



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



MISCELÂNEA

Correlação entre monitoração do índice bispectral (BIS) e concentração expirada de sevoflurano em paciente com holoprosencefalia lobar



Dario Galante^{a,*}, Donatella Fortarezza^a, Maria Caggiano^a, Giovanni de Francisci^b,
Dino Pedrotti^c e Marco Caruselli^d

^a Departamento de Anestesia e Tratamento Intensivo, Hospitais Reunidos, Foggia, Itália

^b Departamento de Anestesia e Tratamento Intensivo, Hospital Agostino Gemelli, Universidade Católica do Sagrado Coração, Roma, Itália

^c Departamento de Anestesia e Tratamento Intensivo, Hospital S. Chiara, Trento, Itália

^d Departamento de Anestesia e Tratamento Intensivo, Hospital Infantil La Timone, Marselha, França

Recebido em 27 de março de 2014; aceito em 3 de julho de 2014

Disponível na Internet em 6 de março de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Holoprosencefalia;
Índice bispectral;
Sevoflurano;
Convulsões

Resumo

Objetivo: O índice bispectral (BIS) é um parâmetro derivado por eletroencefalografia (EEG) que fornece uma medida direta dos efeitos de sedativos e anestésicos no cérebro e orientação sobre a adequação da anestesia. A literatura carece de estudos sobre a monitoração do BIS em pacientes pediátricos com doença cerebral congênita submetidos à anestesia geral.

Características clínicas: Criança de 13 anos, com 32 kg, com holoprosencefalia lobar, foi submetida a cirurgia em que a monitoração da profundidade da anestesia com o uso do BIS mostrou uma resposta anormal. A análise detalhada das tendências dos valores do BIS nos diferentes tempos de observação mostrou quedas súbitas e valores repetitivos do BIS, provavelmente relacionados à atividade elétrica epileptiforme repetitiva causada por sevoflurano.

Conclusão: O BIS é uma ferramenta de monitoração muito útil para avaliar o grau de profundidade da anestesia e as variações eletroencefalográficas dos anestésicos. Atenção especial deve ser dedicada aos pacientes com doenças congênitas do sistema nervoso central nos quais o BIS pode apresentar respostas anormais que não refletem a avaliação precisa da profundidade da anestesia.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: dario.galante@tin.it (D. Galante).

KEYWORDS

Holoprosencephaly;
Bispectral index;
Sevoflurane;
Seizures

Correlation of bispectral index (BIS) monitoring and end-tidal sevoflurane concentration in a patient with lobar holoprosencephaly**Abstract**

Objective: The bispectral index (BIS) is a parameter derived by electroencephalography (EEG) which provides a direct measurement of the effects of sedatives and anesthetics on the brain and offers guidance on the adequacy of anesthesia. The literature lacks studies on BIS monitoring in pediatric patients with congenital brain disease undergoing general anesthesia.

Clinical features: A 13-year-old child weighing 32 kg, suffering from lobar holoprosencephaly, underwent surgery in which the bispectral index (BIS) monitoring the depth of anesthesia showed an abnormal response. Detailed analysis of the trends of BIS values in the different observation times demonstrated sudden falls and repetitive values of BIS likely related to repetitive epileptiform electrical activity caused by sevoflurane.

Conclusion: The BIS is a very useful monitoring tool for assessing the degree of depth of anesthesia and to analyze the electroencephalographic variations of anesthetics. Particular attention should be given to patients with congenital disorders of the central nervous system in which the BIS may give abnormal responses that do not reflect an accurate assessment of the depth of anesthesia.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Holoprosencefalia

Holoprosencefalia (HPE) é uma malformação cerebral complexa, caracterizada por uma separação incompleta da parte frontal do cérebro entre os dias 18 e 28 de vida intrauterina, que afeta tanto a parte frontal do cérebro quanto a face e causa defeitos neurológicos e faciais de gravidade variável.¹

A sua prevalência é de 1/250 durante o desenvolvimento embrionário inicial e de 1/10.000 a 1/20.000 em crianças nascidas a termo.

