



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Michelle Catarina Pires

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, CONTRIBUINTES E
TAXA DE MORTALIDADE NO DESENVOLVIMENTO DA
SÍNDROME DA INFUSÃO DO PROPOFOL: Meta-análise de
série e relato de casos.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientadora: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib

**Botucatu
2016**

Michelle Catarina Pires

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, CONTRIBUINTES E
TAXA DE MORTALIDADE NO DESENVOLVIMENTO
DA SÍNDROME DA INFUSÃO DO PROPOFOL: Meta-
análise de série e relato de casos.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Anestesiologia

Orientadora: Profa.Titular Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientadora: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pires, Michelle Catarina.

Características clínicas, contribuintes e taxa de mortalidade no desenvolvimento da síndrome da infusão do propofol : meta-análise de série e relato de casos / Michelle Catarina Pires. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientador: Regina Paolucci El Dib

Capes: 40102130

1. Mortalidade. 2. Propofol. 3. Anestésicos. 4. Cetose. 5. Meta-análises. 6. Revisão.

Palavras-chave: Acidose metabólica; Meta-análise; Propofol; Revisão da literatura.

Dedicatória:

Ao meu pai Luiz Antônio Pires (*in memoriam*) que no pouco tempo que convivemos sempre me incentivou a estudar. Hoje estaria orgulhoso!

Ao meu marido Denis, pelo amor e carinho. Por compartilhar comigo sua alegria de viver, tornando meus dias mais felizes. Pela compreensão, incentivo, companheirismo, pelo esforço, entusiasmo e aprendizado compartilhados. Por fazer parte da minha vida!

Agradecimento especial

À professora Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo, pelo incentivo, vasto conhecimento transmitido e pela didática irretocável na orientação desse trabalho.

À professora Dra. Regina Paolucci El Dib, pela orientação, objetividade, dedicação, disposição e paciência para ensinar em todos os momentos.

Meus sinceros agradecimentos...

A Dra. Valéria Romero Motta, pela amizade e incentivo, sempre acreditando em mim!

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu: Neli Aparecida Pavan, Joana Jacirene Costa Teixeira, André Passaroni, Sônia Maria Martins da Silva e Tatiane de Fátima Pineiz, pelo apoio, ajuda, amizade e atenção que sempre me dispensaram.

Aos docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela luta constante pela excelência da pesquisa médica.

Aos amigos e companheiros de pós-graduação, os quais tornaram-se parte de minha família, Ivania Quillermína Rodríguez Altamirano, Isamery Machado Sarmiento, Hernando Javier Rivera-Jiménez e Francisco Javier López Pastor, agradeço o companheirismo, ajuda imprescindível, apoio, amizade e aprendizado ao longo destes anos. Foi uma alegria tê-los encontrado, pessoas especiais, cheias de valores. Muito obrigada por ter dividido o peso da responsabilidade e por terem feito mais agradáveis os momentos de estudo.

À equipe da biblioteca da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Ao amigo Caio Oliveira pela revisão ortográfica desta obra.

Aos alunos Álvaro Raó Lázaro Regonato e Rafael Eike Takemura pelo auxílio prestado.

A todos que direta ou indiretamente, ou mesmo sem saber, inspiraram ou contribuíram na conclusão desse projeto de pós-graduação.

“Grandes realizações não são feitas por impulso, mas por uma soma de pequenas realizações.”

Vicent Van Gogh

Resumo

PIRES, M. C. Características clínicas, contribuintes e taxa de mortalidade no desenvolvimento da síndrome da infusão do propofol: Meta-análise de série e relato de casos. 2015. 68 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Introdução: Há vinte e cinco anos, o primeiro caso de síndrome da infusão do propofol foi descrito e, até hoje, são ainda desconhecidas as verdadeiras razões para seu desenvolvimento. O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise proporcional é avaliar os fatores contribuintes, sinais clínicos e taxa de mortalidade relacionada à ocorrência da síndrome da infusão do propofol. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura e meta-análise proporcional de relatos e série de casos de pacientes com síndrome da infusão do propofol. A meta-análise foi realizada avaliando o desfecho morte associada com dose ($< 240\text{mg/Kg}$ versus $\geq 240\text{mg/Kg}$) ou tempo de infusão ($< 48\text{h}$ contra $\geq 48\text{h}$) usando um modelo de efeito randômico. Os intervalos de confiança de 95% também foram calculados. **Resultados:** Foram incluídos 59 relatos e série de casos com um total de 75 pacientes. Acidose metabólica e doenças cardíacas foram associadas com aumento das taxas de mortalidade. Houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo a dose total propofol inferior a 240mg/Kg 31% (IC 95% 16% a 49%) em comparação com $\geq 240\text{mg/Kg}$ 66% (IC 95% 52% a 79%) na redução das taxas de mortalidade. Houve também uma proporção estatisticamente maior de morte no período de administração de propofol $\geq 48\text{h}$ 64% (IC de 95% 51% a 76%) em comparação com $< 48\text{h}$ 20% (IC 95% 14% a 48%). **Conclusão:** Estes dados sugerem que tanto a acidose metabólica, quanto os distúrbios cardíacos podem ser preditores da mortalidade em pacientes com síndrome da infusão do propofol. Além disso, os dados mostraram que período de administração e dose maiores de propofol resultam nas taxas de mortalidade mais elevadas entre os pacientes com síndrome da infusão do propofol.

Palavras-chave: Acidose metabólica, propofol, meta-análise, revisão da literatura.

Abstract

PIRES, M. C. Clinical characteristics, contributing factors and mortality rate in the development of propofol infusion syndrome: A meta-analysis of reported cases. 2015. 68 f. Thesis (MSc degree in Anesthesiology), Botucatu Medical School, UNESP, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2016.

Background: Twenty-five years ago the first case of propofol infusion syndrome was described and, until today, it is yet unknown the true reasons for it's develop. The aim of this systematic review and proportional meta-analysis is to evaluate the contributing factors, clinical signs and mortality rate related to the occurrence of the propofol infusion syndrome.

Methods: Literature review and proporcional meta-analysis of both, reports and case series of all patients with propofol infusion syndrome undergoing either general surgy or ICU. The meta-analysis was performed on death associated with either dose ($< 240\text{mg/Kg}$ versus $\geq 240\text{mg/Kg}$) or infusion time ($< 48\text{h}$ versus $\geq 48\text{h}$) using a radom-effect model. The 95% confidential intervals were also calculated. **Results:** 59 studies were included with a total of 75 patients. Metabolic acidosis and cardiac disorders were associated with increase rates of mortality. There was a statistically significance difference favoring propofol total dose less than 240mg/Kg 31% (CI 95% 16% to 49%) compared to $\geq 240\text{mg/Kg}$ 66% (CI 95% 52% to 79%) in the reduction of mortality rates. There was also a statistically higher proportion of death in the infusion propofol period $\geq 48\text{h}$ 64% (CI 95% 51% to 76%) compared to $< 48\text{h}$ 29% (CI 95% 14% to 48%). **Conclusion:** These data suggests that both metabolic acidosis and cardiac disorders might be predictors of the development of mortality in patients with propofol infusion syndrome. Furthermore, our data showed that higher infusion period and dose of propofol results in higher mortality rates among those patients with propofol infusion syndrome.

Key words: Metabolic acidosis, propofol, meta-analysis, literature review.

Lista de ilustrações

Figura 1. Estrutura molecular do propofol.....	16
Figura 2. Principais sinais encontrados nos pacientes diagnosticados com SIP.....	20
Figura 3. Exames que sugerem diagnóstico de SIP.....	20
Figura 4. Transporte de ácidos graxos para o interior da célula.....	22
Figura 5. Fluxo de elétron pela cadeia respiratória mitocondrial.....	23
Figura 6. Fatores contribuintes para o desenvolvimento da SIP.....	24
Figura 7. Fluxograma das fases da revisão da literatura.....	30
Figura 8. Estratégia de busca para situação clínica e a exposição ao fármaco.....	31
Figura 9. Estratégia de busca para base de dados EMBASE.....	32
Figura 10. Estratégia de busca para as demais bases de dados.....	32
Figura 11. Fluxograma da estratégia de busca e seleção dos artigos encontrados.....	36
Figura 12. Meta-análise proporcional referente à morte em relação ao tempo de infusão do propofol.....	41
Figura 13. Meta-análise proporcional referente à morte em relação à dose de propofol recebida pelo paciente.....	42
Figura 14. Meta-análise proporcional referente a mortalidade de pacientes com SIP em relação ao tratamento.....	43
Figura 15. Meta-análise proporcional referente à mortalidade dos pacientes com SIP em relação aos tratamentos diálise e hemodiálise.....	44

Lista de tabelas

Tabela 1. Características demográficas da associação de fatores contribuintes com pacientes que apresentam SIP.....	37
Tabela 2. Sinais clínicos encontrados nos indivíduos dos dois grupos.....	38
Tabela 3. Fatores contribuintes encontrados nos indivíduos dos dois grupos.....	39
Tabela 4. Tratamentos encontrados nos indivíduos dos dois grupos.....	40

Lista de abreviaturas

ATP.....	Adenosina trifosfato
CINAHL.....	Cumulative Index to Nursing & Allied Health
DM.....	Diferença de média
DNA.....	Ácido desoxirribonucleico
DR.....	Diferença de risco
ECMO.....	Oxigenação por membrana extra corporea.
EMBASE.....	Excerpta Medica Database
EUA.....	Estados Unidos da América
GABA.....	Ácido gamma – aminobutírico
HeLa.....	Henrietta Lacks (linhagem celular humana de câncer cervical)
IC.....	Intervalo de confiança
ITT.....	Análise por intenção de tratar
LILACS.....	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
MCP.....	Michelle Catarina Pires
MEDLINE	Medlars Online
N.....	Número total de participantes
NMDA.....	N-metil-D-Aspartato
NR.....	Not reported
NSPM.....	Norma Sueli Pinheiro Módolo
pH.....	Potencial hidrogeniônico
p/v.....	Parte por volume
RPED.....	Regina Paolucci El Dib
RR.....	Risco relativo
RS.....	Revisão sistemática
SIP.....	Síndrome da infusão do propofol

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 REVISÃO DE LITERATURA	16
1.1.1 Propofol	16
1.1.2 Síndrome da infusão do propofol	18
1.1.3 Sinais clínicos	19
1.1.4 Prevalência	21
1.1.5 Fisiopatologia	21
1.1.6 Fatores contribuintes	24
1.1.7 Prevenção e tratamento	25
2.0 Pergunta da pesquisa	26
2.1 OBJETIVOS	26
2.2 Justificativa	26
3.0 MÉTODO	27
3.1 Local de estudo	27
3.2 Tipos de estudo	27
3.3 Amostra	27
3.3.1 Tamanho da amostra	27
3.4 Critérios de inclusão	27
3.4.1 Tipo de estudos incluídos	27
3.4.2 Tipo de participantes	27
3.4.3 Tipo de exposição	27
3.4.4 Tipo de medida de resultados	27
3.5 Localização dos estudos	29
3.6 Estratégia de busca	31
3.6.1 Pesquisa em base de dados eletrônicas	31
3.6.2 Outros recursos	33
3.7 Coleta de dados e análise	33
3.7.1 Seleção dos estudos	33
3.7.2 Extração de dados	33
3.8 Análise estatística	34
4.0 RESULTADOS	35
4.1 Seleção dos títulos	35
4.2 Descrição dos estudos	37

4.3 Meta-análise proporcional.....	41
5.0 DISCUSSÃO.....	45
6.0 CONCLUSÃO	51
<i>REFERÊNCIAS</i>	52
Bibliografia consultada	58
Apêndices:.....	59

1 INTRODUÇÃO

O propofol é um fármaco hipnótico e sedativo de curta duração, utilizado por via endovenosa. Acredita-se que este atue como depressor do sistema nervoso central, ativando os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), inibindo o receptor N-metil-d-aspartato e modulando o influxo de cálcio(KAM; CARDONE, 2007; KOTANI et al., 2008).

Devido a características como o rápido início de ação e despertar, efeito antiemético, além da segurança comprovada, o propofol passou a ser amplamente utilizado tanto em anestesia, bem como em unidades de terapia intensiva; sendo que a partir deste momento surgiram os primeiros relatos compatíveis com a síndrome da infusão do propofol (SIP) com alto índice de mortalidade(BRAY, 2002).

A SIP é um conjunto de efeitos adversos graves caracterizado pela bradicardia, acidose metabólica e rabdomiólise, sendo na maioria das vezes, fatal(BARBOSA, 2007; KAM; CARDONE, 2007).

As estimativas de sua incidência variam muito, provavelmente a dose e período de administração do fármaco afetem sua frequência, sendo aconselhável precaução quando a dose utilizada for maior que 5mg/Kg/h em períodos superiores a 48 horas. Até o momento, foi encontrado na literatura publicada, com maior frequência, os relatos ou série de casos, os quais indicaram taxas significativas de morbidades associadas e mortalidade (DIEDRICH; BROWN, 2011).

Apesar das causas da SIP não estarem totalmente elucidadas, propõe-se que esta pode ser causada por uma inibição direta da cadeia respiratória mitocondrial, levando à hipóxia celular em alguns tecidos e também pela inibição do transporte de ácidos graxos de cadeia longa para o interior da célula. Esta condição metabólica leva a uma baixa produção energética, que desequilibra o sistema energético celular causando a acidose metabólica, com possível necrose dos músculos cardíaco e periférico(MOTSCH; ROGGENBACH, 2004; YPSILANTIS et al., 2007; KOTANI et al., 2008).

O monitoramento cauteloso foi proposto com a intenção de prevenir a SIP e este foi incluso nas diretrizes para sedação, desenvolvido pela *Society of Critical Care Medicine*, no entanto, não há um consenso quanto à efetividade do monitoramento bioquímico na identificação dos pacientes que possam desenvolvê-la(FODALE; MONACA., 2008; FUDICKAR; BEIN, 2009;SCHROEPPEL et al., 2014).

Com o emprego do monitoramento vários relatos de casos demonstram que a acidose metabólica desenvolveu-se rapidamente, confirmando que o gasto energético do paciente baseia-se no consumo lipídico, e, portanto na maioria das vezes o aumento na quantidade de glicose oferecida e a diminuição na disponibilidade do propofol corrigiram a acidose, normalizando as taxas bioquímicas do paciente(CANIVET et al., 1994; CANNON; GLAZIER; BAUMAN, 2001; WOLF et al., 2001).

