baseadas nas semelhanças químicas ou propriedades funcionais. Atualmente, tem-se estudado principalmente as grandes famílias da IL-1, da cadeia γ , da IL-6, da IL-10, da IL-12 e da IL-17. A grande família da IL-1 incluem a IL-1, IL-18, IL-33 e a IL-37. As citocinas pertencentes a família da cadeia γ incluem as IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, enquanto que para a família da IL-6 tem-se a própria IL-6, a IL-11, o fator inibidor da leucemia, oncostatina M, fator ciliar neurotrófico. A família da IL-10 é representada pela IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 e IL-28. A família da IL-12 engloba a IL-12, IL-23, IL-27, e a IL-35. A família da IL-17 inclui somente a IL-17 e suas variações, como a IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D e a IL-17F (Akdis, 2011).

Devido à grande quantidade de citocinas, apenas algumas foram dosadas em nosso estudo. Do grupo da IL-2, dosamos a própria IL-2 e a IL-4. A IL-2 é uma citocina descoberta há mais de 30 anos, sendo produzida principalmente por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e em menor proporção por células dendríticas e NK. É uma citocina essencial para o desenvolvimento de linfócitos

T reguladores, e é capaz de estimular a produção de anticorpos, via linfócitos B e, ainda, prover as funções citolíticas das células NK. Assim, qualquer reação inflamatória envolvendo os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ causaria grande elevação desta interleucina, o que não foi observado em nosso estudo, mostrando que a ativação destes linfócitos foram semelhantes entre os grupos estudados (Akdis, 2011). A IL-4 é uma citocina produzida por linfócitos “helpers” tipo 2, basófilos, mastócitos e eosinófilos. Sua importância reside na modulação de reações alérgicas e proteção contra helmintos e outros parasitas extracelulares. No nosso estudo, não foram observadas diferenças estatísticas entre esta IL, mostrando que a modulação da resposta alérgica, vista por esta IL, foi similar entre os diluentes (Howard, 1982).

Dentre os representantes da família das IL-6, dosamos a própria IL-6, a qual é liberada copiosamente por células endoteliais, estando implicada na permeabilidade endotelial, principalmente após modelos de isquemia-reperfusão (Ali, 1999; Romano, 1997). Além disto, é capaz de regular a resposta imune de fase aguda, sendo secretado por fibroblastos, monócitos e macrófagos, regular a hematopoese, direcionar o tráfego leucocitário, diferenciação de linfócitos e a produção plasmática de imunoglobulinas G, A e M (Akdis, 2011).

A IL-8 é uma interleucina com capacidade quimiotática, sendo secretada também por células endoteliais, além de monócitos, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células epiteliais, após estimulação por outras IL, como a IL-1 e o TNF- α . Seu principal efeito reside na ativação e recrutamento de neutrófilos para o sítio da lesão (Matsushima, 1988). Esta IL não apresentou diferença estatística entre os grupos estudados.

Ao contrário das outras citocinas estudadas, a IL-10 tem sua ação principal com atividade anti-inflamatória. Esta IL é capaz de afetar diretamente a função das células apresentadoras de antígenos, diminuindo a expressão de MHC de classe II, além de inibir a expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias (Akdis, 2009). Também não houve diferenças nos níveis desta citocina no presente estudo.

Na literatura, o propofol tem sido associado a um papel anti-inflamatório, principalmente em situações de sobrecarga inflamatória, resultando em diminuições na síntese TNF- α , da IL-1 β , e da IL-6 *in vitro* (Chen, 2006). Além disto, o propofol parece ser capaz de atenuar a função neutrofílica e quimiotáxica, a fagocitose, o “burst” respiratório e, especificamente, a concentração de IL-8 (Galley, 2000). Esta redução da IL-8 tem sido associada à solução lipídica do diluente do propofol (Kotani, 1999; Kelbel, 1999). No nosso trabalho, o uso de propofol e seus veículos não acarretaram mudanças na concentração de IL-8, entretanto, foi notada a manutenção de níveis elevados de IL-6, não permitindo o clareamento desta IL, como ocorreu no grupo SHA e CRC. Um estudo de Crozier et al. também demonstrou o aumento da IL-6 em pacientes submetidos ao propofol, porém, ao se comparar com o isoflurano, este aumento foi muito menor, concluindo que o propofol parece atenuar o aumento da IL-6 circulante (Crozier et al., 1994). Ao se comparar os diluentes micro ou macroemulsões, não foram notadas diferenças estatísticas, podendo-se inferir que esta atenuação da IL-6 ocorre independentemente do tipo de diluente utilizado.

Quanto à endotelina, o uso do propofol, em nosso estudo, não demonstrou diferença significativa ao se comparar animais tratados com animais controles. Tampouco o diluente influenciou nos níveis atingidos desta molécula, mas foi notado um aumento dependente do tempo para esta variável em todos os grupos estudados. A endotelina-1 é um potente vasoconstritor endógeno, sendo liberado por células endoteliais, células musculares lisas, leucócitos, macrófagos e neurônios, contribuindo para a manutenção do tônus arteriolar. Sua liberação é contínua e inibida por NO e, também, por situações com queda na produção de NO, que culminam com aumento na concentração sérica de endotelina, comona insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca, diabetes, insuficiência coronariana, dentre outras (Thorin, 2009). O propofol tem sido associado a redução na concentração de endotelina, principalmente após isquemia cerebral, entretanto, anestésicos inalatórios, como o isoflurano, são capazes de inibir a NO-sintase constitutiva (Wei, 2012, Zuo, 1996). Como todos os grupos foram mantidos com isoflurano, era esperado um aumento

dependente de tempo nesta variável, conforme apresentado nos nossos resultados.