A gravidade das alterações tem três formas clássicas, classificadas de acordo com suas características anatômicas: HPE lobar, semilobar e alobar. Um subtipo mais brando, conhecido como a variante inter-hemisférica média (VIM), também foi identificado. O fenótipo HPE também inclui aprosencefalia/atelencefalia (o sinal mais grave), esquizencefalia e HPE septopreótica. As formas menos graves são definidas como microformas, caracterizadas por defeitos na linha média, na ausência de malformação cerebral típica de HPE. A doença, entretanto, é caracterizada por um espectro contínuo de separação anormal dos hemisférios cerebrais, em vez de uma subdivisão distinta dessas formas, que apresentam uma variabilidade clínica significativa intra e interfamiliar. Em muitos casos, há uma correlação entre a gravidade das alterações faciais e cerebrais (com exceção dos casos de mutação do gene ZIC2). Em ordem decrescente de gravidade, as principais características faciais são ciclopia, probóscide, agenesia do pré-maxilar, lábio leporino, coloboma, displasia da retina, estenose de coanas, estenose do seio piriforme, hipotelorismo, incisivo central superior único e até um rosto normal. As formas graves (especialmente na presença de uma alteração cromossômica) são frequentemente fatais e a mortalidade está

associada à gravidade da malformação cerebral e defeitos associados. Nas crianças que sobrevivem, um amplo espectro de sinais relacionados foi descrito: atraso no desenvolvimento, hidrocefalia, déficit motor, problema alimentar, disfunção motora, epilepsia e disfunção hipotalâmica. Distúrbios endócrinos oriundos de anormalidades hipofisárias, como diabetes insípido central, são comuns.

A holoprosencefalia lobar é a forma clássica mais branda de holoprosencefalia. Caracteriza-se pela separação entre os hemisférios cerebrais (esquerdo e direito) e os ventrículos laterais e a junção ao longo do neocórtex frontal, particularmente rostral e ventralmente. Aproximadamente 19% dos pacientes com HPE lobar têm a forma lobar.

Índice bispectral

A monitoração do índice bispectral (BIS) permite uma avaliação precoce, em tempo real, dos efeitos de anestésicos administrados ao paciente monitorado.² O impacto clínico da monitoração do BIS foi relatado em vários estudos randomizados e controlados, que revelaram como essa ferramenta também oferece uma segurança maior ao paciente. Em especial, esse equipamento pode reduzir o risco de uma potencial sensibilização e/ou consciência intraoperatória medida em um nível contínuo, não invasivo, de sedação do paciente por meio de sensores adesivos especiais. O BIS é um parâmetro derivado da eletroencefalografia (EEG) que fornece uma mensuração direta dos efeitos de sedativos e anestésicos no cérebro e oferece orientações sobre a adequação da anestesia.^{3,4} Pesquisa mostra que, sob anestesia geral, cerca de dois em mil pacientes experimentam uma consciência intraoperatória. Atualmente, o BIS é a única tecnologia para monitorar o estado de consciência que pode reduzir em cerca de 80% a incidência do risco no intraoperatório em adultos. O BIS é representado por um valor

numérico entre 0-100, dois números que indicam a ausência de atividade cerebral e vigília. O anestesiológico, graças a esse índice, pode administrar a quantidade ideal de medicamentos para cada paciente, de modo a manter o valor do BIS dentro de uma faixa que garante uma resposta não verbal a estímulos e baixa probabilidade de memória explícita. Estudos prospectivos relataram que um BIS mantido entre 40-60 garante um estado hipnótico adequado durante a anestesia.

A confiabilidade e a precisão da monitoração do BIS em pacientes pediátricos ainda estão sendo estudadas, especialmente em crianças muito jovens, recém-nascidos e lactentes. Além disso, não há estudos sobre o uso do BIS em pacientes pediátricos que sofrem de doenças congênitas raras do sistema nervoso central. Uma grande variabilidade nos valores do BIS em relação às dosagens dos anestésicos usados foi observada em muitas crianças.