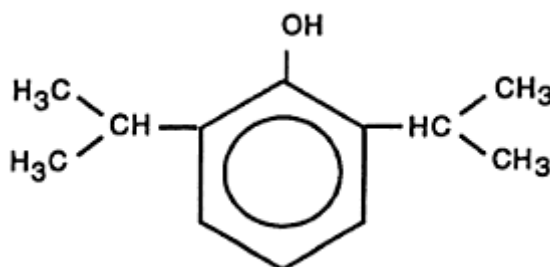
Há indícios de que a gravidade da doença pré-existente, o uso de esteróides e catecolaminas possam ser fatores primários para o desenvolvimento da SIP (VASILE et al., 2003).

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 Propofol

O propofol, classificado como um alquifenol [2,6-di-isopropil (fenol)], representado pela figura 1, é um ácido orgânico fraco, possui baixo peso molecular e é encontrado quase que em sua totalidade em forma não ionizada, com pH de 7,4 e pKa de 11. É um fármaco hipnótico e sedativo, altamente lipofílico e miscível apenas em solventes orgânicos ou substâncias lipofílicas. Considerado um anestésico geral intravenoso, utilizado na indução e manutenção de anestesia geral, na sedação de cuidados intensivos e bem como nos procedimentos de diagnóstico. Comercializado como emulsão em 1 % ou 2 % (p/v) de propofol, contém em sua composição além do princípio ativo propofol, o edetato dissódico (EDTA), a água para injeção, o fosfato de ovo purificado, o glicerol, o hidróxido de sódio e o óleo de soja (BRAZ; CASTIGLIA, 2000; YPSILANTIS et al., 2007; KOTANI et al., 2008).

Figura 1. Estrutura molecular do propofol



Fonte: (KOTANI et al., 2008).

Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, mas acredita-se que sua ação ocorre em níveis pré e pós- sináptico, sendo o mecanismo principal a inibição gabaérgica. Quando os canais de cloro são abertos acontece o aumento na entrada de cloro no interior da célula, diminuindo a atividade neuronal. Se a ação acontece nos locais pós-sinápticos, a alteração iônica hiperpolariza a célula, o que diminui a resposta celular a outros estímulos. Alguns autores citam a possibilidade da sua ação acontecer também nos receptores glutamato, a ação nestes acontece pela inibição do NMDA, que reduz o influxo de cálcio e do sódio para

o interior celular(TANELIAN et al., 1993; YAMAKURA; SAKIMURA; SHIMOJI, 1999; SCHWIELER et al., 2003; SILVA, 2012; YIP et al., 2013).

As propriedades farmacocinéticas foram responsáveis pela popularização do propofol, isso porque este possui um rápido início de ação e de eliminação do organismo, permitindo, assim, otimizar o tempo de recuperação pós-operatória(FODALE; MONACA., 2008). O que acontece devido à rápida passagem do sangue para os tecidos (meia-vida de 2-4 minutos), rápida remoção metabólica (meia-vida de 30-60 minutos) e um retorno lento à circulação sanguínea a partir de um tecido mal irrigado. Sua depuração ocorre por meio de processos metabólicos, especialmente hepáticos, formando conjugados inativos, que são excretados na urina. No entanto, é importante ressaltar a possibilidade de metabolização desse fármaco via renal, intestinal e pulmonar(MCNEIR; MAINOUS; TRIEGER, 1988; MURAYAMA et al., 2005).

Foi encontrado no propofol propriedades antieméticas, o que contribuiu amplamente para popularizar seu uso. Em estudo utilizando propofol em dose de 1ml(10mg) versus placebo foi encontrado resultado positivo em 90% dos pacientes que utilizaram o fármaco, e apenas 25% dos que receberam placebo não relatavam náusea(MEDINA et al., 1998).

Porém, entre tantas propriedades interessantes, esse farmaco, também, possui efeitos indesejáveis, e o principal efeito relatado pelos pacientes, é a dor causada pela administrado, sendo necessário o uso de lidocaína (20 a 50mg) para minimizá-la. Observa-se que quanto menor a concentração de lipídios na formulação maior é a dor do paciente(KATZUNG, 2010).

Os efeitos clínicos, do propofol, variam dependendo do órgão atingido.

No sistema nervoso central, o propofol tem a capacidade de aumentar a resistência vascular cerebral e diminuir o fluxo sanguíneo, o consumo metabólico, a pressão e perfusão cerebral, diminuindo, assim, a pressão intracraniana. Dessa maneira podemos citar a possibilidade desse fármaco ter ação neuroprotetora em casos de isquemia cerebral e que essa pode ser atribuída a sua característica antioxidante(BRAZ; CASTIGLIA, 2000; KOTANI et al., 2008; SILVA, 2012).

A atuação do propofol no sistema cardiovascular causa a diminuição da pressão sistólica e diastólica, do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica. Sua ação depressora é resultante da inibição dos barorreceptores e da diminuição do tônus vascular devido a diminuição da liberação das catecolaminas com possível efeito vagotônico (HERMANN; VETTERMANN, 1992; HUG et al., 1993; SILVA, 2012).

KOCH et al, 2008, demonstraram que o propofol preserva a microcirculação em indivíduos saudáveis, mesmo causando diminuição do fluxo sanguíneo da mesma.

TRAMÈR et al, 1997, estudaram o risco de bradicardia determinada pelo uso do propofol e encontraram o aumento significativo do risco quando comparado com outros anestésicos, resultando em um número necessário para causar lesão de 11,3, concluindo que o risco de morte por bradicardia relacionada ao uso de propofol era de 1,4: 100.000 e de assistolia de 15:10.000.

Há possibilidade de apnea em doses hipnóticas, e quando associado à opióides deve-se estar atento à depressão respiratória, já que o uso em associação potencializa o efeito do propofol (SILVA, 2012)

1.1.2 Síndrome da infusão do propofol

Em 1989 a FDA aprovou o emprego de propofol, e esse se tornou popular nos EUA e Europa, desde então tem surgido relatos de uma síndrome relacionada com este fármaco (ROZET et al., 2009).

A SIP é descrita como uma série de efeitos adversos graves, como a rabdomiólise, a acidose metabólica e as alterações nas funções renal e cardíaca, além da hepatomegalia e da esteatose hepática. O primeiro relato da SIP aconteceu na Dinamarca em 1990 apud Diedrich e Brown (2011), descrito em uma criança de 2 anos. A partir desse momento, houve o interesse da comunidade científica em descobrir o motivo do aparecimento desses sinais clínicos após a administração do propofol em alguns pacientes e porque a maioria desses indivíduos teve como desfecho do episódio a morte (HATCH, 1999; ZACCHEO; BUCHER, 2008; DIEDRICH; BROWN, 2011).

1.1.3 Sinais clínicos

Um dos sinais clínicos mais importantes para o reconhecimento da SIP é a acidose metabólica, dessa maneira, quanto mais rápido o reconhecimento desse sinal, maiores são as chances de interromper a síndrome(ROZET et al., 2009). O aumento dos ácidos orgânicos ou a redução do bicarbonato no organismo causam uma redução do pH no plasma, sendo esse desequilíbrio homeostático descrito como acidose metabólica. Essa pode ser facilmente reconhecida por meio de exames bioquímicos, sendo mais comum a gasometria, que avalia vários parâmetros, entre eles, o pH e o nível de bicarbonato no sangue (PISAPIA et al., 2011).

Outros sinais associados à SIP são a lipemia, hepatomegalia e esteatose hepática que também são perceptíveis em exames bioquímicos como na dosagem de triglicérides, exames de imagens e exame físico (BRAY, 1998).

A rabdomiólise acontece quando há lesão do músculo esquelético. Os sinais e sintomas incluem fraqueza muscular, mioglobinúria e insuficiência renal. Em uma série de relatos de rabdomiólise em pacientes em tratamento com propofol, os profissionais perceberam-na observando o escurecimento da urina e o aumento de troponina e creatinina quinase plasmática(STELOW et al., 2000; CASSERLY et al., 2004; ZAROVNAYA; JOBST; HARRIS, 2007; SOLER-RODENAS et al., 2009).

Os achados em relação às alterações cardíacas são taquiarritmias, assístole, bradicardia, evoluindo para lesão cardíaca aguda. O monitoramento desses sinais é feito por eletrocardiograma(CORBETT et al., 2006).

A lesão renal aguda é mais um sinal da SIP encontrado nos pacientes, como é relatado em alguns casos, e, na maioria das vezes, sem nenhum outro fator que predisponha a lesão renal(LIOLIOS et al., 2005; ROSEN et al., 2007; GURMAN, 2013).

Figura 2 - Principais sinais encontrados nos pacientes diagnosticados com SIP.

Tipo de alteração	Sinais
Cardíacas	Assístole, bradicardia e disritmia.
Hepáticas	Hepatomegalia, esteatose hepática, aumento dos níveis séricos de triglicerídeos.
Renais	Oligúria, anúria e alterações nos níveis plasmáticos de creatinina e ureia.
Equilíbrio ácido base	Alteração no pH sanguíneo, acidose metabólica.
Músculo esquelético	Urina esverdeada, rabdomiólise, alteração no nível plasmático de CK.

Figura 3 – Exames que sugerem diagnóstico de SIP.

Tipo de alteração	Exames
Cardíacas	Verificação da pressão arterial, eletrocardiograma.
Hepáticas	Transaminases hepáticas, triglicérides.
Renais	Creatinina, ureia.
Equilíbrio ácido base	Gasometria, ânion GAP.
Músculo esquelético	Creatinina fosfoquinase sérica, mioglobina urinária.

Quando o desfecho da SIP é a morte do paciente há possibilidade de confirmação do diagnóstico por autópsia, na qual é possível encontrar: esteatose hepática, mioglobina nos túbulos renais, rabdomiólise dos músculos periféricos. E na biópsia muscular é visível: fibras de basófilos e histiócitos, diminuição da atividade do complexo IV e necrose focal (TIMPE; EICHNER; PHELPS, 2006).

1.1.4 Prevalência

A prevalência da SIP ainda não é conhecida, entretanto alguns autores relatam a incidência encontrada em seus estudos.

Dessa forma, Bray, (1998) calculou a incidência da síndrome da infusão do propofol em crianças por meio de coleta de dados de casos publicados no período de 1987 a 1993, e, encontrou relato da administração de propofol em 18 crianças, dessas apenas 9 crianças utilizaram dose maior que 4 mg/Kg/h por 48 horas. Desse total de 9 crianças 3 foram diagnosticadas com SIP, resultando na incidência de 33% nessa população.

Crozier, (2006) cita em seu artigo a probabilidade de 1 para cada 270 pacientes desenvolverem SIP, ou seja 0,37%. O pesquisador chegou a essa incidência por meio do ensaio clínico controlado realizado por um fabricante do propofol, cujo ensaio clínico teve resultado negativo, ou seja nenhum dos participantes desenvolveu a síndrome. Dessa maneira o cálculo mostra uma probabilidade de 95% que a verdadeira incidência para estudo com 1000 pacientes é de 0,37%.

Estudo multicêntrico realizado em 2009 obteve uma incidência de SIP de 1.1% em adultos em estado crítico. O grupo de estudo consistia em adultos em estado grave que receberam propofol por tempo maior que 24 horas. Do total de 1017 pacientes apenas 11 manifestaram as características clínicas da SIP, e desses 2 pacientes foram a óbito (ROBERTS et al., 2009).

1.1.5 Fisiopatologia

Apesar de ser motivo de várias pesquisas, o mecanismo da doença ainda não foi elucidado e há intensa busca pelo entendimento da forma que a SIP se inicia e deteriora o

organismo, com a finalidade de encontrar um modo de revertê-la, diminuindo assim a probabilidade de morte dos pacientes que desenvolvem a síndrome. O foco dessas pesquisas tem sido na possibilidade de encontrar alguma disfunção mitocondrial nos pacientes que desenvolvem a SIP (UEZONO et al., 2005; SMITH; SINSON; VARELAS, 2009).

A teoria mais aceita até o momento é que a causa da SIP é a interação do propofol com a mitocôndria (Figuras 4 e 5). O propofol altera o mecanismo de produção de energia intracelular por inibição do transporte de ácidos graxos de cadeia longa para o interior celular e inibição da cadeia respiratória mitocondrial (DIEDRICH; BROWN, 2011). Alguns estudos experimentais buscam a comprovação dessa teoria.

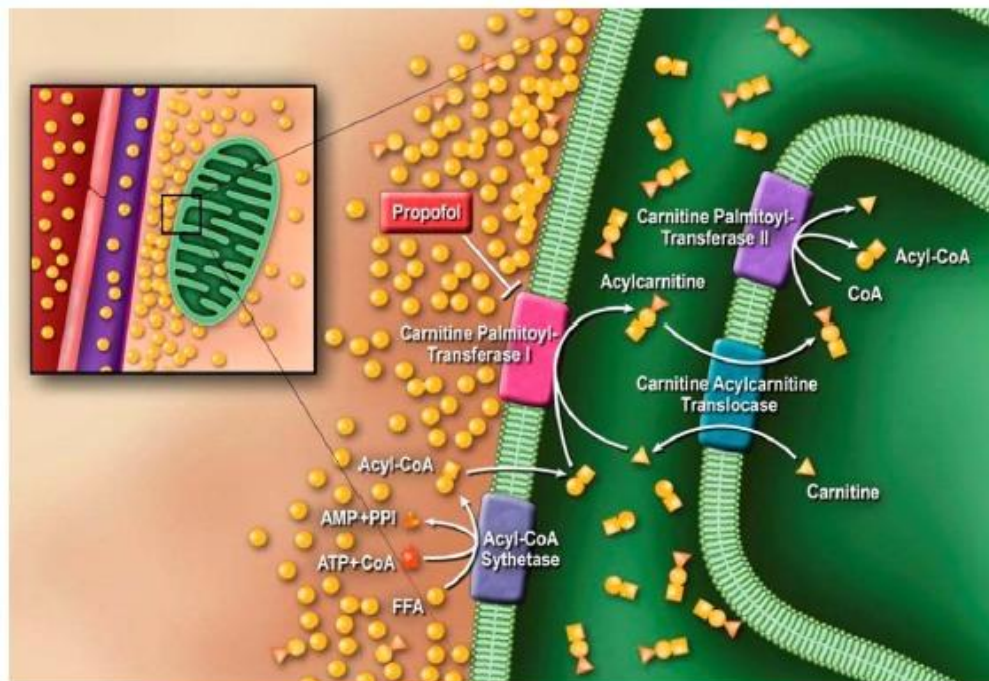


Figura 4. Transporte de ácidos graxos para o interior da célula. Na presença de adenosina trifosfato (ATP) e coenzima A (CoA), a enzima acil CoA sintetase catalisa a conversão de ácidos graxos livres em acil-CoA. A carnitina palmitoiltransferase I, presente na membrana mitocondrial externa, combina a carnitina (butirato b-hidroxi-g-trimetilamonio) e a acil-CoA em acilcarnitina. A acilcarnitina é transportada na matriz mitocondrial em troca de carnitina pela membrana transportadora carnitina acilcarnitina translocase. A acilcarnitina, em seguida, reage com a CoA, catalisada pela carnitina palmitoiltransferase II, localizada na membrana interna. Acil-CoA é reformada na matriz mitocondrial, e a carnitina é novamente produzida. O propofol inibe a proteína da membrana de transporte carnitina palmitoiltransferase I (DIEDRICH; BROWN, 2011).