Assim, nosso estudo demonstra que, nos parâmetros inflamatórios avaliados, o diluente, seja este macro ou microemulsificado, não exerceu papel significativo na concentração de endotelina.

7 CONCLUSÃO

Nas condições experimentais empregadas no presente estudo, podemos concluir que:

1. não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao efeito inflamatório, após a infusão de propofol em dose única e em infusão contínua com o diluente tradicional (emulsão lipídica) ou com diluente em microemulsão (proposto);
2. não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a hemodinâmica, a função hepática, a glicemia e os eletrólitos com o uso do propofol com diluente tradicional comparado com o diluente proposto.

8 REFERÊNCIAS

- ABAD-SANTOS, F.; GALVEZ-MUGICA, M.A.; SANTOS, M.A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single bolus of propofol 2% in healthy volunteers. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 43, n. 4, p.397-405, 2003.
- ABSALOM, A.R.; STRUYS, M.M.R.F. Overview of target controlled infusions and total intravenous anaesthesia. United Kingdom Cambridge: Academia Press, 2005, p.36-41.
- ADAM, H.K.; GLEN, J.B.; HOYLE, P.A. Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35868, a new i.v. anesthetic agent. **Br. J. Anaesth.**, v.52, n. 8, p.743-746, 1980.
- AKDIS, C.A.; AKDIS, M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. **J. Allergy Clin. Immunol.** v.123 n. 4, p.735-746, 2009.
- AKDIS, M; BURGLER, S.; CRAMERI, RETO et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. **J. Allergy Clin. Immunol.** v.127, n. 3, p.701-721.e70, 2011.
- ALI, M.H.; SCHLIDT, S.A.; CHANDEL, N.S. et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. **Am. J. Physiol-Lung Physiol.**, v.277, n.5, p. L1057-L1065, 1999.
- ANDO, R.; WATANABE, C. Characteristics of propofol-evoked vascular pain in anaesthetized rats. **Br. J. Anaesth.** v.95, n.3, p.384-392, 2005.
- BAGATINI, A.; FALCÃO, A.C.C.L.; ALBUQUERQUE M.A.C. Propofol. Em: **Curso de educação à distância em Anestesiologia**. São Paulo: Segmento Farma, 2005. p.144-159.
- BANASZCZYK, M.G.; ALISON, T.; MILLAN, V. et al. Propofol phosphate, a water-soluble propofol prodrug: in vivo evaluation. **Anesth. Analg.**, v.95, n.5, p.1285-1292, 2002.
- BAKER, M.T.; NAGUIB, M. Propofol: the challenges of formulation. **Anesthesiology.**, v. 103, n. 4, p. 860-876, 2005.
- BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. **Anestesia Clínica**. v.13, p.333-335, 2004.
- BARBOSA, F.T. Síndrome de infusão do propofol. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.57, n.5, p.539-542, 2007.
- BELZARENA, S.D. A evolução da qualidade dos agentes anestésicos venosos. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.47, n.5, p. 477-486, 1997.
- BIELLEN, S.J.; LYSCO, G.S.; GOUGH, W.B. The effect of a cyclodextrin vehicle on the cardiovascular profile of propofol in rats. **Anesth. Analg.**, v.82, n.5, p. 920-924, 1996.
- BRAY, R.J. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v.15, n.3, p.339-342, 2002.
- BRAZ, J.R.; VANE, L.A. Risco Profissional para o Anestesiologista. Em: **Anestesiologia**. Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo: Atheneu, p.1-9, 1998.

