



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Madalena Juliana da Silva Freitas

**Influência dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol  
em humanos**

Rio de Janeiro

2015

Madalena Juliana da Silva Freitas

**Influência dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol em humanos**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Augusto de Mello Silva

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

F867 Freitas, Madalena Juliana da Silva.

Influência dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol em humanos / Madalena Juliana da Silva Freitas. – 2015.  
111 f.

Orientador: Geraldo Augusto de Mello Silva.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro,  
Faculdade de Ciências Médicas .Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Propofol. 2. Naloxona - Teses. 3. Opioides - Teses. 4. Hipotensão.  
I. Silva, Geraldo Augusto de Mello. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331.4

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Madalena Juliana da Silva Freitas

**Influência dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol em humanos**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 24 março de 2015.

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Augusto de Mello Silva  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Eduardo Haruo Saito

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nivaldo Ribeiro Villela

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcos Augustos Bastos Dias

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2015

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a meu marido e a toda minha família pelo apoio, amor, carinho, por acreditarem em mim e por sempre me ajudarem a realizar esse sonho. Obrigada por tudo. Amo vocês.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por mais uma etapa concluída, por toda força e por sempre me mostrar o caminho. Sem fé, não teria lutado e chegado até aqui.

Aos meus pais, Antonio e Maria da Graça, que são os maiores responsáveis por esta conquista. Agradeço por todas as oportunidades que vocês me deram, por sempre apoiarem as minhas escolhas e por fazerem o possível e o impossível por mim. Aos meus irmãos, Luciana e Rodrigo, pelo apoio e pelo carinho. À minha avó Maria e à minha tia Elza por me incentivarem a estudar desde criança. Ao meu marido, José Alexandre, pelo apoio incondicional em todos os momentos. Agradeço por estarem sempre ao meu lado e por compartilharem comigo todo seu amor e compreensão.

Ao meu orientador, Professor Geraldo, agradeço pela oportunidade de realizar esta pesquisa e por todos os grandes ensinamentos que obtive com ele. Obrigada por ter me incentivado, por sempre estar ao meu lado nos momentos que achei que não iria conseguir e por ter acreditado no meu potencial. Sem o senhor, nada disso seria possível.

Aos meus mais novos amigos Daniele, Roseane, Nathália, Jesus, Carolina e Fábio, pela amizade, companheirismo e pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa, sem os quais este trabalho teria sido muito mais árduo. Em especial, à minha grande amiga Michelle Fátima, agradeço pelo apoio incondicional e pela ajuda sempre oferecida. À minha amiga Bruna Sued que, além da amizade e todo incentivo, foi fundamental na realização desse trabalho. Ao meu amigo Thiago, pela paciência e pela disponibilidade em me ajudar.

Aos professores componentes da banca de qualificação e de defesa, Prof. Eduardo Saito, Prof. Nivaldo Villela, Prof. Marcos Dias, Prof. Marcos Adriano Lessa e Prof. Edmar dos Santos pelas correções e sugestões realizadas.

Aos professores e funcionários da PGCM (Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas) representados pelo coordenador Professor Dr. Rogério Alves Rufino, por todo carinho e apoio.

A todos os colegas e funcionários do Hospital Universitário Pedro Ernesto, pelo ajuda e colaboração.

A mente que se abre a uma nova idéia  
jamais voltará ao seu tamanho original.

*Albert Einstein*

## RESUMO

FREITAS, Madalena Juliana da Silva. *Influência dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol em humanos*. 2015. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

O propofol é uma droga hipnótico-sedativa, amplamente utilizada em anestesiologia, devido à sua elevada eficácia hipnótica e ao seu despertar rápido e praticamente isento de efeitos residuais. A depressão cardiovascular, que é o efeito adverso mais importante e indesejável do propofol, parece estar intimamente relacionada à dose administrada, à velocidade de injeção do medicamento, à idade e ao estado físico dos pacientes, assim como, às condições de volemia e de reserva cardiovascular dos mesmos, podendo ser intensificada, ainda, pela associação de uma droga opioide ao propofol. A hipotensão arterial induzida pelo propofol parece possuir uma origem multifatorial, pois já foi evidenciada a participação de diversos sistemas nos efeitos produzidos pelo propofol, inclusive, a participação da via opioide no efeito antinociceptivo da droga. Portanto, o objetivo desse estudo foi investigar a participação dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol. A pesquisa foi do tipo randomizada, transversal, aberta e comparativa. Foram estudados 40 pacientes estado físico ASA 1, submetidos a anestesia geral para cirurgias eletivas. Os desfechos avaliados neste estudo foram as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), a pressão venosa central (PVC) e a frequência cardíaca (FC). Portanto, após a monitorização contínua dos pacientes com cardioscopia com análise de ST, pressão arterial invasiva, pressão venosa central, oxicapnometria, análise eletroencefalográfica bispectral (BIS) e gasimetrias arteriais e venosas, estes foram divididos aleatoriamente através de programa de distribuição aleatória gerada por computador, de acordo com os 5 grupos existentes ( $n = 8$  para todos os grupos). Foram 3 grupos de pacientes pré-medicados intravenosamente (iv) com naloxona 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  (PN1) ou 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  (PN3), ou com salina para controle (CP), 2 minutos antes da administração iv de propofol (2,5 mg/Kg). Outros 2 grupos controle da naloxona foram pré-medicados com naloxona 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  (CN1) ou 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  (CN3), mas não receberam propofol. Os resultados demonstraram que há mais de um mecanismo envolvido no efeito hipotensor arterial do propofol, que é composto por uma rápida redução inicial da PAM opioide-independente e uma lenta redução final da PAM, que foi dependente, ao menos parcialmente, de ação opioide. O propofol, na dose de 2,5 mg/Kg, reduziu a PAS, PAD e PAM de forma significativa e independente do efeito hipnótico do anestésico, dos valores iniciais de PVC e de modificações na FC dos pacientes, apesar de ter sido evidenciada a inibição do baroreflexo induzida pelo anestésico. A hipotensão induzida pelo propofol pôde ser parcialmente reduzida, de forma significativa e dose-dependente, pela prévia administração iv de naloxona de 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , menor dose efetiva. Este efeito da naloxona ocorreu, principalmente, através de um aumento significativo da PAD, sem importar em modificações significativas da PAS, FC, PVC, BIS ou do ECG. Foi concluído que a hipotensão arterial induzida pelo propofol possui uma origem multifatorial, sendo produzida parcialmente por um mecanismo que é opioide-dependente e sensível ao pré-tratamento dos pacientes com a naloxona. Nosso estudo não recebeu nenhum financiamento externo.

Palavras-chave: Propofol. Naloxona. Opioide. Hipotensão arterial.



## ABSTRACT

FREITAS, Madalena Juliana da Silva. *Influence of opioid receptors in the propofol-induced hypotension in humans*. 2015. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Propofol is a sedative-hypnotic drug widely used in anesthesiology due to its high hypnotic efficiency and a rapid awakening practically free of residual effects. Cardiovascular depression, which is the most important and undesirable side effect of propofol, seems to be closely related to the administered dose, drug injection speed, age and physical condition of patients as well as their blood volume and cardiovascular reserve and can be intensified also by the association of an opioid drug to propofol. Propofol-induced hypotension (PIH) seems to have a multifactorial origin, as has been evidenced the participation of several systems in the effects produced by propofol, including the participation of opioid via the analgesic effect of the drug. Therefore, the objective of this study was to demonstrate the involvement of the opioid system in the origin of PIH in humans. The design of the study was randomized, cross-sectional, open and comparative. It included 40 adults, ASA physical status 1, submitted to general anesthesia for elective surgery. The outcomes evaluated in this study were the systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MAP), central venous pressure (CVP) and heart rate (HR). Therefore, after the continuous monitoring of patients with cardioscopy with ST analyses, invasive blood pressure, central venous pressure, oximetry, EEG bispectral analysis (BIS) and arterial and venous blood gases, these were divided randomly through computer-generated randomization schedule in accordance with the 5 studied groups (n = 8 for all groups). PC group received saline, and premedicated groups PN1 e PN3 received naloxone, 1 or 3 µg/kg iv, respectively, in T0 and 2,5 mg/kg of propofol iv in T2. The controls of response to naloxone; and premedicated with naloxone 1 or 3 µg/Kg in T0 (NC1 e NC3); and did not receive propofol in T2. The results showed that PIH was composed of a quick and initial opioid-independent reduction of MAP and a slow late reduction of MAP, which was at least partially, dependent on opioid action. Propofol 2.5 mg/Kg iv significantly reduced SAP, DAP and MAP in an independent way of hypnotic effect, initial CVP values or changes in patient's HR, despite the occurrence of baroreflex inhibition. However, this late hypotensive effect of propofol could be reduced by a prior administration of intravenous naloxone, which the lowest effective dose was of 3 µg/Kg. The effect of naloxone on MAP occurred by a significant increase of DAP, and it was produced independently of important modifications in patients' SAP, HR, CVP, BIS or ECG. In conclusion, PIH has a multifactorial origin, in part produced by a mechanism that is opioid-dependent and sensitive to the pretreatment with naloxone. Our study received no external funding.

Keywords: Propofol. Naloxone. Opioid. Hypotension.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Desenho do estudo..... 41
- Figura 2 – Percentual de variação da pressão arterial média ( $\Delta$ PAM%) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1  $\mu$ g/kg (PN1) ou 3  $\mu$ g/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos)(\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)(<sup>^</sup>p<0,05=teste "t" de Student não-pareado comparativo a CP)(<sup>δ</sup>p<0,05= one-way ANOVA com pós-teste Bonferroni comparativo a CP)..... 49
- Figura 3 – Percentual de variação da pressão arterial diastólica ( $\Delta$ PAD%) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP=controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1  $\mu$ g/kg (PN1) ou 3  $\mu$ g/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)..... 52
- Figura 4 – Percentual de variação da pressão arterial sistólica ( $\Delta$ PAS%) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1  $\mu$ g/kg (PN1) ou 3  $\mu$ g/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2) ..... 55
- Figura 5 – Variação da frequência cardíaca (FC; bpm) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1  $\mu$ g/kg (PN1) ou 3  $\mu$ g/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2) 57

- Figura 6 – Variação da pressão venosa central (PVC; mmHg) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1 µg/kg (PN1) ou 3 µg/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos)..... 59
- Figura 7 – Variação do índice bispectral (BIS) em humanos, aferida após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1 µg/kg (PN1) ou 3 µg/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2) 61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características antropométricas dos voluntários ao estudo, separados de acordo com os grupos (média±SEM) (n=8; para todos os grupos).....	43
Tabela 2 –	Distribuição percentual das cirurgias realizadas durante o experimento.....	44
Tabela 3 –	Valores das pressões arteriais e venosas centrais (PAM, PAD, PAS, PVC), da FC e valores de BIS aferidos nos grupos controle da naloxona (CN1 e CN3) (média±SEM) (n=8; para todos os grupos).....	45
Tabela 4 –	Valores reais das pressões arteriais médias (PAM; mmHg) aferidas em cada participante do estudo, após a administração de uma dose de 2,5mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos).....	47
Tabela 5 –	Comparativo dos valores da pressão arterial média (PAM; média±SEM; mmHg) e da variação percentual da PAM ( $\Delta\%$ ), após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos).....	48
Tabela 6 –	Valores reais das pressões arteriais diastólicas (PAD; mmHg) aferidas em cada participante do estudo, após a administração de uma dose de 2,5mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos).....	50
Tabela 7 –	Comparativo dos valores da pressão arterial diastólica (PAD; média±SEM; mmHg) e da variação percentual da PAD ( $\Delta\%$ ), após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos).....	51
Tabela 8 –	Valores reais das pressões arteriais sistólicas (PAS; mmHg) aferidas em cada participante do estudo, após a administração de uma dose de 2,5mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos).....	53

Tabela 9 –	Comparativo dos valores da pressão arterial sistólica (PAS; média±SEM; mmHg) e da variação percentual da PAS ( $\Delta\%$ ), após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos).....	54
Tabela 10 –	Comparativo dos valores da frequência cardíaca (FC; média±SEM; bpm), em humanos (n=40) submetidos ou não ao pré-tratamento com naloxona (n=8; para todos os grupos).....	56
Tabela 11 –	Comparativo dos valores da pressão venosa central (PVC; média±SEM; mmHg), em humanos (n=40) submetidos ou não ao pré-tratamento com naloxona (n=8; para todos os grupos).....	58
Tabela 12 –	Comparativo dos valores do índice bispectral (BIS; média±SEM), em humanos (n=40) submetidos ou não ao pré-tratamento com naloxona (n=8; para todos os grupos).....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc	Monofostfato cíclico de adenosina
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	Trifosfato de adenosina
AVF	Voltagem do pé aumentada
BIS	Índice Bispectral
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CB1	Receptor cannabis tipo-1
CGRP	Peptídeo relacionada ao gen da calcitonina
COX-2	Cicloxigenase-2
ECG	Eletrocardiograma
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EDTA	Ácido etilenodiamina tetracético
ET-1	Endotelina tipo 1
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GMP-c	Monofostfato cíclico de guanosina
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
L-NAME	N-nitro-L-arginina-metil-éster
média±SEM	Média± erro padrão
MOR	Receptor opioide para morfina
NO-sintase	Oxido nítrico sintetase
NPOV	Núcleo pré-óptico ventrolateral
NTM	Núcleo tuberomamilar
ORL-1	Receptor opioide simile tipo-1

PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PANI	Pressão arterial não invasiva
PAS	Pressão arterial sistólica
PETCO2	Dióxido de carbono expiratório final
PGI2	Prostaciclina I2
PVC	Pressão venosa central
SatO2	Saturação arterial de oxigênio
SEM	Erro padrão da média
SNC	Sistema Nervoso Central
$t_{1/2\alpha}$	Meia-vida de redistribuição
$t_{1/2\beta}$	Meia-vida de eliminação plasmática
$t_{1/2\gamma}$	Meia-vida de eliminação terminal
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
$V_{d_{ss}}$	Distribuição na fase de equilíbrio
VR1	Receptor Vanilóide tipo-1

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
β	Beta
mL	Mililitro
α	Alfa
5-HT <sub>3</sub>	Receptores serotoninérgicos tipo 3
Bpm	Batimentos por minuto
F	French
FC	Frequência cardíaca
G	Gauge
G	Gramma
Irpm	Incursões respiratórias por minuto
Iv	Intravenoso
l/min	Litro por minuto
μg/kg	Micrograma por kilo
MDZ	Midazolam
mg	Miligrama
mg/h	Miligrama por hora
mg/kg	Miligrama por kilo
mmHg	Milímetro de mercúrio
NaCl	Cloreto de sódio
NO	Óxido nítrico



## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
1.1	<b>Propofol</b> .....	18
1.1.1	<u>Considerações gerais</u> .....	18
1.1.2	<u>Aspectos farmacocinéticos do propofol</u> .....	18
1.1.3	<u>Aspectos farmacodinâmicos do propofol</u> .....	19
1.1.4	<u>Ações cardiovasculares do propofol</u> .....	20
1.1.5	<u>Possíveis mecanismos envolvidos na ação hipotensora do propofol</u> .....	21
1.1.5.1	Influência do solvente lipídico do propofol.....	21
1.1.5.2	Ação do propofol na contratilidade miocárdica e na frequência cardíaca.....	21
1.1.5.3	Ação do propofol na musculatura lisa vascular.....	22
1.1.5.3.1	Ação vascular direta ou endotélio-independente do propofol.....	23
1.1.5.3.2	Ação vascular indireta ou endotélio-dependente do propofol.....	24
1.1.5.4	Ação do propofol no Sistema Nervoso Central.....	25
1.1.5.5	Ação do propofol em outros sistemas reguladores da pressão arterial.....	28
1.2	<b>Receptores Opioides</b> .....	29
1.2.1	<u>Considerações gerais</u> .....	29
1.2.2	<u>Ação das drogas agonistas dos receptores opioides</u> .....	30
1.2.3	<u>Ação das drogas antagonistas dos receptores opioides</u> .....	33
1.2.4	<u>Efeitos dos antagonistas opioides na regulação do efeito hipotensor arterial do propofol</u> .....	36
2	<b>OBJETIVOS DO ESTUDO</b> .....	37
2.1	<b>Objetivo geral</b> .....	37
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	37
3	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	38
3.1	<b>Protocolo experimental</b> .....	38
4	<b>DESENHO DO ESTUDO</b> .....	41
5	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	42
6	<b>RESULTADOS</b> .....	43
6.1	<b>Dados antropométricos</b> .....	43

6.2	<b>Modalidades cirúrgicas</b> .....	44
6.3	<b>Grupos Controle Da Naloxona (CN1 e CN3)</b> .....	44
6.4	<b>Grupos Experimentais (PN1 e PN3) e Grupo Controle Do Propofol (CP)</b> .....	46
6.4.1	<u>Pressão Arterial Média (PAM)</u> .....	47
6.4.2	<u>Pressão Arterial Diastólica (PAD)</u> .....	50
6.4.3	<u>Pressão Arterial Sistólica (PAS)</u> .....	53
6.4.4	<u>Frequência Cardíaca (FC)</u> .....	56
6.4.5	<u>Pressão Venosa Central (PVC)</u> .....	58
6.4.6	<u>Análise Bispectral (BIS)</u> .....	60
6.5	<b>Resumo dos resultados</b> .....	62
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	63
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	68
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	69
	<b>ANEXO A</b> – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa/ Plataforma Brasil	79
	<b>ANEXO B</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	80
	<b>ANEXO C</b> – Protocolo de pacientes do Grupo Controle do Propofol.....	82
	<b>ANEXO D</b> – Protocolo de pacientes do Grupo Controle da Naloxona 1 µg/kg...	83
	<b>ANEXO E</b> – Protocolo de pacientes do Grupo Controle da Naloxona 3 µg/kg...	84
	<b>ANEXO F</b> – Protocolo de pacientes do Grupo Pré-tratamento com Naloxona 1 µg/kg.....	85
	<b>ANEXO G</b> – Protocolo de pacientes do Grupo Pré-tratamento com Naloxona 3 µg/kg.....	86
	<b>ANEXO H</b> – Formato final do artigo científico submetido ao Journal of Clinical Anesthesia.....	87
	<b>ANEXO I</b> – Comprovante de submissão do artigo científico ao Journal of Clinical Anesthesia.....	111

## INTRODUÇÃO

O propofol é uma droga sedativo-hipnótica amplamente utilizada em anestesiologia e terapia intensiva. As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis desta medicação proporcionam elevada eficácia hipnótica e um despertar rápido e praticamente isento de efeitos residuais, o que contribui para o seu uso rotineiro. Entretanto, a depressão cardiovascular, figura como o efeito adverso mais importante e indesejável do propofol. Diversos são os fatores coadjuvantes que potencializam a hipotensão arterial causada por esta droga, inclusive a adição de uma droga opioide à indução anestésica com o propofol.

A todo momento, pesquisadores se esforçam com o intuito de minimizar os efeitos colaterais do propofol, dentre eles a hipotensão arterial. Mesmo após 40 anos do surgimento dessa droga, ainda não conseguimos evitar, adequadamente, a ocorrência desta adversidade.

Nosso objetivo com esse estudo é investigar a participação dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol em humanos, avaliar a capacidade da naloxona em prevenir o efeito hipotensor arterial do propofol em humanos e aferir a menor dose de naloxona que deve ser empregada para se obter este efeito em humanos.

Com este intuito, fornecemos as principais informações sobre o propofol e a naloxona utilizados em nosso trabalho e analisamos o comportamento da pressão arterial, da pressão venosa central (PVC), da frequência cardíaca (FC) e do índice bispectral (BIS) nos voluntários a esse estudo, após eles serem submetidos ao efeito dessas drogas.

A importância desta tese incide na investigação e numa possível resolução de uma complicação causada pelo anestésico geral mais utilizado atualmente, reduzindo as comorbidades que possam ser atribuídas ao seu uso.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Propofol

#### 1.1.1 Considerações gerais

Estruturalmente, o propofol é composto por um fenol cíclico com dois radicais isopropil (2,6-diisopropilfenol), o que torna este medicamento um anestésico geral para uso exclusivamente intravenoso (PRYS-ROBERTS *et al.*, 1984). Foi originalmente desenvolvido em 1973 na Inglaterra, entretanto, devido às constantes reações anafiláticas atribuídas ao solvente cremofor, o propofol foi retirado do mercado e reformulado. Em 1986, esta droga passou a ser solubilizada em Intralipid<sup>®</sup>, um solvente lipídico de cadeia longa produzido através do óleo de soja, tornando-o novamente disponível para o uso (GLEN *et al.*, 1984). Posteriormente, em 1996, a formulação do propofol sofreu novas mudanças, com o acréscimo do EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) em algumas formulações, no intuito de diminuir o risco de contaminação da medicação. Por conseguinte, o propofol passou a ser muito utilizado, por se mostrar uma droga com extrema eficácia, além de promover um despertar praticamente isento de efeitos residuais.

No entanto, mesmo após 40 anos da introdução do propofol na medicina, diversos aspectos relacionados ao seu uso clínico ainda continuam sob investigação, dentre eles, a ocorrência da hipotensão arterial. Portanto, a nossa pesquisa foi motivada pelo fato desse efeito adverso ser o mais indesejável e o mais importante dessa substância (DEVLIN *et al.*, 2009).

#### 1.1.2 Aspectos farmacocinéticos do propofol

A farmacocinética do propofol é mais comumente descrita usando um modelo tricompartmental. Esse modelo descreve as três características farmacocinéticas dominantes do propofol: uma rápida distribuição do propofol do compartimento central para os tecidos, uma taxa de depuração plasmática elevada e um retorno lento da droga dos compartimentos

periféricos para o compartimento central. A rápida penetração do propofol no SNC (Sistema Nervoso Central) e a sua grande redistribuição, associadas a uma elevada taxa de depuração plasmática, promovem, respectivamente, um breve início de ação e um despertar rápido, os quais são característicos desta droga (GAN, 2006; VUYK *et al.*, 2015). De fato, o tempo de histerese entre a concentração plasmática e o efeito clínico do propofol observado no eletroencefalograma é curto, de cerca de 2,5 minutos, e o pico de efeito hipnótico desta medicação ocorre em 90-100 segundos (VUYK *et al.*, 2015).

O propofol possui um elevado volume de distribuição na fase de equilíbrio ( $V_{d_{ss}} = 02-10L/Kg$ ), que ocorre devido ao seu grande coeficiente de lipossolubilidade. Esta qualidade do propofol é parcialmente responsável pela queda rápida da concentração plasmática da droga, assim como, pela retenção de grande quantidade da sua massa nos compartimentos periféricos, o que produz uma meia-vida de eliminação terminal lenta ( $t_{1/2\gamma} = 04-23,5h$ ), apesar de possuir meia-vida de redistribuição ( $t_{1/2\alpha} = 2-4min$ ) e de eliminação plasmática ( $t_{1/2\beta} = 0,5-7min$ ) rápidas. A metabolização do propofol ocorre primariamente no fígado por conjugação, produzindo metabólitos inativos, solúveis em água, que serão excretados por via renal. A meia vida contexto-sensível do propofol é breve, inferior à 40 min, mesmo em infusões superiores à 8h. Este efeito ocorre basicamente devido à sua alta taxa de depuração plasmática (1,5 a 2L/min) associada à uma possível metabolização tecidual, pois como pode ser visto, a sua taxa de clearance plasmático excede o fluxo sanguíneo hepático. Diante disso, mesmo após infusões prolongadas, a recuperação da consciência ocorre logo após o término da infusão contínua, independentemente da sua duração, tornando o propofol uma excelente opção anestésica para a infusão contínua (VUYK *et al.*, 2015).

### 1.1.3 Aspectos farmacodinâmicos do propofol

Ao nível do SNC, o propofol atua como agonista das subunidades  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$  do receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico), aumentando o tempo de abertura do canal de cloro ligado a este receptor, reduzindo assim, indiscriminadamente, a neurotransmissão no SNC. A inibição de outros sistemas de neurotransmissão central, como os sistemas colinérgico, noradrenérgico e glutamatérgico, também parecem participar da origem do efeito anestésico do propofol, assim como, podem estar relacionados à ocorrência de alguns dos efeitos não-anestésicos deste medicamento, tais como: a redução da pressão intracraniana e da

pressão intraocular, o efeito anticonvulsivante da droga, a atividade antioxidante e imunomodulatória, a ocorrência de apnéia transitória e de mioclônias após o seu uso, e a redução da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (BORGEAT *et al.*, 1994; VUYK *et al.*, 2015; WHITE *et al.*, 2009; HOKEY *et al.*, 2005; CORCORAN *et al.*, 2006).

Recentemente, alguns autores têm sugerido também a possibilidade do envolvimento do sistema opioide na origem dos efeitos analgésicos e cardiovasculares deste anestésico (ANWAR *et al.*, 1998; KIENBAUN *et al.*, 2000; YONG-YI, 2003; MARACAJÁ-NETO *et al.*, 2012). Como a ação do propofol sobre o aparelho cardiovascular é o principal limitador do seu uso na medicina, os seus efeitos sobre este sistema serão discutidos mais detalhadamente a seguir.

#### 1.1.4 Ações cardiovasculares do propofol

A depressão cardiovascular induzida pelo propofol está intimamente relacionada à dose administrada, à velocidade de injeção do medicamento, à idade e ao estado físico dos pacientes, assim como, às condições de volemia e de reserva cardiovascular dos mesmos (PROUGH, 2005; KRZYCH *et al.*, 2009; HERMINGHAUS, 2012; SEBEL *et al.*, 1989). Além disso, a adição de um opiáceo à pré-medicação parece aumentar a intensidade da hipotensão arterial induzida pelo propofol (VAN AKEN *et al.*, 1988).

A hipotensão arterial relacionada ao propofol parece ter origem multifatorial, podendo estar envolvidas: a diminuição da contratilidade miocárdica, a redução da resistência arterial, um aumento da capacitância venosa e a inibição da atividade simpática (DA ZHENG *et al.*, 2003; SEBEL *et al.*, 1989). Entretanto, os possíveis mecanismos envolvidos na origem do efeito hipotensor do propofol ainda parecem produzir um grande enigma que necessita de intensa investigação.