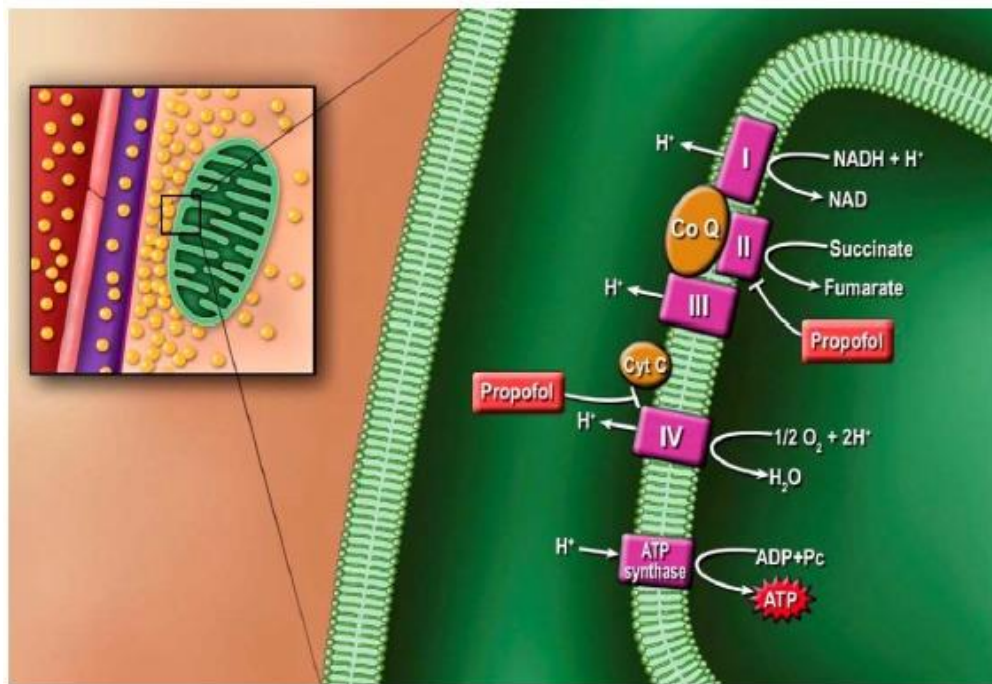


Figura 5. Fluxo de elétron pela cadeia respiratória mitocondrial. Os elétrons passam por três grandes complexos de proteínas: NADH-Q oxidoreductase (complexo I), onde os elétrons são transferidos do NADH (dinucleotídeo adenina nicotinamida) para a Co Q (coenzima Q). Q-citocromo c oxidoreductase (complexo III) passa os elétrons para o citocromo c (Cyt C) e depois para o citocromo c oxidase (complexo IV), completando a cadeia. O fluxo de elétrons por esses complexos resulta no movimento dos íons de hidrogênio a partir da matriz pela membrana mitocondrial interna para o espaço intermembranar. O ATP sintetase utiliza este gradiente para produzir ATP (energia). Alguns substratos como succinato passam substrato para a coenzima Q por meio de uma quarta via, o succinato Q redutase (complexo II), ao invés do complexo I. Esses complexos são incorporados dentro da membrana mitocondrial interna. No entanto, a coenzima Q e o citocromo C são móveis. O propofol inibe a cadeia respiratória no complexo II e IV. (DIEDRICH; BROWN, 2011).

O propofol, em ratos anestesiados, quando em dose mais elevada, modifica a suscetibilidade da abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial, aumentando a quantidade de cálcio no citoplasma que resulta em uma possível lesão celular dos hepatócitos (PINTO, 2011).

Em estudo experimental, Schenkman e Yan, (2000), encontraram uma relação linear entre a concentração de propofol e prejuízo na utilização de oxigênio por cardiomiócitos e a função mitocondrial.

Outros autores explicam que o propofol, por ser uma infusão lipídica, causa um desequilíbrio na oxidação dos ácidos graxos, e esta é agravada quando há deficiência de carnitina no organismo, já que a carnitina é um cofator essencial para o transporte de ácidos graxos de cadeia longa para as mitocôndrias. É comum que pacientes que estejam em cuidados intensivos tenham maior predisposição a deficiência de carnitina e essa é causada por diversos fatores, entre eles, é possível enumerar: a insuficiência renal crônica, o aumento da excreção de urina devido à acidose tubular renal e as causas iatrogênicas (EVANGELIOU; VLASSOPOULOS, 2003; UEZONO et al., 2005).

1.1.6 Fatores contribuintes

Os fatores contribuintes são citados por diversos autores, e esses fatores variam desde a dosagem do fármaco até comorbidades associadas.

Figura 6 – Fatores contribuintes para o desenvolvimento da SIP

FATORES CONTRIBUINTES PARA O DESENVOLVIMENTO DA SIP
Altas doses ou concentração propofol
Associação com catecolaminas
Associação com corticosteroides
Diminuição da disponibilidade de oxigênio
Diminuição do nível de glicose sanguínea
Doenças cardíacas
Doenças mitocondriais
Doenças neurológicas
Jejum ou diminuição da suplementação com carboidratos
Sepse
Tempo de infusão do propofol
Trauma cranioencefálico

fonte: adaptado de (OKAMOTO; KAWAGUCHI; AMIN, 2003)

A dose e o tempo de infusão do propofol são fatores de grande importância, já que, na maioria dos casos de SIP relatados, foram utilizadas dose e duração da infusão maior do que a recomendada pelos fabricantes, que é de 4,0 mg / kg / h durante tempo menor que 48 horas (AHLEN et al., 2006; WONG, 2010).

A sepse, a insuficiência renal, a insuficiência hepática, a privação de carboidratos, ou o uso de esteroides e vasopressores em conjunto com a exposição ao propofol, em alguns pacientes, predispõe o aparecimento da SIP mesmo com uma breve exposição ao propofol(KAM; CARDONE, 2007).

1.1.7 Prevenção e tratamento

Como medida preventiva para a SIP até o momento têm-se o monitoramento dos sinais da doença e o conhecimento dessa pelos profissionais de saúde, principalmente aqueles que exercem sua profissão em unidade de terapia intensiva e salas cirúrgicas. Quando forem observados os sinais clínicos ou as alterações nos parâmetros bioquímicos, é fundamental a interrupção imediata da infusão do propofol. Como possível tentativa de tratamento a administração de agentes inotrópicos e diálise podem ser efetivos(HATCH, 1999; KAM; CARDONE, 2007; DIEDRICH; BROWN, 2011).

2.0 Pergunta da pesquisa

O que se sabe sobre os sinais clínicos (e.g., acidose metabólica, rabdomiólise, alterações hepáticas), fatores contribuintes (doenças cardíacas, doenças neurológicas, tempo de infusão e dose de propofol, associação de catecolaminas), e taxa de mortalidade dos pacientes que desenvolvem a SIP?

2.1 OBJETIVOS

Identificar os sinais clínicos, os fatores contribuintes e os possíveis tratamentos relatados para a SIP.

Correlacionar os sinais clínicos, fatores contribuintes e possíveis tratamentos com a ocorrência de morte na SIP.

2.2 Justificativa

Não existe consenso na literatura em relação aos fatores contribuintes, características clínicas e tratamento da SIP. Desta forma, faz-se necessário a realização de uma meta-análise de série e relato de casos sobre a Síndrome da Infusão do Propofol com o objetivo de identificar os fatores contribuintes, características clínicas, e desfecho morte.

3.0 MÉTODO

3.1 Local de estudo

O presente estudo foi realizado no departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

3.2 Tipos de estudo

Revisão sistemática da literatura e meta-análise de série e relatos de caso.

3.3 Amostra

3.3.1 Tamanho da amostra

Todos os relatos de um ou mais casos que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos foram incluídos.

3.4 Critérios de inclusão

3.4.1 Tipo de estudos incluídos

Série e relato de casos nos quais foram reportadas as ocorrências de síndrome da infusão do propofol.

3.4.2 Tipo de participantes

Pacientes de ambos os sexos, sem restrição de etnia ou idade que tenham sido diagnosticados com a SIP por meio de histórico clínico e/ou exames laboratoriais.

3.4.3 Tipo de exposição

Considerou-se qualquer tempo de dosagem do propofol como fator de risco para o desenvolvimento da SIP.

3.4.4 Tipo de medida de resultados

3.4.4.1 Fatores contribuintes

Os fatores contribuintes podem ser considerados como gatilho para o desenvolvimento da SIP. Consideramos investigar neste estudo os fatores mais comuns encontrados na literatura:

- ✓ uso de catecolaminas exógenas;
- ✓ uso de corticosteroides;
- ✓ doenças cardíacas;
- ✓ doenças neurológicas;
- ✓ doenças mitocondriais;
- ✓ sepse;
- ✓ dose e tempo de infusão do anestésico propofol;
- ✓ jejum prolongado;
- ✓ baixo nível glicêmico;
- ✓ baixa disponibilidade de oxigênio;
- ✓ trauma cranioencefálico.

3.4.4.2 Características clínicas

Consideramos também as principais características clínicas encontradas nos pacientes que desenvolvem a síndrome:

- ✓ acidose metabólica;
- ✓ lesão renal aguda;
- ✓ lesão cardiovascular;
- ✓ esteatose hepática e hepatomegalia;
- ✓ rabdomiólise.

3.3.4.3 Possíveis tratamentos

- ✓ Diálise.
- ✓ Hemodiálise
- ✓ Plasmaférese
- ✓ ECMO

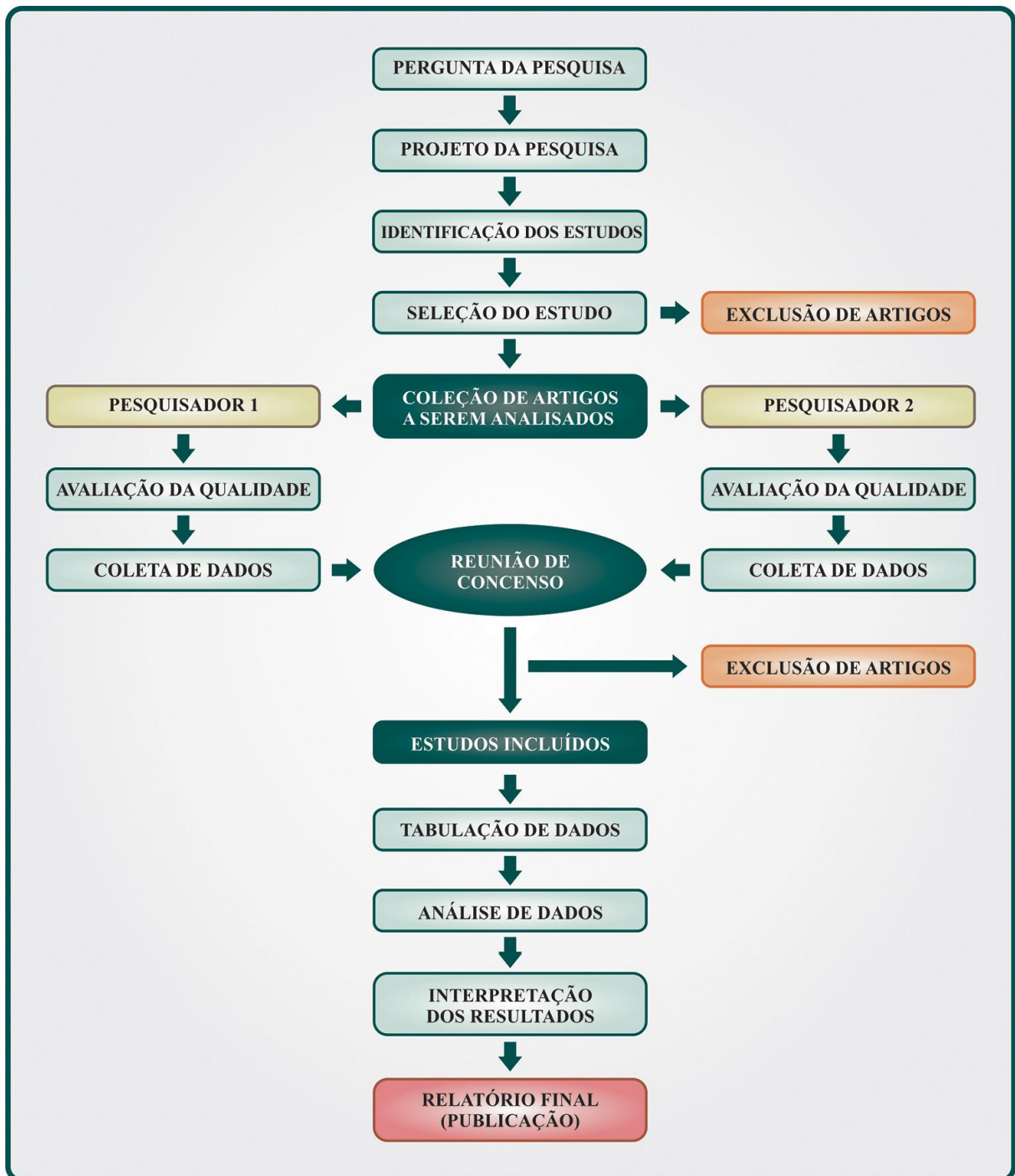
3.3.4.4 Desfecho de interesse

- ✓ Mortalidade.