- CHEN, R.; CHEN, T.; CHEN, T.; LIN, L. et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.1042: 262–271, 2005.
- CHIU, J.W.; WHITE, P.F. Nonopioid Intravenous Anesthesia. In: Barash, P.G.; Cullen, B.F.; Stoelting, R.K. **Clinical Anesthesia**. 4ª Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.333-334, 2001.
- COATES, D.P.; MONK, C.R.; PRYS-ROBERTS, C. et al. Hemodynamic effect of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in Humans. **Anesth. Analg.** v.70, p. 66:64, 1987.
- COELHO, A.L.; HOGABOAM, C.M.; KUNKEL, S.L. Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v.16, n. 16, p.553-560, 2005.
- COHEN, I.T.; FINKEL, J.C.; HANNALLAH, R.S.; GOODALE, D.B. Clinical and biochemical effects of propofol infusion with and without EDTA for maintenance anesthesia in healthy children undergoing ambulatory surgery. **Anesth. Analg.**, v.93, n. 1, p. 106-111, 2001.
- COLLIER, H. O. J.; DINNEN, L. C.; JOHNSON, L. A. et al. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. **Br. J. Pharmacol.**, v.32, n. 2, p. 295-310, 1968.
- COLLINS-GOLD, L; FEICHTINGER, N; WARNHEIM T. Are lipid emulsions the drug delivery solution? **Modern. Drug. Discovery.**, v.3, n 3, p.44-48, 2000.
- COLLINS, J.V. História da Anestesiologia. Em: ____ **Princípios de Anestesiologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 14-15, 1976.
- COX, E.H.; KNIBBE, C.A.; KOSTER, V.S. et al. Influence of different fat emulsion – based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. **Pharm. Res.**, v.15, n.3, p. 442-448, 1998.
- CROWTHER, J.; HRADIL, J.; JOLLY, D.T.; GALBRAITH, J.C.; GREACEN, M. Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. **Anesth. Analg.**, v.82,n. 3, p.475-478, 1996.
- CROZIER, T.A.; MULLER, J.E.; QUITTKAT, D. et al. Effect of anaesthesia on the cytokineresponses to surgery. **Br. J. Anaesth.**, v.72, n. 3, p. 280-285, 1994.
- CUMMINGS, G.C., DIXON, J.; KAY, N.H. et al. Dose requirements of ICI 35,868 (Propofol, Diprivan) in a new formulation for induction of anesthesia. **Anaesthesia**. v.39, n.12, p. 1168-1171, 1984.
- DOENICKE, A.W.; ROIZEN, M.F.; RAU, J. et al. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent. **Anesth. Analg.**, v.82, n. 3, p. 472-474, 1996.
- DOENICKE, A.W.; ROIZEN, M.F.; RAU, J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. **Anesth. Analg.**, v.85, n.6, p.1399-1403, 1997.
- DRIPPS R.D.; ECKENHOFF J.E.; VANDAN L.D. **Anestesiologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Interamericana, 1980. p. 113-124.

DUARTE, D.F. Uma breve história do ópio e dos opióides. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.55, n.1, p.135-146, 2005.

DUBEY, P.K.; KUMAR, A. Pain on injection of lipid-free Propofol and Propofol emulsion containing médium-chain triglyceride: a comparative study. **Anesth. Analg.**, v.101, n.4, p. 1060-1062, 2005.

DUTTA, S.; EBLING, W.F. Emulsion formulation reduces propofol's dose requirements and enhances safety. **Anesthesiology.**, v. 87, n. 6, p. 1394-1405, 1997.

DUTTA, S.; EBLING, W.F. Formulation-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in rats. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.50, n.1, p.37-42, 1998.

EGAN, T.D.; KERN, S.E.; JOHNSON, K.B. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. **Anesth. Analg.**, v.97, n.1, p. 72-79, 2003.

EVERS, A.S.; CROWDER, M. Fármacos que agem no sistema nervoso central. In: Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10ª Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2005. p.257-259.

FLETCHER, G.C.; GILLESPIE, J.A.; DAVIDSON, J.A. The effect of temperature upon pain during injection of propofol. **Anaesthesia.**, v.51, n. 5, p.498-499, 1996.

FORTIS, E.A.F.; MUNECHIKA, M. O Aparelho de anestesia. Em: MANICA, J.T. **Anestesiologia Princípios e Técnicas**. 2ª Ed. São Paulo: Artes Médicas, 1997. p.105-140.

FRAGEN, R.J. Diprivan (Propofol): a historical perspective. **Seminars in Anesthesia** v.1, supp.1, p. 1-4, 1988.

FREEMAN, J.; GOLDMANN, D.A.; SMITH, N.E.; SIDEBOTTOM, D.G; EPSTEIN, M.F.; PLATT, R. Association of Intravenous Lipid Emulsion and Coagulase-Negative Staphylococcal Bacteremia in Neonatal Intensive Care Units. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, p.301-308, 1990.

FUDICKAR, A.; BEIN.B; TONNER, P.H. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v.19, n. 4, p. 404-410, 2006.

FUJII Y., NAKAYAMA M. A lidocaine/metoclopramide combination decreases pain on injection of propofol. **Can. J. Anesth.**, v.52, p. 474-477, 2005.

FUJII, Y.; NAKAYAMA, M. Prevention of pain due to injection of propofol with IV administration of lidocaine 40 mg + metoclopramide 2.5, 5, or 10 mg or saline: a randomized, double-blind study in Japanese adult surgical patients. **Clin. Ther.**, v.29, n.5, p. 856-861, 2007.

GLEN, J.B. A technique for the laboratory evaluation of the speed of onset of I.V. anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, v.49, p. 545, 1977.

GLEN, J.B.; DAVIES, G.E.; THOMSON, D.S; SCARTH, S.C. THOMPSON, A.V. An animal model for the investigation of adverse responses to i.v. anesthetic agents and their solvents. **Br. J. Anaesth.** V. 51, p.819-827, 1979.

