

## ESTUDOS CLÍNICOS

# Efeito da pré-administração de flurbiprofeno axetil na CE50 do propofol durante anestesia em pacientes não estimulados: estudo clínico randomizado



Jing Ma, Mian Peng, Fei Wang, Lei Chen, Zong-Ze Zhang e Yan-Lin Wang \*

Zhongnan Hospital of Wuhan University, Department of Anesthesiology, Wuhan, China

Recebido em 2 de novembro de 2018; aceito em 8 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 22 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Flurbiprofeno axetil;  
AINE;  
Concentração efetiva  
mediana;  
Propofol

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A administração pré-operatória de Flurbiprofeno Axetil (FA) é amplamente usada para a modulação da analgesia. No entanto, a relação entre FA e fármacos sedativos permanece obscura. Neste estudo, nosso objetivo foi investigar os efeitos de diferentes doses de FA na Concentração Efetiva mediana (CE50) do propofol.

**Métodos:** Noventa e seis pacientes (ASA I ou II, com idades de 18–65 anos) foram alocados aleatoriamente em quatro grupos na proporção de 1:1:1:1. Dez minutos antes da indução, o Grupo A (grupo controle) recebeu 10 mL de Intralipid, enquanto os grupos B, C e D receberam FA na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; 0,75 mg.kg<sup>-1</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente. A profundidade da anestesia foi medida pelo Índice Bispectral (BIS). O método *up-and-down* foi usado para calcular a CE50 do propofol. Durante o período de equilíbrio, se o valor do BIS fosse ≤ 50 ou BIS > 50, o próximo paciente tinha a infusão de propofol ajustada para uma concentração alvo-controlada 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> inferior ou superior, respectivamente. Os dados hemodinâmicos foram registrados no início do estudo, 10 minutos após a administração de FA, após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação.

**Resultados:** A CE50 do propofol foi menor no Grupo C (2,32 µg.mL<sup>-1</sup>, Intervalo de Confiança de 95% [95% IC] 1,85–2,75) e D (2,39 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 1,91–2,67) do que no Grupo A (2,96 µg.mL<sup>-1</sup>; 95% IC 2,55–3,33) ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,048$ , respectivamente). Não houve diferenças significantes na CE50 entre o Grupo B (2,53 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 2,33–2,71) e o Grupo A ( $p > 0,05$ ). Não houve diferenças significantes na Frequência Cardíaca (FC) entre os grupos A, B e C. A FC foi significativamente menor no grupo D do que no grupo A após a intubação ( $66 \pm 6$  vs.  $80 \pm 10$  bpm,  $p < 0,01$ ) e 15 minutos após a intubação ( $61 \pm 4$  vs.  $70 \pm 8$  bpm,  $p < 0,01$ ). Não houve diferenças significantes entre os quatro grupos na Pressão Arterial Média (PAM) em qualquer momento. A PAM dos quatro grupos foi significativamente menor após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação do que na linha de base ( $p < 0,05$ ).

\* Autor para correspondência.

E-mail: wyl181101@sina.com (Y. Wang).

**KEYWORDS**

Flurbiprofen axetil;  
NSAIDs;  
Median effective  
concentration;  
Propofol

**Conclusão:** FA em altas doses ( $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$  ou  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) reduz a CE50 do propofol, e  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de FA reduz a FC durante níveis adequados de anestesia em pacientes não estimulados. Embora esse resultado deva ser investigado na presença de estimulação cirúrgica, sugerimos que a pré-administração de FA pode reduzir a necessidade de propofol durante anestesia cuja profundidade seja monitorada pelo BIS.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Effect of pre-administered flurbiprofen axetil on the EC50 of propofol during anesthesia in unstimulated patients: a randomized clinical trial

**Abstract**

**Background and objectives:** Preoperative use of flurbiprofen axetil (FA) is extensively adopted to modulate the effects of analgesia. However, the relationship between FA and sedation agents remains unclear. In this study, we aimed to investigate the effects of different doses of FA on the median Effective Concentration (EC50) of propofol.