3.5 Localização dos estudos

Dois revisores (MCP e NSPM) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os estudos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos na íntegra (Figura 07). Em caso de discordância um terceiro revisor (RPED) foi contatado.

Figura 7– Fluxograma das fases da revisão da literatura.



3.6 Estratégia de busca

Não houve restrição de idiomas. Os estudos foram obtidos por meio das seguintes bases de dados: EMBASE (1980 até junho de 2015), PUBMED (1966 até junho de 2015), LILACS (1982 até junho de 2015), SCIELO (1999 até junho de 2015) e CINAHL (1960 até junho de 2015). A data da última busca foi em 10 de junho de 2015. Foi utilizada uma estratégia de busca ajustada para cada base de dados, a fim de identificar séries e relatos de casos que avaliaram a síndrome da infusão do propofol.

3.6.1 Pesquisa em base de dados eletrônicas

A estratégia de busca foi composta apenas por termos referentes à situação clínica e a exposição ao fármaco, a fim de maximizar os resultados. Esperamos que todos os estudos relevantes tenham sido identificados, pois foram procurados os termos tanto em cabeçalhos de assunto quanto em palavras de texto livre. A seguinte lista exaustiva de sinônimos foi utilizada:

Figura 8. Estratégia de busca para situação clínica e a exposição ao fármaco.

Propofol OR Disopropofol OR Disopropofol OR 2,6-Bis(1-methylethyl)phenol OR 2,6-Diisopropylphenol OR 2,6 Diisopropylphenol OR Diprivan OR Zeneca Brand of Propofol OR Disoprivan OR Astra Brand of Propofol OR AstraZeneca Brand of Propofol Fresofol OR Alpha Brand of Propofol OR ICI-35,868 OR ICI 35,868 OR ICI35,868 OR ICI-35868 OR ICI 35868 OR ICI35868 OR Recofol OR Curamed Brand of Propofol OR Pisa Brand of Propofol OR Schering Brand of Propofol OR Propofol Abbott OR Abbott Brand of Propofol OR Propofol Fresenius OR Fresenius Kabi Brand of Propofol OR Propofol MCT OR Fresenius Brand of Propofol OR Propofol Rovi OR Rovi Brand of Propofol OR Propofol-Lipuro OR Braun Brand of Propofol OR Aquafol OR Parnell Brand of Propofol OR Ivofol OR Juste Brand of Propofol) **AND** (Ketosis OR Ketoacidosis OR Ketoacidoses OR Metabolic Ketosis OR Ketoses Metabolic OR Ketosis Metabolic OR Metabolic Ketoses OR Metabolic Ketoacidosis OR Ketoacidoses Metabolic OR Ketoacidosis, Metabolic OR Metabolic Ketoacidoses OR Acetonemia OR Acetonemias OR Ketonemia OR Ketonemias OR Ketoacidemia OR Ketoacidemias OR Ketonuria OR Ketonurias OR Ketoaciduria OR Ketoacidurias OR Acetonuria OR Acetonurias OR propofol infusion syndrome OR Propofol-related infusion syndrome

A seguir é mostrada a estratégia de busca adaptada para cada base de dados eletrônica que foi utilizada no presente estudo.

Figura 9. Estratégia de busca para base de dados EMBASE

"Propofol" OR "Disoprofol" OR "2,6-Bis(1-methylethyl)phenol" OR "2,6-Diisopropylphenol" OR "2,6 Diisopropylphenol" OR "Diprivan" OR "Zeneca Brand of Propofol" OR "Disoprivan" OR "Astra Brand of Propofol" OR "AstraZeneca Brand of Propofol Fresofol" OR "Alpha Brand of Propofol" OR "ICI-35,868" OR "ICI 35,868" OR "ICI35,868" OR "ICI-35868" OR "ICI 35868" OR "ICI35868" OR "Recofol" OR "Curamed Brand of Propofol" OR "Pisa Brand of Propofol" OR "Schering Brand of Propofol" OR "Propofol Abbott" OR "Abbott Brand of Propofol" OR "Propofol Fresenius" OR "Fresenius Kabi Brand of Propofol" OR "Propofol MCT" OR "Fresenius Brand of Propofol" OR "Propofol Rovi" OR "Rovi Brand of Propofol" OR "Propofol-Lipuro" OR "Braun Brand of Propofol" OR "Aquafof" OR "Parnell Brand of Propofol" OR "Ivofol" OR "Juste Brand of Propofol" **AND** "Ketosis" OR "Ketoacidosis" OR "Ketoacidoses" OR "Metabolic Ketosis" OR "Ketoses Metabolic" OR "Ketosis Metabolic" OR "Metabolic Ketoses" OR "Metabolic Ketoacidosis" OR "Ketoacidoses Metabolic" OR "Ketoacidosis, Metabolic" OR "Metabolic Ketoacidoses" OR "Acetonemia" OR "Acetonemias" OR "Ketonemia" OR "Ketonemias" OR "Ketoacidemia" OR "Ketoacidemias" OR "Ketonuria" OR "Ketonurias" OR "Ketoaciduria" OR "Ketoacidurias" OR "Acetonuria" OR "Acetonurias" OR "propofol infusion syndrome" OR "Propofol-related infusion syndrome"

Figura 10. Estratégia de busca para as demais bases de dados

(Propofol OR Disoprofol OR Disoprofol OR 2,6-Bis(1-methylethyl)phenol OR 2,6-Diisopropylphenol OR 2,6 Diisopropylphenol OR Diprivan OR Zeneca Brand of Propofol OR Disoprivan OR Astra Brand of Propofol OR AstraZeneca Brand of Propofol Fresofol OR Alpha Brand of Propofol OR ICI-35,868 OR ICI 35,868 OR ICI35,868 OR ICI-35868 OR ICI 35868 OR ICI35868 OR Recofol OR Curamed Brand of Propofol OR Pisa Brand of Propofol OR Schering Brand of Propofol OR Propofol Abbott OR Abbott Brand of Propofol OR Propofol Fresenius OR Fresenius Kabi Brand of Propofol OR Propofol MCT OR Fresenius Brand of Propofol OR Propofol Rovi OR Rovi Brand of Propofol OR Propofol-Lipuro OR Braun Brand of Propofol OR Aquafof OR Parnell Brand of Propofol OR Ivofol OR Juste Brand of Propofol) **AND** (Ketosis OR Ketoacidosis OR Ketoacidoses OR Metabolic Ketosis OR Ketoses Metabolic OR Ketosis Metabolic OR Metabolic Ketoses OR Metabolic Ketoacidosis OR Ketoacidoses Metabolic OR Ketoacidosis, Metabolic OR Metabolic Ketoacidoses OR Acetonemia OR Acetonemias OR Ketonemia OR Ketonemias OR Ketoacidemia OR Ketoacidemias OR Ketonuria OR Ketonurias OR Ketoaciduria OR Ketoacidurias OR Acetonuria OR Acetonurias OR propofol infusion syndrome OR Propofol-related infusion syndrome)

3.6.2 Outros recursos

- ✓ Contato com especialistas da área para identificação de estudos não publicados.
- ✓ Busca manual de referências de relatos e séries de casos em revistas relevantes.
- ✓ Contato com autores: os autores foram contatados via e-mail para informações adicionais.

3.7 Coleta de dados e análise

3.7.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (MCP e NSPM) avaliaram de maneira independente os títulos e resumos de todos os estudos identificados pelas buscas e por meio de acesso a títulos, resumos e palavras chaves das referências bibliográficas identificadas. Em caso de discordância relativa à avaliação, o terceiro autor do estudo (RPED) foi contatado visando informações adicionais. Os estudos foram classificados em:

- ✓ Potenciais: aqueles que preencheram na íntegra os critérios de inclusão;
- ✓ Não potenciais: estudos fora do assunto de interesse e estudos que não eram relato de casos.

3.7.2 Extração de dados

Dois revisores extraíram os dados dos artigos (MCP e NSPM) que preencheram os critérios de inclusão descritos anteriormente. Em caso de discordância relativa a extração dos dados, o terceiro autor do estudo (RPED) foi contatado visando informações adicionais. Um formulário, pré-estabelecido pelos autores, foi utilizado para extrair as seguintes informações: autor e ano de publicação, desenho de estudo; participantes; comorbidades; fatores contribuintes; características clínicas; desfecho.

3.8 Análise estatística

Os resultados foram tratados com análise descritiva, calculando frequência e porcentagens para as variáveis categorizadas e a associação por meio de tabelas de contingência aplicando testes Qui quadrado ou exato de Fisher quando necessário. Foi considerado um valor de p de 5% de significância para todos os testes. A taxa de mortalidade de acordo com o tempo de utilização e a dose total utilizada pelo paciente da infusão do propofol foi analisada por meio de meta-análise proporcional de série de casos e adaptada para relato de casos. Foi utilizado o modelo de efeito randômico devido às diferenças entre os estudos incluídos e as variáveis não controladas. O efeito proporcional estimado é representado pelo diamante e o intervalo de confiança estimado pela combinação de todos os estudos foi marcado com uma linha horizontal. Esta linha pode estar contida dentro do diamante se o intervalo de confiança for estreito. Os desfechos de interesse foram tratados como variáveis dicotômicas e sugeriu-se uma diferença estatisticamente significativa quando os intervalos de confiança de 95% dos dois grupos estudados não se sobrepuseram(EL DIB; TOUMA; KAPOOR, 2012; EL DIB; NASCIMENTO JUNIOR; KAPOOR, 2013).

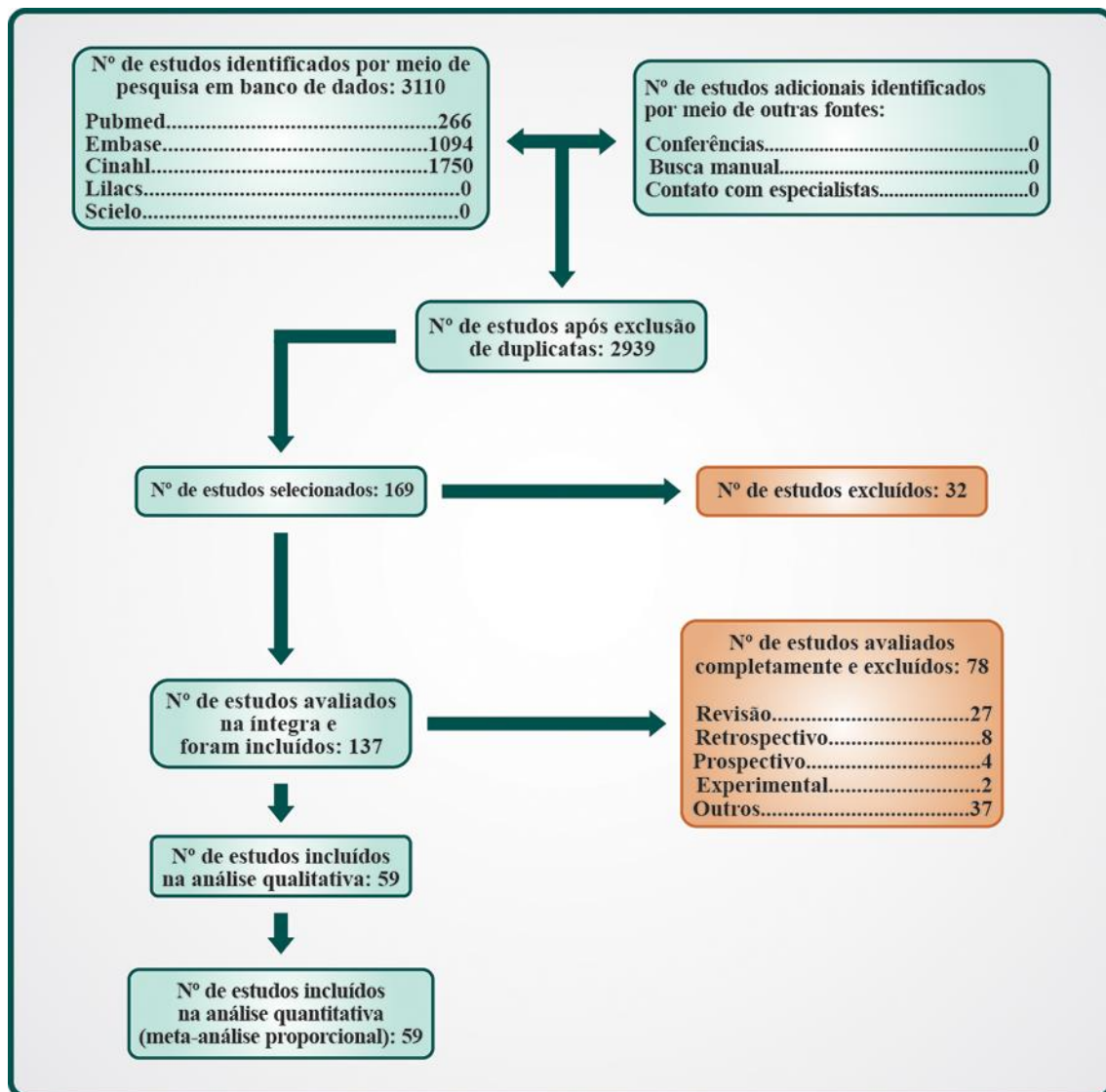
4.0 RESULTADOS

4.1 Seleção dos títulos

A pesquisa bibliográfica identificou 3110 títulos, sendo 266 pelo Pubmed, 1094 pelo Embase, 1750 pelo Cinahl. Não foi identificado nenhum artigo nas bases de dados Lilacs e Scielo. Após a remoção das referências duplicadas, permaneceram 2939 títulos, dos quais 169 foram considerados referências em potencial. Nessa fase foram excluídos 32 títulos por relatarem outros efeitos do propofol que não a SIP, restando 137 que foram avaliados na íntegra. Destes, 59 relatos e séries de casos atenderam aos requisitos metodológicos mínimos considerados para a inclusão na revisão (apêndices A e B).

Desta forma, foram excluídos 78 estudos, sendo 27 revisões de literatura, 8 estudos retrospectivos, 4 estudos prospectivos, 2 experimentais e os 37 demais não relataram desfecho de interesse ou não confirmaram o diagnóstico de SIP. As fases da seleção dos títulos podem ser observadas na Figura 11.