- GLEN, J.B. Animal studies of the anesthetic activity of ICI 35-868. **Br. J. Anaesth.**, v.52, n.8, p. 731-742, 1980.
- GLEN, J.B.; HUNTER, S.C. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI-35868. **Br. J. Anaesth.**, v.56, n.6, p.617-626, 1984.
- GLEN, J.B.; JAMES, R. 6-Diisopropylphenol as an anesthetic agent. United States Patent 4056635. 1977. Disponível em: <http://www.freepatentsonline.com/4056635.html>. Acesso em 08/01/2011.
- GRONERT, G.A.; HASKINS, S.C.; STEFFEY, E.P. *et al.* Plasma electrolyte and metabolite concentrations associated with pentobarbital or pentobarbital-propofol anesthesia during three weeks' mechanical ventilation and intensive care in dogs. **Laboratory Animal Science**. v. 48, n. 5, p.514-519, 1998.
- GREENE, N.M. A consideration of factors in the Discovery of anesthesia and their effects on its development. **Anesthesiology**., v.35, p.515-522, 1971.
- HAMILTON, G.R.; BASKETT, T.F. In the arms of Morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. **Can. J. Anaesth.**, v.47, p.367-374, 2000.
- HARRISON N.L.; SEAR J.W. Intravenous anesthetics. In: EVERS A.S.; MAZE M. **Anesthetic Pharmacology**, 2004. p. 395-416.
- HARVEY, B.R.; GANZBERG, S. Growth of microorganisms in propofol and methohexital mixtures. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.61, p.818-23, 2003.
- HERR, D.L.; KELLY, K.; HALL, J.B. *et al.* Safety and efficacy of Propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. **Intens. Care Med.**, v.26, p.452-462, 2000.
- HIGGINS, T.L.; MURRAY, M.; KETT, D.H.; FULDA, G.; KRAMER, K.M.; GELMONT, D. E COLS. Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing EDTA versus other sedatives in critically ill patients, **Intens. Care Med.**, v.26 (Suppl 4), p.S413-21, 2000.
- HOFBAUER, R.; FRASS, M.; SALFINGER, H.; *et al.* Propofol reduces the migration of human leukocytes through endothelial cell monolayers. **Crit. Care Med.**, v.27, n.9, p.1843-1847, 1999.
- HONGMING, C.; ZHONG Z.; ALMARSSON, O. *et al.* A novel, lipid-free nanodispersion formulation of propofol and its characterization. **Pharm. Research**., v.22, n.3, p.356-361, 2005.
- HOWARD, M.; FARRAR, J. ;HILFIKER, M.*et al.* Identification of a T cell-derived b cell growth factor distinct from interleukin 2. **J. Exp. Med.**, v.155, p.914-923, 1982.
- HUANG, Y.W.; BUERKLE, H; LEE, T.H. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v.46, p.1021-1024, 2002.
- IWANA, H.; NAKANE, M.; OHMORI, S. Nafamostatmesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injection with propofol. **Br. J. Anaesth.**, v. 81, p.963-964, 1998.
- JONES, C. Fundamentals of emulsions. **Am. J. Anesth.**, v.27, p.12-15, 2000.

JUNQUEIRA, L.U.; JUNQUEIRA, L. MARIA M.S. **Técnicas básicas de citologia e histologia**. 1ª ed. São Paulo: Santos, 1983.

KALLI, I.S. Anesthesia History. **Clin Window Web J (CWWJ)** International web journal for medical professionals. GE Healthcare 2006, Helsinki, Finland. Disponível em www.clinicalwindow.net Acesso em: 08/01/2011.

KAY, B.; ROLLY, G. I.C.I. 35868 – The effect of a change of formulation on the incidence of pain after intravenous injection. **Acta Anesth. Belg.**, v.28, n. 4, p.317-322, 1977.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p.341-347.

KELBEL, I; KOCH, T; WEBER, A; *et al.* Alterations of bacterial clearance induced by propofol. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v.43, p.71-76, 1999.

KIM, KYE-MIN; CHOI, BYUNG-MOON; PARK, SI-WOOD *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol Microemulsion and Lipid Emulsion after an Intravenous Bolus and Variable Rate Infusion. **Anesthesiology.**, v.106, n. 5, p.924-934, 2007.

KIMURA, T.; HASEGAWA, M..Effect of intra-operative propofol administration on post-operative serum lipid concentrations. **Japanese J. Anesthesiol.**, v.50, n.9, p.1009-1011, 2001.

KITAMURA, T.; OGAWA, M.; KAWAMURA, G.; SATO, K.; YAMADA, Y. The Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism Under Aerobic Conditions in Fed Rats. **Anesth. Analg.**, v.109, n.5, p.479-485, 2009.

KOO, S.W.; CHO, S.J.; KIM, Y.K *et al.* Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. **Anesth. Analg.** v.103, n. 6, p.1444-1447, 2006.

KOSTER, R.; ANDERSON, M.; DE BEER, E.J. Acetic acid analgesic screening **Federation Procee.** v. 18, p. 418-420, 1959.

KOTANI N.; HASHIMOTO H.; SESSLER D.I.; *et al.* Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. **Anesth. Analg.**, v.89, p.1250-1256, 1999.

KRASOWSKI, M.D.; KOLTCHINE, V.V.; RICK, C.E. *et al.* Propofol and other intravenous anesthetics have sites of action on the gamma-aminobutyric acid type – A receptor distinct from that for isoflurane. **Mol. Pharmacol.** v.53, n. 3, p.430-538, 1998.