Relato de caso

Um paciente de 13 anos, 32 kg, com holoprosencefalia lobar, deu entrada em nossa instituição para procedimento cirúrgico de orquidopexia. O paciente estava em tratamento medicamentoso com valproato de sódio, clorazepam, levotiroxina sódica, somatropina e desmopressina. A indução foi feita por via inalatória, sem medicação prévia, com uma mistura de ar, oxigênio e sevoflurano a uma concentração de 6% e FiO_2 de 0,4; e imediatamente após procedeu-se com canulação de veia periférica, seguida por administração de fentanil ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e cisatracúrio ($0,15 \text{mg.kg}^{-1}$). Em seguida, uma máscara laríngea Proseal (tamanho 2,5) foi inserida. O paciente foi então conectado à ventilação mecânica com uma mistura de ar, oxigênio e concentração de sevoflurano a 3% no fim da expiração com FiO_2 de 0,4 e reduzido posteriormente para 2%, como resultado da avaliação com o BIS, o que permitiu uma perfeita adaptação à ventilação artificial. Todos os sistemas habituais de monitoração hemodinâmica e respiratória foram aplicados: pressão arterial, ECG, $ETCO_2$ e SpO_2 . A partir da indução, os sensores frontais adesivos foram aplicados para a detecção do BIS (BIS Vista Monitoring System™, Aspect Medical System, EUA) e registraram-se as tendências de duração da cirurgia até o despertar do paciente. Os valores de BIS foram registrados nos seguintes tempos: T_i (indução), T_{sis} (incisão cirúrgica da pele), T_5 (cinco minutos após a incisão da pele), T_{sevo2} (após a redução da concentração expirada de sevoflurano a 2%) e $T_{recuperação}$ (descontinuação de sevoflurano e ao despertar).

Durante a fase de indução com sevoflurano a 6% (T_i), o BIS registrou um valor mediano de $27,5 \pm 3,5$ DP (fig. 1). No momento da incisão cirúrgica da pele, com uma concentração expirada de sevoflurano a 3% (T_{sis}), a mediana foi de $41,5 \pm 4,3$ DP (fig. 1) e cinco minutos após a incisão na pele (T_5) a mediana foi de $26,0 \pm 4,2$ DP (fig. 2). Por considerarmos os valores acima do BIS muito baixos em comparação com os valores padrão de 40-60 para um plano de anestesia adequada, decidimos reduzir a concentração expirada de sevoflurano para 2% (T_{sevo2}). Durante esse tempo, registramos os valores do BIS de $26,5 \pm 5,3$ DP (fig. 3). No fim da cirurgia, aproximadamente 75 minutos após a indução, interrompemos a administração de sevoflurano ($T_{recuperação}$) até o despertar do paciente. A mediana dos valores do BIS

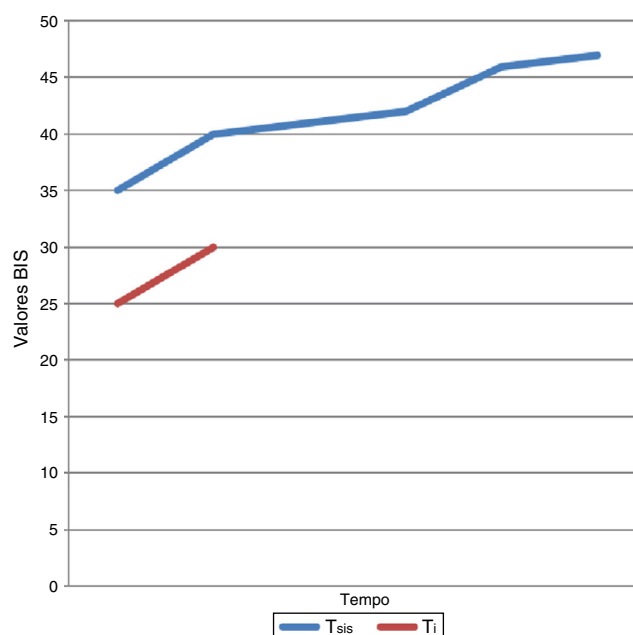


Figura 1 Valores do BIS nos momentos da indução (T_i , $27,5 \pm 3,5$ DP) e incisão cirúrgica da pele (T_{sis} , $41,5 \pm 4,3$ DP).

foi $29,5 \pm 8,1$ DP, com um máximo de 47 e um mínimo de 17 (fig. 4). Os valores totais do BIS relacionados à duração da cirurgia mostraram uma profundidade excessiva da anestesia com mediana de $27 \pm 6,3$ DP (fig. 5).

O despertar ocorreu sem complicações, agitação ou convulsões. Durante toda a cirurgia, os parâmetros respiratórios e hemodinâmicos estavam dentro da normalidade: frequência cardíaca: $81,3 \pm 3,3$ DP; pressão arterial sistólica: $101,3 \pm 2,0$ DP; pressão arterial diastólica: $52,0 \pm 2,3$ DP; pressão arterial média: $68,5 \pm 1,8$ DP (fig. 6). Durante o T_{sevo2} , uma eletroencefalografia (EEG) foi feita e mostrou uma atividade epileptiforme com espículas (fig. 7).