Figura 11. Fluxograma da estratégia de busca e seleção dos artigos encontrados.



Selecionados os artigos e extraídos os dados por meio do formulário previamente elaborado pelos autores (apêndice A), foi possível traçar as características demográficas da associação dos fatores contribuintes de pacientes que apresentaram SIP. Esses pacientes foram distribuídos em dois grupos conforme o objetivo do estudo, sendo o grupo 1 os pacientes diagnosticados com SIP que foram a óbito, e o grupo 2 os pacientes diagnosticados com SIP que sobreviveram. Foram encontrados no total 75 pacientes com SIP, classificados 41 pacientes no grupo 1 e 34 pacientes no grupo 2, a média de idade dos pacientes foi de 28,45 anos. Esses dados estão representados na tabela 1.

4.2 Descrição dos estudos.

Tabela 1 – Características demográficas da associação de fatores contribuintes com pacientes que apresentaram SIP.

Estudos	Morte	Sobrevida	Total
	N	N	N
Estudos incluídos	29	30	59
Número de participantes	41	34	75
Média de idade	27,86	29,04	28,45
Número de crianças (<12 anos)	8	5	13
Média de idade das crianças (anos)	5,37	3,90	4,63
Total de pacientes masculino	21	21	42
Total de pacientes feminino	18	12	30
Contribuintes¹			
Dose propofol > 5mg/Kg/h	29	22	51
Tempo infusão > 48h	25	11	36
Propofol > 5mg/Kg/h por período > 48h	19	8	27
Catecolaminas	16	12	28
Trauma crânioencefálico	14	9	23
Doenças neurológicas ²	16	16	32
Corticosteróides	5	8	13
Doenças cardíacas ²	2	7	9
Doenças mitocondriais ²	1	NR	1
Sepse	2	NR	2
Diminuição da disponibilidade de oxigênio	NR	NR	NR
Diminuição do nível de glicose sanguínea	NR	NR	NR
Jejum ou diminuição da suplementação com carboidratos	NR	NR	NR
Tratamento			
	11	13	24

1 O fatores contribuintes são descritos por KAM e CANDONE, 2007., MOTSCH e ROGGENBACH, 2004.,VASILE, 2003).

2 Foram considerados como fatores contribuintes as doenças cardíacas, mitocondriais e neurológicas, as mesmas são definidas pelos autores dos relatos incluídos nesse estudo.

*A diferença entre o número de pacientes distribuídos nos grupos com o número de total de pacientes representa o número de pacientes que não tiveram a característica ou fator contribuinte descrito.

Foram considerados os sinais clínicos relatados nos casos encontrados e estes tabulados e distribuídos em dois grupos distintos: o grupo morte, pacientes diagnosticados com SIP e que foram a óbito e o grupo sobrevida, pacientes diagnosticados com SIP que sobreviveram. Houve diferença estatisticamente significante, nos grupos estudados, quando comparados 2 dos sinais clínicos listados. A acidose metabólica e alterações cardíacas ocorreram em maior número no grupo morte do que no grupo sobrevida. No entanto os sinais rabdomiólise, alterações renais e alterações hepáticas não tiveram diferença estatisticamente significante quando comparados os dois grupos (tabela 2).

Tabela 2 – Sinais clínicos encontrados nos indivíduos dos dois grupos.

SINAIS CLÍNICOS	Morte		Sobrevida		P
	Ocorrências (n=41)	%	Ocorrências (n=34)	%	
Acidose	37	90,24	23	67,65	0,03
Alterações cardíacas	31	75,61	17	50,00	0,04
Rabdomiólise	17	41,46	11	32,35	0,57
Alterações hepáticas	15	36,59	14	41,18	0,87
Alterações renais	18	43,90	14	41,18	1,00

*A diferença entre o número de ocorrências de cada sinal clínico com o número de total de pacientes em ambos os grupos representa o número de pacientes que não reportaram sinais clínicos.

Na tabela 3 observa-se a ocorrência dos fatores contribuintes nos dois grupos estudados e sua importância estatística. Quando comparados os grupos para os fatores contribuintes estudados percebe-se que esses ocorrem em maior número no grupo morte, no entanto o único fator contribuinte estatisticamente significativo foi o uso da infusão de propofol por tempo maior que 48 horas.

Tabela 3 – Fatores contribuintes encontrados nos indivíduos dos dois grupos.

CONTRIBUINTES	Morte		Sobrevida		P
	Ocorrências (n=41)	%	Ocorrências (n=34)	%	
Tempo > 48h	25	60,98	11	32,35	0,03
Propofol > 5mg/Kg/h por período > 48h	19	46,34	8	23,53	0,07
Doença cardíaca	2	4,88	7	20,59	0,08
Uso de corticosteroides	5	12,20	8	23,53	0,32
Sepse	2	4,88	0	0,00	0,56
Doença neurológica	16	39,02	16	47,06	0,64
Trauma	14	34,15	9	26,47	0,64
Dose propofol > 5mg/Kg/h	29	70,73	22	64,71	0,76
Uso de catecolamidas exógenas	16	39,02	12	35,29	0,93
Doença mitocondrial	1	2,44	0	0,00	1,00

*A diferença entre o número de ocorrências de cada fator contribuinte com o número de total de pacientes em ambos os grupos representa o número de pacientes que não reportaram sinais clínicos.

Outro dado verificado foi o uso da diálise, hemodiálise, plasmaferese e EMCO como procedimento para reverter os sinais da síndrome. Vide tabela 4.

Tabela 4 – Tratamentos encontrados nos indivíduos dos dois grupos.

Tratamento	Morte		Sobrevida	
	Ocorrências	% (n=11)	Ocorrências	% (n=13)
Diálise	7	63,63	2	15,38
Hemodiálise	4	36,36	7	53,84
Plasmaferese	0	0	2	15,38
EMCO	0	0	2	15,38

*A diferença entre o número de ocorrências de cada tratamento com o número de total de pacientes em ambos os grupos representa o número de pacientes que não reportaram sinais clínicos.

4.3 Meta-análise proporcional

A Figura 12, mostra o resultado da meta-análise proporcional referente a morte e ao tempo de infusão do propofol de pacientes, como pode ser observado houve uma diferença estatisticamente significativa, pois os IC não se sobrepuseram: tempo de infusão do propofol $< 48h$ 20% (IC 95% 14% a 48%) versus tempo de infusão do propofol $\geq 48h$ 64% (IC 95% 51% a 76%).

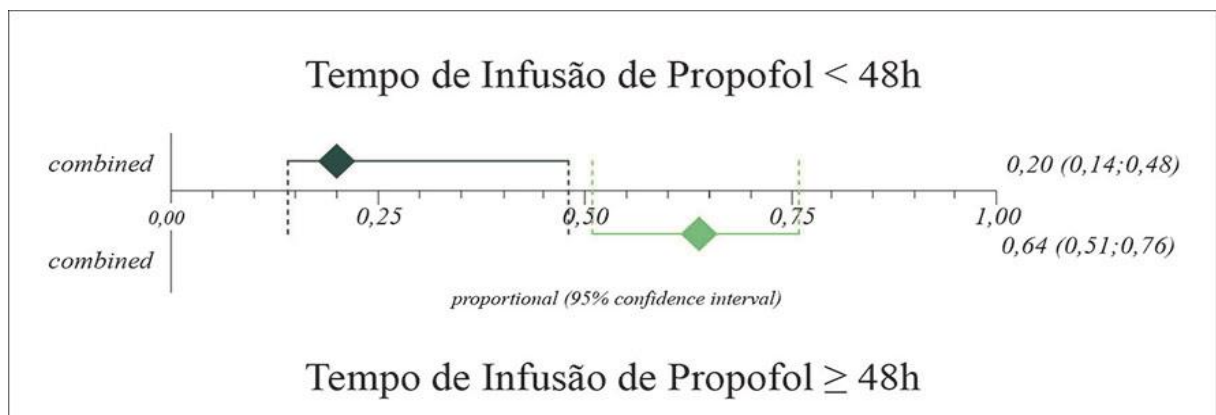


Figura 12. Meta-análise proporcional referente à morte em relação ao tempo de infusão do propofol.

A Figura 13 mostra a relação de morte de pacientes com a síndrome da infusão do propofol em relação à dosagem recebida do anestésico, como pode ser observado houve uma diferença estatisticamente significativa, pois os ICs não se sobrepuseram: dose total do propofol $< 240\text{mg/Kg}$ 31% (IC 95% 16% a 49%) versus dose total do propofol $\geq 240\text{mg/Kg}$ 66% (IC 95% 52% a 79%).

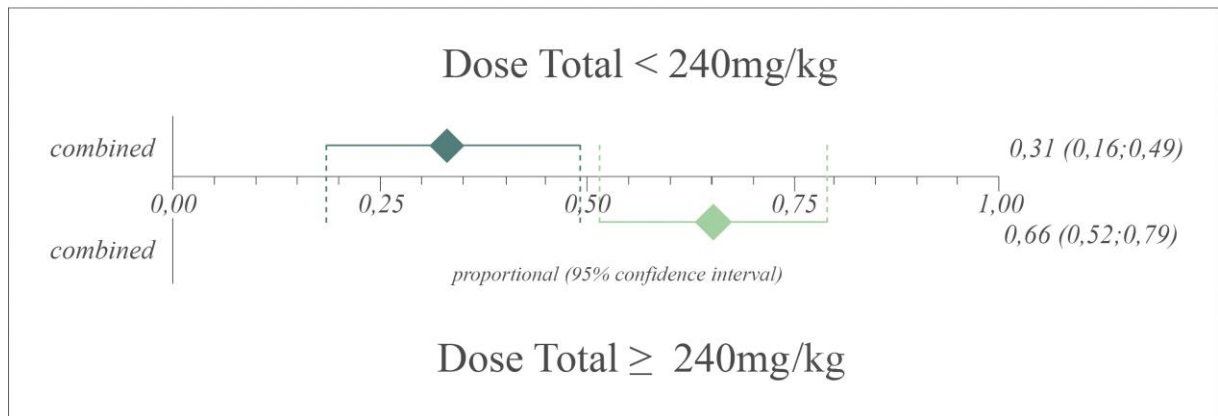


Figura 13. Meta-análise proporcional referente à morte em relação à dose de propofol recebida pelo paciente.

A meta-análise mostra que quanto maior a dose de propofol maior o risco de morte do paciente.

A Figura 14, mostra a relação entre a mortalidade e os pacientes que foram tratados e os pacientes que não foram tratados, como pode ser observado não houve diferença estatisticamente significativa, pois os ICs se sobrepuseram: SIP com tratamento 57% (IC 95% 31% a 63%) versus SIP sem tratamento 57% (IC 95% 43% a 69%).

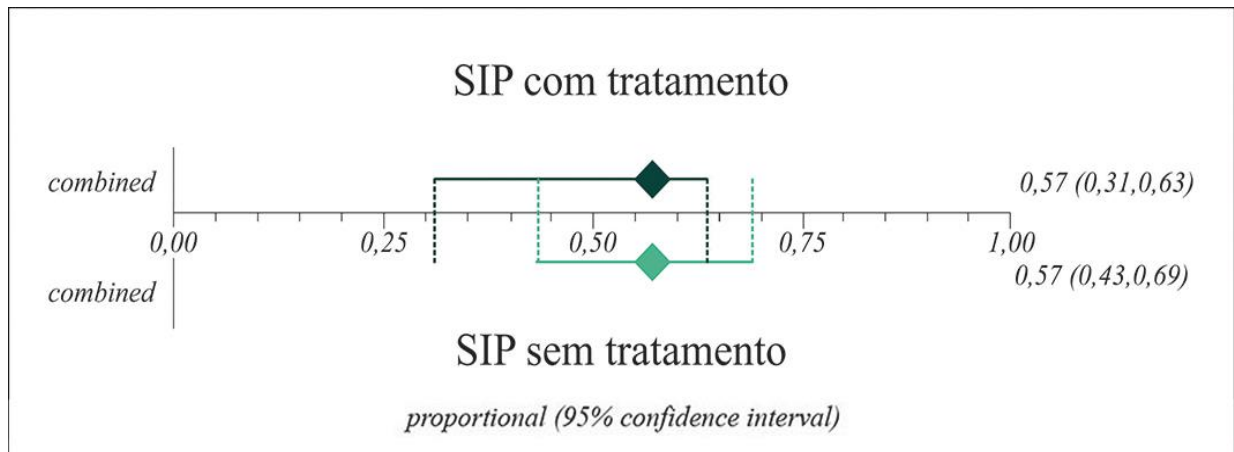


Figura 14. Meta-análise proporcional referente a mortalidade de pacientes com SIP em relação ao tratamento.

A Figura 15, mostra a meta-análise proporcional que relaciona a mortalidade com a eficácia de dois possíveis tratamentos a diálise e a hemodiálise, como pode ser observado não houve diferença estatisticamente significativa, pois os ICs se sobrepuseram: diálise 71% (IC 95% 45% a 91%) versus hemodiálise 39% (IC 95% 18% a 63%).

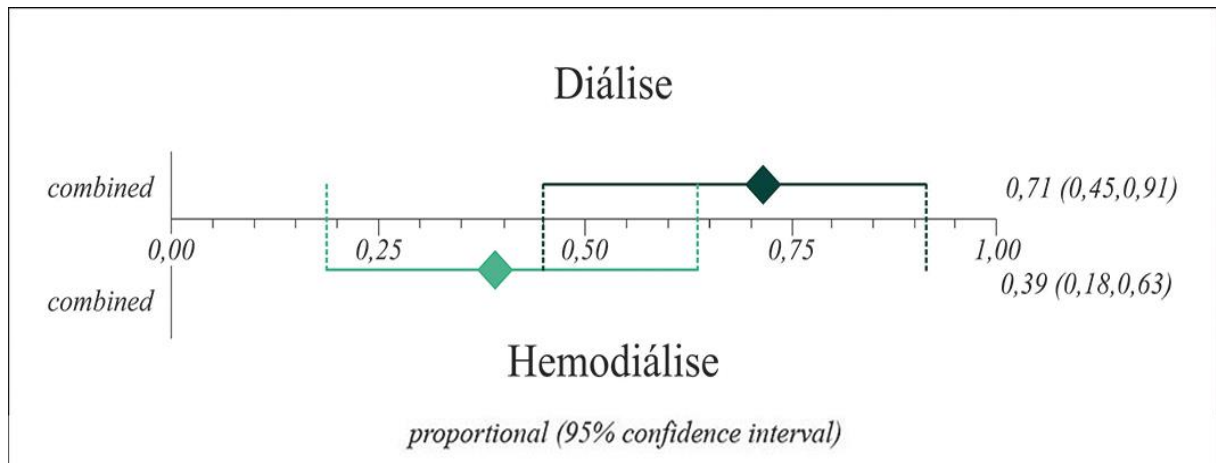


Figura 15. Meta-análise proporcional referente à mortalidade dos pacientes com SIP em relação aos tratamentos diálise e hemodiálise.