### 1.1.5 Possíveis mecanismos envolvidos na ação hipotensora do propofol

#### 1.1.5.1 Influência do solvente lipídico do propofol

O propofol, por se tratar de um fenol cíclico, é solúvel apenas em solventes orgânicos. Vários estudos têm indicado que o solvente lipídico de cadeia longa do propofol, tanto pode não influenciar na resposta cardiovascular deste anestésico (VAN DE VELDE *et al.*, 1998; BENTLEY *et al.*, 1989), quanto pode reduzir discretamente o tono vascular sistêmico (GOKCE *et al.*, 2001; NAKAMURA *et al.*, 1992; LUNDMAN *et al.*, 1997). Entretanto, a substituição dos lipídeos de cadeia longa por lipídeos de cadeia intermediária, ou ainda, por soluções contendo ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa com Ômega 3, parecem induzir um aumento na resistência vascular sistêmica e no cronotropismo cardíaco, associados a uma redução da contratilidade miocárdica em cães (VAN DE VELDE *et al.*, 1998).

Novas formulações hidrossolúveis do propofol foram propostas em substituição aos solventes orgânicos. Porém, ainda necessitam ser investigadas quanto à sua ação cardiovascular (BAKER *et al.*, 2003).

#### 1.1.5.2 Ação do propofol na contratilidade miocárdica e na frequência cardíaca

A redução da contratilidade miocárdica e da frequência cardíaca, mediante a administração do propofol, foi relatada por diversos autores.

Apesar de alguns estudos especularem sobre o efeito miocardiodepressor dose-dependente do propofol, ainda não se sabe se essa droga, de fato, atua diretamente sobre a musculatura cardíaca. Acredita-se que as alterações da função contrátil do miócito poderiam estar relacionadas à ação inotrópica negativa e seletiva do propofol sobre o receptor beta-adrenérgico miocárdico, quando a droga é administrada em bolus e em altas doses em ratos (ZHOU *et al.*, 1999).

Estudo em humanos, utilizando ecocardiograma transtorácico, demonstrou que o propofol induziu a uma significativa redução da pressão arterial, da contração atrial e do ventrículo esquerdo, porém sem alterar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (YANG *et al.*, 2013).

Royse *et al* (2008) estudando coelhos, compararam hemodinamicamente o uso do propofol e dos anestésicos voláteis desflurano e sevoflurano. Os autores demonstraram que o propofol produziu um grande efeito hipotensor arterial quando comparado ao sevoflurano e ao desflurano, provavelmente devido à diminuição da contratilidade miocárdica e à vasodilatação periférica.

Fassl *et al* (2011), por sua vez, demonstraram que a redução da contratilidade miocárdica induzida pelo propofol foi causada pela inativação dos canais de cálcio tipo-L cardíacos. Conseqüentemente, esta ação do propofol induziu um decréscimo no influxo de cálcio durante o potencial de ação na célula muscular cardíaca, nas células do sistema de condução elétrico e também, em alguns vasos sanguíneos. O resultado foi uma diminuição da contratilidade miocárdica e, em menor intensidade, do cronotropismo cardíaco e do tono vascular. Estes resultados estão de acordo com resultados descritos por outros autores (ZHOU *et al.*, 1997).

De um modo geral, diversos estudos demonstraram que o propofol reduziu o inotropismo e a frequência cardíaca. Entretanto, outros autores sugeriram que além destes fatores, a vasodilatação periférica e também a redução da atividade simpática central, deveriam estar envolvidos na origem do efeito hipotensor do propofol (DA ZHENG *et al.*, 2003).

Segundo pesquisa recente, o propofol também atuaria de diversas maneiras no sistema de condução cardíaco. A falta de aumento compensatório da frequência cardíaca após a hipotensão arterial induzida pela droga, apontaria para a possibilidade de ocorrência de bloqueio dos baroreceptores ou de depressão do sistema de condução cardíaco pelo propofol (WARPECHOWSKI *et al.*, 2010).

De forma análoga, Peña *et al* (2008), em estudo *in vitro* de átrios humanos, correlacionaram a ocorrência de intensa bradicardia e depressão miocárdica, após a administração de propofol, às interferências deste anestésico sobre a atividade de receptores colinérgicos muscarínicos atriais.

#### 1.1.5.3 Ação do propofol na musculatura lisa vascular

Segundo alguns autores, o propofol é o anestésico geral intravenoso com maior poder vasodilatador (BOILLOT *et al.*, 1999). Supõe-se que os mecanismos pelos quais o propofol



relaxa a musculatura lisa vascular podem ser múltiplos e complexos, variando entre os diferentes tecidos. Esses mecanismos envolvidos podem ser divididos em dependentes ou não-dependentes do endotélio.

#### 1.1.5.3.1 Ação vascular direta ou endotélio-independente do propofol

Os mecanismos de regulação do efeito vasodilatador direto do propofol, possivelmente incluem a ativação direta de canais de potássio ATP-dependentes (trifosfato de adenosina), e de canais de potássio cálcio-dependentes, assim como, o bloqueio de canais de cálcio nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos, reduzindo a concentração de cálcio citoplasmático livre (KASSAM *et al.*, 2011).

Caliskan *et al* (2006), investigando *in vitro* o efeito do propofol em vasos umbilicais isolados de seres humanos e a sua correlação com os canais de potássio sensíveis ao cálcio, concluíram que um dos mecanismos de ação direta do propofol, portanto, poderia ser a ativação dos canais de potássio cálcio-dependentes.

Lawton *et al* (2012), no seu estudo com microcirculação de mesentério de ratos hipertensos e não-hipertensos, constataram que o propofol atuou como um antagonista dos canais de cálcio vasculares do tipo-L, promovendo diminuição da resistência periférica e, conseqüentemente, hipotensão arterial, mesmo na presença de um agonista específico dos canais de cálcio. Estes resultados estão de acordo com Soares de Moura *et al* (2010), que demonstraram haver, em placentas humanas, bloqueio de canais de cálcio, tanto voltagem-dependentes, quanto receptor-operados. Apesar destas evidências, diversos autores não conseguiram demonstrar efeito vasodilatador direto ao propofol, tanto em vasos sanguíneos isolados de animais, quanto após injeções intra-arteriais deste anestésico em humanos (NAKAMURA *et al.*, 1992; COUGHLAN *et al.*, 1992; ROBINSON *et al.*, 1997).

Quanto à interferência do propofol sobre a neurotransmissão noradrenérgica e colinérgica em vasos sanguíneos, estudos em artérias omentais humanas mostraram que concentrações clínicas de propofol diminuíram a recaptação pré-sináptica de noradrenalina, justificando o aumento da transmissão simpática local. Em concentrações elevadas, ocorreria uma inibição da liberação de noradrenalina dos terminais simpáticos, promovendo, então, diminuição da neurotransmissão simpática (WALLERSTEDT *et al.*, 1998.). Estes resultados poderiam explicar porque o propofol em baixas concentrações possui efeito vasoconstrictor e

em altas concentrações, produz efeitos vasodilatadores em vasos sanguíneos isolados (NAKAMURA *et al.*, 1992 ; COUGHLAN *et al.*, 1992).

Luo *et al* (2009), durante a anestesia com propofol para clipagem de aneurisma cerebral em humanos, evidenciaram que o propofol não produziu aumento significativo da concentração plasmática de endotelina, mas gerou uma expressiva diminuição da concentração plasmática do CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), podendo ser esta uma das causas do possível efeito vasoconstrictor do propofol evidenciado por alguns autores.

#### 1.1.5.3.2 Ação vascular indireta ou endotélio-dependente do propofol

Muitas pesquisas procuraram mostrar que o propofol promove ação indireta sobre os vasos sanguíneos através da liberação de diversas substâncias.

Segundo Toda *et al* (2007), o propofol relaxa as células musculares lisas de artérias cerebrais e periféricas de humanos, através da liberação endotelial de NO (óxido nítrico), com o conseqüente aumento da produção do GMP-cíclico (monofosfato de guanosina) endotelial e vasodilatação. Esta liberação de NO seria secundária à liberação de PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) pelas células endoteliais vasculares. O mesmo foi observado em artérias coronárias distais de ratos por Park *et al* (1995).

Entretanto, em artérias pulmonares de cães, outros autores demonstraram que o propofol atenuou o relaxamento induzido pela via colinérgica, que sabidamente ativa a via NO-GMPc (HORIBE *et al.*, 2000). O propofol diminuiu o relaxamento vascular produzido tanto pelo óxido nítrico como também pelo metabólito do citocromo P-450, aumentando a sensibilidade do miofilamento do músculo liso ao cálcio via Proteína-Kinase C (NEUKIRCHEN *et al.*, 2008).

Atualmente, há evidências de que um novo fator relaxante do endotélio, o EDHF (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor), promova o relaxamento, principalmente, de artérias de pequeno calibre e de arteríolas. Seu mecanismo de ação envolve a hiperpolarização da célula muscular lisa vascular através da ativação dos canais de potássio. O propofol é a droga que mais libera EDHF, quando comparado aos outros agentes anestésicos (BRYAN *et al.*, 2005).

Novos estudos (KASSAM *et al.*, 2011) demonstraram que o tecido adiposo perivascular potencializaria a vasodilatação causada pelo propofol, tanto através da via endotelial, liberando óxido nítrico, como também, através da via endotélio-independente, produzindo peróxido de hidrogênio.

Cheng *et al* (2009), estudando células endoteliais de veias umbilicais humanas, verificaram que, sob a ação do propofol, a secreção de ET-1 (endotelina-1) e a produção de espécies reativas de oxigênio foram reduzidas, assim como, o propofol aumentou a produção de óxido nítrico endotelial, causando venodilatação.

Liu *et al* (2009) enfatizaram, também, que a síntese de prostanóides vasodilatadores pode ser a base do relaxamento induzido pelo propofol em arteríolas renais isoladas de ratos.

#### 1.1.5.4 Ação do propofol no Sistema Nervoso Central

Ainda são poucas e inconclusivas as informações a respeito dos mecanismos de ação do propofol no SNC. Trabalhos anteriores (HALL *et al.*, 2009) demonstraram que o propofol deve atuar principalmente nos receptores GABA-A, aonde se liga ao receptor do neurotransmissor inibitório mais comum do sistema nervoso central, o GABA. O propofol parece reduzir a taxa de dissociação entre o GABA e o seu receptor GABA-A, permitindo que os canais de cloro do receptor GABA-A permaneçam abertos por mais tempo, proporcionando hiperpolarização neuronal e inibição da neurotransmissão central de forma dose-dependente (TRAPANI *et al.*, 2000; ALKIRE *et al.*, 2001).

Evidências sugerem que o propofol deve inibir a atividade de sinapses tanto espinhais como supra-espinhais, interagindo com vários sistemas, além do complexo receptor GABA-A (HARA *et al.*, 1993). Os receptores GABA-A são estruturalmente e geneticamente relacionados a uma superfamília de receptores de canais iônicos operados por neurotransmissor, dentre os quais podemos destacar: os receptores colinérgicos, os receptores glicinérgicos e os receptores serotoninérgicos tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>). Consequentemente, é possível que o propofol também possa exercer alguns efeitos em tais receptores.

As drogas que afetam a neurotransmissão colinérgica central são reconhecidas por interferir no nível de consciência e na produção do estado de anestesia geral. Laalou *et al* (2008), através de lesões em áreas cerebrais colinérgicas específicas de ratos, pesquisaram a influência da neurotransmissão colinérgica durante a anestesia com propofol. Estes autores

evidenciaram que lesões da inervação colinérgica no hipocampo e no córtex frontal, foram responsáveis pelo aumento da potência hipnótica do propofol. Portanto, estes autores sugeriram que o sistema colinérgico do prosencéfalo, talvez pudesse participar da regulação da potência hipnótica de alguns anestésicos, incluindo o propofol.

Tonner *et al* (1997), demonstraram que a inibição aguda da atividade da NO-sintase pelo L-NAME (N-nitro-L-arginina-metil-ester) em *Xenopus Laevis*, através do bloqueio da atividade da via NO-GMPc, aumentou a potência anestésica de diversos anestésicos gerais, dentre eles o propofol. Estes autores sugeriram que a inibição da via NO-GMPc poderia estar relacionada ao mecanismo do efeito anestésico destes medicamentos. Miyawaki *et al*, (1997) estudando cortes cerebelares de ratos, demonstraram que o propofol reduziu a produção de GMP-cíclico tecidual.

Por sua vez, Murasaki *et al* (2003), estudando oócitos humanos, concluíram que o propofol alterou a transdução do sinal neuronal entre receptores M1 e sua proteína G associada, o que pareceu interferir intensamente com a neurotransmissão muscarínica no SNC. Aparentemente, esse efeito decorre de um desacoplamento da proteína G do seu receptor, alterando negativamente a sinalização intracelular muscarínica M1 excitatória no SNC (NAGASE *et al.*, 1999). Segundo Meuret *et al* (2000), a interferência do propofol na transmissão colinérgica muscarínica central deve participar, ao menos em parte, do efeito hipnótico da droga.

Jonsson *et al* (2005), estudando o efeito do propofol na quimiossensibilidade do corpo carotídeo em coelhos, sugeriram que a depressão na resposta ventilatória à hipóxia seria uma consequência da ação deste anestésico nos receptores nicotínicos presentes no corpo carotídeo ou no nervo sinus carotídeo aferente, e não em receptores GABA-A. Por causa da homologia e da similaridade entre os receptores GABA-A e os receptores nicotínicos, parece razoável que o propofol tenha afinidade também pelos últimos, haja visto que este anestésico também parece alterar o baroreflexo em presença de hipotensão arterial (EBERT, 2005).

Quanto ao sistema serotoninérgico, estudos em *Xenopus Laevis* demonstraram que o propofol promoveu uma inibição da atividade dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>3A</sub> e 5-HT<sub>3AB</sub>, mas apenas quando foi utilizado em concentrações excessivamente altas, sugerindo que a inibição deste sistema não deve contribuir de maneira significativa para os efeitos anestésicos desta droga (RÜSCH *et al.*, 2007). Entretanto, Fregoneze *et al* (2011), demonstraram que os receptores 5-HT<sub>3</sub> localizados nos cérebros de ratos estariam envolvidos na regulação da pressão arterial. A administração da ondansetrona, um antagonista seletivo de receptores 5-HT<sub>3</sub>, promoveu uma resposta hipertensiva, o que indicou que esses receptores

centrais exercem algum drive inibitório no controle da pressão arterial. Nesse mesmo estudo, foram investigadas as possíveis interações entre as vias serotoninérgicas e as opioidérgicas centrais no controle da pressão arterial. Foi ressaltado que a via opioidérgica central participaria de maneira importante na gênese da resposta hipotensiva após estimulação dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, sugerindo uma interação funcional entre esses dois circuitos cerebrais.

Por sua vez, Buggy *et al* (2000), relataram que o propofol pareceu reduzir a neurotransmissão glutamatérgica central em ratos, através da ativação da via inibitória GABA-A. Segundo Li *et al* (2009), também estudando ratos, o efeito sedativo do propofol, além de poder ser mediado pela inibição de neurônios do núcleo tuberomamilar (NTM), responsável pelo estado de vigília dos animais, através de uma ação gabaérgica direta, também poderia ocorrer de forma indireta. Esta ação indireta e aparentemente paradoxal do propofol, seria exercida através do aumento da liberação de glutamato nas vias do núcleo pré-óptico ventrolateral (NPOV), cuja função é inibir, via sistema gabaérgico, a atividade de alerta do NTM. Existiriam receptores GABA-A pré-sinápticos nos axônios glutamatérgicos do NPOV, que ao serem ativados pelo propofol, promoveriam a ocorrência de um efeito reverso na corrente de cloro através destes canais, promovendo o seu efluxo, e possivelmente também, a sua despolarização, com conseqüente aumento da atividade inibitória do NPOV sobre o NTM.

Diversos trabalhos têm relacionado o sistema canabinóide, especificamente o receptor endocanabinóide 1 (CB1), ao efeito sedativo do propofol. Patel *et al* (2003), demonstraram que o propofol diminuiu a degradação da anandamida através da inibição da enzima catalítica deste endocanabinóide em ratos. Ocorreu um aumento considerável de endocanabinóides no SNC, o que possivelmente induziu, ao menos em parte, o efeito sedativo do propofol. Kopczyńska (2007) evidenciou que a injeção intravenosa de anandamida em ratos provocou hipotensão arterial e apnéia. Ambos os efeitos foram mediados por receptores CB1 e VR1 (receptor vanilóide 1). A vasodilatação promovida pelos receptores VR1 também foi sugerida por Járai *et al* (1999), que demonstraram que a anandamida induziu a liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) pelas terminações nervosas, com subseqüente redução da liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas do coração e dos vasos sanguíneos, causando vasodilatação e hipotensão arterial prolongada. Como o propofol diminuiu a degradação da anandamina, este pode ser um dos mecanismos de ação proposto para o efeito hipotensor do propofol.

#### 1.1.5.5 Ação do propofol em outros sistemas reguladores da pressão arterial

Apesar da possível participação de alguns sistemas reguladores da pressão arterial no mecanismo hipotensor do propofol, poucos são os dados existentes acerca da influência do propofol sobre os vários sistemas de controle hemodinâmico.

Diversos pesquisadores não conseguiram estabelecer nenhum grau de participação do bloqueio dos betareceptores noradrenérgicos na origem do efeito bradicardizante do propofol. Essa substância não demonstrou possuir atividade beta-bloqueadora, apesar de induzir bradicardia. Ao que parece, este efeito colateral poderia ser explicado através da ação direta do propofol em vasos sanguíneos e no coração (KRASSIOUKOV *et al.*, 1993; GLEN *et al.*, 1985; LEJAY *et al.*, 1998).

De forma oposta, estudos *in vitro* evidenciaram que agentes agonistas alfa-adrenérgicos aumentaram a resposta contrátil vascular endotélio-dependente, provavelmente através da redução da liberação de prostaciclina, induzida pela inibição da cicloxigenase1 pelo propofol. Vários autores supõem que tanto o propofol (OGAWA *et al.*, 2001) quanto o seu solvente (STEPNIAKOWSKI *et al.*, 1997) poderiam ter originado esse efeito vascular. Alguns estudos *in vivo* em humanos (KANAYA *et al.*, 2002), e em cães (KONDO *et al.*, 2001), sugeriram o aumento da sensibilidade vascular aos agonistas alfa-1 adrenérgicos, na presença de doses clínicas de propofol.

Múltiplos estudos propuseram que o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) poderia potencializar a hipotensão arterial produzida pela administração de algumas drogas indutoras da anestesia geral, inclusive o propofol (BERTRAND *et al.*, 2001). A hipotensão arterial induzida pelo sinergismo do propofol com os IECA, poderia ser atribuída, tanto à inibição da síntese de angiotensina II, como também, pelo aumento da produção de NO e prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) gerado por ambas as drogas (MALINOWSKA-ZAPRZALKA *et al.*, 2005).

Quanto ao envolvimento do sistema opioide na gênese das alterações cardiovasculares induzidas pelo propofol, nossos trabalhos experimentais em mecanismos reguladores da pressão arterial (dados ainda não publicados), demonstraram que o pré-tratamento de ratos utilizando a naloxona foi capaz de reduzir a bradicardia e a hipotensão arterial geradas pelo propofol. Estes resultados foram corroborados por outros estudos em ratos, nos quais a naloxona foi capaz de prevenir, ao menos parcialmente, o efeito hipotensor do propofol,

administrado tanto intravenosamente quanto intracisternalmente (MARACAJÁ-NETO *et al.*, 2012).

Anwar *et al* (1998), ao estudarem camundongos, evidenciaram que o propofol foi capaz de reduzir a atividade nociceptiva destes animais, muito mais por uma ação liberadora de  $\beta$ -endorfinas encefálicas do que através da neuromodulação negativa ao nível espinhal, sendo este efeito passível de reversão pela naloxona. Estes resultados sugeriram o envolvimento do sistema opioide na gênese do efeito antinociceptivo do propofol. Portanto, seria admissível supor que o sistema opioide também pudesse participar, de alguma forma, da regulação do aparelho cardiovascular dos animais.

Outra pesquisa correlacionando sistema opioide com o propofol foi realizada por Li *et al* (2012). Ao tratarem neuroblastomas humanos em diferentes concentrações de propofol, observaram um aumento na expressão de receptores MOR (receptor opióide mu) nessas células. Conseqüentemente, o propofol teria o potencial de aumentar a atividade do sistema endógeno  $\mu$ -opioide, o que seria responsável, pelo menos em parte, pelos efeitos sedativos e depressores respiratórios da droga.

## 1.2 Receptores Opioides

### 1.2.1 Considerações gerais

A primeira tentativa de identificar os receptores opioides ocorreu em 1971 por Goldstein *et al* (1971). Contudo, somente em 1973 foi confirmada a existência dessas estruturas proteicas (FINCK, 1979). Em 1976, GILBERT e MARTIN forneceram evidências da presença de três receptores opioides: mu, kappa e sigma. Este último não é mais considerado um receptor opioide, visto que não é ativado pelos peptídeos endógenos e nem pela morfina, e tão pouco, antagonizado pela naloxona (RANG *et al.*, 2012). Posteriormente, foram descobertos outros receptores opioides, como o receptor delta e o ORL-1 (receptor opioide símile), este último também conhecido como receptor nociceptina ou receptor orfanina FQ (RANG *et al.*, 2012; DRAGASIS *et al.*, 2013).

Os receptores opioides pertencem a família de receptores acoplados a proteína G. A ativação desse complexo de proteínas por um opioide, produz um sinal inibitório (Gi/0) que

induz a inibição da adenilato ciclase. Consequentemente, ocorre uma redução na produção de AMPc, abertura dos canais de potássio e inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes na membrana celular. A atividade neuronal é, por conseguinte, diminuída, ocasionando uma redução na liberação de neurotransmissores excitatórios no SNC, tais como a acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, glutamato e substância P. Portanto, a neurotransmissão opioide atua como neuromoduladora negativa da aferência sensorial e nociceptiva ao SNC.

Os receptores opióides estão localizados em regiões pré e pós-sinápticas em vários locais do cérebro, incluindo a substância cinzenta periaquedutal do tronco cerebral, a amígdala, o corpo estriado, o tálamo, assim como, a substância gelatinosa do corno posterior da medula espinhal. Eles também são encontrados em neurônios periféricos aferentes, na musculatura lisa do trato gastrointestinal e dentro de articulações. Logo, os opióides diminuem a neurotransmissão da dor, tanto periféricamente quanto no SNC, diminuindo a percepção cerebral da dor (REISINE, 1995).

Baseando-se na distribuição heterogênea dessas proteínas receptoras de opioide, muitos neurônios e vias nervosas são afetados por diferentes agonistas opióides (RANG *et al.*, 2012). Alguns estudos sugerem a possibilidade de diferentes neuromodulações, de acordo com o tipo de receptor estimulado. Por exemplo, a ativação de receptores mu nas regiões corticais de ratos induz a inibição da liberação de norepinefrina, ao passo que a estimulação dos receptores kappa inibe a liberação de dopamina estriatal, e a ativação do receptores delta inibe a liberação da acetilcolina (NARITA *et al.*, 2001).

Os opióides são divididos conforme a origem da droga, podendo ser: naturais, semi-sintéticos ou sintéticos. Embora os opióides sejam semelhantes em sua estrutura, existem também diversas classificações destes compostos de acordo com a sua ação no tecido alvo. Desta forma, os opióides são organizados em agonistas puros, agonistas parciais, agonistas/antagonistas e em antagonistas de receptores opióides.

### 1.2.2 Ação das drogas agonistas dos receptores opióides

Os agonistas opióides podem ser agrupados em agonistas puros, agonistas parciais e agonistas-antagonistas dos receptores opióides. Classificamos como agonistas puros a morfina, a diamorfina, a meperidina, o fentanil, o alfentanil, o sufentanil, o remifentanil, o levorfanol, a codeína, a hidrocodona, a oxicodona, a hidromorfona, a oximorfona, a metadona



e o tramadol. Os agonistas parciais e agonistas-antagonistas de receptores opioides são: a buprenorfina (agonista parcial mu), a nalorfina (agonista parcial kappa e antagonista mu), a pentazocina e a nalbufina que são exemplos de opioides agonistas kappa e antagonistas mu. (YAKSH *et al.*, 2012).

Os opioides agonistas totais dos receptores opioides apresentam ações farmacodinâmicas semelhantes no SNC, que incluem: analgesia, sedação, sonolência, euforia, disforia, alucinações, tolerância e dependência química.

No sistema cardiovascular, os agonistas totais de receptores opioides promovem discreta bradicardia, que é mais frequentemente relacionada à diminuição do estado de excitação autonômica e à hipóxia. Raramente, a diminuição da frequência cardíaca é resultado da redução do tono simpático e de efeito direto sobre o nó sinoatrial ou átrio-ventricular. Alterações no ECG e no débito cardíaco só foram observadas em certos casos de intoxicação opioide, aonde o uso crônico de altas doses de metadona poderia estar associado ao aumento do intervalo QT e à bradicardia (VINCENT *et al.*, 2011).

Entretanto, os opioides também podem promover alguma vasodilatação periférica, que é causada por ação direta destas drogas na musculatura lisa vascular (el-SHARKAWY *et al.*, 1991), pela liberação de histamina ou pela redução do tono simpático, principalmente se houver hipovolemia associada. Contudo, Cavun *et al* (2001) concluíram que os receptores opioides delta da região ventro-lateral da substância cinzenta periaquedutal têm grande participação na hipotensão causada por hemorragia em ratos. Ao bloquear esses receptores com antagonista de receptor opioide delta, esse estudo mostrou que os níveis pressóricos se restabeleceram, mesmo durante a hemorragia.

Atualmente, esses mesmos receptores delta estão sendo pesquisados quanto aos seus diversos benefícios cardioprotetores. Segundo Dragasis *et al* (2013), através da ativação dos receptores opioides delta em ratos, a cardioproteção ocorria via produção de óxido nítrico e aumento da atividade da COX-2 (enzima ciclo-oxigenase-2), translocação de isoformas específicas de proteína quinase, redução de AMPc miocárdico e inibição da permeabilidade mitocondrial. Outras vantagens relacionadas ao uso de opioides incluem os efeitos antiarrítmicos, os efeitos limitadores da área de injúria cardíaca durante a isquemia e a reperfusão do miocárdio, e os efeitos no pré-condicionamento cardíaco (HEADRICK *et al.*, 2012).