KUBOTA, I.; TSUBOI, Y.; KONDO, M. *et al.* Modulation of neuronal activity in CNS pain pathways following propofol administration in rats: Fos and EEG analysis. **Exp. Brain. Res.**, v.179, n. 2, p.181-90, 2007.

LEE, E.; LEE, S.; PARK, D.A.S., KI, K.B.S.; LEE, E.; LEE, D.; NOH, G. Physicochemical Properties, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a Reformulated Microemulsion Propofol in Rats. **Anesthesiology.** v.109, n.3, p.436-447, 2008.

LOPES, M.P.S.M. **Perdendo o Medo da Anestesia – Mitos e verdades**. Itu: Ottoni Editora, 2005.

- LUDBROOK, G.L.; UPTON, R.N. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. Model analysis and implications for dose requirements. **Br. J. Anaesth.**, v.79, n. 4, p.505-513, 1997.
- MACPHERSON, R.D. Pharmaceutics for the anaesthetist. **Anaesthesia**, v.56, n.10, p.965-979, 2001.
- MAGELLA, H.A.; CHEIBUB, Z.B. Propofol – Revisão Bibliográfica. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 40, n.4, p. 289-294, 1990.
- MARIK, P.E. Propofol: therapeutic and side-effects. **Curr. Pharm. Des.**, v.10, n.29, p. 3639-3649, 2004.
- MARTIN, P.H.; MURTHY, B.V.; PETROS, A.J. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. **Br. J. Anaesth.**, v.79, n. 3, p.276-279, 1997.
- MARTINEZ, V.; THAKUR, S.; MOGIL, J.S. *et al.* Differential effects of chemical colonic irritation on behavioral pain response to intraperitoneal acetic acid in mice. **Pain**, v.81, p.179-186, 1999.
- MATSUSHIMA, K.; MORISHITA, K.; YOSHIMURA, T.; *et al.* Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. **J. Exp. Med.**, v.167, p.1883-1893, 1988.
- MOREY, T.E.; MODELL, J.H.; SHEKHAWAT, D. *et al.* Preparation and anesthetic properties of propofol microemulsions in rats. **Anesthesiology**, v.104, n.6, p.1184-1190, 2006.
- MOREY, T.E. MODELL, J.H.; SHEKHAWAT, D. *et al.* Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. **Anesth. Analg.**, v. 103, p.882-887, 2006.
- MORGAN, G.E.; MIKHAIL, M.S.; MURRAY, M.J. Inhalational anesthetics. In: **Clinical Anesthesiology**. 3ª ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 2002. p.99-115.
- MORINO, M.; GIRAUDO, G.; FESTA, V. Alterations in hepatic function during laparoscopic surgery. **Surg. Endoscopy**, v.12, n.7, p.968-972, 1998.
- NOCITE, J.R. A Evolução da Qualidade dos Agentes Inalatórios. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.47, n.4, p. 363-369, 1997.
- NORA F.S. Farmacocinética das Drogas Intravenosas. Em: SAESP. **Comissão de ensino e treinamento. Curso de educação à distância em anestesiologia**. São Paulo: Office Editora, 2002. p.84-97.
- NORA, F.S. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: uma análise evolutiva. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.58, n.2, p.179-192, 2008.
- NORN, S.; KRUSE P.R.; KRUSE R. On the history of injection. **Dan Medicinhist Arbog.**, v.34, p.104-113, 2006.
- OHMIZO, H.; OBARA, S.; IWAMA, H. Mechanism of injection pain with long and long-medium chain triglyceride emulsive propofol. **Can. J. Anaesth.**, v.52, n.6, p.595-599, 2005.