5.0 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática teve como objetivo identificar e correlacionar os fatores contribuintes, os sinais clínicos e os possíveis tratamentos com a taxa de mortalidade de pacientes com a síndrome da infusão do propofol. Pela ausência de estudos com nível adequado de evidência, como o Coorte, foram incluídos os estudos disponíveis no momento sobre o assunto. Dessa forma, é apresentada uma análise alternativa e complementar à análise estatística usual: a meta-análise proporcional de série e relato de casos.

O presente estudo encontrou acidose metabólica em 90,24% dos casos de SIP, seguido de 75,61% de alterações cardíacas, sendo essas em maior número no grupo mortalidade, sugerindo que esses sinais podem ser preditores de morte para a SIP. Revisões sobre SIP em crianças encontraram como principais sinais as alterações cardíacas, porém citam a acidose metabólica como um importante sintoma da síndrome. Bray, 1998 calculou a incidência da SIP em crianças, coletando dados de 18 destas que utilizaram propofol, e percebeu que a falência do miocárdio estava presente em no mínimo 15 crianças. A maioria desenvolveu bradicardia de forma rápida e resistente à atropina. Outro achado importante foi a acidose metabólica, que ocorreu em 13 pacientes.

Em uma revisão sobre a síndrome da infusão do propofol em crianças realizada por Timpe e colaboradores, 2006 foram encontradas diversas alterações cardíacas, sendo a bradicardia a mais evidente (66%), seguida de arritmia (52%), hipotensão (41%), e assístole (41%). A acidose metabólica foi encontrada em 24(83%) das 29 crianças avaliadas, confirmando assim os dados encontrados neste trabalho. (TIMPE; EICHNER; PHELPS, 2006).

Estudo retrospectivo com população de adultos hígidos, os quais foram submetidos a correção de arritmia por cateteres não cirúrgicos para ablação por radiofrequência e realizaram o exame de gasometria durante o procedimento revelou que o grupo que utilizou o propofol como anestésico teve uma alteração de até 24% a mais no equilíbrio ácido-base do que o grupo que utilizou outro medicamento anestésico (CRAVENS; PACKER; JOHNSON, 2007). Este fato sugere interferência do propofol no metabolismo energético, assim como tem sido observado em outros estudos, como o de Lapa, 2010, que percebeu ao estudar a farmacogenética do propofol que este, quando testado em células HeLA, provocava alterações

no DNA mitocondrial, entretanto não foram estatisticamente significativas as alterações nos complexos da cadeia respiratória.

Vanlander et al. (2012) relataram um caso de SIP em um adulto com neuropatia ótica hereditária, no qual o paciente foi a óbito após cinco dias de infusão com propofol. Em 2015, Vanlander et al desenvolveram um trabalho experimental com fígado e músculo esquelético de ratos, o qual demonstrou que o propofol inibe a cadeia respiratória, mais especificamente impedindo o fluxo de elétrons da cadeia respiratória e coenzima Q, afirmando assim ser esse o principal sítio de ação do propofol.

Estudos realizados em mitocôndrias de fígado de ratos revelaram que com uso de 75µM de propofol provocou alterações no potencial transmembrana das mitocôndrias e que quando a dose era de 100µM chegava a alterar a síntese de ATP (BRANCA et al., 1991; BRANCA; VINCENTI; SCUTARI, 1995). O uso combinado de propofol 200µM e nitrosoglutationa 200-250µM, apresentou efeito sinérgico na diminuição da respiração, do potencial transmembrana e na síntese de ATP das mitocôndrias (STEVANATO et al., 2001).

Outro estudo desenvolvido por Acco et al. (2004) confirmou que a dose de 100µM de propofol aumenta o consumo de oxigênio e diminui a gliconeogênese. Esses estudos sugerem que a capacidade oxidativa mitocondrial é alterada pelo uso do propofol, acontecendo por diferentes mecanismos.

A meta-análise da dose total de propofol infundida revelou um crescimento da taxa de mortalidade de acordo com o aumento da dose total do propofol administrada ao paciente, sugerindo que a dose pode ser um dos fatores contribuintes para o desenvolvimento da síndrome. Estudo em pacientes com traumatismo craniano que foram sedados por longo período com doses maiores que 5mg/kg/h demonstrou que há associação dose-dependente entre o período de infusão e altas doses com as alterações cardíacas que aparecem na SIP. Observaram que a chance de desenvolver a síndrome é de 1 para 90 a cada mg/kg/h acima de 5mg/Kg/h infundida no paciente(CREMER et al., 2001).

Pesquisa com células HeLa *in vitro* demonstrou a diminuição de cópias de DNA mitocondrial quando estas foram expostas a altas concentrações de propofol(LAPA, 2010). Os relatos apresentados revelaram que a maioria dos pacientes recebeu infusão de propofol por tempo maior que 48 horas (92.3%), e que 60% destes foram a óbito, revelando uma forte

correlação entre o tempo de infusão e a SIP. Essa meta-análise demonstrou que quanto maior é o tempo de infusão do propofol, maior é a proporção de mortes.

Entretanto em estudo retrospectivo em uma população pediátrica de uma unidade de terapia intensiva que recebeu propofol por 160,8h, nenhuma criança desenvolveu SIP (AGUDELO et al., 2012). Outra pesquisa analisou prospectivamente a administração contínua de propofol em unidade de terapia intensiva em pacientes pediátricos com tempo médio de infusão de 13h(1,6 a 179h) e nenhum paciente desenvolveu SIP. Os autores concluíram que outros fatores, como os genéticos, podem estar envolvidos, e que a dose e o tempo de infusão podem não estar diretamente relacionados com o desenvolvimento da síndrome (SVENSSON; LINDBERG, 2012).

Apesar da escassez de estudos experimentais e clínicos com tempo e dose maiores que o recomendado, vários autores citam que a dose e o tempo podem ser fatores contribuintes da SIP (BRAY, 1998; SCHENKMAN; YAN, 2000; MOTSCH; ROGGENBACH, 2004). Entretanto o avanço das pesquisas que relacionam o propofol e a mitocôndria parece indicar que o gatilho da SIP possa estar presente nessa organela (LAPA, 2010; KAJIMOTO et al., 2014; TWAROSKI et al., 2015), mais especificamente devido a deficiência ou a toxicidade mitocondrial, e explicam as alterações cardíacas como consequência do acúmulo extra celular dos ácidos graxos de cadeia longa, devido ao desequilíbrio do metabolismo energético mitocondrial(FODALE; MONACA., 2008; WOLF et al., 2001).

Achados bioquímicos de pacientes com SIP são equivalentes aos encontrados quando há comprometimento da oxidação de ácidos graxos, devido a redução da entrada de acilcarnitina na mitocôndria devido a inibição da proteína de transporte carnitina palmitil transferase I e colapso do complexo II da cadeia respiratória (WOLF et al., 2001).

Em outro estudo encontrou-se em biopsia muscular de pacientes com SIP, uma diminuição da atividade do citocromo C oxidase e do complexo IV, sendo a taxa de redução de 0.004 em comparação com o valor de referência (0,014 a 0,034) considerado normal (MEHTA et al., 1999).

Apesar da maioria dos casos mostrarem altas doses e tempos superiores ao recomendado, na literatura encontram-se casos de SIP onde administrou-se baixas doses ou tempo menores (OZCEM; YAYCI; DEREM, 2014). Esses casos podem acontecer devido ao

conjunto idade e aos genótipos das enzimas CYP2B6 e UGT1A9, os quais alteram a farmacocinética e farmacodinâmica do propofol (KANSAKU et al., 2011).

Ainda não existe um tratamento estabelecido para a síndrome da infusão do propofol. No momento, o que há são tentativas de reverter o quadro clínico do paciente. Sendo de extrema importância interromper a infusão imediatamente, assim que se detectam os sinais da SIP.

Estudos em animais visou o tratamento dos efeitos cardíacos da SIP com uso de catecolaminas, apesar dessa ser comumente empregada para as alterações no sistema vascular, devido ao antagonismo dos receptores β adrenérgico e de cálcio pelo propofol, além do aumento do clearance do propofol que promove sua rápida saída, porém requer uma maior dosagem e o efeito inotrópico que altera a resposta da catecolamina e a sua dose (TIMPE; EICHNER; PHELPS, 2006; VASILE et al, 2003).

A suplementação com carnitina tem sido outra tentativa de tratamento para a SIP, apesar de não haver dose específica reportada, nem o papel explícito da carnitina tenha sido discutido ainda.

Liu e colaboradores estudaram o efeito protetivo da acetil-l-carnitina em células tronco embrionárias que tinham sido expostas ao propofol, o qual havia produzido efeito danoso às células, e a carnitina bloqueou esse efeito deletério do propofol na célula. Os autores concluíram que a suplementação com carnitina melhora a segurança no uso do propofol, porém é necessário mais estudos com suplementação (TIMPE; EICHNER; PHELPS, 2006; LIU et al, 2014).

A diálise e a hemodiálise são utilizadas como forma de reversão da SIP já que os ácidos graxos são solúveis em água e por isso facilmente dialisáveis. No entanto, nesse trabalho foram encontrados números muito próximos entre pacientes tratados que foram a óbito (11) e que sobreviveram (13), sendo o total de pacientes tratados: diálise (9), hemodiálise (11), plasmaferese (2) e ECMO (2), deixando dúvida em relação à eficácia desses tratamentos na reversão da síndrome.

A diálise foi relatada em 9 casos, tendo sucesso em apenas 2, no entanto esse não é um número estatisticamente suficiente para dizer se este é eficaz como tratamento para os efeitos da síndrome.

A hemodiálise foi o procedimento mais utilizado encontrado nos relatos, e esteve em

maior proporção nos pacientes que sobreviveram (53,84%), Bray, 1998 cita a hemodiálise como tratamento eficaz para os efeitos da SIP. Acredita-se que a eficácia da hemodiálise se dá pelo fato desta diminuir a concentração plasmática dos ácidos metabólicos e dos lipídios circulantes (WOLF et al., 2001; CASSERLY, et al, 2004; OTTERSPOOR et al, 2008).

Quando comparados os dois procedimentos, diálise e hemodiálise na meta-análise não foi encontrado nenhum resultado estatisticamente significativo a favor de um dos procedimentos.

A plasmaférese e a ECMO não possuem relatos suficientes para realizar uma metanálise, e os casos relatam o sucesso desses tratamentos na reversão da síndrome.

Em 2011, Faulkner e colaboradores relatam um caso de SIP onde foi administrada por cinco dias uma dose de 4,8 mg/Kg/h de propofol. O uso da plasmaférese reverteu o quadro da síndrome, principalmente a arritmia. Sendo essa indicada pelos autores como possível tratamento.

Levin et al. (2015) relataram o caso de um paciente no qual foi administrado propofol por 67 horas, em que a plasmaférese reverteu imediatamente o quadro de deterioração do paciente causado pela SIP normalizando os parâmetros bioquímicos e estabilizando-o hemodinamicamente. O eletrocardiograma demorou alguns dias para retornar aos padrões normais. Esse caso mostra o potencial da plasmaferese como possível tratamento para SIP

A membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) é mais um método utilizado como possível tratamento. Os dois casos encontrados na literatura em que se utilizou a ECMO, foram revertidos com sucesso, No caso relatado em 2011, o propofol foi utilizado em paciente em estado epilético refratário, e ao desenvolver a SIP ocorreu uma alteração cardiocirculatória, a qual segundo relato só foi possível reverter pelo uso da EMCO e porque o propofol foi interrompido assim que se diagnosticou a síndrome (GUITTON et al., 2011). O caso descrito por Mayette et al.(2013), relatou uma paciente jovem com epilepsia, como no caso anterior e também entrou em colapso cardíaco, e a utilização da EMCO foi vital para a sobrevivência dessa paciente. Os dois casos apresentaram alterações cardíacas graves causadas pela SIP, e esse tratamento foi eficaz para reversão do quadro do paciente, podendo ser esse um possível tratamento para os efeitos da SIP.

Enquanto não se descobre o tratamento adequado para a SIP faz-se necessário extrema atenção aos sinais e sintomas, para que haja intervenção interrompendo a infusão e iniciando o tratamento das complicações decorrentes desta, na tentativa de revertê-la.

Esta meta-análise possui limitações, por ser realizada apenas com série e relato de casos, diminuindo assim o grau de certeza das evidências, no entanto estes são os estudos disponíveis na literatura.

6.0 CONCLUSÃO

Os dados encontrados neste trabalho sugerem que tanto a acidose metabólica quanto as alterações cardíacas podem ser preditores da mortalidade em pacientes com SIP.

A meta-análise mostrou que quanto maior o tempo de infusão e maior a dose de propofol administrada ao paciente, mais elevadas são as taxas de mortalidade entre os pacientes com SIP.