Múltiplos receptores opioides (mu, kappa e delta) parecem também importantes na mediação da resposta hipotensora induzida por drogas estimuladoras da neurotransmissão serotoninérgica 5-HT<sub>3</sub> no SNC (FREGONEZE *et al.*, 2011).

No SNC, os agonistas opioides promovem analgesia para dor aguda ou crônica, podendo induzir hiperalgesia em caso de exposição prolongada. Distúrbios de comportamento como euforia (via receptor mu), bem estar, disforia e alucinações (via receptor kappa) também podem estar presentes entre usuários desse tipo de droga.

No sistema respiratório, observa-se depressão respiratória mediada pela ativação de receptores mu nos centros respiratórios do tronco cerebral. Ocorre redução da frequência respiratória por dessensibilização dos quimiorreceptores centrais às alterações de pressão parcial de dióxido de carbono, o que pode causar hipoventilação e morte por hipóxia. Como a depressão respiratória não é acompanhada de depressão do centro cardioacelerador localizado na medula espinhal, não são verificadas alterações hemodinâmicas durante esse evento.

Alguns opioides agonistas, como a morfina, estimulam a liberação de histamina pelos mastócitos. Entretanto, parece ocorrer uma ação periférica dos opioides potencializando o prurido. O quadro clínico inclui desde urticárias e broncoespasmo até a ocorrência de hipotensão arterial, principalmente quando doses elevadas dessas medicações são administradas. O prurido induzido por opioides é resistente à ação de drogas anti-histamínicas. Entretanto, a nalbufina, um opióide kappa-agonista e mu antagonista, pode ser utilizada no tratamento desse efeito colateral. O mecanismo de ação da nalbufina parece ocorrer, tanto através da inibição dos receptores mu opioides, responsáveis pela excitação da via pruriginosa, quanto pelo estímulo dos receptores kappa opióides, responsáveis pela excitação dos interneurônios inibitórios do prurido (CARSTENS, 2009).

No trato gastrointestinal, os agonistas opioides aumentam o tônus da musculatura lisa das vísceras diminuindo a motilidade intestinal, provocando retardo na absorção de outras drogas e constipação intestinal. A pressão dentro do trato biliar encontra-se aumentada, tanto pela contração da vesícula biliar, quanto pelo espasmo do esfíncter de Oddi (HARRIS *et al.*, 2008).

A imunodepressão causada por opioides vem sendo estudada há alguns anos e agora tem ganhado um papel importante na modulação do sistema imune. Estudos mostraram que os opioides prejudicam a função quimiotática e fagocítica de neutrófilos e de monócitos, reduzem as respostas efectoras de linfócitos B e T, aumentam a apoptose de linfócitos e de células fagocíticas, reduzem a função de células Natural Killer e da atividade proliferativa linfocítica em resposta a mitógenos, e suprimem as citocinas inflamatórias. Ao mesmo tempo, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático e a elevação dos níveis de noradrenalina, por intermédio da proteína cinase C, da somatostatina, do comprometimento de enzimas pró-apoptóticas e da alteração da liberação de óxido nítrico (GARCIA *et al.*, 2012). Diversos

autores sugeriram que os opioides poderiam aumentar a probabilidade de induzir o crescimento e a disseminação do câncer em pacientes com neoplasias (LENNON *et al.*, 2012; BORTSOV *et al.*, 2012; RADBRUCH, 2012). No entanto, outros pesquisadores propuseram que a morfina, em doses clínicas, induziria um efeito pró-apoptótico de células germinais cancerígenas e inibiria a secreção de fator de crescimento endotelial vascular produzida pelas células cancerígenas (AFSHARIMANI *et al.*, 2011; GACH *et al.*, 2011). Em tumores de cólon, os mesmos autores demonstraram uma redução da disseminação das células tumorais malignas (GACH *et al.*, 2011).

Atualmente, também estão sendo realizados estudos em tecidos periféricos a fim de se comprovar a analgesia promovida pelos agonistas opioides fora do SNC. Schramm *et al* (2010) demonstraram que a combinação de agonistas de receptores mu e delta, injetados periféricamente na região plantar de ratos, proporcionou significativa analgesia ao estímulo doloroso. Quando os agonistas opioides foram administrados separadamente, a analgesia não foi observada, fato este já demonstrado em outras pesquisas.

Outros efeitos dos opioides incluem: a depressão do reflexo da tosse e a miose, que é devida ao estímulo do nervo oculomotor, via receptor mu e kappa.

### 1.2.3 Ação das drogas antagonistas dos receptores opioides

Os antagonistas opioides surgiram em 1915, e ganharam importância clínica quando foi demonstrado a reversão da depressão respiratória causada pela N-alilcodeína (DUARTE, 2005). Devido aos indesejáveis efeitos agonistas, presentes nas drogas antagonistas opioides já existentes, a investigação farmacológica centrou-se no desenvolvimento de antagonistas puros, isentos dessas características (MARTIN, 1967).

A naloxona foi descoberta no início da década de 60 e foi o primeiro antagonista puro de receptores opioides com afinidade pelos três receptores: mu, kappa e delta. Essa droga foi introduzida na prática clínica por Foldes em 1963, com o objetivo de reverter a depressão respiratória causada pelos analgésicos opiáceos (GUTSTEIN *et al.*, 2001). Trata-se de um n-alil sintético derivado da oximorfona, de ação competitiva e de curta duração. A naloxona, por ser um fármaco antagonista puro de receptores opioides, não possui atividade intrínseca, isto é, ao se ligar ao seu receptor, essa droga não ativa nenhum mecanismo celular responsável pelos efeitos dos opioides. Esse medicamento é praticamente inerte quando administrado na

ausência de agonistas endógenos ou exógenos (SCHUMACHER *et al.*, 2014), porém, quando altas doses intravenosas são administradas rapidamente, o risco de instabilidade cardiopulmonar aumenta (BAAR *et al.*, 2006). Em situações de estresse ou inflamação, a naloxona pode causar hiperalgesia, visto que além de antagonizar os efeitos tóxicos dos opioides, como a depressão respiratória, a hipotensão arterial e a sedação, ela também reverte a analgesia produzida por estas substâncias.

A principal indicação do uso da naloxona é a restauração da ventilação espontânea após depressão respiratória induzida por opioide. Consoante a este efeito, essa droga também pode reverter ou reduzir náuseas e vômitos, prurido, retenção urinária, rigidez muscular e espasmo biliar ou intestinal, associados ao uso destas substâncias (FUKUDA, 2015). A naloxona tem ganhado importância no tratamento da overdose pelos agonistas dos receptores opioides  $\mu$ , além do seu uso na terapêutica do alcoolismo, distúrbios alimentares, psicose e doença de Parkinson (SPETEA *et al.*, 2013). Entretanto, o papel da naloxona na ressuscitação cardiopulmonar ainda parece controverso. Diversos estudos utilizando naloxona na ressuscitação cardiopulmonar ainda tentam provar seu benefício, porém uma única pesquisa em que houve a associação da naloxona à adrenalina, demonstrou que a naloxona apresentou efeito sinérgico na resposta pressórica durante a parada cardiorrespiratória. Além de não se saber o mecanismo pelo qual a naloxona melhorou a resposta hemodinâmica, ainda não conseguiu-se comprovar se houve melhora neurológica desses pacientes (MENDOZA-DAVILA *et al.*, 2008).

Um dos efeitos paradoxais causados pela naloxona é a diminuição da demanda do uso de morfina pelos pacientes. Esse resultado provavelmente ocorre pelo aumento da liberação de opioides endógenos e do número de receptores opioides (GAN *et al.*, 1997). Outros autores sugeriram que a naloxona, em doses mínimas, aumentaria a permanência do GABA nas fendas sinápticas das células gliais, o que aumentaria a ação analgésica da morfina (BARNETT *et al.*, 2014). Baseado nestes conceitos, recomenda-se o uso de pequenas doses de naloxona ou a rotação de drogas opioides na prevenção da hiperalgesia induzida por substâncias opioides (SILVA *et al.*, 2009).

Os efeitos colaterais mais importantes e inerentes ao uso da naloxona são o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, provavelmente decorrentes do aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Kienbaum *et al.* (2000), ao administrarem a naloxona na detoxificação de pacientes viciados em opioides durante a anestesia geral, observaram aumento da concentração plasmática de epinefrina em 30 vezes e de norepinefrina em 3 vezes, além de sinais clínicos de estimulação cardiovascular, como o

aumento do índice cardíaco, da pressão sistólica atrial e do consumo de oxigênio. A pressão diastólica atrial permaneceu inalterada e a resistência vascular sistêmica mostrou-se diminuída neste estudo.

O edema agudo de pulmão é uma complicação descrita após doses elevadas de naloxona. Pode ter como causas: a ativação de uma resposta neurogênica central causando vasoconstrição pulmonar ou um desmascaramento de severa acidose e hipóxia prévias, que levariam a um provável edema pulmonar (BARNETT *et al.*, 2014).

Kim *et al* (2004), estudando células *in vitro*, demonstraram que a naloxona pode ter efeito miocardiodepressor direto, dependente da dose utilizada. Provavelmente, esse resultado ocorreu por uma redução no influxo de cálcio através da membrana cardíaca, associado a uma modesta depressão da função do retículo sarcoplasmático.

Entretanto, Estilo *et al* (1982), concluíram que a naloxona intravenosa não causa mudanças hemodinâmicas e, tampouco, aumenta os níveis de catecolaminas plasmáticas, tanto em humanos normotensos quanto hipertensos.

Quanto às características farmacocinéticas da naloxona, essa droga pode ser administrada preferencialmente pela via endovenosa, mas também podem ser usadas as vias intramuscular ou subcutânea. Após a administração intravenosa, ela é rapidamente distribuída por todo o organismo. Devido às suas propriedades lipofílicas, essa droga atravessa rapidamente as barreiras hematoencefálica e placentária. Após 15 minutos da administração intravenosa da droga, podemos encontrar uma concentração líquórica deste medicamento cerca de 1,5 vezes maior que a sua concentração plasmática. O metabolismo ocorre rapidamente no fígado, principalmente por conjugação com o ácido glicurônico (ORMAN *et al.*, 2009). Cerca de 65% da dose intravenosa é excretada na urina na forma de metabólitos inativos conjugados, após um período de 48h à 72h. A meia vida da naloxona em adultos é de até 1,5h e seu início de ação é rápido, de 1 a 2 minutos, com duração do antagonismo efetivo de 30 a 60 minutos (FUKUDA, 2015). Assim, novos bolus ou infusão contínua devem ser administrados para manutenção do nível plasmático do antagonista, para reverter os efeitos de agonistas de ação prolongada.

A naloxona deve ser usada de maneira fracionada (0,5 a 1 µg/kg por dose). Segundo a literatura, a dose total usual inicial é de 0,4mg a 0,8mg endovenoso (GUTSTEIN *et al.*, 2001), mas existem estudos mostrando doses muito superiores a essas, sem danos ao paciente (FUKUDA, 2015). McMurray *et al* (1991), utilizando 10mg de naloxona intravenosa em bolus, e posteriormente 7mg/h de naloxona por 12h em humanos, sugeriram que, apesar do aumento da excreção urinária de catecolaminas, não foi comprovada a influência do sistema

opioide na regulação do aparelho cardiovascular durante o repouso ou mínimos esforços físicos e mentais, já que tanto a pressão arterial como a frequência cardíaca não foram alteradas significativamente durante o uso da droga.

Entretanto, pesquisa em humanos utilizando dose de 1mg/kg de naloxona mostrou a ocorrência de bradicardia, provavelmente secundária à instabilidade pressórica (MARTÍN-DEL-CAMPO *et al.*, 1998). Outro estudo em humanos demonstrou que 0,4mg/kg de naloxona reduziu a tolerância ao estresse hipovolêmico, o que representou um risco durante o choque hemorrágico (LIGHTFOOT *et al.*, 2000). Contudo, doses menores de naloxona podem ser utilizadas para reverter alguns outros efeitos colaterais dos opioides, como o prurido que ocorre após a injeção intratecal ou epidural de opioides, sem alterar o nível de analgesia.

#### 1.2.4 Efeitos dos antagonistas opioides na regulação do efeito hipotensor arterial do propofol

Fregoneze *et al* (2011), estudando os efeitos hipotensores de drogas agonistas centrais dos receptores 5-HT<sub>3</sub> em presença da naloxona, evidenciaram a participação imprescindível de múltiplos receptores opioides centrais na origem do efeito hipotensor destas substâncias.

Recentemente, outros autores investigaram a participação dos receptores opioides na origem do efeito hipotensor arterial do propofol, tendo constatado a eficácia da naloxona na prevenção deste importante efeito colateral do anestésico em ratos (MARACAJÁ-NETO *et al.*, 2012).

## **2 OBJETIVOS DO ESTUDO**

### **2.1 Objetivo Geral**

1. Investigar a participação dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol em humanos.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- a) Avaliar a capacidade da naloxona em prevenir o efeito hipotensor arterial do propofol em humanos;
- b) Aferir a menor dose de naloxona que deve ser empregada para se obter este efeito em humanos.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Protocolo experimental

A nossa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa do HUPE-UERJ com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética n° CAAE 00586012.2.00005259 (Apêndice A) e todos os voluntários envolvidos na mesma preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) proposto para o trabalho (Apêndice B), autorizando a realização do procedimento.

Foram estudados 40 pacientes do HUPE-UERJ, das clínicas cirúrgicas Torácica, Coloproctologia, Cirurgia Geral, Otorrinolaringologia, Ginecologia e Urologia, com estado físico ASA I, segundo a American Society of Anesthesiologists, com idades variando de 18 a 63 anos. Os critérios de exclusão consistiram na ocorrência associada de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou quaisquer outras patologias que afetassem direta ou indiretamente a função do aparelho cardiovascular, assim como, o uso de drogas relacionadas ao aparelho cardiovascular e a história de abuso de drogas opioides. A investigação foi do tipo randomizada, transversal, aberta e comparativa, e envolveu 05 grupos de 08 pacientes cada. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente através de um programa de distribuição aleatória gerada por computador, cabendo para cada grupo 08 participantes.

Estes pacientes foram submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral, cujas monitorizações invasivas da pressão arterial (PAS/PAD/PAM) e da pressão venosa central (PVC), já eram previstas para o procedimento.

Todos os pacientes foram pré-medicados na noite anterior à cirurgia com midazolam 7,5 mg por via oral. Quando admitidos na sala de operações, após a venóclise na fossa antecubital com cateter de teflon 18G, os pacientes foram monitorizados com cardioscópio, oxímetro de pulso, manguito para aferição da pressão arterial não-invasiva (PANI) (Datex-Ohmeda Inc.) e eletrodos fronto-temporais para a análise bispectral eletroencefalográfica (BIS<sup>®</sup>, Aspect Medical Systems Inc., Norwood, MA). Foi instalada máscara facial de Hudson com oxigênio suplementar (O<sub>2</sub>/ar a 33%) com fluxo de 5l/min sendo, posteriormente, realizada sedação dose-resposta dos pacientes com midazolam (Dormire<sup>®</sup>, Laboratório Cristália, Brasil) intravenoso até a obtenção de nível de consciência Ramsay II (escala de BIS entre 80-90), indicando a ocorrência de sedação leve. Em seguida, foram executadas as



punções sob anestesia local com lidocaína a 1% sem vasoconstrictor, da artéria radial com cateter de teflon 20G, e da veia jugular interna com cateter Arrow® 7F. Todos os pacientes receberam hidratação venosa com 500ml de solução de Ringer com lactato. Os parâmetros monitorizados a cada minuto foram: pressão arterial invasiva (PAS, PAD, PAM), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC), cardioscopia em 3 derivações com análise do segmento ST (D2, AVF, V5), oximetria de pulso (SatHb%), capnografia (PETCO2) e análise bispectral do nível de consciência (BIS). Após a indução da anestesia com propofol (Fresofol®, Laboratório Fresenius-Kabi, Brasil) administrado intravenosamente (iv) “in bolus” em 15 segundos em veia profunda, todos os pacientes foram ventilados de forma controlada com volume corrente de 7ml/kg e frequência respiratória de 12 irpm, para que mantivessem a SatHb% > 98% e a PETCO2 entre 25-35mmHg. Os pacientes que não receberam propofol foram mantidos ao longo de todo o estudo em ventilação espontânea em máscara de Hudson com O2/ar a 33%.

Com a finalidade de evitar a dessaturação da hemoglobina ou as alterações hemodinâmicas induzidas pela ventilação dos nossos pacientes, optamos por fornecer uma mistura de oxigênio/ar a 33% durante todo o estudo, ficando a concentração inspirada de oxigênio próxima à concentração de oxigênio do ar atmosférico (21%).

Todos os pacientes foram divididos aleatoriamente em 05 grupos de 08 indivíduos cada, conforme o modelo experimental a seguir:

- a) Grupo controle da resposta ao propofol (CP): pré-tratamento com 2ml SF 0,9% iv em T0; 2,5 mg/kg de propofol iv em T2;
- b) Grupo controle da resposta à naloxona 1 (CN1): pré-tratamento com 1 µg/kg de naloxona iv em T0;
- c) Grupo controle da resposta à naloxona 3 (CN3): pré-tratamento com 3 µg/kg de naloxona iv em T0;
- d) Grupo propofol-naloxona 1 (PN1): pré-tratamento com 1 µg/kg de naloxona iv em T0; 2,5 mg/kg de propofol iv em T2;
- e) Grupo propofol-naloxona 3 (PN3): pré-tratamento com 3 µg/kg de naloxona iv em T0; 2,5 mg/kg de propofol iv em T2.

O estudo teve a duração de 7 minutos para todos os grupos, sendo composto de pré-medicação em T0 minutos, a injeção do propofol em T2 minutos (nos grupos experimentais) e a observação do efeito hipotensor do propofol ao longo dos 5 minutos seguintes, segundo o desenho do estudo (Figura 1).

Durante todo o experimento, caso ocorressem reduções da pressão arterial e da frequência cardíaca superiores a 40% dos níveis basais, essas seriam tratadas com etilefrina ou atropina, respectivamente, até o retorno dos parâmetros a níveis seguros, sendo a sua ocorrência registrada.

Foram colhidas gasometrias arteriais e venosas de todos os pacientes, 1 minuto antes e 7 minutos após o início do estudo.

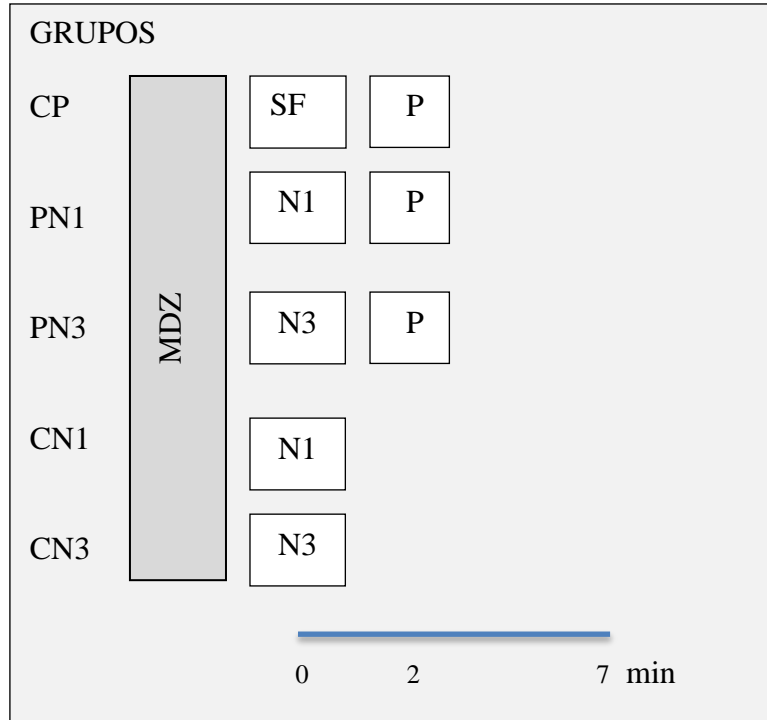
Os desfechos estudados foram as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), a pressão venosa central (PVC), a frequência cardíaca (FC) e o índice bispectral (BIS), sendo anotados em fichas individuais, de acordo com o protocolo do grupo em que o paciente foi inserido (Apêndices C a G).

Utilizamos a dose média de uso clínico do propofol para a indução da anestesia (2,5 mg/Kg) em todos os pacientes, administrada intravenosamente (iv) “in bolus” em 15 segundos. As doses iv de naloxona (Narcan<sup>®</sup>, Laboratório Cristália, Brasil) foram selecionadas a partir de um estudo piloto em que utilizamos doses progressivamente maiores de naloxona, sendo descartadas as doses menores que 1 µg/Kg, por não modificarem as respostas ao propofol, e as doses superiores a 3 µg/Kg, por serem desnecessárias e relativamente elevadas para o uso clínico.

Após o término do estudo, todos os pacientes receberam doses suplementares de propofol, rocurônio, fentanil e sevoflurano, e foram pré-oxigenados por 3 minutos com oxigênio a 100% previamente às manobras de intubação traqueal, que ocorreram sem intercorrências em todos os pacientes investigados.

#### 4 DESENHO DO ESTUDO

Figura 1- Desenho do estudo



Legenda: CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; PN3= grupo propofol-naloxona 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; CN1= grupo controle da naloxona 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; CN3= grupo controle da naloxona 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; P= propofol 2,5 mg/kg; MDZ= midazolam dose-resposta até Ramsay II ou BIS entre 80-90; SF= 2ml soro fisiológico 0,9%; N1= naloxona 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; N3= naloxona 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Fonte: A autora, 2015.

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram armazenados em tabelas utilizando-se o programa Graph Pad Prism 6<sup>TM</sup> e foram estatisticamente analisados aplicando-se tanto o teste “*t*” de Student pareado (mesmas medidas, mesmo paciente), quanto os testes “*t*” de Student não-pareado e One-way ANOVA com pós-teste Bonferroni (mesmas medidas, grupos diferentes). Os resultados foram mostrados como média ± erro padrão da média (SEM), com *n* representando o número de pacientes estudados em um determinado grupo. A significância estatística foi estabelecida para  $p < 0,05$ .

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Dados antropométricos

Foram estudados 40 pacientes, sendo que dois terços deles foram do sexo masculino. Ao analisarmos os dados antropométricos dos pacientes incluídos neste estudo, verificamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade, de peso e de IMC entre os grupos estudados (tabela 1).

Em nenhum dos pacientes foi necessário o uso de etilefrina ou de atropina para a correção da pressão arterial e da frequência cardíaca, respectivamente, assim como não foi registrada nenhuma alteração importante das análises gasimétricas durante a realização do estudo.

Não foi observada dessaturação da hemoglobina em nenhum momento durante toda a nossa pesquisa, o que pode ser confirmado através das gasometrias arteriais colhidas antes e após a administração da naloxona e do propofol.

Tabela 1 – Características antropométricas dos voluntários ao estudo, separados de acordo com os grupos (média±SEM) (n=8; para todos os grupos)

Variáveis	CP	CN1	CN3	PN1	PN3
Idade (anos)	42,88±4,13	52,50±3,96	41,88±6,21	40,38±5,01	39,50±5,08
Sexo (F:M)	5:3	2:6	3:5	2:6	2:6
Peso (kg)	77,00±3,77	70,75±7,00	67,88±4,71	69,50±4,97	62,75±2,75
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,18±1,82	24,89±1,90	24,10±1,15	24,16±1,59	22,71±1,01

Legenda: CP= grupo controle do propofol; CN1= grupo controle da naloxona 1 µg/kg; CN3= grupo controle da naloxona 3 µg/kg; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg; F= feminino; M= masculino; IMC= índice de massa corpórea.

Fonte: A autora, 2015.

## 6.2 Modalidades Cirúrgicas

A tabela 2 descreve a distribuição dos procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes durante a elaboração do trabalho.

Tabela 2 – Distribuição percentual das cirurgias realizadas durante o experimento

Variáveis	Cirg. Toráx.	Cirg. Urológica	Cirg. Proctológica.	Cirg. Geral	Cirg. Ginecológica	Cirg. Otorrinolar.	Total
CP	62,5%	12,5%	0	12,5%	12,5%	0	100%
CN1	62,5%	12,5%	12,5%	12,5%	0	0	100%
CN3	87,5%	0	0	0	0	12,5%	100%
PN1	75%	12,5%	12,5%	0	0	0	100%
PN3	75%	12,5%	0	0	0	12,5%	100%

Legenda: Cirg. Tórax.= Cirurgia Torácica; Cirg. Urológica= Cirurgia Urológica; Cirg. Proctológica= Cirurgia Proctológica; Cirg. Geral= Cirurgia Geral; Cirg. Ginecológica= Cirurgia Ginecológica; Cirg. Otorrinolar.= Cirurgia Otorrinolaringológica; CP= grupo controle do propofol; CN1= grupo controle da naloxona 1 µg/kg; CN3= grupo controle da naloxona 3 µg/kg; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg.

Fonte: A autora, 2015.

## 6.3 Grupos Controle Da Naloxona (CN1 e CN3)

Ao observarmos o comportamento dos parâmetros cardiovasculares e de consciência, em resposta à dose de naloxona (N) iv administrada aos grupos CN1 e CN3, notamos que não ocorreu alteração significativa, tanto nas pressões aferidas (PAM, PAD, PAS e PVC), quanto na FC e nos valores de BIS investigados (vide tabela 3).