- ÖZLÜ, O.; ÖZKARA, H.A.;ERIS, S.; ÖCAL, T. Propofol anaesthesia and metabolic acidosis in children. **Pediatric Anesth.**, v.13, n.1, p.53–57, 2003.
- PAUL, M.; DUECK, M.; KAMPES, S. et al. Pharmacological characteristics and side effects of a new galenic formulation of propofol without soyabean oil. **Anesthesia.**, v. 58, n.11, p.1056-1062, 2003.
- PRINCE L.M. Schulman's microemulsions,. In: _____. **Microemulsions: Theory And Practice**. New York: Academic Press, 1997, p 1-19.
- REMIÉ, R. Experimental surgery procedures. In:_____ **Manual of Microsurgery on the laboratory rat**. Amsterdam: Elsevier, 2000. p. 523-533.
- ROBBINS, S.L. **Patologia Estrutural e Funcional**. Rio de Janeiro: Editora Interamericana, 2005, p.881-885.
- ROBINSON, M.L. Sneak Preview: JCAHO's quality indicators. **Hospitals.**, v.62, p.38-43, 1986.
- ROBINSON, B.J; EBERT, T.J.; O'BRIEN, T.J. e cols. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympatho-inhibition or direct vascular relaxation? **Anesthesiology.**, v.86, p.64-72, 1997.
- ROLLY, G.; VERSICHELEN, L.; ZUBAIR, N.A. Use of ICI 35868 as an anesthetic induction agent.**Acta Anaesth. Belg.** v.31, n.4, p.241-247, 1980.
- ROUBY, J.J.; ANDREEV, A.; LEGER, P. et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. **Anesthesiology.**, v.75, p.32-42, 1991.
- ROMANO, M.; SIRONI, M.; TONIATTI, C. et al. Role of IL-6 and Its Soluble Receptor in Induction of Chemokines and Leukocyte Recruitment. **Immunity**, v.6, n.3, p.315-325, 1997.
- SAADAWY, I.; ERTOK, E.; BOKER, A. Painless injection of propofol: pretreatment with ketamine vs thiopental, meperidine and lidocaine. **Middle East J. Anesthesiol.**, v.19, n.3, p.631-634, 2007.
- SABSOVICH, I.; REHMAN, Z.; YUNEN, J. *et al.* Propofol infusion syndrome : a case of increasing morbidity with traumatic brain injury. **Am. J. Crit. Care.**, v.16, n.1, p. 82-85, 2007.
- SANNA, E.; MOTZO C.; USALA M. et al. Characterization of the electrophysiological and pharmacological effects of 4-iodo-2,6-diisopropylphenol, a propofol analogue devoid of sedative-anaesthetic properties. **Br. J. Pharmacol.**, v.126, n.6, p.1444-1454, 1999.
- SANTOS, A.R.S.; CECHINEL FILHO, V; YUNES R.A. et al. **J. Pharmacol.** 47-66, 1995.
- SHAO, X; LI, H.; WHITE, P.F. et al. Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia? **Anesth. Analg.**, v.91, n.4, p.871-875, 2000.
- SCHAUB, E.; KERN, C.; LANDRAU, R. Pain on injection: a double-blind comparison of propofol with lidocaine pre-treatment versus propofol formulated with long- and medium-chain triglycerides. **Anesth. Analg.**, v.99, p.1699-1702, 2004.

- SLULLITEL, A.; SOUZA A.M. Analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em UTI. **Medicina, Ribeirão Preto.** v.31, p.507-516, 1998.
- SNEYD, J.R. Recent advances in intravenous anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, v.93, n.5, p.725-736, 2004.
- SONG, D. HAMZA, M.A.; WHITE, P.F. Comparison of a lower-lipid propofol emulsion with the standard emulsion for sedation during monitored anesthesia care. **Anesthesiology**, v.100, n.5, p.1072-1075, 2004.
- SONG, D.; HANZA, M.; WHITE, P.F., et al. The pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: a comparison with the standard propofol emulsion. **Anesth. Analg.**, v.98, n.3, p.687-691, 2004.
- SPARREBOOM A, VAN TELLINGEN O, HUIZING MT, NOOIJEN WJ, BEIJNEN JH: Determination of polyoxyethyleneglyceroltriricinoleate 35 (Cremophor EL) in plasma by pre-column derivatization and reversed-phase high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.**, v.681, p.355-362, 1996.
- SPARREBOOM A, VAN ZUYLEN L, BROUWER E, LOOS WJ, DE BRUIJN P, GELDERBLOM H, PILLAY M, NOOTER K, STOTER G, VERWEIJ J: Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: Clinical pharmacokinetic implications. **Cancer Res.**, v.59, p.1454-1457, 1999.
- STOELTING, R.; HILLIER, S.C. **Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice**, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006. p.155-178.
- SUDO, R.T; BONFA, L.; TRACHEZ, M.M. *et al.* Caracterização anestésica da nanoemulsão não lipídica de propofol. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.60, p.475-483, 2010.
- SUTTON, J.; HARRISON, G.A.; HICKIE, J.B. Accidental intravenous injections of halothane. Case report. **Br. J. Anaesth.**, v.43, n.5, p.513-520, 1971.
- SUZUKI, S.; MASAMUNE, T.; NONAKA, A. et al. Pre-treatment with ketamine reduces incidence and severity of pain on propofol injection. **Masui.** v.51, n.2, p.140-143, 2002.
- THEILEN, H.J.; ADAM, S.; ALBRECHT, M.D. et al. Propofol in a medium-and-long-chain triglyceride emulsion: Pharmacological characteristics and potential beneficial effects. **Anesth. Analg.**, v.95, n.4, p.923-929, 2002.
- THORIN, E.; WEBB, D.J. Endothelium-derived endothelin-1. **Pflugers Arch – Eur. J. Physiol.**, v.459, p.951–958, 2010 DOI 10.1007/s00424-009-0763-y.
- TRAPANI, A; LAQUINTANA, V.; LOPEDOTA, A. *et al.* Evaluation of new propofol aqueous solutions for intravenous anesthesia. **Int. J. Pharm.**, v.18, n.278, p.91-98, 2004.
- TRAPANI, G.; ALTOMARE, C.; LISO, G. *et al.* Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. **Curr. Med. Chem.**, v.7, n.2, p. 249-271, 2000.
- TRAPANI, G.; LATROFA, A.; FRANCO, M. Inclusion complexation of propofol with 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: physicochemical, nuclear magnetic resonance spectroscopic studies, and anesthetic properties in rat. **J. Pharm. Sci.**, v.87, p.514-518, 1998.

URBAN, B.W.; BLECKWENN, M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, v.89, n.1, p.3-16, 2002.

VARELA, P.P.V.; FORTE, W.C.N. Cytokines: a review. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.**, v.24, n. 4, p.146-154, 2001.