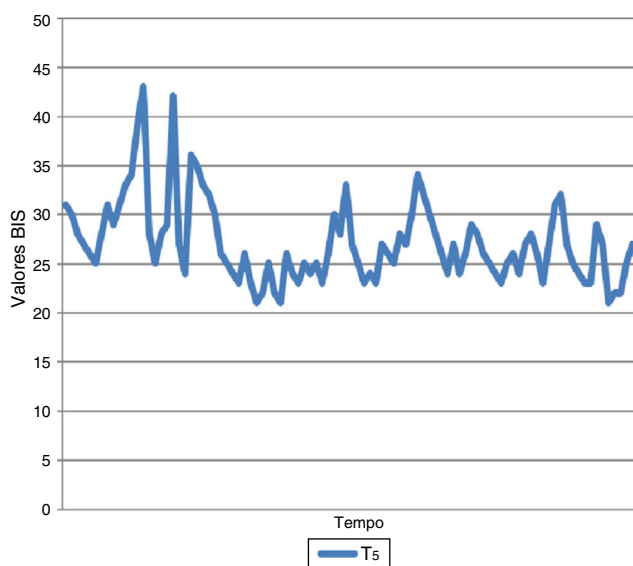


Figura 2 Valores do BIS cinco minutos após a incisão da pele (T_5 , $26,0 \pm 4,2$ DP).

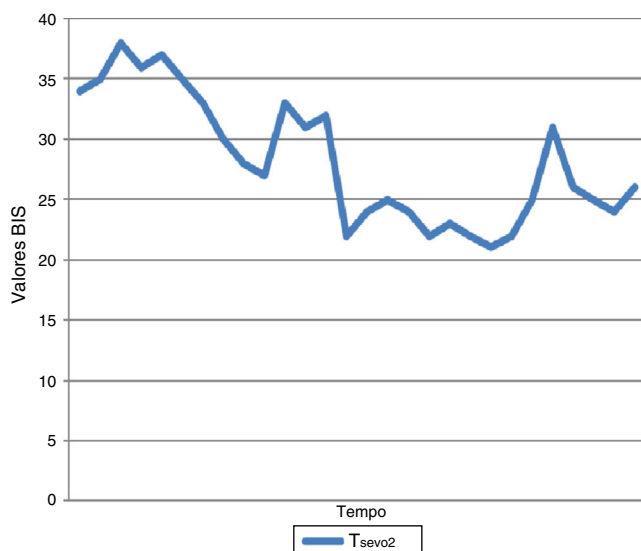


Figura 3 Valores do BIS no fim da expiração com sevoflurano a 2% (T_{sevo2} , $26,5 \pm 5,3$ DP).

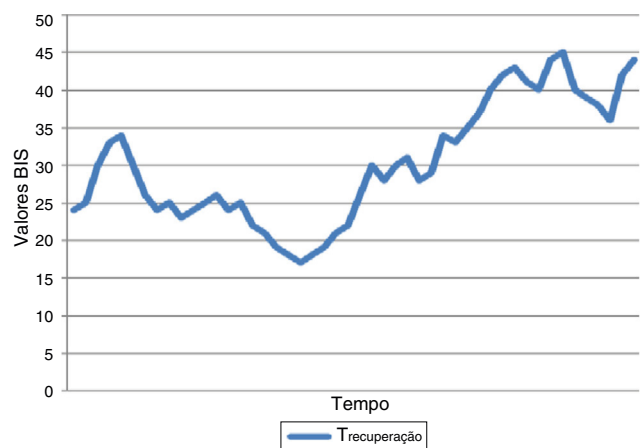


Figura 4 Valores do BIS durante a recuperação do paciente ($T_{recuperação}$, $29,5 \pm 8,1$ DP).

Discussão

A literatura é escassa em estudos sobre a monitoração do BIS em pacientes pediátricos com doença cerebral congênita, submetidos à anestesia geral para a cirurgia. Portanto, é muito difícil interpretar os mecanismos pelos quais essa monitoração pode estar sujeita a mudanças e alterações sob anestesia.⁵ O BIS expressa a profundidade da anestesia com um valor numérico que varia de 0 (anestesia profunda) a 100 (paciente acordado), enquanto os valores entre 40 e 60 são considerados ideais para uma anestesia cirúrgica adequada. Em princípio, os valores do BIS registrados na faixa etária pediátrica são inversamente proporcionais à concentração