Tabela 3 - Valores das pressões arteriais e venosas centrais (PAM, PAD, PAS, PVC), da FC e valores de BIS aferidos nos grupos controle da naloxona (CN1 e CN3) (média±SEM) (n=8; para todos os grupos)

		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
PAM	CN1	96,50 ±6,04	96,88 ±6,08	95,75 ±5,13	96,38 ±5,63	95,25 ±5,39	97,25 ±5,03	90,75* ±5,31	94,13 ±6,07
	CN3	89,25 ±2,25	85,75 ±3,33	87,00 ±3,04	87,13 ±3,24	85,25 ±3,57	84,13 ±4,13	86,50 ±3,55	84,75 ±3,70
PAD	CN1	73,50 ±5,06	73,75 ±5,10	72,63 ±3,72	73,13 ±5,04	73,00 ±4,42	74,75 ±4,47	68,88 ±3,70	71,88 ±5,30
	CN3	69,00 ±3,31	64,38 ±3,06	65,25 ±3,02	66,50 ±2,20	64,88 ±2,65	62,00 ±3,14	65,13 ±2,48	63,63 ±2,34
PAS	CN1	142,6 ±9,77	142,8 ±9,62	141,3 ±9,20	143,1 ±8,98	139,8 ±9,36	142,1 ±8,77	135,3 ±9,69	138,0 ±9,69
	CN3	130,0 ±4,15	128,9 ±4,52	130,3 ±3,61	130,1 ±4,77	127,5 ±5,19	129,5 ±5,41	132,0 ±5,00	129,9 ±5,25
FC	CN1	74,00 ±4,44	73,63 ±4,67	72,00 ±4,37	72,13 ±4,18	71,88 ±4,63	70,00 ±3,56	69,63 ±3,82	71,88 ±4,46
	CN3	87,88 ±4,15	84,63 ±5,59	84,75 ±4,94	83,63 ±4,72	84,63 ±5,28	83,13 ±4,96	83,25 ±4,46	83,25 ±4,56
PVC	CN1	8,75 ±1,77	9,00 ±1,75	8,75 ±1,79	8,25 ±1,42	8,25 ±1,45	7,87 ±1,64	7,87 ±1,79	8,12 ±1,79
	CN3	5,37 ±0,88	4,75 ±0,75	4,62 ±0,94	4,87 ±0,91	4,62 ±1,03	4,12 ±1,04	4,12 ±1,20	3,87 ±1,02
BIS	CN1	83,75 ±2,18	83,75 ±2,83	85,13 ±3,03	84,75 ±3,16	84,38 ±3,41	84,75 ±3,23	84,63 ±3,22	84,63 ±2,51
	CN3	83,38 ±2,00	83,38 ±1,14	82,50 ±1,32	83,88 ±1,43	84,38 ±1,89	83,63 ±1,25	84,75 ±1,79	84,50 ±2,49

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PAM= pressão arterial média; PAD= pressão arterial diastólica; PAS= pressão arterial sistólica; FC= frequência cardíaca; PVC= pressão venosa central; BIS= índice bispectral; CN1= grupo controle da naloxona 1 µg/kg; CN3= grupo controle da naloxona 3 µg/kg.  
\* p<0,05- Teste "t" de Student pareado comparativo a T0.

Fonte: A autora, 2015.

#### 6.4 Grupos Experimentais (PN1 e PN3) e Grupo Controle Do Propofol (CP)

Os nossos resultados foram plotados em tabelas, conforme a variável estudada, de forma a permitir a comparação entre os diferentes grupos. Estes resultados foram também representados graficamente, para uma melhor visualização dos efeitos (figuras 2 a 7).

Nas tabelas 4, 6 e 8 foram expressos os valores reais, respectivamente, da PAM, PAD e PAS (mmHg) obtidos em cada paciente, de acordo com o seu grupo, nos tempos investigados.

Os resultados da FC (bpm), PVC (mmHg) e BIS (0-100), foram expressos respectivamente como média $\pm$ SEM nas tabelas 10, 11 e 12, não ocorrendo variação significativa entre os grupos para estas 03 variáveis investigadas.

Foram representadas tanto as medidas pressóricas de PAM, PAD e PAS, respectivamente, assim como as variações percentuais ( $\Delta\%$ ) das pressões aferidas em resposta à administração do propofol em T2, para que as mesmas pudessem ser comparadas entre si, a partir de um valor comum para todos os grupos (variação de 0 a 100%). O cálculo da variação percentual ( $\Delta\%$ ) foi obtido como diferença percentual entre o momento da injeção do propofol (T2) e os tempos seguintes de aferição (T3-T7). Como não foi possível incluir no cálculo da variação percentual os erros padrão das médias descritas nestas tabelas, optamos por utilizar a média aritmética das variações percentuais de cada paciente, para cada tempo aferido em comparação à administração do propofol em T2.



6.4.1 Pressão Arterial Média (PAM)

Tabela 4 – Valores reais das pressões arteriais médias (PAM; mmHg) aferidas em cada participante do estudo, após a administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) ( n=8; para todos os grupos)

<b>PAM (mmHg)</b>		<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>
<b>C P</b>	<b>Pac 01</b>	109	103	119	113	107	100	92	90
	<b>Pac 02</b>	108	114	119	106	116	130	132	125
	<b>Pac 03</b>	109	113	112	96	82	78	72	77
	<b>Pac 04</b>	85	75	86	73	75	68	68	57
	<b>Pac 05</b>	111	113	110	106	91	97	99	100
	<b>Pac 06</b>	97	92	91	75	67	58	65	49
	<b>Pac 07</b>	97	106	100	94	74	72	74	77
	<b>Pac 08</b>	89	91	93	73	72	74	79	76
<b>P N 1</b>	<b>Pac 01</b>	65	74	77	66	68	60	73	73
	<b>Pac 02</b>	95	104	103	107	102	89	88	90
	<b>Pac 03</b>	98	101	99	83	78	83	77	75
	<b>Pac 04</b>	112	123	112	90	81	91	77	83
	<b>Pac 05</b>	94	102	105	82	84	94	96	103
	<b>Pac 06</b>	114	117	109	92	87	88	101	85
	<b>Pac 07</b>	87	89	85	70	69	69	71	70
	<b>Pac 08</b>	87	87	90	95	91	87	84	83
<b>P N 3</b>	<b>Pac 01</b>	87	86	95	81	73	74	79	69
	<b>Pac 02</b>	83	90	73	72	83	84	97	77
	<b>Pac 03</b>	86	94	81	58	65	61	60	76
	<b>Pac 04</b>	82	89	89	62	61	61	64	62
	<b>Pac 05</b>	97	103	92	81	92	90	90	94
	<b>Pac 06</b>	82	87	86	72	68	69	71	75
	<b>Pac 07</b>	108	112	112	98	79	79	81	80
	<b>Pac 08</b>	112	115	106	104	110	116	116	115

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PAM= pressão arterial média; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg; Pac= paciente.

Fonte: A autora, 2015.

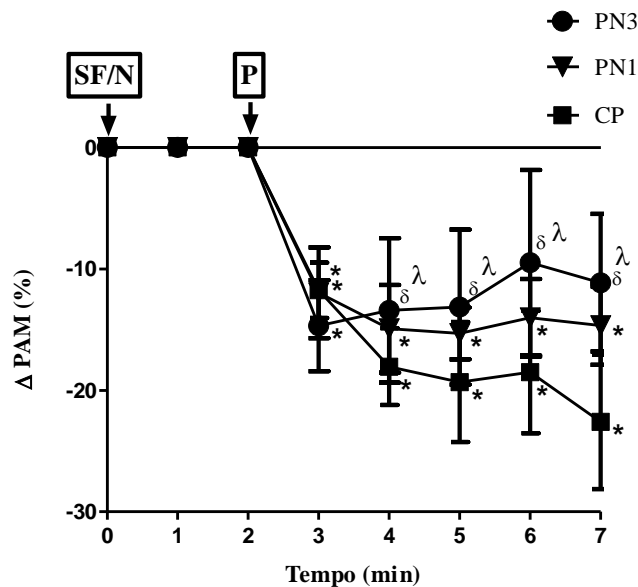
Tabela 5 – Comparativo dos valores da pressão arterial média (PAM; média±SEM; mmHg) e da variação percentual da PAM ( $\Delta\%$ ), após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos)

PAM		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
CP	MÉDIA ±SEM	100,60 ±3,55	100,90 ±4,90	103,80 ±4,59	92,00 ±5,77	85,50 ±6,27	84,63 ±8,18	85,13 ±7,87	81,38 ±8,49
	$\Delta\%$ ±SEM	-	-	0	-11,76* ±2,28	-18,05* ±3,16	-19,32* ±4,94	-18,50* ±5,04	-22,60* ±5,54
PN1	MÉDIA ±SEM	94,00 ±5,48	99,63 ±5,67	97,50 ±4,36	85,63 ±4,73	82,50 ±3,99	82,63 ±4,20	83,38 ±3,86	82,75 ±3,74
	$\Delta\%$ ±SEM	-	-	0	-11,97* ±3,74	-14,93* ±3,61	-15,31* ±2,13	-14,03* ±3,20	-14,66* ±3,23
PN3	MÉDIA ±SEM	92,13 ±4,27	97,00 ±4,07	91,75 ±4,49	78,50 ±5,70	78,88 ±5,70	79,25 ±6,39	82,25 ±6,52	81,00 ±5,84
	$\Delta\%$ ±SEM	-	-	0	-14,68* ±3,75	-13,41 <sup>δλ</sup> ±5,95	-13,15 <sup>δλ</sup> ±6,38	-9,48 <sup>δλ</sup> ±7,64	-11,14 <sup>δλ</sup> ±5,67

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PAM= pressão arterial média; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg;  $\Delta\%$ = variação percentual. (n=8; todos os grupos)(\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)(<sup>λ</sup>p <0,05=teste "t" de Student não-pareado comparativo a CP)(<sup>δ</sup>p<0,05= one-way ANOVA com pós-teste Bonferroni comparativo a CP).

Fonte: A autora, 2015.

Figura 2- Percentual de variação da pressão arterial média ( $\Delta$ PAM%) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1  $\mu$ g/kg (PN1) ou 3  $\mu$ g/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\* $p$ <0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2) ( $\lambda$  $p$ <0,05=teste "t" de Student não-pareado comparativo a CP) ( $\delta$  $p$ <0,05= one-way ANOVA com pós-teste Bonferroni comparativo a CP)



Legenda: SF = soro fisiológico 0,9%; N= naloxona; P= propofol;  $\Delta$ PAM(%) = variação da pressão arterial média; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1  $\mu$ g/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3  $\mu$ g/kg. (\* $p$ <0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2) ( $\lambda$  $p$ <0,05=teste "t" de Student não-pareado comparativo a CP) ( $\delta$  $p$ <0,05= one-way ANOVA com pós-teste Bonferroni comparativo a CP).

Fonte: A autora, 2015.

## 6.4.2 Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Tabela 06 – Valores reais das pressões arteriais diastólicas (PAD; mmHg) aferidas em cada participante do estudo, após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) ( n=8; para todos os grupos)

<b>PAD</b>		<b>(mmHg)</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>
<b>C P</b>	<b>Pac 01</b>		79	79	87	85	82	78	72	70
	<b>Pac 02</b>		76	91	81	82	102	100	104	99
	<b>Pac 03</b>		84	84	85	74	62	61	54	59
	<b>Pac 04</b>		64	56	67	50	60	52	52	38
	<b>Pac 05</b>		84	85	83	81	72	77	80	81
	<b>Pac 06</b>		67	68	67	57	54	47	53	39
	<b>Pac 07</b>		70	79	80	71	35	54	55	59
	<b>Pac 08</b>		69	70	70	58	59	57	65	60
<b>P N 1</b>	<b>Pac 01</b>		48	55	57	46	54	46	58	55
	<b>Pac 02</b>		78	78	92	87	85	78	70	72
	<b>Pac 03</b>		76	78	76	66	62	65	61	54
	<b>Pac 04</b>		91	107	94	71	65	75	55	67
	<b>Pac 05</b>		75	88	90	65	71	81	87	87
	<b>Pac 06</b>		81	83	78	77	62	65	75	63
	<b>Pac 07</b>		69	67	61	49	48	49	51	51
	<b>Pac 08</b>		70	68	72	80	77	74	66	66
<b>P N 3</b>	<b>Pac 01</b>		68	65	74	60	56	57	60	53
	<b>Pac 02</b>		59	65	49	52	67	65	84	59
	<b>Pac 03</b>		69	78	66	47	54	49	48	67
	<b>Pac 04</b>		60	68	67	48	46	46	52	48
	<b>Pac 05</b>		74	77	70	58	72	69	70	72
	<b>Pac 06</b>		61	66	65	54	52	55	55	59
	<b>Pac 07</b>		88	95	96	82	67	69	69	68
	<b>Pac 08</b>		86	89	83	82	90	96	95	94

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PAD= pressão arterial diastólica; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg; Pac= paciente.

Fonte: A autora, 2015.

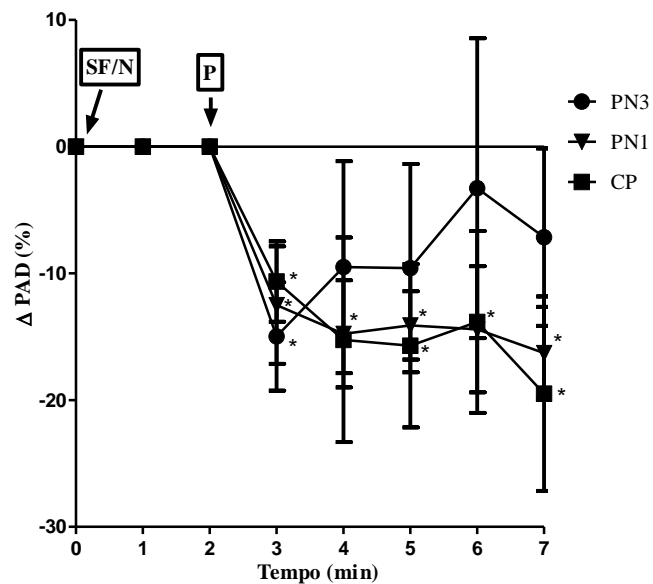
Tabela 7 – Comparativo dos valores da pressão arterial diastólica (PAD; média±SEM; mmHg) e da variação percentual da PAD ( $\Delta\%$ ), após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos)

PAD		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
CP	MÉDIA ±SEM	74,13 ±2,73	76,50 ±3,98	77,50 ±2,90	69,75 ±4,67	65,75 ±7,06	65,75 ±6,30	66,88 ±6,41	63,13 ±7,21
	$\Delta\%$ ±SEM	0	0	0	-10,64* ±3,16	-15,24* ±8,07	-15,71* ±6,44	-13,83 ±7,17	-19,49* ±7,66
PN1	MÉDIA ±SEM	73,50 ±4,38	78,00 ±5,54	77,50 ±4,93	67,63 ±5,09	65,50 ±4,24	66,63 ±4,63	65,38 ±4,16	64,38 ±4,13
	$\Delta\%$ ±SEM	0	0	0	-12,50* ±4,64	-14,77 ±4,22	-14,10* ±2,69	-14,41* ±4,97	-16,28* ±3,65
PN3	MÉDIA ±SEM	70,63 ±4,00	75,38 ±4,09	71,25 ±4,89	60,38 ±4,97	63,00 ±4,97	63,25 ±5,59	66,63 ±5,77	65,00 ±5,01
	$\Delta\%$ ±SEM	0	0	0	-14,97* ±4,28	-9,50 ±8,37	-9,58 ±8,21	-3,27 ±11,84	-7,13 ±6,99

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PAD= pressão arterial diastólica; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; PN3= grupo propofol-naloxona 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;  $\Delta\%$ = variação percentual. (n=8; todos os grupos) (\* $p < 0,05$ = teste "t" de Student pareado comparativo a T2).

Fonte: A autora, 2015.

Figura 3- Percentual de variação da pressão arterial diastólica ( $\Delta$ PAD%) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP=controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1  $\mu$ g/kg (PN1) ou 3  $\mu$ g/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\* $p$ <0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)



Legenda: SF = soro fisiológico 0,9%; N= naloxona; P= propofol;  $\Delta$ PAD(%) = variação da pressão arterial diastólica; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1  $\mu$ g/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3  $\mu$ g/kg. (\* $p$ <0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2).

Fonte: A autora, 2015.

## 6.4.3 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Tabela 8 – Valores reais das pressões arteriais sistólicas (PAS; mmHg) aferidas em cada participante do estudo, após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos)

<b>PAS</b>		<b>(mmHg)</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>
<b>C P</b>	<b>Pac 01</b>		143	150	161	140	137	131	121	117
	<b>Pac 02</b>		149	155	151	148	144	180	177	177
	<b>Pac 03</b>		154	158	157	143	124	120	110	120
	<b>Pac 04</b>		119	116	123	94	106	101	99	89
	<b>Pac 05</b>		166	168	164	155	128	138	137	138
	<b>Pac 06</b>		156	139	139	112	92	81	88	68
	<b>Pac 07</b>		150	161	141	141	105	103	106	111
	<b>Pac 08</b>		130	132	138	102	99	108	106	107
<b>P N 1</b>	<b>Pac 01</b>		99	109	113	88	94	78	98	92
	<b>Pac 02</b>		129	149	124	147	138	102	123	118
	<b>Pac 03</b>		144	149	146	121	115	119	113	114
	<b>Pac 04</b>		154	152	148	128	112	123	122	115
	<b>Pac 05</b>		132	131	135	116	109	120	115	135
	<b>Pac 06</b>		180	185	170	123	136	135	153	129
	<b>Pac 07</b>		134	132	132	113	110	109	111	109
	<b>Pac 08</b>		122	124	126	127	118	114	121	118
<b>P N 3</b>	<b>Pac 01</b>		126	128	137	123	108	109	116	100
	<b>Pac 02</b>		130	139	122	111	116	123	123	113
	<b>Pac 03</b>		121	125	110	81	88	84	84	93
	<b>Pac 04</b>		127	132	133	91	90	91	87	89
	<b>Pac 05</b>		143	155	137	128	133	133	131	137
	<b>Pac 06</b>		125	128	127	107	99	98	103	106
	<b>Pac 07</b>		148	145	143	130	102	100	105	103
	<b>Pac 08</b>		163	166	151	148	150	155	158	157

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PAS= pressão arterial sistólica; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg; Pac= paciente.

Fonte: A autora, 2015.

Tabela 9 – Comparativo dos valores da pressão arterial sistólica (PAS; média±SEM; mmHg) e da variação percentual da PAS ( $\Delta\%$ ), após administração de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol em T2, entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP) (n=8; para todos os grupos)

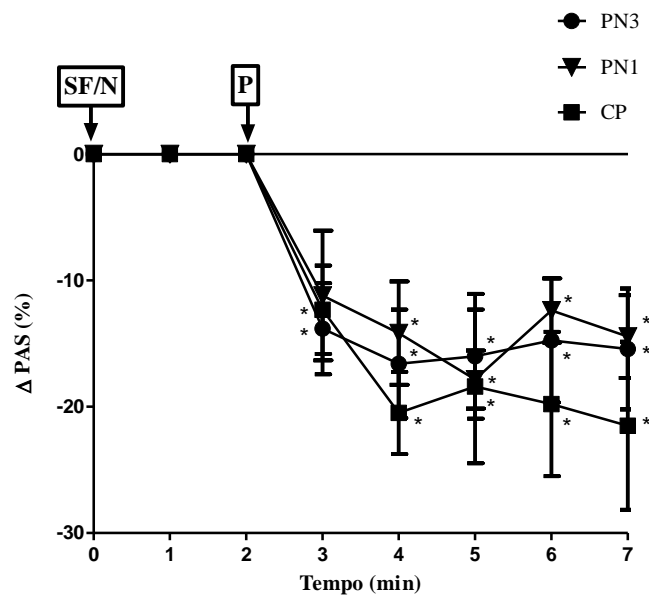
PAS		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
CP	MÉDIA ±SEM	145,9 ±5,32	147,4 ±6,09	146,8 ±4,92	129,4 ±8,17	116,9 ±6,70	120,3 ±10,66	118,0 ±9,88	115,9 ±11,46
	$\Delta\%$ ±SEM	0	0	0	-12,32* ±3,49	-20,49* ±3,25	-18,39* ±6,08	-19,78* ±5,71	-21,50* ±6,65
PN1	MÉDIA ±SEM	136,8 ±8,40	141,4 ±8,10	136,8 ±6,25	120,4 ±5,89	116,5 ±5,13	112,5 ±6,02	119,5 ±5,57	116,3 ±4,57
	$\Delta\%$ ±SEM	0	0	0	-11,19 ±5,13	-14,17* ±4,08	-17,84* ±2,29	-12,37* ±2,53	-14,44* ±3,28
PN3	MÉDIA ±SEM	135,4 ±5,14	139,8 ±5,18	132,5 ±4,51	114,9 ±7,74	110,8 ±7,60	111,6 ±8,43	113,4 ±8,60	112,3 ±8,24
	$\Delta\%$ ±SEM	0	0	0	-13,82* ±3,60	-16,59* ±4,29	-16,00* ±4,94	-14,74* ±4,92	-15,43* ±4,78

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PAS= pressão arterial sistólica; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; PN3= grupo propofol-naloxona 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;  $\Delta\%$ = variação percentual. (n=8; todos os grupos) (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)<sup>( $\lambda$ )</sup> p<0,05=teste "t" de Student não-pareado comparativo a CP)<sup>( $\delta$ )</sup> p<0,05= one-way ANOVA com pós-teste Bonferroni comparativo a CP).

Fonte: A autora, 2015.



Figura 4 – Percentual de variação da pressão arterial sistólica ( $\Delta$ PAS%) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1  $\mu$ g/kg (PN1) ou 3  $\mu$ g/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\* $p$ <0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)



Legenda: SF = soro fisiológico 0,9%; N=naloxona; P= propofol;  $\Delta$ PAS(%)= variação da pressão arterial sistólica; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1  $\mu$ g/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3  $\mu$ g/kg. (\* $p$ <0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2).

Fonte: A autora, 2015.

6.4.4 Frequência Cardíaca (FC)

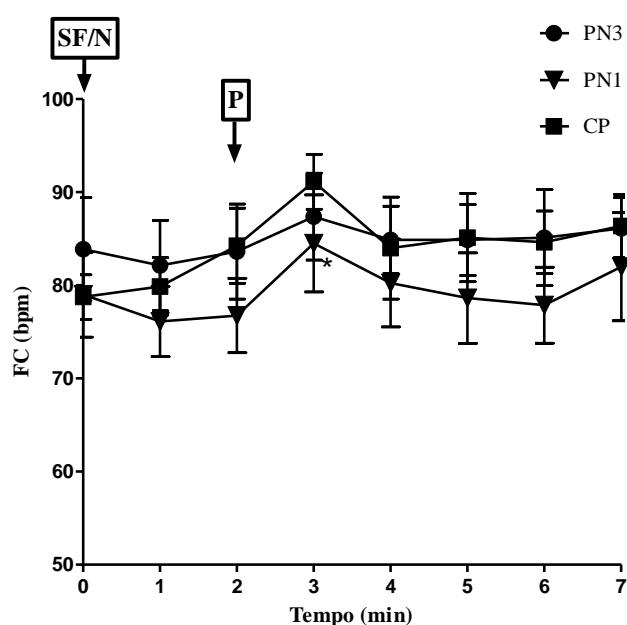
Tabela 10 – Comparativo dos valores da frequência cardíaca (FC; média±SEM;bpm), em humanos (n=40) submetidos ou não ao pré-tratamento com naloxona (n=8; para todos os grupos)

<b>FC</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>
<b>CN1</b>	74,00 ±4,44	73,63 ±4,67	72,00 ±4,37	72,13 ±4,18	71,88 ±4,63	70,00 ±3,56	69,63 ±3,82	71,88 ±4,46
<b>CN3</b>	87,88 ±4,15	84,63 ±5,59	84,75 ±4,94	83,63 ±4,72	84,63 ±5,28	83,13 ±4,96	83,25 ±4,46	83,25 ±4,56
<b>CP</b>	78,75 ±2,39	79,88 ±3,09	84,25 ±4,03	91,13 ±2,95	84,00 ±5,48	85,13 ±4,74	84,63 ±3,35	86,38 ±3,39
<b>PN1</b>	79,00 ±4,56	76,13 ±3,78	76,75 ±4,00	84,50* ±5,21	80,25 ±4,72	78,63 ±4,87	77,88 ±4,08	82,00 ±5,81
<b>PN3</b>	83,88 ±5,55	82,13 ±4,86	83,63 ±5,11	87,38 ±4,66	84,88 ±3,63	84,88 ±3,81	85,13 ±5,17	86,13 ±3,31

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; FC= frequência cardíaca; CP= grupo controle do propofol; CN1= grupo controle da naloxona 1 µg/kg; CN3= grupo controle da naloxona 3 µg/kg, PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg e PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg.

Fonte: A autora, 2015.

Figura 5 – Variação da frequência cardíaca (FC; bpm) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1 µg/kg (PN1) ou 3 µg/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)



Legenda: SF = soro fisiológico 0,9%; N= naloxona; P= propofol; FC= frequência cardíaca; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg. (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2).

Fonte: A autora, 2015.

## 6.4.5 Pressão Venosa Central (PVC)

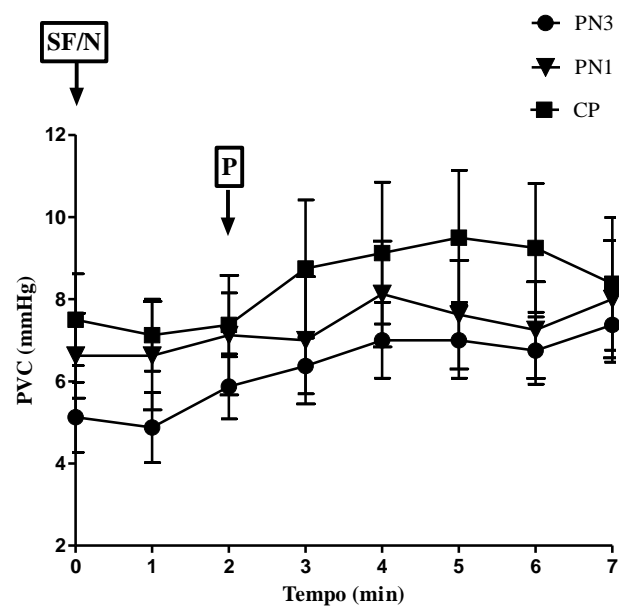
Tabela 11 – Comparativo dos valores da pressão venosa central (PVC; média±SEM; mmHg), em humanos (n=40) submetidos ou não ao pré-tratamento com naloxona (n=8; para todos os grupos)

<b>PVC</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>
<b>CN1</b>	8,75 ±1,77	9,00 ±1,75	8,75 ±1,79	8,25 ±1,42	8,25 ±1,45	7,87 ±1,64	7,87 ±1,79	8,12 ±1,79
<b>CN3</b>	5,37 ±0,88	4,75 ±0,75	4,62 ±0,94	4,87 ±0,91	4,62 ±1,03	4,12 ±1,04	4,12 ±1,20	3,87 ±1,02
<b>CP</b>	7,50 ±1,12	7,12 ±0,87	7,37 ±0,78	8,75 ±1,67	9,12 ±1,73	9,50 ±1,64	9,25 ±1,57	8,37 ±1,61
<b>PN1</b>	6,62 ±1,03	6,62 ±1,32	7,12 ±1,46	7,00 ±1,55	8,12 ±1,29	7,62 ±1,32	7,25 ±1,18	8,00 ±1,43
<b>PN3</b>	5,12 ±0,85	4,87 ±0,85	5,87 ±0,79	6,37 ±0,68	7,00 ±0,92	7,00 ±0,92	6,75 ±0,82	7,37 ±0,90

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; PVC= pressão venosa central; CP= grupo controle do propofol; CN1= grupo controle da naloxona 1 µg/kg; CN3= grupo controle da naloxona 3 µg/kg, PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg e PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg.