VAN DE VELDE, M.; WOUTERS, P.F; ROLF, N. *et al.*Comparative hemodynamic effects of three different parenterally administered lipid emulsion in conscious dogs. **Crit Care Med** 26 (1): 132-137, 1998.

VANLERSBERGHE, C.; CAMU, F. Propofol. **Handb. Exp. Pharmacol.**, v.182, p.227-252, 2008.

VICTCHA, J.F. A history of Forane. **Anesthesiology**, v.35, p.4-7, 1971.

WARD, D.S.; NORTON, J.R.; GUIVARC'H, P.H. *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. **Anesthesiology**, v.97, n.6, p.1401-1408, 2002.

WEI, X.; WAN X.1; ZHAO, B. *et al.* 2 Propofol inhibits inflammation and lipid peroxidation following cerebral ischemia/ reperfusion in rabbits. **Neural. Regen. Res.**, v.7, n.11, p. 837-841, 2012.

WYSOWSKI, D.K.; POLLOCK, M.L. **Anesthesiology**, v.105, n.5, p.1047-1051, 2006.

ZUO, Z.; TICHOTSKY, A.M.S.; JOHNS, R.A. Halothane and isoflurane inhibit vasodilation due to constitutive but not inducible nitric oxide synthase: implications for the site of anesthetic inhibition of the nitric oxide/guanylylcyclase signaling pathway. **Anesthesiology**, v.84, n. 5, p.1156-1165, 1996.

APÊNDICE

Tabelas dos parâmetros bioquímicos por grupos

1. GLICOSE

GRUPO PEB		
Coelho / Número	M0	M3
25	115	107
28	134	127
38	135	138
6	112	122
17	129	138
19	131	112

GRUPO SHA		
Coelho / Número	M0	M3
31	139	153
10	139	149
33	135	156
16	104	114
3	114	117
42	111	149

GRUPO PMB		
Coelho / Número	M0	M3
1	140	130
27	109	108
35	143	149
12	125	136
14	110	129
30	114	118

CRB		
COELHO / NÚMERO	M0	M3
32	129	118
7	108	137
41	153	172
34	207	212
11	107	127
39	133	1323

PEC		
COELHO / NÚMERO	M0	M3
8	118	116
23	137	122
4	145	119
9	122	108
2	234	194
20	111	116

CRC		
COELHO / NÚMERO	M0	M3
29	132	122
18	130	141
40	145	136
26	157	157
37	169	149
22	148	229

PMC		
COELHO / NÚMERO	M0	M3
5	123	111
36	168	161
21	125	122
24	123	111
15	120	126
13	148	121

2. TGP

PEB		
Coelho / Número	M0	M3
25	7	17
28	14	13
38	13	15
6	27	29
17	28	30
19	13	10

SHA		
Coelho / Número	M0	M3
31	20	23
10	15	13
33	28	22
16	15	14
3	16	17
42	22	20

PMB		
Coelho / Número	M0	M3
1	18	12
27	10	11
35	31	16
12	19	23
14	12	8
30	15	12

CRB		
Coelho / Número	M0	M3
32	16	12
7	23	24
41	26	21
34	32	27
11	22	19
39	12	10

PEC		
Coelho / Número	M0	M3
8	127	94
23	13	14
4	34	32
9	21	28
2	14	13
20	40	39

CRC		
Coelho / Número	M0	M3
29	14	12
18	13	18
40	32	23
26	16	13
37	20	14
22	16	19

PMC		
Coelho / Número	M0	M3
5	26	24
36	15	12
21	34	28
24	18	18
15	25	23
13	31	27

3. ALT

PEB		
Coelho / Número	M0	M3
25	14	17
28	7	12
38	6	13
6	26	26
17	15	18
19	5	6

SHA		
Coelho / Número	M0	M3
31	24	27
10	17	14
33	28	32
16	7	9
3	17	16
42	14	22

PMB		
Coelho / Número	M0	M3
1	18	12
27	10	11
35	31	16
12	19	23
14	12	8
30	15	12

CRB		
Coelho / Número	M0	M3
32	16	12
7	23	24
41	26	21
34	32	27
11	22	19
39	12	10

PEC		
Coelho / Número	M0	M3
8	20	16
23	8	8
4	26	29
9	19	24
2	25	15
20	14	26

CRC		
Coelho / Número	M0	M3
29	8	18
18	8	11
40	26	19
26	6	6
37	16	10
22	10	16

PMC		
Coelho / Número	M0	M3
5	12	12
36	11	12
21	34	41
24	5	9
15	19	26
13	13	15

4. FOSFATASE ALCALINA

PEB		
Coelho / Número	M0	M3
25	80	65
28	136	124
38	134	121
6	74	79
17	82	82
19	35	32

SHA		
Coelho / Número	M0	M3
31	72	65
10	77	75
33	94	82
16	60	64
3	82	81
42	152	143

PMB		
Coelho / Número	M0	M3
1	73	69
27	101	90
35	105	92
12	82	80
14	55	48
30	91	88

CRB		
Coelho / Número	M0	M3
32	106	76
7	92	87
41	114	103
34	92	87
11	93	93
39	127	95