REFERÊNCIAS

- ACCO, A.; COMAR, J. F.; BRACHT, A. Metabolic effects of propofol in the isolated perfused rat liver. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 95, n. 4, p. 166-174, 2004.
- AGUDELO, S. C. et al. Continuous propofol perfusion in critically ill children. **Medicina Intensiva (English Edition)**, v. 36, n. 6, p. 410-415, 2012.
- AHLEN, K. et al. The “propofol infusion syndrome”: the facts, their interpretation and implications for patient care. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 23, n. 12, p. 990, 2006.
- BARBOSA, F. T. Síndrome da Infusão do Propofol * Propofol Infusion Syndrome. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 5, p. 539-542, 2007.
- BRANCA, D. et al. Uncoupling effect of the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol in isolated rat liver mitochondria. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 290, n. 2, p. 517-521, 1991.
- BRANCA, D.; VINCENTI, E.; SCUTARI, G. Influence of the anesthetic 2,6-diisopropylphenol (propofol) on isolated rat heart mitochondria. **Comparative Biochemistry and Physiology. Pharmacology, Toxicology and Endocrinology**, v. 110C, n. 1, p. 41-45, 1995.
- BRAY, R. J. Propofol infusion syndrome in children. **Paediatric Anaesthesia**, v. 8, n. 6, p. 491-49, 1998.
- BRAY, R. J. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 15, n. 3, p. 339-342, 2002.
- BRAZ, J. R. C.; CASTIGLIA, Y. M. M. **Temas de anestesiologia para o curso de graduação em medicina**. 2. ed. São Paulo: Editora Unesp, 2000.
- CANIVET, J. L. et al. Massive ketonuria during sedation with propofol in a 12 year old girl with severe head trauma. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 45, n. 1, p. 19-22, 1994.
- CANNON, M. L.; GLAZIER, S. S.; BAUMAN, L. A. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. **Journal of Neurosurgery**, v. 95, n. 6, p. 1053-1056, 2001.
- CASSERLY, B. et al. Propofol infusion syndrome: An unusual cause of renal failure. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 44, n. 6, p. e98-e101, 2004.

CORBETT, S. M. et al. Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 9, p. 2479-2483, 2006.

CRAVENS, G. T.; PACKER, D. L.; JOHNSON, M. E. Incidence of propofol infusion syndrome during noninvasive radiofrequency ablation for atrial flutter or fibrillation. **Anesthesiology**, v. 106, n. 6, p. 1134-1138, 2007.

CREMER, O. L. et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. **The Lancet**, v. 357, p. 117-118, 2001.

CROZIER, T. A. The "Propofol infusion syndrome": myth or menace? **European Journal of Anaesthesiology**, v. 23, n. 12, p. 987-989, 2006.

DIEDRICH, D. A.; BROWN, D. R. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 2, p. 59-72, 2011.

EL DIB, R.; TOUMA, N. J.; KAPOOR, A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. **BJU International**, v. 110, n. 4, p. 510-516, 2012.

EL DIB, R.; NASCIMENTO JUNIOR, P.; KAPOOR, A. **An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proporcional meta-analysis of case series studies.** *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 28, n. 12, p. 870-6, dec 2013.

EVANGELIOU, A.; VLASSOPOULOS, D. Carnitine metabolism and deficit--when supplementation is necessary? **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 4, n. 3, p. 211-219, 2003.

FAULKNER, M. J.; HALEY, M. W.; LITTMANN, L. **Propofol infusion syndrome with severe and dynamic Brugada electrocardiogram but benign clinical outcome.** *J. Cardiovasc. Electrophysiol*, v.22, n.7, p. 827-8, 2011.

FODALE, V.; LA MONACA, E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. **Drug Safety**, v. 31, n. 4, p. 293-303, 2008.

FUDICKAR, A.; BEIN, B. Propofol infusion syndrome : manifestation and pathophysiology. **Minerva Anesthesiology**, v. 75, n. 5, p. 339-344, 2009.

GUITTON, C. et al. Propofol Infusion syndrome during refractory status epilepticus in a young adult: successful ECMO resuscitation. *Neurocritical Care*, v. 15, n. 1, p. 139-145, 2011.

- GURMAN, G. M. Propofol-related infusion syndrome (PRIS) – a review. **Jurnalul Român de Anestezie Intensivă**, v. 20, n. 2, p. 115-120, 2013.
- HATCH, D. J. Propofol-infusion syndrome in children. **The Lancet**, v. 353, p. 4-5, 1999.
- HERMANN, R.; VETTERMANN, J. Change of ectopic supraventricular tachycardia to sinus rhythm during administration of propofol. **Anesthesia & Analgesia**, v. 75, p. 1030-1032, 1992.
- HUG, C. C. et al. Hemodynamic effects of propofol. **Anesthesia & Analgesia**, v. 76, S. 154, 1993.
- KAJIMOTO, M. et al. Propofol compared with isoflurane inhibits mitochondrial metabolism in immature swine cerebral cortex. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 34, n. 3, p. 514-521, 2014.
- KAM, P. C. A.; CARDONE, D. Propofol infusion syndrome. **Anaesthesia**, v. 62, n. 7, p. 690-701, 2007.
- KANSAKU, F. et al. Individual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetic agent propofol with regard to CYP2B6 and UGT1A9 genotype and patient age. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 26, n. 5, p. 532-537, 2011.
- KATZUNG, B. G. Farmacologia basica e clínica. In: _____. **Farmacologia basica e clínica**. 10. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. p. 1060.
- KOCH, M. et al. Effects of propofol on human microcirculation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n. 4, p. 473-478, 2008.
- KOTANI, Y. et al. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 14, n. 2, p. 95-106, 2008.
- LAPA, T. A. S. C. **Estudo farmacogenético da acção do propofol no sistema energético mitocondrial em células hela**. 2010. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/14809>>. Acesso em: 20 jul. 2014.
- LEVIN, P. D. et al. Therapeutic plasma exchange as treatment for propofol infusion syndrome. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 30, n. 5, p. 311-313, 2015.
- LIOLIOS, A. et al. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. **Anesthesia and Analgesia**, v. 100, n. 6, p. 1804-1806, 2005.

LIU, F. et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on propofol-induced toxicity in embryonic neural stem cells. **Neurotoxicology**, n. 42, p. 49-57, 2014.

MAYETTE, M. et al. Propofol infusion syndrome resuscitation with extracorporeal life support: a case report and review of the literature. **Ann. Intensive Care**, v. 23, n. 3, p. 32-7, 2013.

MCNEIR, D. A.; MAINOUS, E. G.; TRIEGER, N. Propofol as an intravenous agent in general anesthesia and conscious sedation. **Anesthesia Progress**, v. 35, p. 147-151, 1988.

MEDINA, E. M. et al. Propofol: una opción como antiemético. **Revista Anestesia en México**, v. 10, n. 1, p. 39-44, 1998.

MEHTA, N. et al. Short-term propofol infusions in children. **The Lancet**, v. 354, n. 9181, p. 866-867, 1999.

MOTSCH, J.; ROGGENBACH, J. [Propofol infusion syndrome]. **Der Anaesthesist**, v. 53, n. 10, p. 1009-1022, 2004.

MURAYAMA, T. et al. Effect of continuous infusion of propofol on its concentration in blood with and without the liver in pigs. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 10, p. 4567-4570, 2005.

OKAMOTO, M. P.; KAWAGUCHI, D. L.; AMIN, A. N. Evaluation of propofol infusion syndrome in pediatric intensive care. **American Journal Health-System Pharmacy**, v. 60, p. 2007-2014, 2003.

OTTERSPOOR, L. C.; KALKMAN, C. J.; CREMER, O. L. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 21, n. 5, p. 544-551, 2008.

OZCEM, B.; YAYCI, F.; DEREM, S. Propofol-related infusion syndrome in a geriatric patient following the use of propofol in low doses and short duration , during and after cardiac surgery: a case report. **Turkish Journal of Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 108-111, 2014.

PINTO, P. **Efeito da anestesia com propofol na bioenergética mitocondrial e stresse oxidativo no fígado de rato**. 2011. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Vila Real, 2011. Disponível em: <https://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/2946/1/msc_paapinto.pdf>. Acesso em: 10 ago.2014.

PISAPIA, J. M. et al. Lactate-to-pyruvate ratio as a marker of propofol infusion syndrome after subarachnoid hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 15, n. 1, p. 134-138, 2011.

ROBERTS, R. J. et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults:

a prospective, multicenter study. **Critical Care (London, England)**, v. 13, n. 5, p. R169, 2009.

ROSEN, D. J. et al. Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome. **The Journal of Trauma**, v. 63, n. 2, p. 443-447, 2007.

ROZET, I. et al. Prolonged propofol anesthesia is not associated with an increase in blood lactate. **Anesthesia and Analgesia**, v. 109, n. 4, p. 1105-1110, 2009.

SCHENKMAN, K. A.; YAN, S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 1, p. 172-177, 2000.

SCHROEPPEL, T. J. et al. Propofol infusion syndrome: a lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. **Injury**, v. 45, n. 1, p. 245-249, 2014.

SCHWIELER, L. et al. The anaesthetic agent propofol interacts with GABAB-receptors: An electrophysiological study in rat. **Life Sciences**, v. 72, p. 2793-2801, 2003.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

SMITH, H.; SINSON, G.; VARELAS, P. Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma. **Neurocritical Care**, v. 10, n. 2, p. 166-172, 2009.

SOLER-RODENAS, A. et al. Rhabdomyolysis y acidosis metabólica asociada al uso de propofol. **Farmacia Hospitalaria**, v. 34, n. 2, p. 98-99, 2009.

STELow, E. B. et al. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. **Clinical Chemistry**, v. 46, n. 4, p. 577-581, 2000.

STEVANATO, R. et al. Combined effect of propofol and GSNO on oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. **Nitric Oxide**, v. 5, n. 2, p. 158-165, 2001.

SVENSSON, M.-L.; LINDBERG, L. The use of propofol sedation in a paediatric intensive care unit. **Nursing in Critical Care**, v. 17, n. 4, p. 198-203, 2012.

TANELIAN, D. L. et al. The role of the GABA A receptor chloride channel. **Anesthesiology**, v. 78, p. 757-776, 1993.

TIMPE, E. M.; EICHNER, S. F.; PHELPS, S. J. Propofol-related infusion syndrome in critically ill pediatric patients: coincidence, association, or causation? **Journal Pediatric Pharmacology Therapy**, v. 11, n. 1, p. 17-42, 2006.

TRAMÈR, M. R.; MOORE, R. A.; MCQUAY, H. J. Propofol and bradycardia: causation,

frequency and severity. **British Journal Anaesthesia**, v. 78, p. 642-651, 1997.

TWAROSKI, D. M. et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to propofol-induced cell death in human stem cell-derived neurons. **Anesthesiology**, v. 123, n. 5, p. 1067-1083, 2015.

UEZONO, S. et al. Acquired carnitine deficiency: A critical model of propofol infusion syndrome. **Anesthesiology**, v. 103, n. 4, p. 909, 2005.

VANLANDER, A. V. et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 56, n. 4, p. 520-525, 2012.

VANLANDER, A. V. et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme q. **Anesthesiology**, v. 122, n. 2, p. 343-352, 2015.

VASILE, B. et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 9, p. 1417-1425, 2003.

WOLF, A. et al. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. **The Lancet**, v. 357, p. 606-607, 2001.

WONG, J. M. Propofol infusion syndrome. **American Journal of Therapeutics**, v. 17, n. 5, p. 487-491, 2010.

YAMAKURA, T.; SAKIMURA, K.; SHIMOJI, K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. **Anesthesiology**, v. 91, n. 4, p. 1053-1063, 1999.

YIP, G. M. S. et al. A propofol binding site in mammalian gaba A receptors identified by photolabeling. **Nature Chemical Biology**, v. 9, n. 11, p. 715-720, 2013.

YPSILANTIS, P. et al. Organ toxicity and mortality in propofol-sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 105, n. 1, p. 155-166, 2007.

ZACCHEO, M. M.; BUCHER, D. H. Propofol infusion syndrome: a rare complication with potentially fatal results. **Critical Care Nurse**, v. 28, n. 3, p. 18-26; quiz 27, 2008.

ZAROVNAYA, E. L.; JOBST, B. C.; HARRIS, B. T. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. **Epilepsia**, v. 48, n. 5, p. 1002-1006, 2007.

Bibliografia consultada

BRAGA, M.E.R.; ROTHER, E. T. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2005.

VOLPATO, E. S. N.; SILVA, R. C.; PIZZANI, L. Manual de apresentação de trabalho científico: Tese, dissertação e monografia. Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação – Unesp – Campus de Botucatu, 2014. Disponível em: <
http://www.biblioteca.btu.unesp.br/Home/Manuais/manual_teses__-2014.pdf> Acesso em 06 de novembro de 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

Apêndices:

A. Formulário de extração de dados

Autor			
Ano de publicação			
Desenho do estudo			
País			
Número de participantes			
Média de idade (anos)			
Sexo			
Causa internação			
Propofol (mg/kg/h)			
Bolus:			
Infusão:			
Tempo médio(h):			
Fatores contribuintes:			
Catecolaminas:	sim () não () nr()	Propofol > 5mg/kg/h:	sim () não () nr()
Corticosteroides:	sim () não () nr()	Infusão > 48 horas:	sim () não () nr()
Doenças cardíacas:	sim () não () nr()	Jejum prolongado:	sim () não () nr()
Doenças neurológicas:	sim () não () nr()	Baixo nível glicêmico:	sim () não () nr()
Doenças mitocondriais:	sim () não () nr()	Baixa disponibilidade de O ₂ :	sim () não () nr()
Sepse:	sim () não () nr()	Trauma	sim () não () nr()
Características clínicas		Alteração renal: sim () não () nr()	
Rabdomiólise: sim () não () nr()		Alteração cardíaca: sim () não () nr()	
Acidose sim () não () nr()		Hepática: sim () não () nr()	
Diálise		sim () não () nr()	
Ecg		sim () não () nr()	
Desfecho:			
Morte:		sim () não () nr()	
Observações:			