**Methods:** Ninety-six patients (ASA I or II, aged 18–65 years) were randomly assigned into one of four groups in a 1:1:1:1 ratio. Group A (control group) received 10 mL of Intralipid, and groups B, C and D received  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ,  $0.75 \text{ mg.kg}^{-1}$  and  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  of FA, respectively, 10 minutes before induction. The depth of anesthesia was measured by the Bispectral Index (BIS). The “up-and-down” method was used to calculate the EC50 of propofol. During the equilibration period, if  $\text{BIS} \leq 50$  (or  $\text{BIS} > 50$ ), the next patient would receive a  $0.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ -lower (or-higher) propofol Target-Controlled Infusion (TCI) concentration. The hemodynamic data were recorded at baseline, 10 minutes after FA administration, after induction, after intubation, and 15 minutes after intubation.

**Results:** The EC50 of propofol was lower in Group C ( $2.32 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% Confidence Interval [95% CI] 1.85–2.75) and D ( $2.39 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 1.91–2.67) than in Group A ( $2.96 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 2.55–3.33) ( $p = 0.023$ ,  $p = 0.048$ , respectively). There were no significant differences in the EC50 between Group B ( $2.53 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , 95% CI 2.33–2.71) and Group A ( $p > 0.05$ ). There were no significant differences in Heart Rate (HR) among groups A, B and C. The HR was significantly lower in Group D than in Group A after intubation ( $66 \pm 6$  vs.  $80 \pm 10$  bpm,  $p < 0.01$ ) and 15 minutes after intubation ( $61 \pm 4$  vs.  $70 \pm 8$  bpm,  $p < 0.01$ ). There were no significant differences among the four groups in Mean Arterial Pressure (MAP) at any time point. The MAP of the four groups was significantly lower after induction, after intubation, and 15 minutes after intubation than at baseline ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** High-dose FA ( $0.75 \text{ mg.kg}^{-1}$  or  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) reduces the EC50 of propofol, and  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  FA reduces the HR for adequate anesthesia in unstimulated patients. Although this result should be investigated in cases of surgical stimulation, we suggest that FA pre-administration may reduce the propofol requirement when the depth of anesthesia is measured by BIS.

© 2020 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

O Flurbiprofeno Axetil (FA) é droga parenteral, inibidora não seletiva da Ciclo-oxigenase (COX), pertencente à classe dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE).<sup>1</sup> FA no pré-operatório foi amplamente utilizado para obtenção de escores significativamente mais baixos de dor pós-operatória<sup>2-4</sup> e recuperação mais precoce da motilidade intestinal.<sup>5,6</sup> Além disso, alguns anestesistas administram FA antes da indução devido à sua propriedade de prevenir a dor induzida pela injeção de propofol.<sup>7,8</sup>

Vários estudos em humanos sugeriram que AINEs podem diminuir as amplitudes dos potenciais relacionados à dor e à consciência<sup>9-11</sup> e regular a atividade Eletroencefalográfica (EEG) em ratos.<sup>12</sup> Recentemente, foi descoberto que o FA atenua a agitação pós-operatória associada ao

despertar da anestesia por meio da redução da síntese de Prostaglandina (PG) neuronal.<sup>13</sup> Além disso, foi relatado que o FA potencializa os efeitos hipnóticos do remifentanil em pacientes com cálculos pancreáticos submetidos a litotripsia extracorpórea por ondas de choque.<sup>14</sup> Quando analisados em conjunto, esses resultados sugerem que, durante a anestesia geral, o FA possa alterar o nível de sedação, atuando na farmacodinâmica dos anestésicos gerais.

O propofol é um fármaco com efeito sedativo e hipnótico amplamente utilizado em anestesia geral. Poucos estudos exploraram a influência do FA na Concentração Efe-tiva mediana (CE50) do propofol. Neste estudo, procuramos determinar os efeitos da administração intravenosa pré-operatória de FA na CE50 do propofol em pacientes não estimulados.

## Métodos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do *Zhongnan Hospital da Wuhan University*. Realizamos o estudo prospectivo duplo-cego após obtenção por escrito do consentimento informado.