PEC		
Coelho / Número	M0	M3
8	53	49
23	69	59
4	88	80
9	99	86
2	107	118
20	111	101

CRC		
Número	M0	M3
29	42	40
18	68	62
40	139	123
26	46	45
37	71	68
22	110	110

PMC		
Coelho / Número	M0	M3
5	100	89
36	95	85
21	126	106
24	45	39
15	96	89
13	110	106

5. GGT

PEB		
Coelho / Número	M0	M3
25	7,7	5,6
28	7,5	8,5
38	6,4	8
6	5,4	5,8
17	5,6	7,6
19	6	5,8

SHA		
Coelho / Número	M0	M3
31	7,4	8,1
10	5,2	5,6
33	7	8
16	6,8	7,5
3	6,5	5,5
42	6,9	7

PMB		
Coelho / Número	M0	M3
1	6,8	7,7
27	6	5,2
35	6,6	7,4
12	6,8	3
14	7,8	7,2
30	6,9	7,6

CRB		
Coelho / Número	M0	M3
32	8	6,2
7	5,7	7
41	7,1	8
34	6,3	7,6
11	7	6,4
39	8,6	7,8

PEC		
Coelho / Número	M0	M3
8	6,4	7,9
23	5,6	9,3
4	7	9
9	5,4	5,7
2	6,9	5,6
20	10	10

CRC		
Coelho / Número	M0	M3
29	4,6	7
18	5,8	6,8
40	8	8,8
26	4,7	4,2
37	7,2	9
22	7,5	7,7

PMC		
Coelho / Número	M0	M3
5	4,3	5
36	6,7	8,1
21	7	7,8
24	6,4	2,9
15	7,2	7,6
13	10,2	12

6. Na- SÓDIO PLASMÁTICO

PEB		
Colho / Número	M0	M3
25	143	140
28	147	145
38	146	149
6	149	146
17	145	145
19	146	147

SHA		
Coelho / Número	M0	M3
31	142	144
10	142	146
33	150	146
16	153	148
3	149	155
42	145	150

PMB		
Coelho / Número	M0	M3
1	145	150
27	143	143
35	146	144
12	146	144
14	148	147
30	141	145

CRB		
Coelho / Número	M0	M3
32	142	142
7	152	153
41	148	149
34	144	142
11	142	143
39	154	147

PEC		
Coelho / Número	M0	M3
8	145	149
23	147	143
4	152	146
9	145	148
2	146	147
20	143	144

CRC		
Coelho / Número	M0	M3
29	140	141
18	146	144
40	146	144
26	142	144
37	145	145
22	146	140

PMC		
Coelho / Número	M0	M3
5	148	147
36	141	139
21	144	145
24	142	4,2
15	144	143
13	145	143

7. K- POTÁSSIO

PEB		
Coelho / Número	M0	M3
25	3,4	3,1
28	3,7	3,2
38	3,6	3,7
6	3	3
17	3	3
19	3	3,2

SHA		
Coelho / Número	M0	M3
31	2,6	2,8
10	2,6	2,9
33	3,7	3,6
16	3,4	2,9
3	2,9	3,3
42	3,3	3,7

PMB		
Coelho / Número	M0	M3
1	3,2	3,5
27	3,3	3,5
35	3	3,1
12	3,4	3,4
14	3,1	3,1
30	3,1	3,4

CRB		
Número	M0	M3
32	3,4	3,6
7	3	3,3
41	3,3	3,6
34	3,1	3,2
11	3	3,1
39	3,2	3

PEC		
Coelho / Número	M0	M3
8	3	3,7
23	3	2,9
4	3	3,2
9	2,8	2,9
2	3,1	3,2
20	3,3	3,3

CRC		
Coelho / Número	M0	M3
29	3,2	2,9
18	2,7	3,1
40	3,5	3,5
26	3,2	3,3
37	3	3,3
22	3	3,2

PMC		
Coelho / Número	M0	M3
5	3,8	3,4
36	2,8	3
21	2,5	2,8
24	2,9	3,1
15	2,8	2,8
13	2,6	2,9

Coelho Numero	ENDOTELINA	
	M0	M3
1	12,13	22,36
2	16,19	19,87
3	15,28	20,59
4	20,72	19,55
5	25,65	24,04
6	17,43	21,94
7	14,20	16,58
8	20,92	25,81
9	15,07	21,46
10	21,33	26,62
11	18,68	26,13
12	17,20	25,81
13	17,78	19,36
14	21,06	25,57
15	14,00	20,07
16	17,78	25,26
17	16,69	23,74
18	21,19	22,65
19	18,56	24,11
20	14,20	23,22
21	18,62	22,93
22	19,18	23,15
23	17,37	23,52
24	18,20	22,79
25	16,41	22,51
26	19,36	33,59
27	17,78	24,19
28	22,72	31,64
29	26,13	24,57
30	19,36	22,58
31	0.451	17,37
32	0.617	21,12
33	0.594	22,43
34	0.586	28,29
35	0.477	18,68
36	0.523	28,12
37	0.536	12,40
38	0.467	33,49
39	0.613	31,26
40	0.615	28,64
41	0.746	36,19
42	0.640	32,21