*NR = not reported

B. Características dos artigos incluídos.

Autor	Sexo	Idade (anos)	Tempo (horas)	Dose (mg/kg/h)	Acidose metabólica	Rabdo miólise	Alteração Renal	Alteração Cardíaca	Alteração Hepática	Doenças cardíacas	Doenças neurológicas	Doenças mitocondrias	Catecolaminas	Corticoides	Trauma	Sepses	Tratamentos	Outcome
Anneck	F	36	168	2,8	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	NR	MORTE
Cannon	F	13	96	6,0	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	NR	MORTE
Da-Silva	M	4,3	NR	15,6	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	NÃO	NR	SIM	SOBREVIDA
Faulkner	M	23	NR	4,8	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	SOBREVIDA
Jorens	M	12	NR	NR	SIM	SIM	NR	SIM	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	SIM	MORTE
Karakitsos	F	35	NR	3,0	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	SOBREVIDA
Kelly	NR	NR	55	12,0	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	MORTE
Mijzen	M	23	NR	5,8	SIM	SIM	NR	NÃO	SIM	NR	SIM	NR	SIM	NR	SIM	NR	NR	MORTE
Pisapia	F	37	96	4,8	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	SIM	MORTE
Soler-Rodenas	F	20	120	6,0	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NÃO	NR	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	MORTE
Tseng	M	24	84	5,8	SIM	SIM	NR	SIM	NR	Não	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	SOBREVIDA
Vandeler	M	40	88	5,35	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	NR	SIM	NR	SIM	MORTE
Wolf	M	2	NR	5,4	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	SOBREVIDA
Veldhoen	M	17	14	8,0	NR	SIM	NR	SIM	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	NR	MORTE
Culp	M	13	74	3,0	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	SIM	NR	NR	SIM	NÃO	NR	NR	SOBREVIDA
Zarovnaya	F	36	64	7,2	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	NÃO	NR	SIM	MORTE
Amrein	M	20	NR	4,5	NR	SIM	NÃO	SIM	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	NR	SOBREVIDA
Corbett	M	21	46	6,3	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	NR	SOBREVIDA
Deters	M	35	NR	4,8	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	SOBREVIDA
Liolios	M	42	21	9,0	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	NR	SIM	NR	NR	NR	SOBREVIDA
Naga	M	25	NR	6,0	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	NR	MORTE
Sabsovich	M	16	NR	8,33	SIM	NR	SIM	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	NR	MORTE
Savard	F	27	69	10,7	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	sim	NR	SIM	NR	NR	NR	MORTE
Robinson	M	0,75	72	14,0	NR	NR	NÃO	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	NÃO	NR	NR	SOBREVIDA
Kenaa	F	19	NR	6,0	NR	SIM	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	NR	SIM	SOBREVIDA
Mayette	F	20	NR	9,0	SIM	NR	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	SIM	SOBREVIDA
Gurman	NR	28	NR	6,5	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	NR	NR	NR	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	MORTE
Guillon	F	17	58	27,0	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	SIM	SOBREVIDA
Fernandez	M	57	7	8,0	SIM	NR	NR	NR	NR	NÃO	SIM	NR	NR	SIM	NR	NR	NR	SOBREVIDA
Bordes	M	66	3	7,6	NR	NR	NR	NR	SIM	SIM	SIM	NR	NR	SIM	NR	NR	NR	SOBREVIDA
Baumeister	M	10	NR	9,0	SIM	SIM	NR	SIM	NR	SIM	NR	NR	SIM	NR	NÃO	NR	NR	MORTE
Ilyas	M	67	NR	5,2	SIM	SIM	NÃO	NR	NR	SIM	NR	NR	SIM	SIM	NÃO	NR	NR	SOBREVIDA
Blum	M	40	NR	5,4	SIM	NR	SIM	NR	NR	SIM	NR	NR	NR	NR	NÃO	NR	NR	SOBREVIDA
Samarino	NR	0,5	2	4,8	NR	NR	NR	SIM	SIM	NR	NR	NR	NR	NR	NÃO	NR	NR	SOBREVIDA
Imam	M	50	NR	5,1	SIM	NR	SIM	NR	NR	NR	NÃO	NR	NR	NR	SIM	NR	NR	MORTE
Bray	M	9	72	4,5	NR	NR	NR	SIM	SIM	NR	NR	NR	SIM	NR	NÃO	NR	NR	MORTE
Eriksen	F	20	NR	4,8	SIM	SIM	SIM	NR	NÃO	NÃO	NR	NR	SIM	NR	SIM	NR	SIM	MORTE

Referências do anexo B:

1. ANNECKE, T.; CONZEN, P.; NEY, L. **Propofol-related infusion syndrome induced by “moderate dosage” in a patient with severe head trauma.** J Clin Anesth. V. 24, p. 51, 2012.
2. CANNON, M.L.; GLAZIER, S.S.; BAUMAN, L.A. **Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion.** J. Neurosurg. v. 95, n.6, p.1053–6, 2001;
3. DA-SILVA, S.S. et al. **Partial-exchange blood transfusion: an effective method for preventing mortality in a child with propofol infusion syndrome.** Pediatrics. v.125, n.6, p. e1493–9, 2010.
4. FAULKNER, M. J.; HALEY, M.W.; LITTMANN, L. **Propofol infusion syndrome with severe and dynamic Brugada electrocardiogram but benign clinical outcome.** J. Cardiovasc. Electrophysiol. v.22, n.7, p. 827–8, 2011.
5. JORENS, P.G.; EYNDEN, G.G. VAN DEN. **Propofol infusion syndrome with arrhythmia, myocardial fat accumulation and cardiac failure.** Am. J. Cardiol. v. 104, p.1160–2, 2009.
6. KARAKITSOS, D. et al. **The propofol infusion syndrome treated with haemofiltration. Is there a time for genetic screening?** Acta Anaesthesiol. Scand. v. 51, p. 644–5, 2007.
7. KELLY, D.F. et al. **Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial.** J. Neurosurg. v.90, p.1042–52, 1999.
8. MIJZEN, E.J. et al. **Propofol infusion syndrome heralded by ECG changes.** Neurocrit. Care. v. 17, p. 260–4, 2012.
9. PISAPIA, J.M. et al. **Lactate-to-pyruvate ratio as a marker of propofol infusion syndrome after subarachnoid hemorrhage.** Neurocrit. Care. v. 15, p. 134–8, 2011.
10. SOLER-RODENAS, A. et al. **Rabdomiolisis y acidosis metabólica asociada al uso de propofol.** Farm. Hosp. v. 34, n.2, p. 98–9, 2009.
11. TSENG, Y.T. et al. **Propofol Infusion Syndrome Leads to Severe Right Heart Injury and Lethal Arrhythmias.** J. Exp. Clin. Med. v. 2, n.4, p. 192–5, 2010.
12. VANLANDER, A. et al. **Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome.** Acta Anaesthesiol. Scand. v. 56, n.4, p. 520–5, 2012.

13. WOLF, A. et al. **Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome**
Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. The Lancet, v. 357, p. 606–7, 2001.
14. VELDHOFEN, E.S. et al. **Monitoring biochemical parameters as an early sign of propofol infusion syndrome: False feeling of security.** Pediatr. Crit. Care Med. v. 10, n.2, p. e16–8, 2009.
15. CULP, K.E. et al. **Clinical Management of Cardiogenic Shock Associated with Prolonged Propofol Infusion.** Anesth. Analg. v. 99, p. 221–6, 2004.
16. ZAROVNAYA, E.L.; JOBST, B.C.; HARRIS, B.T. **Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus.** Epilepsia. v. 48, p. 1002–6, 2007.
17. AMREIN, S. et al.. **Propofol Infusion Syndrome- A critical incident report highlighting the danger of reexposure.** J. Neurosurg. Anesthesiol. v. 23, n.3, p. 265–6, 2011.
18. CORBETT, S.M. et al. **Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient.** Crit. Care Med. v. 34, n.9, p. 2479–83, 2006.
19. DETERS, D. et al. **Propofol infusion syndrome associated with large-dose infusion for treatment of seizure activity.** Dimens. Crit. Care Nurs. v. 32, n.3, p. 118–22, 2013.
20. LIOLIOS, A. et al. **Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult.** Anesth. Analg. v. 100, n.6, p. 1804–6, 2005.
21. POTHINENI, N.V.K.C. et al. **Propofol-Related Infusion Syndrome: Rare and Fatal.** Am. J. Ther. v.22, p. e33-5, 2015.
22. SABSOVICH, B.I. et al. **Propofol infusion syndrome: a case of increasing morbidity with traumatic brain injury.** Am. J. Crit. Care. v. 16, n.1, p. 82–5, 2007.
23. SAVARD, M. et al. **Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report.** Neurology. v. 81, p. 770–1, 2013.
24. ROBINSON, J.D.C.; MELMAN, Y.; WALSH, E.P. **Cardiac conduction disturbances and ventricular tachycardia after prolonged propofol infusion in an infant.** Pacing Clin. Electrophysiol. v. 31, p. 1070–3, 2008.
25. KENNA, B. et al. **High Flow Renal Replacement Therapy treatment of severe unremitting rhabdomyolysis Due to Propofol Related Infusion Syndrome.** Crit. Care. v. 142, p. 331a, 2012.
26. MAYETTE, M. et al. **Propofol infusion syndrome resuscitation with**

- extracorporeal life support: a case report and review of the literature.** Ann. Intensive Care. v. 23, n. 3, p. 32-7, 2013.
27. GURMAN, G.M. **Propofol-related infusion syndrome (PRIS) – a review.** jurnalul român de anestezie intensivă. v. 20, n. 2, p. 115–20, 2013.
 28. GUITTON, C. et al. **Propofol Infusion syndrome during refractory status epilepticus in a young adult: successful ECMO resuscitation.** Neurocrit. Care. v.15, n. 1, p. 139–45, 2011.
 29. FERNÁNDEZ, A.B.; FERNÁNDEZ, J. **Reversible Lactic Acidosis and Electrocardiographic Changes in Neurosurgical Patient During Propofol Anesthesia.** Anesth. Analg. v. 111, n. 5, p. 1328-9, 2010.
 30. BORDES, J. et al.. **Lactic acidosis associated with propofol during general anaesthesia for neurosurgery.** Ann. Fr. Anesth. Reanim. v. 27, p. 261–4, 2008.
 31. BAUMEISTER, F.A.M.et al.. **Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet.** Neuropediatrics. v. 35, p. 250–2, 2004.
 32. ILYAS, M.I.M. et al.**Propofol infusion syndrome in adult cardiac surgery.** Ann. Thorac. Surg. v. 87, p. e1–3, 2009.
 33. BLUM, J.M.; BRUNSVOLD, M.E. **Non-acidotic propofol infusion syndrome.** Br. J. Anaesth. v. 103, p. 617–8, 2009.
 34. SAMMARTINO, M. et al. **Propofol overdose in a preterm baby: may propofol infusion syndrome arise in two hours?** Paediatr. Anaesth. v. 20, p. 973-4, 2010.
 35. IMAM, T.H. **Propofol-related infusion syndrome: role of propofol in medical complications of sedated critical care patients.** Perm J. v. 17, p. 85–7, 2013.
 36. BRAY, R. J. **Propofol infusion syndrome in children.** Paediatr. Anaesth. v. 8, n.6, p. 491–9, 1998.
 37. ERIKSEN, J.; POVEY, H. M. R. **A case of suspected non-neurosurgical adult fatal propofol infusion syndrome.** Acta Anaesthesiol. Scand. v. 50, p.117–9, 2006.
 38. MALI, A.R. et al. **Hyperkalemia during surgery: is it an early warning of propofol infusion syndrome?** J. Anesth. v. 23, p. 421–3, 2009.
 39. MERZ, T.M. et al. **Propofol infusion syndrome - A fatal case at a low infusion rate.** Anesth. Analg. v.103, p.1049–50, 2006.
 40. HERMANS, H. **Propofol infusion syndrome during anaesthesia for scoliosis surgery in an adolescent with neonatal progeroid syndrome.** Acta Anaesthesiol. Scand. v. 50, p. 393–4, 2005.
 41. RAMAIAH, R. et al. **Propofol infusion syndrome in a super morbidly obese patient.** Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci. v. 1, p. 84–6, 2011.

42. ORSINI, J. et al. **Propofol infusion syndrome: case report and literature review.** Am. J. Health. Syst. Pharm. v. 66, p. 908–15, 2009.
43. THEODORE, J.; RADHAKRISHNAN, A. **Propofol - related infusion syndrome.** Int. J. Pharm. Teach. Pract. v. 2, p. 68–9, 2011.
44. AGRAWAL, N.; RAO, S.; NAIR, R. **A death associated with possible propofol infusion syndrome.** Indian J. Surg. v.75, p.407–8, 2013.
45. CASSERLY, B. et al. **Propofol infusion syndrome: An unusual cause of renal failure.** Am. J. Kidney Dis. v. 44, p.e98–101, 2004.
46. KUMAR, M.A. et al. **Practical Pearl The Syndrome of Irreversible Acidosis After Prolonged Propofol Infusion.** Neurocrit. Care. v. 03, p.257–9, 2005.
47. DIEDRICH, D.A.; BROWN, D.R. **Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU.** J. Intensive Care Med. v. 26, n.2, p. 59–72, 2011.
48. ROSEN, D.J. et al. **Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome.** J. Trauma. v. 63, n.2, p. 443–7, 2007.
49. TESTERMAN, G.M.; CHOW, T.T.; EASPARAM, S. **Propofol infusion syndrome: an algorithm for prevention.** Am. Surg. v. 77, p.1714–5, 2011.
50. ZACCHEO, M.M.; BUCHER, D.H. **Propofol infusion syndrome: A rare complication with potentially fatal results.** Crit. Care Nurse.v. 28, p. 18–26; quiz 27, 2008.
51. PARKE, T.J. et al. **Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports.** BMJ. v. 305, p.613–6, 1992.
52. LAQUAY, N. et al. **Early stages of propofol infusion syndrome in paediatric cardiac surgery: two cases in adolescent.** Br. J. Anaesth. v. 101, p. 879–81, author reply 880, 2008.
53. SMITH, H.; SINSON, G.; VARELAS, P. **Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma.** Neurocrit. Care. v.10, p.166–72, 2009.
54. LYER, V.N.; HOEL, R.; RABINSTEIN, A.A. **Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience.** Crit. Care Med. v. 37, p.3024–30, 2009.
55. OZCEM, B.; YAYCI, F.; DEREM, S. **Propofol-related infusion syndrome in a geriatric patient following the use of propofol in low doses and short duration , during and after cardiac surgery: a case report.** turkish J. Geriatr. v.17, n.1, p.108–11, 2014.
56. LEVIN, P.D. et al. **Associated with improved overall survival without increasing GVHD in reduced intensity conditioning allogeneic transplant recipients with clinically advanced disease.** J. Clin. Apher. v. 28, n.5, p.349–55, 2015.

57. LINKO, R. et al. **Severe Heart Failure and Rhabdomyolysis Associated With Propofol Infusion in a Burn Patient.** J. Burn Care Res. v.35, p. e364–7, 2014.
58. DIAZ, J.H. et al. **Propofol Infusion Syndrome: A Retrospective Analysis at a Level 1 Trauma Center.** Crit. Care Res. Pract. v.14, n. 3, p. 434-7, 2014.
59. BOWDLE, A. et al. **Hypertriglyceridemia , Lipemia , and Elevated Liver Enzymes Associated With Prolonged Propofol Anesthesia for Craniotomy.** Ther Drug Monit. v. 36, n.5, p. 556–9, 2014.