Fonte: A autora, 2015.

Figura 6 – Variação da pressão venosa central (PVC; mmHg) em humanos, após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5 mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1 µg/kg (PN1) ou 3 µg/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos)



Legenda: SF = soro fisiológico 0,9%; N= naloxona; P= propofol; PVC= pressão venosa central; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg.

Fonte: A autora, 2015.

#### 6.4.6 Análise Bispectral (BIS)

Todos os pacientes mantiveram seu valor de BIS entre 80-92 durante a sedação com midazolam.

Não observamos correlação entre o efeito hipnótico e o efeito hipotensor arterial do propofol, pois apesar dos diferentes graus de hipotensão arterial apresentados pelos grupos estudados, não observamos variações nos valores do índice bispectral entre os grupos, de acordo com a figura 7.

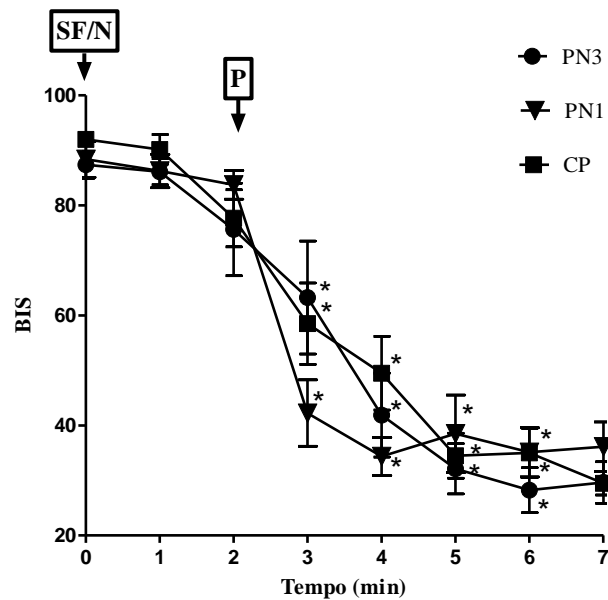
Tabela 12 – Comparativo dos valores do índice bispectral (BIS; média±SEM), em humanos (n=40) submetidos ou não ao pré-tratamento com naloxona (n=8; para todos os grupos)

<b>BIS</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>
<b>CN1</b>	83,75 ±2,19	83,75 ±2,83	85,13 ±3,03	84,75 ±3,17	84,38 ±3,41	84,75 ±2,23	84,63 ±3,22	84,63 ±2,51
<b>CN3</b>	83,38 ±2,00	83,38 ±1,15	82,50 ±1,32	83,88 ±1,43	84,38 ±1,90	83,63 ±1,25	84,75 ±1,79	84,50 ±2,49
<b>CP</b>	92,00 ±0,97	90,17 ±2,70	77,67 ±5,19	58,50* ±7,41	49,50* ±6,69	34,50* ±4,09	35,00* ±4,49	29,50* ±2,15
<b>PN1</b>	88,38 ±3,27	86,25 ±3,02	83,75 ±2,61	42,25* ±6,03	34,38* ±3,47	38,50* ±7,04	35,13* ±4,46	36,13* ±4,49
<b>PN3</b>	87,38 ±2,46	86,13 ±2,39	75,63 ±8,40	63,25* ±10,26	41,88* ±7,61	32,13* ±4,56	28,25* ±4,08	20,62* ±3,81

Legenda: T(0-7)= tempo em minutos; BIS= índice bispectral; CP= grupo controle do propofol; CN1= grupo controle da naloxona 1 µg/kg; CN3= grupo controle da naloxona 3 µg/kg, PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg e PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg.

Fonte: A autora, 2015.

Figura 7 – Variação do índice bispectral (BIS) em humanos, aferida após a administração intravenosa (iv) de uma dose de 2,5mg/kg de propofol (P) em pacientes não pré-medicados (CP= controle do propofol; SF=soro fisiológico 0,9%) ou pré-medicados com naloxona (N) iv 1 µg/kg (PN1) ou 3 µg/kg (PN3), 2 minutos antes da administração iv de propofol (n=8; todos os grupos) (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2)



Legenda: SF = soro fisiológico 0,9%; N= naloxona; P= propofol; BIS= índice bispectral; CP= grupo controle do propofol; PN1= grupo propofol-naloxona 1 µg/kg; PN3= grupo propofol-naloxona 3 µg/kg. (\*p<0,05= teste "t" de Student pareado comparativo a T2).

Fonte: A autora, 2015.

## 6.5 Resumo dos resultados

A injeção iv do propofol (2,5mg/Kg) causou uma significativa hipotensão arterial, semelhante para os 3 grupos do propofol no primeiro minuto após a administração do anestésico. Porém, nos minutos seguintes, a hipotensão arterial foi progressivamente atenuada pelo aumento da dose de naloxona no pré-tratamento, demonstrando um efeito dose-dependente na prevenção do efeito hipotensor arterial do propofol. A naloxona na dose de 3 µg/Kg, mas não na dose de 1 µg/Kg, reduziu de forma significativa o efeito hipotensor arterial médio (PAM) do propofol (Figura 2), através de uma recuperação maior da pressão arterial diastólica (PAD) dos pacientes (Figura 3), sem entretanto, modificar significativamente a pressão arterial sistólica (PAS) dos mesmos (Figura 4).

Portanto, os nossos resultados puderam indicar a possibilidade de haver mais de um mecanismo envolvido no efeito hipotensor arterial do propofol: uma rápida redução inicial da PAM opioide-independente e uma lenta redução final da PAM que foi dependente da ação opioide.

Pudemos observar que não houve redução da frequência cardíaca (FC) em nenhum dos grupos estudados, não sendo a FC um fator determinante para a ocorrência do efeito hipotensor arterial induzido pelo propofol. Entretanto, foi observada uma provável inibição do baroreflexo em presença de significativa hipotensão arterial induzida pelo propofol, que foi semelhante para todos os grupos, sem todavia interferir diretamente nos valores da pressão arterial (Figura 5).

Quanto à pressão venosa central (PVC), pudemos observar uma elevação não significativa da mesma após a administração do propofol, que ocorreu de forma semelhante para todos os grupos estudados. O valor inicial da PVC também não se correlacionou com a intensidade do efeito hipotensor do propofol, que ocorreu de forma mais intensa no grupo controle do propofol (CP), o qual apresentou os maiores valores iniciais de PVC (Figura 6).

Quanto ao nível de hipnose aferido pela análise bispectral (BIS), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Portanto, o efeito hipotensor arterial do propofol, que ocorreu de modo variável entre os grupos, pareceu ocorrer de forma independente do grau de hipnose dos pacientes (Figura 7).



## 7 DISCUSSÃO

O resultado inédito e mais importante do nosso estudo foi demonstrar, em seres humanos, a capacidade da naloxona de prevenir, ao menos parcialmente, o efeito hipotensor arterial do propofol. Este efeito da naloxona ocorreu de forma dose-dependente, sendo a dose de 3 µg/Kg de naloxona, a menor dose eficaz para obtenção deste efeito.

A análise dos nossos resultados demonstrou que o efeito hipotensor arterial do propofol deve possuir, ao menos em parte, uma origem opioide. Ao que parece, este efeito hipotensor arterial deve ser produzido por mais de um mecanismo, pois a significativa redução da pressão arterial média que ocorre logo após a injeção “in bolus” do medicamento, e que é insensível à ação da naloxona e semelhante para todos os grupos no terceiro minuto, tende a se intensificar nos minutos seguintes à administração do propofol no grupo controle, mas é atenuada de forma dose-dependente pela naloxona administrada aos grupos pré-tratados com o antagonista opioide. Estes resultados estão de acordo com nosso estudo anterior em ratos, que demonstrou haver mais de um componente na origem do efeito hipotensor arterial do propofol: um componente central que é opioide-dependente e um componente periférico, que é insensível à ação da naloxona (MARACAJÁ-NETO *et al.*, 2012). Outros estudos também têm demonstrado a participação imprescindível de receptores opioides centrais, na origem do efeito hipotensor arterial de algumas outras drogas não-opioides (FREGONEZE *et al.*, 2011).

Por ora, não temos condições de explicar os possíveis mecanismos não-opioides envolvidos no efeito hipotensor arterial do propofol, observado no terceiro minuto do nosso estudo. Alguns autores têm sugerido a possibilidade do envolvimento dos canais de cálcio nas alterações cardiovasculares induzidas pelo propofol, tanto em nível vascular (XUAN *et al.*, 1996; SOARES DE MOURA *et al.*, 2010) quanto miocárdico (COOK *et al.*, 1994; TAKAHASHI *et al.*, 1994). Entretanto, outros estudos puderam evidenciar apenas efeitos depressores miocárdicos modestos quando o propofol foi administrado através de infusão intracoronariana (DA ZHENG *et al.*, 2003), sugerindo a ocorrência de outros mecanismos hipotensores associados, tais como, uma ação vagotônica central ou a redução do tono simpático do SNC (EBERT *et al.*, 1992; ROBINSON *et al.*, 1997). Ademais, como os sistemas de neurotransmissão central comunicam-se intensamente entre si, há a possibilidade de inibição direta de estruturas do SNC envolvidas na regulação da pressão arterial. Krassioukov *et al* (1993) concluíram que, ao estudarem as ações do propofol sobre os

mecanismos simpáticos centrais de controle da pressão sanguínea em ratos, além da presença de algumas ações periféricas que contribuíram para o efeito bradicardizante e hipotensor do medicamento, o propofol também reduziu de maneira dose-dependente a descarga nervosa simpática no SNC. Contudo, não foi observada depressão direta da atividade dos centros vasomotores do tronco cerebral reguladores da hemodinâmica do SNC, especialmente da medula ventrolateral rostral.

Portanto, apesar do propofol reduzir a atividade simpática central de uma forma geral, provavelmente não parece ser através da inibição direta de estruturas do tronco cerebral que o propofol deve desenvolver o seu efeito hipotensor, o que o diferencia dos demais agentes anestésicos gerais.

Deve ser mencionado, ainda, que o efeito concentrante de doses “in bolus” de propofol, também pode ter influenciado na intensidade do efeito hipotensor da droga.

Para estudar a influência dos receptores opioides no efeito hipotensor arterial do propofol, foi necessária, inicialmente, aferir a hipotensão arterial causada por esta droga na dose de 2,5 mg/kg iv, habitualmente utilizada para a hipnose. Nossos resultados obtidos para a pressão arterial no grupo controle do propofol estão de acordo com diversos autores, onde Vuyk *et al* (2015) e Grounds *et al* (1985) sugeriram que o propofol provocou uma redução da PAM, PAS e PAD de cerca de 25% a 40%, quando doses de 2,0 a 2,5mg/kg da droga foram administradas iv em seus estudos.

Verificamos no Grupo Controle do propofol (CP), que a droga induziu a uma considerável queda da PAS e da PAD, seguida da redução equivalente da PAM. Acreditamos que essa redução da PAM se deu mais às custas da redução da PAS, possivelmente relacionada a uma redução do inotropismo cardíaco, do que devido à redução da PAD, possivelmente relacionada a uma redução da resistência periférica, já que a FC não se alterou significativamente, e a PVC se elevou nos minutos seguintes à injeção do propofol. Entretanto, o comportamento da PVC não influenciou os nossos resultados, pois não observamos correlação do valor inicial da PVC com a intensidade do efeito hipotensor do medicamento em todos os grupos pesquisados. Todavia, como não aferimos a resistência arteriolar de pós-carga e nem a resistência venosa de pré-carga, após a administração do propofol, não tivemos como saber se a PVC se elevou devido a um efeito venoconstrictor reflexo, ou foi devido à redução do inotropismo cardíaco, ou a ambos, induzidos pela ação do medicamento. Entretanto, os nossos resultados com a PVC não estão de acordo com os estudos em humanos de Robinson *et al.* (1997), que observaram uma redução da PVC provocada pelo propofol. Esses autores sugeriram que a queda da PVC e da PAM estaria

relacionada à redução da atividade simpática, à redução do baroreflexo e à redução do efeito vasoconstrictor periférico, resultando em vasodilatação arterial e venosa.

Ao avaliarmos os grupos controle da naloxona (CN1 e CN3), notamos que não ocorreu variação significativa, tanto da pressão arterial, quanto dos demais parâmetros investigados, para ambas as doses de naloxona empregadas. Os nossos resultados clínicos corroboraram diversos estudos da literatura, ao confirmar a inexistência de alterações das pressões e da frequência cardíaca, causadas pela administração intravenosa de naloxona em seres humanos saudáveis. Foldager e Bonde-Petersen (1988), por sua vez, ao correlacionar o estresse hipovolêmico induzido pela administração iv da naloxona na dose de 100 µg/kg em humanos, notaram que essa droga não alterou nenhuma das respostas cardiovasculares. Willer *et al* (1979), ao estudarem os efeitos da naloxona em humanos, sugeriram que o uso de 300 µg/kg de naloxona não alteraria a pressão arterial dos pacientes. Porém, pequenas alterações não significativas puderam ser observadas na FC desses pacientes. Outros autores (McMURRAY *et al.*, 1991) utilizaram em voluntários humanos, doses de naloxona 50 vezes maiores do que as utilizadas no nosso estudo e nenhum dos pacientes apresentou alteração da pressão arterial sistólica, da pressão arterial diastólica ou da FC.

Analisando os grupos experimentais do propofol (PN1 e PN3), pudemos observar resultados bem distintos do que ocorreu para os grupos controle, tanto do propofol (CP) quanto da naloxona (CN1 e CN3).

Nestes grupos envolvendo o propofol, pudemos observar um efeito dose-dependente para o uso do antagonista opióide. Este efeito ocorreu para doses de naloxona administradas 2 minutos antes da indução intravenosa de propofol, sendo evidenciável para doses de naloxona de 3 µg/kg, mas não para doses de 1 µg/kg de naloxona.

O efeito da naloxona relacionou-se, principalmente, a uma recuperação maior da pressão arterial diastólica, em comparação ao grupo controle do propofol (CP), não sendo observadas alterações significativas sobre a pressão arterial sistólica. Logo, estes resultados pareceram sugerir que o componente tardio e opióide-dependente da hipotensão induzida pelo propofol, deve se originar principalmente da redução da pressão arterial diastólica, possivelmente através da indução de algum tipo de mecanismo vasodilatador, que é sensível à ação da naloxona.

Apesar da maior recuperação da PAD induzida pela naloxona nos grupos experimentais (PN1 e PN3), não houve, em nenhum momento, qualquer alteração eletrocardiográfica sugestiva de isquemia, para as duas doses de naloxona empregadas. Também não foram observadas alterações significativas na captação periférica de oxigênio e

na produção de lactato sérico, aferidas pela análise das gasometrias arteriais e venosas, antes e após a administração da naloxona e do propofol.

Outro parâmetro que não foi alterado significativamente pelo propofol foi a FC. Isso sugeriu que a FC não deve participar ativamente do mecanismo hipotensor da droga. Além disso, o propofol pareceu inibir o mecanismo baroreflexo associado à significativa hipotensão arterial que foi induzida pelo anestésico, de forma semelhante à descrita por outros autores (KAMIJO *et al.*, 1992; SELLGREN *et al.*, 1994). Nossos resultados corroboraram outros estudos anteriores (CLAEYS *et al.*, 1988; GROUNDS *et al.*, 1985) em que, ao serem examinados os efeitos hemodinâmicos do propofol em humanos, não foi observado aumento compensatório da FC pelo baroreflexo. Entretanto, Ebert *et al* (1992) sugeriram que a diminuição da frequência cardíaca após o uso do propofol era consequência não só da atenuação do baroreflexo, mas também, da redução da atividade simpática induzida pela droga.

Para monitorizar o nível de hipnose, nós utilizamos a análise bispectral do eletroencefalograma (BIS<sup>®</sup>). O controle do nível de consciência foi fundamental no nosso experimento para dissociarmos o efeito hipnótico do efeito hipotensor arterial do propofol.

O nível de hipnose não foi alterado pela administração da naloxona nos seus grupos controle (CN1 e CN3), assim como, não foi significativamente diferente entre os grupos experimentais (PN1 e PN3) e o grupo controle do propofol (CP). Apesar disso, o efeito hipotensor arterial do propofol foi significativamente maior no grupo CP, demonstrando que, tanto o efeito hipotensor arterial induzido pelo propofol ocorreu de forma independente do grau de hipnose dos pacientes, quanto que a naloxona administrada previamente ao propofol, foi incapaz de modificar o grau de hipnose induzida por este anestésico. Portanto, apesar da possibilidade da naloxona poder inibir a função de receptores GABA-A no SNC (SVENSSON *et al.*, 2000), os quais parecem ser os responsáveis pelo efeito hipnótico do propofol (TRAPANI *et al.*, 2000; ALKIRE *et al.*, 2001; PATTEN *et al.*, 2001; IRIFUNE *et al.*, 2003), não houve nenhuma redução do efeito hipnótico deste anestésico induzida pela naloxona, que entretanto, promoveu redução significativa do efeito hipotensor deste anestésico. Estes resultados sugeriram a ocorrência de mecanismos distintos na produção de hipnose e hipotensão arterial para o propofol. Recentemente, alguns estudos identificaram vários locais de regulação hemodinâmica, exercida pelo sistema opioide no SNC (LESSARD *et al.*, 2002; WRIGHT *et al.*, 2003; RAO *et al.*, 2003), que poderiam indiretamente modular o efeito hipotensor induzido pelo propofol, sem necessariamente, interferir no seu efeito hipnótico.

O nosso estudo parece ser um dos primeiros a correlacionar objetivamente, através da quantificação da resposta hipotensora, o envolvimento do sistema opioide com o propofol. Apesar de outros estudos clínicos e laboratoriais terem previamente sugerido tal envolvimento (HAND *et al.*, 2001; ANWAR *et al.*, 1998; MARACAJÁ-NETO *et al.*, 2012), a modulação opioide do efeito hipotensor arterial do propofol ainda não havia sido claramente demonstrada em seres humanos. Portanto, embora não tenhamos investigado o efeito antinociceptivo do propofol neste estudo, o envolvimento do propofol com a via opioidérgica pareceu criar um elo comum entre o efeito hipotensor arterial e o efeito antinociceptivo do propofol, que foi previamente sugerido por alguns autores (HAND *et al.*, 2001; ANWAR *et al.*, 1998), sendo ambos os efeitos sensíveis à ação da naloxona. Por conseguinte, estes achados poderiam reforçar a possibilidade de doses clínicas de propofol exercerem algum efeito antinociceptivo nos pacientes. Entretanto, serão necessários estudos posteriores em dor para a investigação desta hipótese.

Em resumo, o propofol na dose de 2,5mg/Kg, induziu uma significativa resposta hipotensora dos pacientes (PAS/PAD/PAM), que pôde ser parcialmente reduzida, de forma dose-dependente, pela prévia administração iv de naloxona. A menor dose efetiva de naloxona necessária para a obtenção deste efeito foi de 3 µg/kg, aplicada dois minutos antes da administração iv do propofol. Este efeito da naloxona ocorreu, através de uma significativa da recuperação da PAD e da PAM, sem entretanto, importar em modificações significativas da PAS, FC ou PVC, não produzindo também, alterações significativas no ECG. O nível de hipnose, aferido pelo BIS, foi semelhante para todos os grupos, não sendo afetado pelo pré-tratamento dos pacientes com a naloxona. Estes resultados sugeriram que o efeito hipotensor arterial induzido pelo propofol, deve ocorrer de forma independente do grau de hipnose dos pacientes, e deve envolver, ao menos parcialmente, a via opioide.

Nós reconhecemos as severas limitações do nosso estudo. Como utilizamos apenas pacientes ASA 1 no nosso estudo, nós não tivemos como avaliar os efeitos do pré-tratamento com a naloxona em pacientes portadores de disfunções cardiovasculares. Da mesma forma, como não estudamos canais iônicos e algumas outras variáveis hemodinâmicas, como o débito cardíaco e a resistência vascular, devido à falta de monitorização adequada, não tivemos como avaliar se o uso da naloxona, nas doses empregadas no estudo, poderia interferir no possível efeito miocardioprotetor sugerido para o propofol (YOO *et al.*, 1999), que teria a possibilidade de ser dependente, entre outros mecanismos, da ativação de receptores Kappa e delta opioides no miocárdio (CAO *et al.*, 2003; SCHULTZ *et al.*, 2001).

## CONCLUSÃO

O propofol, na dose de 2,5mg/kg, induziu uma significativa resposta hipotensora dos pacientes (PAS/PAD/PAM), que pôde ser parcialmente reduzida, de forma dose-dependente, pela prévia administração iv de naloxona. A menor dose efetiva de naloxona para a obtenção deste efeito foi de 3µg/kg, aplicada dois minutos antes da administração iv do propofol.

Este efeito da naloxona ocorreu, principalmente, através de uma significativa recuperação da PAD e da PAM, sem entretanto, importar em modificações significativas da PAS, FC ou PVC, não produzindo também, alterações significativas no ECG. O nível de hipnose, aferido pelo BIS, foi semelhante para todos os grupos, não sendo afetado pelo pré-tratamento dos pacientes com a naloxona. Estes resultados sugeriram que o efeito hipotensor arterial induzido pelo propofol, deve ocorrer de forma independente do grau de hipnose dos pacientes, e deve envolver, ao menos parcialmente, a via opioide.

## REFERÊNCIAS

AFSHARIMANI, B.; CABOT, P.; PARAT, M.O. Morphine and tumor growth and metastasis. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 30, n.2, p. 225-238, 2011.

ALKIRE, M.T.; HAIER, R.J. Correlating in vivo anaesthetic with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n.5, p. 618-626, 2001.

ANWAR, M.M.; ABDEL-RAHMAN, M.S. Effect of propofol on perception of pain in mice: mechanisms of action. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology**, v. 120, n.2, p. 249-253, 1998.

BAKER, M.T. et al. Free radical and drug oxidation products in an intensive care unit sedative: propofol with sulfite. **Critical Care Medicine**, v. 31, n.3, p. 787-792, 2003.

BARNETT, V. et al. Opioid Antagonists. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 47, Issue 2, p. 341-352, 2014.

BARR, J. Reversal Agents: Naloxone and Flumazenil. In: ATLEE, J.L. **Complications in Anesthesia**. 2<sup>nd</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier Inc., 2006. Cap 33, p. 128-130.

BENTLEY, G.N.; GENT, J.P.; GOODCHILD, C.S. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 41, p. 797-798, 1989.

BERTRAND, M. et al. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, p. 26-30, 2001.

BOILLOT, A. et al. Effets des agents anesthésique sur la vasomotricité artérielle. **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation**, v. 18, p. 415-429, 1999.

BORGEAT, A.; WILDER-SMITH, O.H.G.; SUTER, P.M. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. **Anesthesiology**, v. 80, n.3, p. 642-656, 1994.

BORTSOV, A.V. et al.  $\mu$ -opioid receptor gene A118G Polymorphism predicts survival in patients with breast cancer. **Anesthesiology**, v. 116, n.4, p. 896-902, 2012.

BRYAN JR, R.M. et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: A cousin to nitric oxide and prostacyclin. **Anesthesiology**, v. 102, p. 1261-1277, 2005.

BUGGY, D.J. et al. Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release: a role for GABA-A receptor-mediated inhibition. **Anesthesiology**, v. 92, n.4, p. 1067-1073, 2000.

CALISKAN, E.; KAYHAN, Z.; TUFAN, H. Propofol inhibits potassium chloride induced contractions of isolated human umbilical vessels. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 23, p. 411-417, 2006.

CAO, Z.; LIU, L.; VAN WINKLE, D.M. Activation of delta- and kappa-opioid receptors by opioid peptides protects cardiomyocytes via KATP channels. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 285, n.3, p. H1032-1039, 2003.

CARSTENS, E. Itch. In: BASBAUN, A.; BUSHNELL, M. **Science of Pain**. 1<sup>st</sup> edition. Oxford: Elsevier Inc, 2009. V. 01, cap 9, p. 115-126.

CAVUN, S. et al. Blockade of delta opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray region inhibits the fall in arterial pressure evoked by hemorrhage. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 297, n.2, p. 612-619, 2001.

CHENG, T.H. et al. Effects of propofol on cyclic strain-induced endothelin-1 expression in human umbilical vein endothelial cells. **Anesthesiology**, v. 110, p. 74-80, 2009.

CLAEYS, M.A.; GEPTS, E.; CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. **British Journal of Anaesthesia**, v.60, p.3-9, 1988.

COOK, D.; HOUSMANS, P.R. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. **Anesthesiology**, v.80, n.4, p.859-871, 1994.

CORCORAN, T.B. et al. The influence of propofol on P-selectin expression and nitric oxide production in re-oxygenated human umbilical vein endothelial cells. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.50, p. 348-354, 2006.

COUGHLAN, M.G. et al. Differential relaxant effect of high concentrations of intravenous anesthetics on endothelin-constricted proximal and distal canine coronary arteries. **Anesthesia and Analgesia**, v. 74, p. 378-383, 1992.

DA ZHENG; UPTON, R.N.; MARTINEZ, A.M. The contribution of the coronary concentrations of propofol to its cardiovascular effects in anesthetized sheep. **Anesthesia and Analgesia**, v. 96, p.1589-1597, 2003.

DEVLIN, J.W.; ROBERTS, R.J. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol and opioids. **Critical Care Clinics**, v. 25, n.3, p. 431-449, 2009.