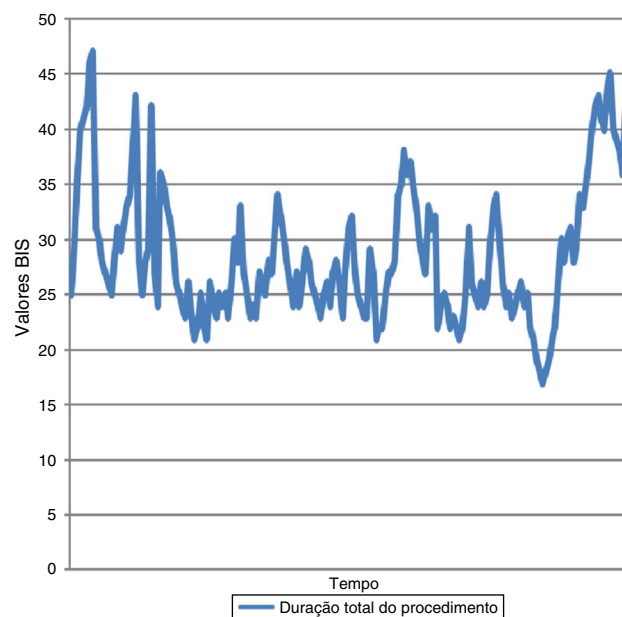


Figura 5 Valores do BIS durante todo o tempo de procedimento cirúrgico ($27 \pm 6,3$ DP).

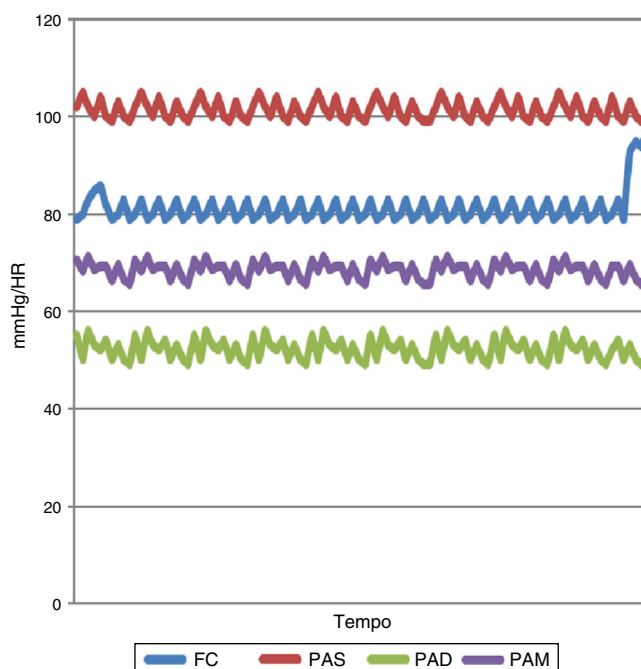


Figura 6 Parâmetros hemodinâmicos registrados durante todo o tempo de procedimento cirúrgico (FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média). FC: $81,3 \pm 3,3$ DP; PAS: $101,3 \pm 2,0$ DP; PAD: $52,0 \pm 2,3$ DP; PAM: $68,5 \pm 1,8$ DP.



Figura 7 Descargas epileptiformes observadas durante T_{sevo2} .

expirada de sevoflurano e correlacionam-se muito melhor com as alterações da pressão arterial e frequência cardíaca. Além disso, a concentração expirada de sevoflurano, que corresponde a um BIS de 50 (95%), é maior em crianças menores de dois anos em comparação com crianças mais velhas (1:55% versus 1:25%). Na fase de recuperação, as alterações do BIS são mais progressivas em crianças mais velhas, em comparação com crianças pequenas que mostram um perfil de "acorda-adormece".⁶

Em nosso caso clínico, apesar de termos usado concentrações mais elevadas de sevoflurano comparadas com as indicadas acima, desde o momento da indução até o despertar os valores totais do BIS relacionados à duração da cirurgia mostraram uma profundidade excessiva da anestesia, com média dos valores de $27 \pm 6,3$ DP. Esses dados podem ser compreensíveis durante as fases iniciais da anestesia, particularmente da indução (T_i $27,5 \pm 3,5$ DP), quando as concentrações de sevoflurano precisam estar mais altas. Nas fases subsequentes, especialmente em T_{sevo2} , a expectativa era de um aumento nos valores do BIS após a redução da concentração expirada de sevoflurano. Em contraste, a mediana dos valores registrados do BIS foi paradoxalmente inferior (T_{sevo2} $26,5 \pm 5,3$ DP). De forma similar, os valores do BIS durante o despertar foram baixos ($T_{recuperação}$ $29,5 \pm 8,1$ DP) em vez de se aproximarem de 60, o que normalmente indica a retomada de consciência do paciente. O valor relativamente mais alto do BIS e, portanto, mais perto da faixa de 40-60 foi encontrado apenas no momento da incisão da pele (T_{sis} $41,5 \pm 4,3$ DP), embora o BIS não tenha especificidade para a previsão de resposta a estímulos nociceptivos, uma vez que é um valor mais ou menos insensível aos narcóticos enquanto reflete o estado hipnótico.

Em nossa opinião, o mecanismo e as possíveis causas dessa resposta anormal pode ser demonstrado em uma análise detalhada das tendências dos valores do BIS nos diferentes tempos de avaliação. Em T_5 , T_{sevo2} e $T_{recuperação}$ (figs. 2-4), em particular, observamos uma variabilidade rápida com quedas súbitas e valores repetitivos do BIS. Não havia artefatos e o paciente, em outros aspectos, estava bem curarizado: índice de qualidade de sinal (IQS), eletromiografia (EMG) e valor da taxa de supressão (VTS) mostraram uma boa qualidade de sinal.

Esse fato nos leva a outro relato de caso publicado, embora de paciente adulto, no qual sevoflurano determinou atividade elétrica epileptiforme repetitiva com queda súbita e rápida dos valores do BIS, resolvida com a administração de antiepilépticos durante a cirurgia.⁷

Está bem documentado que sevoflurano pode estimular uma atividade epileptogênica⁸⁻¹⁰ e a eletroencefalografia registrada durante o T_{sevo2} mostrou uma atividade epileptiforme com espículas. Em nosso caso, a holoprosencefalia lobar era uma doença acompanhada por epilepsia. Embora o paciente já estivesse sendo tratado com medicamentos para a doença subjacente, devemos presumir que eles não conseguiram limitar as mudanças rápidas observadas, com o BIS e sevoflurano desempenhando um papel importante. Não usamos medicamentos antiepilépticos que seriam úteis como critério *ex adiuvantibus* para demonstrar a natureza das alterações nos valores do BIS. Na realidade, do

ponto de vista clínico, não observamos convulsões durante a cirurgia ou durante a fase de despertar. É provável que a atividade epileptiforme tenha sido uma manifestação neurolétrica detectada pelo BIS. Por fim, a boa estabilidade hemodinâmica durante toda a operação confirma que as concentrações de sevoflurano estão mais bem relacionadas ao BIS do que as variações da pressão arterial e frequência cardíaca no paciente pediátrico.

Conclusões

O BIS é uma ferramenta de monitoramento muito útil para avaliar o grau de profundidade da anestesia e analisar as variações eletroencefalográficas dos anestésicos. Atenção especial deve ser dedicada a pacientes com doenças congênitas do sistema nervoso central nas quais o BIS pode apresentar respostas anormais que não refletem uma avaliação precisa da profundidade da anestesia. Isso é particularmente importante em casos de altas concentrações de sevoflurano que podem resultar em ação epileptogênica. Nesses casos, a escolha de uma técnica anestésica diferente deve ser considerada.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Bellone S, De Rienzo F, Prodam F, et al. Etiopathogenetic advances and management of holoprosencephaly: from bench to bedside. *Panminerva Med.* 2010;52:345-54.
2. Sury M. Brain monitoring in children. *Anesthesiol Clin.* 2014;32:115-32.
3. Kim JK, Kim DK, Lee MJ. Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *J Int Med Res.* 2014;42:130-7.
4. Nishiyama T. Composite-, plain-auditory evoked potentials index and bispectral index to measure the effects of sevoflurane. *J Clin Monit Comput.* 2013;27:335-9.
5. Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, et al. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth.* 2004;51:472-80.
6. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, et al. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg.* 2000;90:872-7.
7. Chinzei M, Sawamura S, Hayashida M, et al. Change in bispectral index during epileptiform electrical activity under sevoflurane anesthesia in a patient with epilepsy. *Anesth Analg.* 2004;98:1734-6.
8. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:266-74.
9. Särkelä MO, Ermes MJ, van Gils MJ, et al. Quantification of epileptiform electroencephalographic activity during sevoflurane mask induction. *Anesthesiology.* 2007;107:928-38.
10. Schultz A, Schultz B, Grouven U, et al. Epileptiform activity in the EEGs of two nonepileptic children under sevoflurane anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 2000;28:205-7.