DRAGASIS, S. et al. The role of opioid receptor agonists in ischemic preconditioning. **European Journal of Pharmacology**, v. 720, p. 401-408, 2013.

DUARTE, D.F. Uma Breve História do Ópio e dos Opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n.1, p. 135-146, 2005.

EBERT, T.J. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. **Anesthesiology**, v. 103, p. 20-24, 2005.

EBERT, T.J. et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with Propofol or etomidate. **Anesthesiology**, v.76, p.725-733, 1992.

el-SHARKAWY, T.Y.; al-SHIREIDA, M.F.; PILCHER, C.W. Vascular effects of some



opioid receptor agonists. **Canadian Journal of Physiology Pharmacology**, v. 69, n.6, p. 846-851, 1991.

ESTILO, A.E.; COTTRELL, J.E. Hemodynamic and catecholamine changes after administration of naloxone. **Anesthesia and Analgesia**, v. 61, p. 349-353, 1982.

FASSL, J. et al. The intravenous anesthetic propofol inhibits human L-type calcium channels by enhancing voltage-dependent inactivation. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 51, p. 719-730, 2011.

FINCK, A.D. Opioid receptor and endorphins: significance for Anesthesiology. **Refresher Courses in Anesthesiology**, v. 7, p. 103-114, 1979.

FOLDAGER, N.; BONDE-PETERSEN, F. Human cardiovascular reactions to simulated hypovolemia, modified by the opiate antagonist naloxone. **European Journal of Applied Physiology**, v.57; p. 507-13, 1988.

FREGONEZE, J.B. et al. Multiple opioid receptors mediate the hypotensive response induced by central 5-HT<sub>3</sub> receptor stimulation. **Neuropeptides**, v. 45, p. 219-227, 2011.

FUKUDA, K. Opioid analgesics. In: MILLER, R. **Miller's Anesthesia**. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Inc., 2015. 2v. V.1, cap 31, p. 864-914.

GACH, K. et al. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 384, n.3, p. 221-230, 2011.

GAN, T.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 45(9), p. 855-869, 2006.

GAN, T.J. et al. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. **Anesthesiology**, v. 87, p. 1075-1081, 1997.

GARCIA, J.B.S.; CARDOSO, M.G.M.; DOS-SANTOS, M.C. Opióides e o sistema imunológico: relevância clínica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n.5, p. 713-718, 2012.

GILBERT, P.E.; MARTIN, W.R. Sigma effects of nalorphine in the chronic spinal dog. **Drug and Alcohol Dependence**, v.1, p. 373-376, 1976.

GLEN, J.B.; HUNTER, S.C. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI35868. **British Journal of Anaesthesia**, v. 56, p. 617-626, 1984.

GLEN, J.B. et al. Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol (Diprivan). **Postgraduate Medical Journal**, v. 61 (suppl 3), p. 7-14, 1985.

GOKCE, N. et al. Acute hypertriglyceridemia is associated with peripheral vasodilation and increased basal flow in healthy young adults. **American Journal of Cardiology**, v. 88(2), p. 153-159, 2001.

GOLDSTEIN, A.; LOWNEY, L.I.; PAL, B.K. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 68, p. 1742-1747, 1971.

GROUNDS, R.M. et al. The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol. **Anaesthesia**, v. 40, p. 735-740, 1985.

GUTSTEIN, H.B.; AKIL, H. Opioid Analgesics. In: GILMAN, A.G. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill, 2001. Cap. 23, p. 569-619.

HAND, R.JR. et al. The analgesic effects of subhypnotic doses of propofol in human volunteers with experimentally induced tourniquet pain. **American Association of Nurse Anesthetists**, v. 69, n.6, p. 466-470, 2001.

HALL, J.B.; SCHWEICKERT, W.; KRESS, J.P. Role of analgesics, sedatives, neuromuscular blockers and delirium. **Critical Care Medicine**, v. 37, n.10, p. S416–421, 2009.

HARA, M.; KAI, Y.; IKEMOTO, Y. Propofol activates GABA-A receptors-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. **Anesthesiology**, v. 79, p. 781-788, 1993.

HARRIS, J.D. Management of expected and unexpected opioid-related side effects. **The Clinical Journal of Pain**, v. 24, p. S8-S13, 2008.

HEADRICK, J.P.; PEPE, S.; PEART, J.N. Non-Analgesic Effects of Opioids: Cardiovascular Effects of Opioids and their Receptor Systems. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, p. 6090-6100, 2012.

HERMINGHAUS, A. Anesthesia for geriatric patients: Part 2: Anaesthetics, patient age and anesthesia management. **Anaesthesist**, v. 61, n.4, p. 363-374, 2012.

HOKEY, D.A. et al. Tumor cell loaded type-1 polarized dendritic cells induce Th1-mediated tumor immunity. **Cancer Research**, v. 65, p. 10059–10067, 2005.

HORIBE, M. et al. Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation. **Anesthesiology**, v. 93, p. 447-455, 2000.

IRIFUNE, M. et al. Propofol-induced anesthesia in mice is mediated by gamma-aminobutyric acid-A and excitatory amino acid receptors. **Anesthesia and Analgesia**, v. 97, n.2, p. 424-429, 2003.

JÁRAI, Z. et al. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB<sub>1</sub> or CB<sub>2</sub> receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n.24, p. 14136–41, 1999.

- JONSSON, M.M.; LINDAHL, S.G.E.; ERIKSSON, L.I. Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. **Anesthesiology**, v. 102, n.1, p. 110-116, 2005.
- KAMIJO, Y. et al. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 39, n.9, p. 987-991, 1992.
- KANAYA, N. et al. Propofol anesthesia enhances the pressor response to intravenous ephedrine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 94, p. 1207-1211, 2002.
- KASSAM, S.I.; LU, C.; BUCKLEY, N.; LEE, R.M.K.W. The mechanisms of propofol-induced vascular relaxation and modulation by perivascular adipose tissue and endothelium. **Anesthesia and Analgesia**, v. 112, n.6, p. 1339-1345, 2011.
- KIENBAUM, P. et al. Acute detoxification of opioid-addicted patients with naloxone during propofol or methohexital anesthesia: a comparison of withdrawal symptoms, neuroendocrine, metabolic, and cardiovascular patterns. **Critical Care Medicine**, v. 28, n.4, p. 969-976, 2000.
- KIM, K.J.; CHUNG, N.; PARK, W.K. Direct myocardial depressant effect of naloxone: mechanical and electrophysiological actions *in vitro*. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 48, p. 102-110, 2004.
- KONDO, U. et al. Pulmonary vascular effects of propofol at baseline, during elevated vasomotor tone, and in response to sympathetic  $\alpha$ - and  $\beta$ - adrenoreceptor activation. **Anesthesiology**, v. 94, n.5, p. 815-823, 2001.
- KOPCZYNSKA, B. The contribution of VR1 and CB1 receptors and the role of the afferent vagal pathway in modelling of cardio-respiratory effects of anandamide in rats. **Life Sciences**, v. 80, p. 1738-1745, 2007.
- KRASSIOUKOV, A.V.; GELB, A.W.; WEAVER, L.C. Action of propofol on central sympathetic mechanisms controlling blood pressure. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 40, n.8, p. 761-769, 1993.
- KRZYCH, L.; SZURLEJ, D.; BOCHENEK, A. Rationale for propofol use in cardiac surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 23, n.6, p. 878-885, 2009.
- LAALOU, F.Z. et al. Involvement of the basal cholinergic forebrain in the mediation of general (propofol) anesthesia. **Anesthesiology**, v. 108, n.5, p. 888-896, 2008.
- LAWTON, B.K. et al. Role of L-type calcium channel in altered microvascular responses to propofol in hypertension. **British Journal of Anaesthesia**, v. 108, n.6, p. 929-935, 2012.
- LEJAY, M. et al. Modifications of the inotropic responses to alpha and beta-adrenoceptor stimulation by propofol in rat myocardium. **Anesthesia and Analgesia**, v. 87, n.2, p. 277-283, 1998.
- LENNON, F.E. et al. Overexpression of the  $\mu$ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. **Anesthesiology**, v. 116, n.4, p. 857-867, 2012.

LENNON, F.E.; MOSS, J.; SINGLETON, P.A. The  $\mu$ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? **Anesthesiology**, v. 116, n.4, p. 940-945, 2012.

LESSARD, A.; BACHELARD, H. Tonic inhibitory control exerted by opioid peptides in the paraventricular nuclei of the hypothalamus on regional hemodynamic activity in rats. **British Journal of Anaesthesia**, v 136, n.5, p. 753-763, 2002.

LI, K.Y. et al. Propofol facilitates glutamatergic transmission to neurons of the ventrolateral preoptic nucleus. **Anesthesiology**, v. 111, p. 1271-1278, 2009.

LI, Z. et al. Propofol increases  $\mu$ -opioid receptor expression in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 6, p. 1333-1336, 2012.

LIGHTFOOT, J.T.; KATZ, L.; DEBATE, K. Naloxone decreases tolerance to hypotensive, hypovolemic stress in healthy humans. **Critical Care Medicine**, v. 28, n.3, p. 684-691, 2000.

LIU, Y. et al. Effects of propofol on responses of rat isolated renal arteriole to vasoactive agents. **Vascular Pharmacology**, v. 51, p. 182-189, 2009.

LUNDMAN, P. et al. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk for coronary heart disease. **Circulation**, v. 96, n.10, p. 3266-3268, 1997.

LUO, F. et al. Changes of endothelin and calcitonin gene-related peptide concentrations in plasma during propofol anesthesia. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 21, n.1, p. 47-50, 2009.

MALINOWSKA-ZAPRZALKA, M. et al. Hemodynamic effect of propofol in enalapril-treated hypertensive patients during induction of general anesthesia. **Pharmacological Reports**, v.57, p. 675-678, 2005.

MARACAJÁ-NETO, L.F. et al. Opioid receptor blockade prevents propofol-induced hypotension in rats. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 24, n.3, p. 191-196, 2012.

MARTÍN-DEL-CAMPO, A.F. et al. High-dose naloxone (1.0 mg/kg): psychological and endocrine effects in normal male subjects pretreated with one milligram of dexamethasone. **Psychoneuroendocrinology**, v. 23, n.4, p. 413-424, 1998.

MARTIN, W.R. Opioid antagonists. **Pharmacological Reviews**, v. 19, p. 463, 1967.

MCMURRAY, R.G. et al. High-dose naloxone modifies cardiovascular and neuroendocrine function in ambulant subjects. **Psychoneuroendocrinology**, v. 16, n.5, p. 447-455, 1991.

MENDOZA-DAVILA, N.; VARON, J. Naloxone in advanced cardiac life support: myth or reality? **American Journal of Emergency Medicine**, v. 26, p. 902-903, 2008.

MEURET, P. et al. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. **Anesthesiology**, v. 93, p. 708-717, 2000.

- MIYAWAKI, I. et al. Suppression of cyclic guanosine monophosphate formation in cerebellar slices by propofol, ketamine and midazolam. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 44, n.12, p. 1301-1307, 1997.
- MURASAKI, O. et al. Site of action of the general anesthetic propofol in muscarinic M1 receptor-mediated signal transduction. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 307, n.3, p. 995-1000, 2003.
- NAGASE, Y. et al. Propofol inhibits muscarinic acetylcholine receptor-mediated signal transduction in *Xenopus* oocytes expressing the rat M1 receptor. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 79, n.3, p. 319-325, 1999.
- NAKAMURA, K. et al. Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in rats in isolated dog arteries. **British Journal of Anaesthesia**, v. 68, p. 193-197, 1992.
- NARITA, M.; FUNADA, M.; SUZUKI, T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 89, n.1, p. 1-15, 2001.
- NEUKIRCHEN, M.; KIENBAUM, P. Sympathetic Nervous System: Evaluation and importance for clinical general anesthesia. **Anesthesiology**, v. 109, n.6, p. 1113-1131, 2008.
- OGAWA, K.; TANAKA, S.; MURRAY, P.A. Propofol potentiates phenylephrine-induced contraction via cyclooxygenase inhibition in pulmonary artery smooth muscle. **Anesthesiology**, v. 94, p. 833-839, 2001.
- ORMAN, J.S.; KEATING, G.M. Buprenorphine/Naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. **Drugs**, v. 69, p. 577-607, 2009.
- PARK, K.W. et al. Propofol-associated dilation of rat distal coronary arteries is mediated by multiple substances, including endothelium-derived nitric oxide. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, p. 1991-1996, 1995.
- PATEL, S. et al. The general anesthetic propofol increases brain N-arachidonylethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase. **British Journal of Anaesthesia**, v. 139, n.5, p. 1005-1013, 2003.
- PATTEN, D. et al. An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 28, n.5-6, p. 451-458, 2001.
- PEÑA, R.E.A. et al. Depresión de la función miocárdica inducida por propofol: posible participación del receptor colinérgico muscarínico auricular. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 55, p. 81-85, 2008.
- PROUGH, D.S. Anesthetic Pitfalls in the elderly patient. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 200, n.5, p. 784-794, 2005.
- PRYS-ROBERTS, C.; HUG, J.R. Pharmacokinetics of anaesthesia. **Blackwell Scientific Publications**. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1984, p. 128-156.

RADBRUCH, L. et al. Evidence mounts for link between opioids and cancer growth. University of Chicago. March, 2012. Disponível em:

<<http://www.uchospitals.edu/news/2012/20120321-opioid.html>>. Acesso em: 23 nov. 2013.

RANG, H.P. Analgesic drugs. In: RANG, H.P.; DALE, M.M. **Rang & Dale's Pharmacology**. 7<sup>th</sup> edition. New York: Elsevier, 2012. Cap. 41, p. 503-524.

RAO, S.P.; CONLEY, A.; DUNBAR, J.C. Cardiovascular responses to central administration of mu and kappa opioid receptor agonist and antagonist in normal rats. **Peptides**, v. 24, n.5, p. 745-754, 2003.

REISINE, T. Opiate receptors. **Neuropharmacology**, v. 34, p. 463-472, 1995.

ROBINSON, B.J. et al. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans: Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? **Anesthesiology**, v. 86, p. 64-72, 1997.

ROYSE, C.F. et al. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane and desflurane in rabbits. **Anesthesiology**, v. 108, p. 87-93, 2008.

RÜSCH, D. et al. Inhibition of human 5-HT<sub>3A</sub> and 5-HT<sub>3AB</sub> receptors by etomidate, propofol and pentobarbital. **European Journal of Pharmacology**, v. 573, p. 60-64, 2007.

SCHRAMM, C.L.; HONDA, C.N. Co-administration of  $\delta$ - and  $\mu$ -opioid receptor agonists promotes peripheral opioid receptor function. **Pain**, v. 151(Issue 3), p. 763-770, 2010.

SCHULTZ, J.E.; GROSS, G.J. Opioids and cardioprotection. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n.2, p. 123-137, 2001.

SCHUMACHER, M.A.; BASNAUM, A.I.; WAY, W.L. Analgésicos opióides e antagonistas. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12<sup>a</sup> edição. Porto Alegre: McGraw-Hill, AMGH, 2014, cap 31, p. 543-564.

SEBEL, P.; LOWDON, J. PROPOFOL: a new intravenous anesthetic. **Anesthesiology**, v.71, p. 260-277, 1989.

SELLGREN, J. et al. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. **Anesthesiology**, v.80, n.3, p. 534-544, 1994.

SILVA, G.A.M. Analgesia pós-operatória no usuário crônico de opióides. In: PEREIRA, A.C.P. **Temas em anestesiologia**. SAERJ. Rio de Janeiro, 2009, p. 351-361.

SOARES DE MOURA, R. et al. Effect of propofol on human fetal placental circulation. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v. 19, p. 71-76, 2010.

SPETEA, M. et al. The  $\mu$  Opioid Receptor and Ligands Acting at the  $\mu$  Opioid Receptor, as Therapeutics and Potential Therapeutics. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, p. 7415-7434, 2013.

STEPNIAKOWSKI, K.T. et al. Fatty acids augment endothelium-dependent dilation in hand veins by a cyclooxygenase-dependent mechanism. **Hypertension**, v. 30, n.6, p. 1634-1639, 1997.

SVENSSON, A.I. et al. Naloxone antagonizes GABAA/benzodiazepine receptor function in rat corticohippocampal synaptoneurosomes. **Journal of Neural Transmission**, v.107, n.3, p. 261-270, 2000.

TAKAHASHI, H.; PUTTICK, R.M.; TERRAR D.A. The effects of propofol and enflurane on single calcium channel currents of guinea-pig isolated ventricular myocytes. **British Journal of Pharmacology**, v.111, n.4, p. 1147-1153, 1994.

TODA, N.; TODA, H.; HATANO, Y. Nitric oxide: Involvement in the effects of anesthetic agents. **Anesthesiology**, v. 107, n.5, p. 822-842, 2007.

TONNER, O.H. et al. Inhibition of nitric oxide synthase decreases anesthetic requirements of intravenous anesthetics in *Xenopus Laevis*. **Anesthesiology**, v. 87, n.6, p. 1479-1485, 1997.

TRAPANI, G. et al. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships and drug delivery. **Current Medicinal Chemistry**, v 7, n.2, p. 249-271, 2000.

VAN AKEN, H.; MEINSHAUSEN, E.; PRIEN, T. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N<sub>2</sub>O in humans. **Anesthesiology**, v. 68, p. 157-163, 1988.

VAN DE VELDE, M. et al. Comparative hemodynamic effects of three different parenterally administered lipid emulsions in conscious dogs. **Critical Care Medicine**, v. 26, n.1, p.132-137, 1998.

VINCENT, J.L. et al. Opioids. In: VINCENT, J.L. **Textbook of Critical Care**. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Inc, 2011, cap. 184, p. 1354-1361.

VUYK, J.; SITSEN, E.; REEKERS, M. Intravenous Anesthetics. In: MILLER, R. **Miller's Anesthesia**. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Inc, 2015. 2v. V. 01, cap 30, p. 821-863.

WALLERSTEDT, S.M.; BODELSSON, M. Differential effect of propofol on sympathetic neurotransmission in isolated human omental arteries and veins. **British Journal of Pharmacology**, v.125, p. 120-126, 1998.

WARPECHOWSKI, P. et al. Effects of propofol on the cardiac conduction system. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60 , n.4, p. 438-444, 2010.

WHITE, P.F.; ENG, M.R. Intravenous Anesthetics. In: BARASH, P.G. **Clinical Anesthesia**. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, cap 18, p. 444-464.

WILLER, J.C. et al. Study of naloxone in normal awake man: effects on heart rate and respiration. **Neuropharmacology**, v. 18, p. 469-472, 1979.

WRIGHT, R.C.; INGENITO, A.J. Blockade of dorsal hippocampal kappa-opioid receptors increases blood pressure in normotensive and isolation-induced hypertensive rats. **Neuropeptides**, v. 37, n.2, p. 127-132, 2003.

XUAN, Y.T.; GLASS, P.S.A. Propofol regulation of calcium entry pathways in cultured A10 and rat aortic smooth muscle cells. **British journal of Pharmacology**, v.117, n.1, p. 5-12, 1996.

YAKSH, T.L.; WALLACE, M.S. Opióides, analgesia e tratamento da dor. In: BRUNTON, L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMAN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12<sup>a</sup> edição. Porto Alegre: The McGraw-Hill companies, AMGH, 2012, cap 18, p. 481-525.

YANG, H.S. et al. Impact of Propofol Anesthesia Induction on Cardiac Function in Low-Risk Patients as Measured by Intraoperative Doppler Tissue Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.26, Issue 7, p. 727-735, 2013.

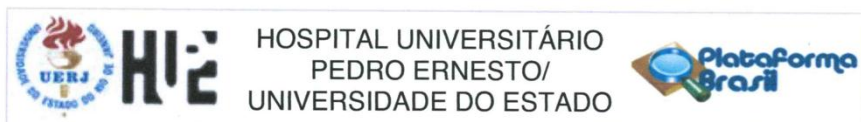
YOO, K.Y. et al. Intracoronary propofol attenuates myocardial but not coronary endothelial dysfunction after brief ischaemia and reperfusion in dogs. **British journal of Anaesthesia**, v. 82, n.1, p. 90-96, 1999.

ZHOU, W. et al. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. **Anesthesiology**, v. 86, p. 670-675, 1997.

ZHOU, W. et al. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. **Anesthesia and Analgesia**, v. 89, p. 604-608, 1999.



## APÊNDICE A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa/ Plataforma Brasil

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Influencia dos receptores opióides no efeito hipotensor do propofol em humanos

**Pesquisador:** Madalena Juliana da Silva Freitas

**Versão:** 2

**CAAE:** 00586012.2.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**DADOS DO COMPROVANTE**

**Número do Comprovante:** 005703/2012

**Patrocinador Principal:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

**APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Por este instrumento, eu \_\_\_\_\_ ou o responsável \_\_\_\_\_ declaro que:

Estou sendo convidado (a) a participar da pesquisa INFLUÊNCIA DOS RECEPTORES OPIÓIDES NO EFEITO HIPOTENSOR DO PROPOFOL EM HUMANOS pois vou ser submetido a uma cirurgia com uso de dois medicamentos específicos chamados PROPOFOL e NALOXONA.

Fui informado pelo médico cirurgião da necessidade do procedimento cirúrgico, com a participação da equipe de anesthesiologistas do HUPE-UERJ. A cirurgia é parte essencial do meu tratamento e para isso necessito de anestesia, mesmo que eu não participe desta pesquisa. Recebi todas as explicações inerentes ao procedimento anestésico, assim como, os riscos e benefícios da anestesia.

O medicamento PROPOFOL é utilizado há mais de 20 anos em anestesia e terapia intensiva, com característica de proteção do sistema nervoso, prevenção dos vômitos, rápida recuperação e um acordar mais rápido. Alergia é extremamente rara.

O medicamento NALOXONA é utilizado há mais de 50 anos na anestesia para reverter o estado de coma e diminuição da respiração nas intoxicações durante a anestesia. Fui informado de que durante qualquer cirurgia, podem ocorrer complicações gerais tanto da cirurgia e quanto da anestesia, sendo elas não causadas pela pesquisa. Essas complicações podem ocorrer independente da minha participação nesta pesquisa.

Para a realização da anestesia, deverão ser empregados procedimentos próprios e o uso de medicamentos necessários para a anestesia, para o tratamento de náuseas e vômitos e para outros problemas da anestesia e cirurgia, deixando o julgamento técnico aos profissionais envolvidos, para que sejam obtidos os melhores resultados, devendo ser utilizados os recursos disponíveis no HUPE-UERJ.

Para esse estudo, alguns efeitos colaterais poderão ocorrer, tais como: DOR À INJEÇÃO DO PROPOFOL, INFLAMAÇÃO NAS VEIAS SUPERFICIAIS, PRESSÃO ARTERIAL BAIXA OU ALTA, AUMENTO DOS BATIMENTOS CARDÍACOS, DIMINUIÇÃO DA RESPIRAÇÃO E AUMENTO DE GORDURA NO SANGUE.

Estou ciente que, para participar desta pesquisa, poderão ser realizados exames de sangue e serão inseridos cateteres em artérias e em veias mais profundas quando necessários. As complicações inerentes à punção de artérias são hematoma, infecção, diminuição da circulação sanguínea e sensibilidade na mão, trombose e morte do tecido de dedos. Na punção de veias profundas, as complicações são hematoma, infecção, inflamação, trombose, punção acidental de carótida, de traqueia e falta de ar.

\_\_\_\_\_  
Rubrica do paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

Todos os pacientes serão divididos em grupos. Dos 40 pacientes convidados, 30 deles irão receber a NALOXONA e 10 pacientes receberão soro fisiológico no lugar da NALOXONA. O grupo de 30 pacientes será dividido de acordo com a dose de NALOXONA que receberá. O que define em qual grupo o paciente se encaixa é a ordem de marcação de cirurgia. O primeiro paciente se encaixará no grupo do soro fisiológico, o segundo se encaixará no grupo da dose menor de NALOXONA antes do PROPOFOL, o terceiro paciente se encaixará no grupo da dose maior de NALOXONA antes do PROPOFOL e o quarto entrará no grupo em que faremos a NALOXONA após o uso do PROPOFOL. A partir daí, a ordem se repete novamente até completarmos os 4 grupos.

Todas as dúvidas foram tiradas quanto à realização deste procedimento anestésico-cirúrgico e do trabalho científico do qual estou participando. Estou ciente de que este é um **experimento a nível acadêmico**, sem qualquer interesse político ou financeiro de instituições privadas que possam interferir nos seus resultados.

Este trabalho garante o sigilo e a privacidade dos pacientes e o segredo das informações, sendo somente o resultado final publicado na pesquisa. Estou ciente que tenho a liberdade em recusar a participar ou retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo ao meu cuidado.

Desta forma, autorizo minha participação neste trabalho e permito que os resultados obtidos através do meu caso clínico possam ser integrados aos resultados finais e posterior publicação de cunho meramente científico, do qual o interesse será da classe acadêmica. Caso você tenha alguma dúvida ou queira desistir da pesquisa, você poderá falar com o pesquisador no telefone 28688018. E para confirmação e validação desta pesquisa você poderá ligar para CEP/HUPE (Comité de Ética em Pesquisa) telefone 28688253.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome Completo do Paciente                      Assinatura Paciente                      RJ, \_\_\_\_\_  
Data

Madalena Juliana da Silva Freitas \_\_\_\_\_ RJ, \_\_\_\_\_  
Pesquisadora                      Assinatura Pesquisador                      Data

## APÊNDICE C – Protocolo de pacientes do Grupo Controle do Propofol

INFLUÊNCIA DOS RECEPTORES OPIÓIDES NO EFEITO HIPOTENSOR ARTERIAL  
DO PROPOFOL EM HUMANOS

INICIAIS NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_ **MODELO: CONTROLE P CASO N \_\_\_\_\_**

PESO: \_\_\_\_\_ Kg ALTURA: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> PRONT: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

HPP: \_\_\_\_\_ DROGAS EM USO: \_\_\_\_\_

TEMPERATURA \_\_\_\_\_ CIRURGIA \_\_\_\_\_ **\*GASOMETRIAS ARTERIAL E VENOSA**

OBS: FAZER MIDAZOLAM ATÉ BIS = 80. VENTILAR COM O<sub>2</sub> 2L/MIN (33%) SEM A<sub>i</sub>. FR=12 irpm.

INJETAR DROGAS PELA VEIA PROFUNDA. PUNÇONAR ARTERIA COM JELCO 20 G.

HORA	PA/PAM	PVC	FC	SATHb	PETCO <sub>2</sub>	BIS
	(mmHg)	( mmHg)	(bpm)	(%)	(mmHg)	(%)
T0 2ml SF 0,9%	:_____	_____	_____	_____	_____	_____
T1	:_____	_____	_____	_____	_____	_____
T2 2,5mg/kg PROP	:_____	_____	_____	_____	_____	_____
T3	:_____	_____	_____	_____	_____	_____
T4	:_____	_____	_____	_____	_____	_____
T5	:_____	_____	_____	_____	_____	_____
T6	:_____	_____	_____	_____	_____	_____
T7	:_____	_____	_____	_____	_____	_____

\*

COMENTÁRIOS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

AVALIADOR: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE D – Protocolo de pacientes do Grupo Controle da Naloxona 1 µg/kg

INICIAIS NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_ **MODELO: CONTROLE N 1,0 CASO N \_\_\_\_\_**

PESO: \_\_\_\_\_ Kg ALTURA: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> PRONT: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

HPP: \_\_\_\_\_ DROGAS EM USO: \_\_\_\_\_

TEMPERATURA \_\_\_\_\_ CIRURGIA \_\_\_\_\_ **\*GASOMETRIAS ARTERIAL E VENOSA**

**OBS: FAZER MIDAZOLAM ATÉ BIS = 80. O<sub>2</sub> 2L/MIN (33%) SEM A<sub>i</sub>. INJETAR DROGAS PELA VEIA PROFUNDA.**

**PUNÇIONAR ARTERIA COM JELCO 20 G.**

HORA	PA/PAM	PVC (mmHg)	FC (mmHg)	SATHb (bpm)	PETCO <sub>2</sub> (%)	BIS (mmHg)	(%)
<b>*</b>							
T0 1 µg/Kg NALOX	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T1	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T2	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T3	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T4	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T5	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T6	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T7	—:—	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<b>*</b>							

COMENTÁRIOS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

AVALIADOR: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE E – Protocolo de pacientes do Grupo Controle da Naloxona 3 µg/kg

<b>INFLUÊNCIA DOS RECEPTORES OPIÓIDES NO EFEITO HIPOTENSOR ARTERIAL DO PROPOFOL EM HUMANOS</b>
--

INICIAIS NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_ **MODELO: CONTROLE N 3,0** CASO N \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ Kg ALTURA: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> PRONT: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

HPP: \_\_\_\_\_ DROGAS EM USO: \_\_\_\_\_

TEMPERATURA \_\_\_\_\_ CIRURGIA \_\_\_\_\_ **\*GASOMETRIAS ARTERIAL E VENOSA**

**OBS: FAZER MIDAZOLAM ATÉ BIS = 80. O<sub>2</sub> 2L/MIN (33%) SEM A<sub>i</sub>. INJETAR DROGAS PELA VEIA PROFUNDA.**

**PUNCIONAR ARTERIA COM JELCO 20 G.**

HORA	PA/PAM	PVC (mmHg)	FC ( mmHg)	SATHb (bpm)	PETCO <sub>2</sub> (%)	BIS (mmHg)	BIS (%)
*							
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T0 3 µg/Kg NALOX</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T1</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T2</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T3</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T4</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T5</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T6</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">T7</div>	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

\*

COMENTÁRIOS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

AVALIADOR: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE F - Protocolo de pacientes do Grupo Pré-tratamento com Naloxona 1 µg/kg**

INFLUÊNCIA DOS RECEPTORES OPIÓIDES NO EFEITO HIPOTENSOR ARTERIAL DO PROPOFOL EM HUMANOS

INICIAIS NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_ **MODELO: PRE-TRATAMENTO N1,0** CASO N \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ Kg ALTURA: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> PRONT: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

HPP: \_\_\_\_\_ DROGAS EM USO: \_\_\_\_\_

TEMPERATURA \_\_\_\_\_ CIRURGIA \_\_\_\_\_ **\*GASOMETRIAS ARTERIAL E VENOSA**

OBS: FAZER MIDAZOLAM ATÉ BIS = 80. VENTILAR COM O<sub>2</sub> 2L/MIN (33%) SEM A<sub>i</sub>. FR=12 irpm.

INJETAR DROGAS PELA VEIA PROFUNDA. PUNÇONAR ARTERIA COM JELCO 20 G.

	HORA	PA/PAM	PVC	FC	SATHb	PETCO <sub>2</sub>	BIS
* T0 1 µg/kg NALOX	:--	(mmHg)	( mmHg)	(bpm)	(%)	(mmHg)	(%)
T1	:--						
T2 2,5mg/kg PROP	:--						
T3	:--						
T4	:--						
T5	:--						
T6	:--						
T7	:--						

\*

COMENTÁRIOS: \_\_\_\_\_

AVALIADOR: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE G - Protocolo de pacientes do Grupo Pré-tratamento com Naloxona 3 µg/kg**

INFLUÊNCIA DOS RECEPTORES OPIÓIDES NO EFEITO HIPOTENSOR ARTERIAL DO PROPOFOL EM HUMANOS

INICIAIS NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_ **MODELO: PRE-TRATAMENTO N3,0** CASO N \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ Kg ALTURA: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> PRONT: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

HPP: \_\_\_\_\_ DROGAS EM USO: \_\_\_\_\_

TEMPERATURA \_\_\_\_\_ CIRURGIA \_\_\_\_\_ **\*GASOMETRIAS ARTERIAL E VENOSA**

OBS: FAZER MIDAZOLAM ATÉ BIS = 80. VENTILAR COM O<sub>2</sub> 2L/MIN (33%) SEM A<sub>i</sub>. FR=12 irpm.

INJETAR DROGAS PELA VEIA PROFUNDA. PUNÇONAR ARTERIA COM JELCO 20 G.

	HORA	PA/PAM	PVC	FC	SATHb	PETCO <sub>2</sub>	BIS
<b>*</b>							
T0 3 µg/kg NALOX	:_____	(mmHg) _____	( mmHg) _____	(bpm) _____	(%) _____	(mmHg) _____	(%) _____
T1	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T2 2,5mg/kg PROP	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T3	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T4	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T5	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T6	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T7	:_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

**\***

COMENTÁRIOS: \_\_\_\_\_

AVALIADOR: \_\_\_\_\_



**APÊNDICE H – Formato final do artigo científico submetido**

Elsevier Editorial System(tm) for Journal of Clinical Anesthesia  
Manuscript Draft

Manuscript Number: JCA-15-116

Title: INFLUENCE OF OPIOID RECEPTORS IN THE PROPOFOL-INDUCED HYPOTENSION IN HUMANS

Article Type: Original Contribution

Corresponding Author: Prof. Geraldo Augusto de Mello Silva, Ph.D., M.D.

Corresponding Author's Institution: Rio de Janeiro State University

First Author: Geraldo Augusto de Mello Silva, Ph.D., M.D.

Order of Authors: Geraldo Augusto de Mello Silva, Ph.D., M.D.; Madalena Juliana S Freitas, M.D.

Abstract: Study Objective: To demonstrate the ability of naloxone to prevent propofol-induced hypotension (PIH) in humans and investigate the lowest dose of naloxone needed as a pretreatment for this purpose.

Design: Randomized, cross-sectional, open, comparative.

Setting: Tertiary-care academic center, operating room.

Patients: 40 adults, ASA physical status 1, submitted to general anesthesia for elective surgery.

Interventions: Patients were premedicated intravenously (iv) with naloxone 1 or 3 µg/Kg, or with saline for control, 2 minutes before propofol 2.5 mg/Kg iv. Other two control groups were premedicated with naloxone 1 or 3 µg/Kg iv, but did not receive propofol.

Measurements: Systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean arterial blood pressure (MAP), central venous pressure (CVP), oximetry, heart rate (HR) and bispectral index (BIS), as well as, arterial and venous gasometries and cardioscopy with ST analyses, were collected from control groups of naloxone or in response to propofol iv, either or not in individuals premedicated with naloxone iv.

Main Results: PIH was composed of 2 distinct components. There was an initial and quick opioid-independent reduction of MAP, and a slow and late reduction of MAP, which was, at least partially, dependent on opioid action. Propofol 2.5 mg/Kg iv significantly reduced SAP, DAP and MAP in an independent way of hypnotic effect, initial CVP values or changes in patient's HR, despite the occurrence of baroreflex inhibition. However, this late hypotensive effect of propofol could be significantly reduced by a prior administration of naloxone iv 3 µg/Kg, but not 1 µg/Kg. The effect of naloxone on MAP occurred by a significant increase of DAP and it was produced independently of important modifications in SAP, HR, CVP, BIS or ECG.

Conclusions: PIH had a multifactorial origin, in part produced by a mechanism that was opioid-dependent and sensitive to the pretreatment with naloxone.

Keywords: Propofol. Naloxone. Opioid. Hypotension.

Suggested Reviewers:

## Cover Letter

GERALDO AUGUSTO DE MELLO SILVA

Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
(UERJ) - 77, 28 de setembro Blvd, Vila Isabel, Rio de Janeiro, CEP 20551-030, Brazil

+552128688018

geraldo.mello@uerj.br

INFLUENCE OF OPIOID RECEPTORS IN THE PROPOFOL-INDUCED  
HYPOTENSION IN HUMANS

The content has not been published and it is not under consideration for publication elsewhere.

This manuscript has been read and approved by all co-authors.

This article is an original contribution.

### Highlights

- Propofol-induced Hypotension (PIH) is the most important side effect of propofol
- Naloxone had previously prevented PIH in rats
- PIH had a multifactorial origin, in part produced by an opioid-dependent mechanism
- Naloxone prevented, at least partially, PIH in humans

## MANUSCRIPT

### 1. Introduction

Propofol is a sedative-hypnotic drug widely used in anesthesiology due to its high hypnotic efficiency and rapid awakening practically free of residual effects. The cardiovascular depression, which is the most important and undesirable side effect of propofol [1], seems to be closely related to the administered dose, drug injection speed, age and physical condition of patients as well as their blood volume and cardiovascular reserve [2,3] and can be intensified also by the association of an opioid drug to propofol [4]. Propofol-induced hypotension (PIH) seems to have a multifactorial origin [5] whose mechanisms still require intensive investigation.

Some authors have suggested a possible analgesic effect to propofol [6]. Another study suggested the involvement of the opioid system in this action of the drug, because the analgesic effect of propofol could be antagonized by naloxone [7]. As this study had suggested such an involvement, we supposed that the opioid system could also play a part in PIH, once the opioid system actively participates in cardiovascular regulation of different animal species. Our group investigated this hypothesis in rats recently and found the effectiveness of naloxone, a nonspecific competitive antagonist of opioid receptors, in preventing, at least partially, the occurrence of this important side effect of propofol [8].

Therefore, the aims of our study were to demonstrate the ability of naloxone to prevent PIH in humans and investigate the lowest dose of naloxone needed as a pretreatment for this purpose.

## **2. Materials and methods**

Our research was approved by the Research Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital / Rio de Janeiro State University (HUPE-UERJ), under Certificate of Submission to Ethics Assessment (CAAE n° 00586012.2.00005259). All volunteers have signed written informed consent, authorizing the procedure. Subjects were randomly assigned, according to a computer-generated randomization schedule. Our investigation was cross-sectional, open and comparative, and involved 40 HUPE-UERJ patients aged 18-63 years who submitted to elective surgeries under general anesthesia. All patients were ASA I and were submitted to invasive monitoring of systolic, diastolic and mean arterial blood pressure (SAP, DAP, MAP) as well as monitoring of central venous pressure (CVP) whose were already planned for the surgical procedure. The surgical pathologies did not involve endocrinopathies or cardiovascular pathologies in general, being also excluded any history of opioid addiction.

All patients were premedicated the night before surgery with midazolam 7.5mg orally and monitored in the operating room with cardioscopy, non-invasive blood pressure (NIBP) and oxycapnography (Datex-Ohmeda Inc.), as well as electroencephalographic bispectral analysis (BIS™, Aspect Medical Systems Inc., Norwood, MA). After venous puncture of upper limb with an 18G teflon catheter, a Hudson mask was installed with an oxygen/air mixture of 33/66% (5l/min) and midazolam iv dose-response (Dormire™, Laboratório Cristália, Brazil) administered until the attainment of consciousness level Ramsay II (BIS 80-90). Then, the radial artery and the internal jugular vein of patients were punctured (the artery with 20G Teflon catheter; the vein with Arrow™ 7F catheter) under local anesthesia (lidocaine 1%). All patients received 500ml of ringer lactate before the study start. The parameters monitored every minute were: SAP, DAP, MAP, CVP, Heart Rate (HR), cardioscopy with ST segment analysis (D2, AVF, V5), pulse oximetry (HbSat%), capnometry (PETCO2) and bispectral analysis (BIS).

The study lasted 7 minutes in each group, according to the study design (Fig. 1). All patients were randomly divided according to the 5 studied groups (n = 8; each one):

- PC group - Premedicated with saline in T0 and received propofol in T2;
- PN1 group - Premedicated with naloxone 1µg/Kg in T0 and received propofol in T2;
- PN3 group - Premedicated with naloxone 3µg/Kg in T0 and received propofol in T2;
- NC1 and NC3 groups - Premedicated, respectively, with naloxone 1 or 3µg/Kg in T0 and both did not receive propofol in T2. The dose of propofol used for anesthesia induction (2.5mg/Kg) was iv administered in 15 seconds in all subjects. The selection of intravenous doses of naloxone (Narcan™, Laboratório Cristália, Brazil), was obtained from a pilot study in which we used progressively larger doses of naloxone.

After deep vein administration of propofol (Fresofol™, Laboratório Fresenius-Kabi, Brazil), all patients of PC, PN1 and PN3 groups underwent assisted or controlled ventilation (CV = 7 mL/kg; RR = 12/min) with an oxygen/air mixture of 33/66% under facial mask, to keep HbSat% > 98% and PETCO<sub>2</sub> between 25-35mmHg. Patients of naloxone control groups (NC1 and NC3), in turn, were maintained on spontaneous ventilation in Hudson mask with an oxygen/air mixture of 33/66% (5l/min). All patients had arterial and venous gasometry collected 1 minute before and 7 minutes after study start. During the investigation, if blood pressure or heart rate suffered reductions of over 40% of basal levels, patients would be medicated with fractioned doses of etilephrine or atropine, respectively, being registered the occurrence. After the end of study, all patients received additional doses of propofol, rocuronium, fentanyl and sevoflurane previously to tracheal intubation, which occurred without complications for all subjects.

## 2.1. Statistical analysis

All results were displayed as mean±SEM, with statistical significance established for  $p < 0.05$  by using GraphPad Prism 6™ software. All results were stored in tables and digitally analyzed by applying Student's paired t-test (same group, same measures) or Student's unpaired t-test and OneWayANOVA with Bonferroni post-test (similar measures for different groups).

### 3. Results

Two-thirds of patients were male and underwent thoracic surgery. There was no significant difference among the groups about anthropometric characteristics, since the mean  $\pm$ -SEM for age, weight and BMI were, respectively:  $43.43 \pm 2.34$  years,  $69.58 \pm 2.30$  Kg and body mass index of  $24.81 \pm 0.91$ . None of the patients needed rescue for blood pressure or heart rate during the investigation and there were no significant gasometric abnormalities during the study, either.

We did not observe any significant variations in MAP (Fig. 2) or in values of SAP, DAP, HR, CVP and BIS, related to both doses of naloxone administered in its control groups (NC1 and NC3).

The intravenous administration of propofol (2.5mg/Kg) produced a significant reduction of MAP observed for 5 minutes after drug injection. In the first minute, PIH was similar among the three propofol groups (PC, PN1 and PN3), but in the following four minutes, PIH was significantly attenuated by naloxone pretreatment in a dose-dependent way. Significant attenuation of PIH could be observed with a naloxone dose of 3  $\mu$ g/Kg, but not 1  $\mu$ g/Kg (Fig. 3), and it occurred through a significant increase in patients' DAP (Fig. 4), without however, significantly modifying their SAP (Fig. 5). Therefore, our results might indicate the possibility of more than one mechanism involved in PIH: an

initial reduction of MAP produced by a quick and opioid-independent mechanism followed by a slow late reduction of MAP that was dependent, at least partially, on opioid action.

We have seen no reduction of Heart Rate (HR) in any group of propofol (Fig. 6), suggesting that HR was not a determining factor for the occurrence of PIH. Despite of this fact, we could observe the occurrence of baroreflex inhibition in a similar way for all groups, which however did not significantly interfere with blood pressure values.

We have seen an insignificant increase of CVP after propofol's administration, which was similar in all groups. The initial value of CVP not correlated with the intensity of propofol hypotensive effect, which occurred more intensely in the propofol control group (PC), the one that showed the greatest initial CVP values (Fig. 7).

There was no difference between the groups related to the intensity of hypnosis (BIS) induced by propofol, also. Therefore, PIH, which varied significantly between the groups, seemed to occur independently of patients' hypnosis degree (Fig. 8).

#### 4. Discussion



The most important and unpublished result of our study was to demonstrate the ability of naloxone to prevent the hypotensive effect of propofol in humans. This effect of naloxone occurred at least partially and in a dose-dependent manner. The lowest effective dose of naloxone to obtain this effect was of 3 $\mu$ g/Kg applied 2 minutes before propofol administration.

Our results demonstrated that PIH must have, at least in part, an opioid origin.

Apparently, PIH should be produced by more than one mechanism. In the first minute of investigation, we observed a significant MAP reduction that occurred soon after iv injection of propofol, which was similar for all groups and insensitive to the naloxone pretreatment. In the following minutes after propofol, we observed in the control group a slow and late MAP reduction that could be significantly mitigated through naloxone pretreatment in a dose-dependent way. These results are in agreement with our earlier study in rats, which showed more than one mechanism involved in the origin of PIH. We observed both, a central mechanism which was opioid-dependent as a peripheral mechanism that was partially insensitive to naloxone pretreatment [8]. It is very interesting to note that other studies also demonstrated the indispensable part played by central opioid receptors in the hypotensive effect related to some non-opioid drugs [9].

In the moment, we are not able to explain the non-opioid mechanism involved in PIH observed in the first minute of our study. Some authors have suggested the involvement of calcium channels in the cardiovascular changes induced by propofol, being observed in vascular level [10,11] such as myocardial [12,13]. However, other studies evidenced

only modest myocardial depressing effects when propofol was administered through intracoronaria infusion [5], suggesting association to others hypotensive mechanisms, such as a central vagotonic action or reduction of the CNS sympathetic tone [14,15,16]. It should be mentioned that the concentrating effect of “in bolus” propofol may have also influenced the intensity of the hypotensive effect of the drug.

In the propofol control group (PC), when we correlated propofol-induced effects in SAP, DAP, MAP, HR and CVP, an important reduction in SAP and DAP became evident, with a proportional MAP reduction. As HR did not change significantly and CVP increased discreetly in the minutes following propofol injection, we could supposed that MAP had decreased more due to cardiac inotropism reduction than to peripheral resistance reduction. However, as we did not measure preload and afterload, there was no way to know why CVP increased, if either due to a venoconstrictor reflex or due to a cardiac inotropic inhibition, or both. The inhibition of baroreflex mechanism that occurred in a similar manner to that described by other authors [17,18], could also influence somehow the CVP results. Anyway, the CVP increased after propofol administration was not significant and its initial value seemed not correlated to the intensity of the hypotensive effect. The heart rate did not significantly change by the use of propofol either and it seemed not to take an active part in the hypotensive mechanism of the drug.

In the naloxone control groups (NC1; NC3) there was no significant variation in either blood pressure or other variables investigated for both doses of naloxone. These results

were corroborated by other studies which administered to human volunteers doses of naloxone 50 times higher than those used in our study [19].

In turn, analyzing the propofol-naloxone groups (PN1; PN3) in a background of relative HR and CVP stability, we saw that the prevention of PIH induced by naloxone was related to the dose and depended much more on a significant increase in diastolic blood pressure than a discreet increase in systolic blood pressure of patients. Therefore, considered together, these results seemed to suggest that the opioid-dependent part of PIH were originated mainly from the reduction of diastolic blood pressure, possibly by inducing some type of vasodilator mechanism, which was sensitive to the action of naloxone. However, despite DAP elevation induced by naloxone in the propofol-naloxone groups (PN1, PN3) there was no electrocardiographic changes suggestive of myocardial ischemia at any time during the study. As we admitted just ASA 1 patients in this study, we had no way to evaluate the effects of pretreatment with naloxone in subjects under cardiovascular disorders. Similarly, as we have not studied ion channels and some other hemodynamic variables, we have no way of assessing whether naloxone in the doses used in our study could interfere with the possible myocardium-protecting effect suggested for propofol [20], which could be dependent, among other mechanisms, on the activation of kappa and delta opioid-receptors in the myocardium [21,22].

The level of hypnosis measured through bispectral index (BIS) was not modified by the prior administration of naloxone in its control groups (NC1, NC3) and was not

significantly different between the propofol-naloxone groups (PN1, PN3) and the propofol control group (PC). Despite this, PIH was significantly higher in the PC group, demonstrating that PIH occurred independently of the hypnosis level and that naloxone administered prior propofol was unable to modify the degree of hypnosis induced by this anesthetic. Therefore, despite the possibility of naloxone inhibit the function of GABA-A receptors in CNS [23], which seem to be related to hypnotic effect of propofol [24,25,26,27], there was no reduction in the hypnotic effect of this anesthetic induced by naloxone, which however promoted a significant reduction in PIH. These results suggested the occurrence of distinct mechanisms of hypnosis and hypotension related to propofol. Some recent studies have identified several locations of hemodynamic regulation exerted by the opioid system in CNS [28,29,30], that indirectly could modulate PIH without necessarily interfere in the hypnotic effect of the drug.

Our study seems to be the first to observe objectively, through quantification of the hypotensive response, the involvement of the opioid system with propofol. Although other clinical and laboratory studies had previously suggested such an involvement [6,7,8], opioid modulation of PIH had not been clearly demonstrated in humans, yet. The involvement of propofol with the opioid system, therefore, seemed to create a common link between PIH and the antinociceptive effect of propofol previously suggested by some authors [6,7], being both effects sensitive to the action of naloxone. Thereafter, these findings could strengthen the possibility that clinical doses of propofol could exert some antinociceptive effect on patients, although this theory will need to be confirmed in the future through some new pain studies.

In summary, propofol at dose of 2.5mg/Kg iv induced a significant hypotensive response of patients (SAP/DAP/MAP), which could be partially reduced by a prior administration of iv naloxone in a dose-dependent way. The lowest effective dose of naloxone to obtain this effect was of 3µg/Kg applied 2 minutes before propofol administration. This effect of naloxone occurred mainly through a significant increase in DAP and MAP, without implying however significant changes in SAP, HR, CVP nor in ECG. The level of hypnosis measured with BIS was similar for all groups and not affected by naloxone pretreatment. These results suggested that PIH might occur independently of patients' hypnosis degree and might involve, at least partially, modulation of the opioid pathway.

## **5. Acknowledgments**

We thank Thiago J. F. Ramos for help with data analysis and preparation of figures.

## **References**

[1] Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol and opioids. *Critical Care Clinics* 2009;25(3):431-49.

[2] Krzych L, Szurlej D, Bochenek A. Rationale for propofol use in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2009;23(6):878-85.

[3] Herminghaus A. Anesthesia for geriatric patients: Part 2: Anaesthetics, patient age and anesthesia management. *Anaesthesist* 2012;61(4):363-74.

[4] Van Aken H, Meinshausen E, Prien T. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N<sub>2</sub>O in humans. *Anesthesiology* 1988;68:157-63.

[5] Da Zheng, Upton RN, Martinez AM. The contribution of the coronary concentrations of propofol to its cardiovascular effects in anesthetized sheep. *Anesthesia and Analgesia* 2003;96:1589-97.

[6] Hand R Jr, Riley GP, Nick ML, Shott S, Faut-Callahan M. The analgesic effects of subhypnotic doses of propofol in human volunteers with experimentally induced tourniquet pain. *AANA J* 2001;69(6):466-70.

[7] Anwar MM, Abdel-Rahman MS. Effect of propofol on perception of pain in mice: mechanisms of action. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology* 1998;120(2):249-53.

- [8] Maracajá-Neto LF, Silva GAM, Moura RS, Tibiriçá E, Lessa MA. Opioid receptor blockade prevents propofol-induced hypotension in rats. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2012;24(3):191-6.
- [9] Fregoneze, JB, Oliveira EF, Ribeiro VF, Ferreira HS, De Castro E Silva E. Multiple opioid receptors mediate the hypotensive response induced by central 5-HT<sub>3</sub> receptor stimulation. *Neuropeptides* 2011;45:219-27.
- [10] Xuan YT, Glass PSA. Propofol regulation of calcium entry pathways in cultured A10 and rat aortic smooth muscle cells. *British journal of Pharmacology* 1996;117(1):5-12.
- [11] Soares De Moura R, Silva GAM, Tano T, Resende AC. Effect of propofol on human fetal placental circulation. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2010;19:71-6.
- [12] Cook D, Housmans PR. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1994;80(4):859-71.
- [13] Takahashi H, Puttick RM, Terrar DA. The effects of propofol and enflurane on single calcium channel currents of guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 1994;111(4):1147-53.

- [14] Krassioukov AV, Gelb AW, Weaver LC. Action of propofol on central sympathetic mechanisms controlling blood pressure. *Canadian Journal of Anesthesia* 1993;40(8):761-9.
- [15] Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with Propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725-33.
- [16] Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colinco MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans: Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology* 1997;86:64-72.
- [17] Kamijo Y, Goto H, Kakazawa K, Benson KT, Arakawa K. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. *Can J Anaesth* 1992;39(9):987-91.
- [18] Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Pontén J, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1994;80(3):534-44.
- [19] McMurray RG, Newbould E, Bouloux P, Besser GM, Grossman A. High-dose naloxone modifies cardiovascular and neuroendocrine function in ambulant subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16(5):447-55.



[20] Yoo KY, Yang SY, Lee J, Im WM, Jeong CY, Chung SS, Kwak SH. Intracoronary propofol attenuates myocardial but not coronary endothelial dysfunction after brief ischaemia and reperfusion in dogs. *Br J Anaesth* 1999;82(1):90-6.

[21] Cao Z, Liu L, Van Winkle DM. Activation of delta- and kappa-opioid receptors by opioid peptides protects cardiomyocytes via KATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(3):H1032-9.

[22] Schultz JE, Gross GJ. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol ther* 2001;89(2):123-37.

[23] Svensson AI, Berntsson A, Eirefelt M, Söderpalm B. Naloxone antagonizes GABAA/benzodiazepine receptor function in rat corticohippocampal synaptoneuroosomes. *Journal of Neural Transmission* 2000;107(3):261-70.

[24] Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships and drug delivery. *Current Medicinal Chemistry* 2000;7(2):249-71.

[25] Alkire MT, Haier RJ. Correlating in vivo anaesthetic with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 2001;86(5):618-26.

[26] Patten D, Foxon GR, Martin KF, Halliwell RF. An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels. *cols.*, 2001; *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28(5-6):451-8.

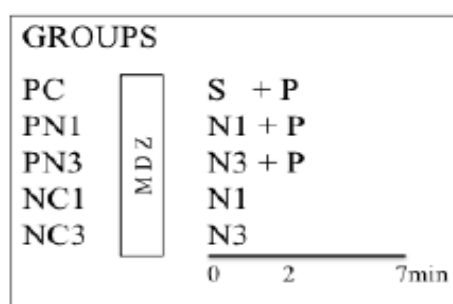
[27] Irifune M, Takarada T, Shimizu Y, Endo C, Katayama S, Dohi T, Kawahara M. Propofol-induced anesthesia in mice is mediated by gamma-aminobutyric acid-A and excitatory amino acid receptors. *Anesth Analg* 2003;97(2):424-9.

[28] Lessard A, Bachelard H. Tonic inhibitory control exerted by opioid peptides in the paraventricular nuclei of the hypothalamus on regional hemodynamic activity in rats. *Br J Pharmacol* 2002;136(5):753-63.

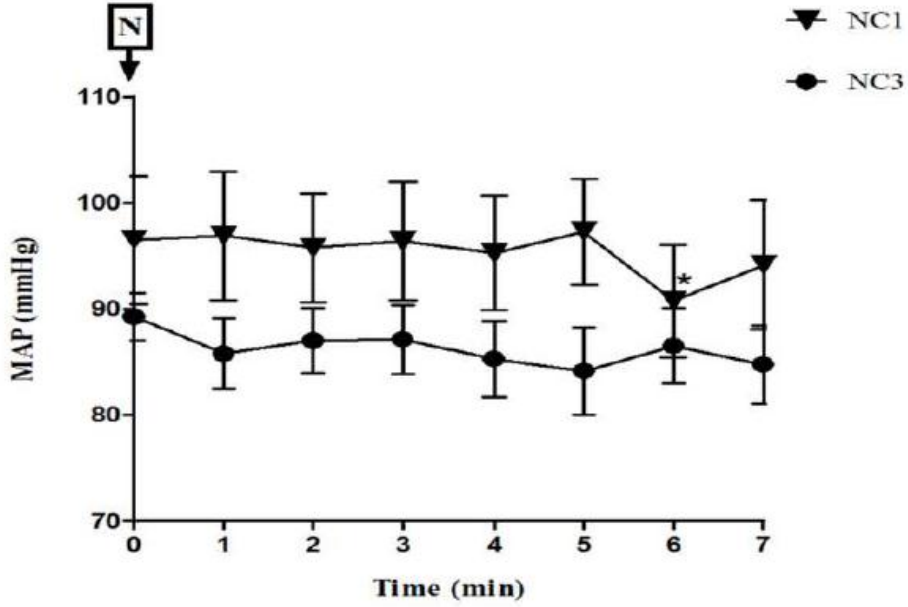
[29] Wright RC, Ingenito AJ. Blockade of dorsal hippocampal kappa-opioid receptors increases blood pressure in normotensive and isolation-induced hypertensive rats. *Neuropeptides* 2003;37(2):127-32.

[30] Rao SP, Conley A, Dunbar JC. Cardiovascular responses to central administration of mu and kappa opioid receptor agonist and antagonist in normal rats. *Peptides* 2003; 24(5):745-54.

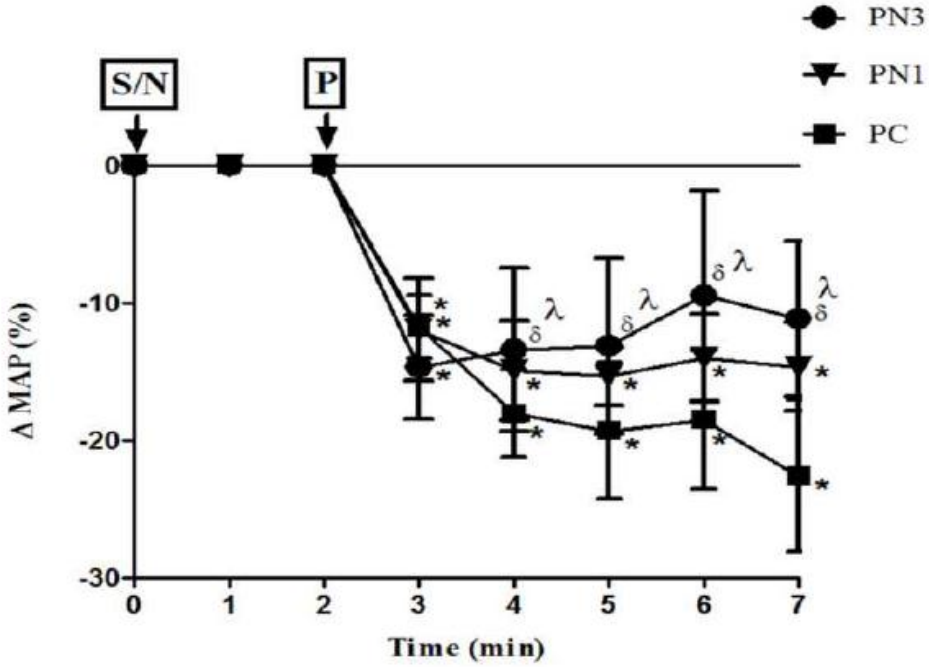
Figure(s) 1  
[Click here to download high resolution image](#)



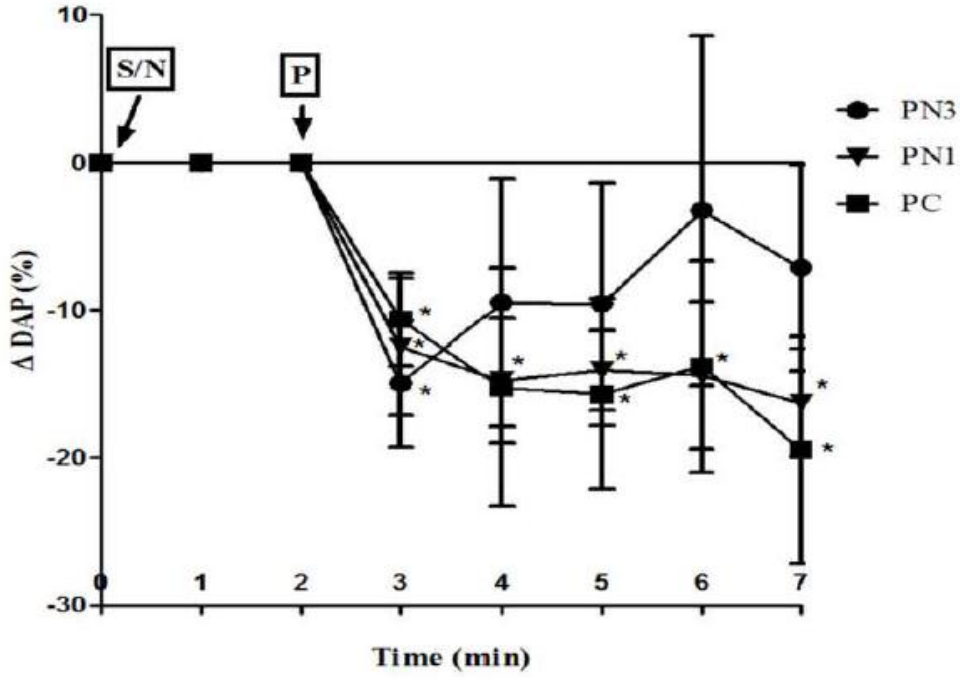
Figure(s) 2  
[Click here to download high resolution image](#)



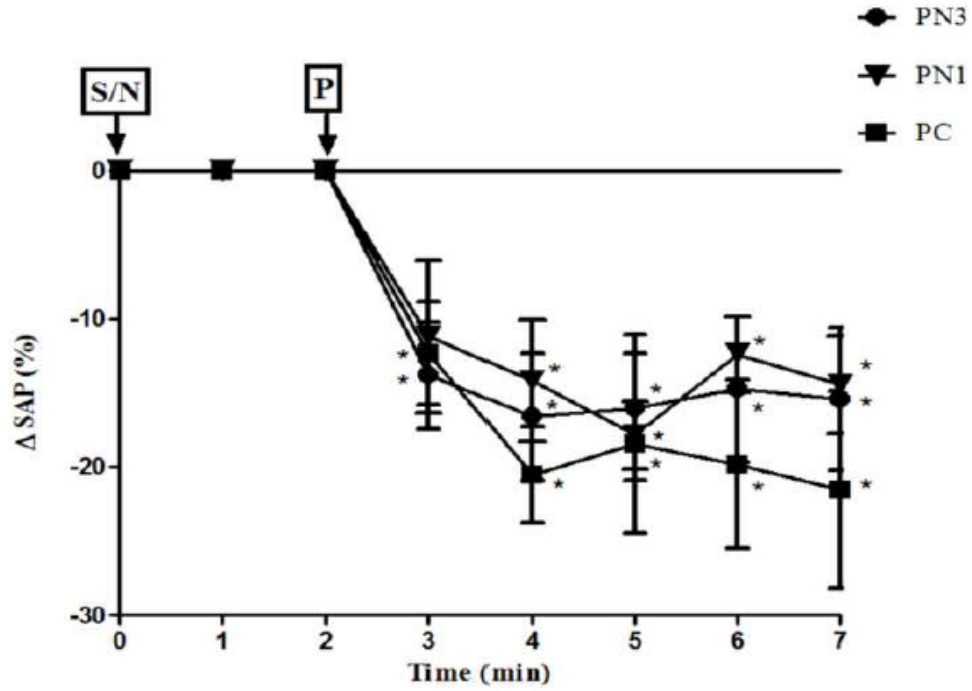
Figure(s) 3  
[Click here to download high resolution image](#)



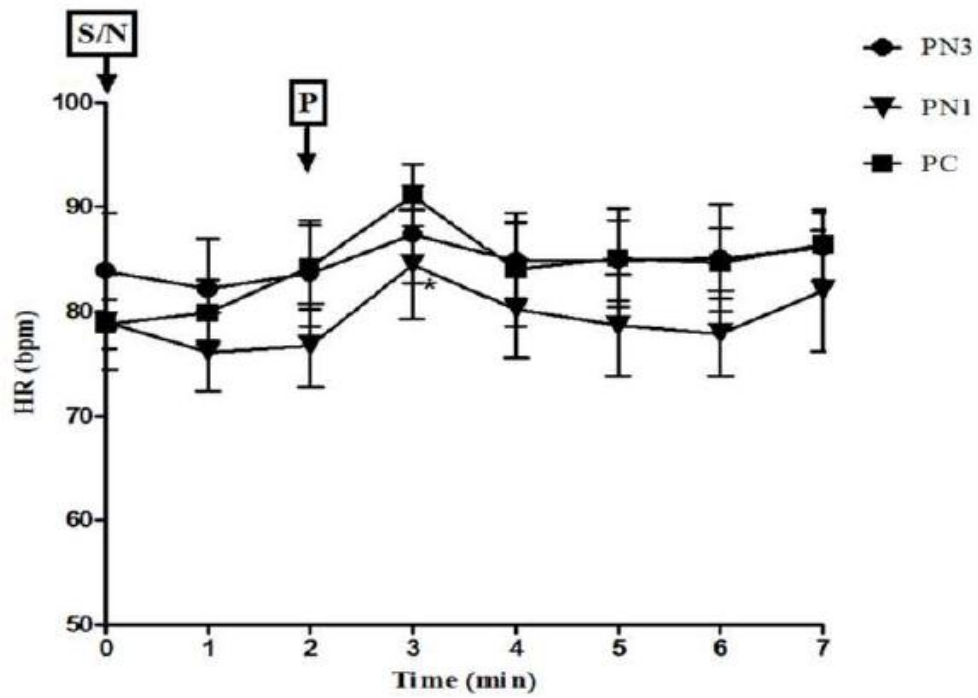
Figure(s) 4  
[Click here to download high resolution image](#)



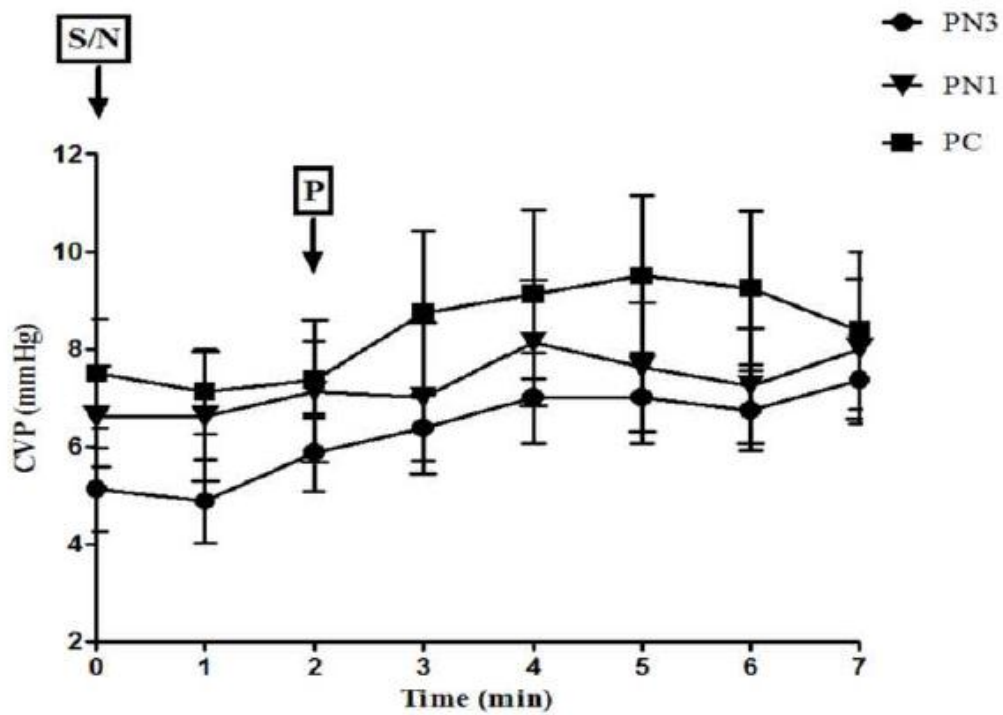
Figure(s) 5  
[Click here to download high resolution image](#)



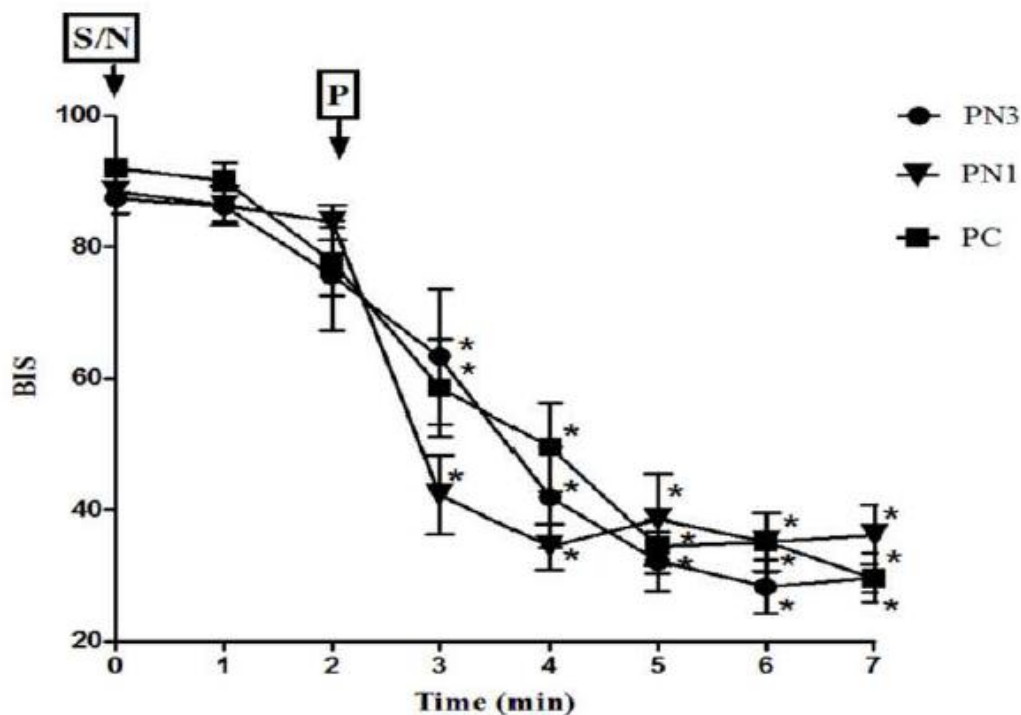
Figure(s) 6  
[Click here to download high resolution image](#)



Figure(s) 7  
[Click here to download high resolution image](#)



Figure(s) 8  
[Click here to download high resolution image](#)



Legends for illustrations:

**Fig. 1** – PC = propofol control; PN1 = propofol/naloxone 1 µg/kg; PN3 = propofol/naloxone 3 µg/kg; NC1 = naloxone control 1 µg/kg; NC3 = naloxone control 3 µg/kg; P = propofol 2.5 mg/kg; S = saline 0.9%; N1 = naloxone 1 µg/kg; N3 = naloxone 3 µg/kg; MDZ = midazolam; min = minutes.

**Fig. 2** – Changes in mean arterial blood pressure (MAP; mmHg) in humans, measured after naloxone (N) iv 1 µg/kg (NC1) or 3 µg/kg (NC3). (n = 8; both groups) (\*p<0.05 = Paired Student's *t*-test, comparative to T0) (<sup>λ</sup>p<0.05 = Unpaired Student's *t*-test, comparative to NC1) (<sup>δ</sup>p<0.05 = Oneway ANOVA with Bonferroni post-test, comparative to NC1).

**Fig. 3** – Percentual changes ( $\Delta\%$ ) of mean arterial blood pressure (MAP) measured in humans after intravenous (iv) propofol ( $P = 2.5 \text{ mg/kg}$ ), in subjects whose received saline 0.9% (S) for propofol control group (PC) or in subjects premedicated with naloxone (N) iv  $1 \text{ }\mu\text{g/kg}$  (PN1) or  $3 \text{ }\mu\text{g/kg}$  (PN3). ( $n = 8$ ; all groups) ( $*p < 0.05 =$  Paired Student's  $t$ -test, comparative to T2) ( $^{\lambda}p < 0.05 =$  Unpaired Student's  $t$ -test, comparative to PC) ( $^{\delta}p < 0.05 =$  Oneway ANOVA with Bonferroni post-test , comparative to PC).

**Fig. 4** - Percentual changes ( $\Delta\%$ ) of diastolic arterial blood pressure (DAP) measured in humans after intravenous (iv) propofol ( $P = 2.5 \text{ mg/kg}$ ), in subjects whose received saline 0.9% (S) for propofol control group (PC) or in subjects premedicated with naloxone (N) iv  $1 \text{ }\mu\text{g/kg}$  (PN1) or  $3 \text{ }\mu\text{g/kg}$  (PN3). ( $n = 8$ ; all groups) ( $*p < 0.05 =$  Paired Student's  $t$ -test, comparative to T2) ( $^{\lambda}p < 0.05 =$  Unpaired Student's  $t$ -test, comparative to PC) ( $^{\delta}p < 0.05 =$  Oneway ANOVA with Bonferroni post-test , comparative to PC).

**Fig. 5** - Percentual changes ( $\Delta\%$ ) of systolic arterial blood pressure (SAP) measured in humans after intravenous (iv) propofol ( $P = 2.5 \text{ mg/kg}$ ), in subjects whose received saline 0.9% (S) for propofol control group (PC) or in subjects premedicated with naloxone (N) iv  $1 \text{ }\mu\text{g/kg}$  (PN1) or  $3 \text{ }\mu\text{g/kg}$  (PN3). ( $n = 8$ ; all groups) ( $*p < 0.05 =$  Paired Student's  $t$ -test, comparative to T2) ( $^{\lambda}p < 0.05 =$  Unpaired Student's  $t$ -test, comparative to PC) ( $^{\delta}p < 0.05 =$  Oneway ANOVA with Bonferroni post-test , comparative to PC).

**Fig. 6** - Heart rate changes (HR; bpm) measured in humans after intravenous (iv) propofol (P = 2.5 mg/kg), in subjects who received saline 0.9% (S) for propofol control group (PC) or in subjects premedicated with naloxone (N) iv 1 µg/kg (PN1) or 3 µg/kg (PN3). (n = 8; all groups) (\*p<0.05= Paired Student's *t*-test, comparative to T2) (<sup>λ</sup>p<0.05 = Unpaired Student's *t*-test, comparative to PC) (<sup>δ</sup>p<0.05= Oneway ANOVA with Bonferroni post-test , comparative to PC).

**Fig. 7** - Changes in central venous pressure (CVP; mmHg) measured in humans after intravenous (iv) propofol (P = 2.5 mg/kg), in subjects who received saline 0.9% (S) for propofol control group (PC) or in subjects premedicated with naloxone (N) iv 1 µg/kg (PN1) or 3 µg/kg (PN3). (n = 8; all groups) (\*p<0.05= Paired Student's *t*-test, comparative to T2) (<sup>λ</sup>p<0.05 = Unpaired Student's *t*-test, comparative to PC) (<sup>δ</sup>p<0.05= Oneway ANOVA with Bonferroni post-test , comparative to PC).

**Fig. 8** - Changes in bispectral index (BIS; 0-100) measured in humans after intravenous (iv) propofol (P = 2.5 mg/kg), in subjects who received saline 0.9% (S) for propofol control group (PC) or in subjects premedicated with naloxone (N) iv 1 µg/kg (PN1) or 3 µg/kg (PN3). (n = 8; all groups) (\*p<0.05= Paired Student's *t*-test, comparative to T2) (<sup>λ</sup>p<0.05 = Unpaired Student's *t*-test, comparative to PC) (<sup>δ</sup>p<0.05= Oneway ANOVA with Bonferroni post-test , comparative to PC).



## APÊNDICE I – Comprovante de submissão do artigo científico enviado ao Journal of Clinical Anesthesia

De: **Journal of Clinical Anesthesia** [jclan@elsevier.com](mailto:jclan@elsevier.com)  
 Assunto: Your recent submission to JCA  
 Data: 26 de fevereiro de 2015 20:11  
 Para: [madafreitas81@gmail.com](mailto:madafreitas81@gmail.com)



Dear Dr. Madalena Juliana Freitas,

You have been listed as a Co-Author of the following submission:

Journal: Journal of Clinical Anesthesia  
 Corresponding Author: Geraldo Silva  
 Co-Authors: Madalena Juliana S Freitas, M.D.  
 Title: INFLUENCE OF OPIOID RECEPTORS IN THE PROPOFOL-INDUCED HYPOTENSION IN HUMANS

If you did not co-author this submission, please contact the Corresponding Author of this submission at [geraldo.mello@uerj.br](mailto:geraldo.mello@uerj.br); [gamsilva@ig.com.br](mailto:gamsilva@ig.com.br); do not follow the link below.

An Open Researcher and Contributor ID (ORCID) is a unique digital identifier to which you can link your published articles and other professional activities, providing a single record of all your research.

We would like to invite you to link your ORCID ID to this submission. If the submission is accepted, your ORCID ID will be linked to the final published article and transferred to CrossRef. Your ORCID account will also be updated.

To do this, visit our dedicated page in EES. There you can link to an existing ORCID ID or register for one and link the submission to it:

<http://ees.elsevier.com/jca/l.asp?i=36666&l=Y2UAI6L>

More information on ORCID can be found on the ORCID website, <http://www.ORCID.org>, or on our help page: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/2210/p/7923](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/2210/p/7923)

Like other Publishers, Elsevier supports ORCID - an open, non-profit, community based effort - and has adapted its submission system to enable authors and co-authors to connect their submissions to their unique ORCID IDs.

Thank you,

Journal of Clinical Anesthesia

De: [gamsilva@ig.com.br](mailto:gamsilva@ig.com.br)  
 Assunto: Fwd: A manuscript number has been assigned: JCA-15-116  
 Data: 2 de março de 2015 18:16  
 Para: Madalena Freitas [madafreitas81@gmail.com](mailto:madafreitas81@gmail.com)

----- Mensagem original -----

Assunto: A manuscript number has been assigned: JCA-15-116  
 Data: 02/03/2015 15:06  
 De: "Journal of Clinical Anesthesia" <[jclan@elsevier.com](mailto:jclan@elsevier.com)>  
 Para: [geraldo.mello@uerj.br](mailto:geraldo.mello@uerj.br), [gamsilva@ig.com.br](mailto:gamsilva@ig.com.br)

Ms. Ref. No.: JCA-15-116  
 Title: INFLUENCE OF OPIOID RECEPTORS IN THE PROPOFOL-INDUCED HYPOTENSION IN HUMANS  
 Journal of Clinical Anesthesia

Dear Geraldo,

Your submission entitled "INFLUENCE OF OPIOID RECEPTORS IN THE PROPOFOL-INDUCED HYPOTENSION IN HUMANS" has been assigned the following manuscript number: JCA-15-116.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/jca/>.

Your username is: [geraldo.mello@uerj.br](mailto:geraldo.mello@uerj.br)

If you need to retrieve password details please go to: [http://ees.elsevier.com/jca/automail\\_query.asp](http://ees.elsevier.com/jca/automail_query.asp)

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Shanna Sever  
 Journal Manager  
 Journal of Clinical Anesthesia