## Pacientes

Foram incluídos no estudo 96 pacientes com estado físico I ou II da ASA (American Society of Anesthesiologists), idade variando entre 18 e 65 anos, agendados para cirurgia eletiva. Os critérios de exclusão incluíam (1) O uso de AINEs ou sedativos hipnóticos nas últimas 24 horas; (2) História de alergia a qualquer AINE; (3) Úlcera péptica; (4) Doença cardíaca, respiratória, hepática ou renal clinicamente importante; (5) Distúrbios do sistema nervoso central ou psiquiátricos; (6) Alterações da coagulação (7) Dificuldade conhecida de intubação; (8) Obesidade (índice de massa corporal > 30 kg.m<sup>-2</sup>) ou (9) Hipovolemia.

## Randomização e processo cego

Antes da alocação dos pacientes, uma lista de randomização foi gerada com auxílio de computador usando blocos permutados de doze, e 96 pacientes foram distribuídos de forma consecutiva para um dos quatro grupos com base em um número atribuído: Grupo A (grupo controle), Grupo B (grupo FA administrado na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), Grupo C (grupo FA administrado na dose de 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>) e Grupo D (grupo FA administrado na dose de 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>). Os pacientes foram alocados na proporção de 1:1:1:1. A lista de randomização foi conservada pelo terceiro autor (F.W.), que não estava envolvido no tratamento do paciente ou na análise estatística.

Antes da administração, a seringa de 10 mL empregada na intervenção era preparada contendo emulsão lipídica ou a dosagem apropriada de FA pelo quinto autor (Z.Z.Z.), que desconhecia a alocação e a análise estatística. A seringa era então encaminhada para a sala de cirurgia. Se o volume de FA a ser administrado fosse menor do que 10 mL, era adicionada solução salina isotônica a 0,9% para completar o volume total de 10 ml e para que as seringas apresentassem aparência idêntica.

Os pacientes, a equipe que administrava a intervenção ao paciente (J.M. e M.P.), o responsável pela análise estatística (L.C.) e os enfermeiros na sala de cirurgia eram cegos para a lista de randomização e a sequência de atribuição das intervenções.

## Monitorização e anestesia

Nenhum sedativo hipnótico foi usado nas 24 horas anteriores ao procedimento. Após a chegada do paciente à sala de cirurgia, uma cânula venosa de calibre 18 foi inserida e, em seguida, foram administrados 500 mL de solução de Ringer acetato. Eletrocardiograma, Frequência Cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso foram monitorizados empregando-se o monitor Philips Intellivue MP40. A profundidade da anestesia foi medida pelo índice

Bispectral (BIS) (Modelo A-2000, Aspect Medical Systems, Natick, MA, EUA).<sup>15,16</sup>

Os pacientes do Grupo A (grupo controle) receberam 10 mL de emulsão lipídica (Intralipid, Terumo, Tóquio, Japão) como placebo 10 minutos antes da indução. Os pacientes dos grupos B, C e D receberam FA (Tide Pharmaceutical Co Limited, Pequim, China) nas doses de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; 0,75 mg.kg<sup>-1</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente. Intralipid e FA foram injetados por via intravenosa durante 1 minuto.

A infusão alvo-controlada de propofol (TCI) foi injetada usando seringa previamente preparada (Diprivan 1%, Astra Zeneca, Reino Unido) empregando bomba Diprifusor TCI (Graseby 3500, Graseby Medical Limited, Herts, Reino Unido). Remifentanil foi administrado por meio de uma bomba de infusão Graseby 3400. A concentração inicial de propofol foi ajustada para 3,2 µg.mL<sup>-1</sup> e, em seguida, 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> foi definido como o valor de concentração a ser aumentado ou reduzido para o próximo paciente.

Após 10 minutos de administração de Intralipid ou FA, a anestesia foi induzida com o objetivo de atingir o valor de BIS entre 40 e 50 por meio da infusão TCI intravenosa de propofol associada a injeção intravenosa de remifentanil na dose de 1 µg.kg<sup>-1</sup>. A intubação foi realizada após relaxamento muscular obtido com administração de vecurônio na dose de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>. Após a intubação, a velocidade de infusão do propofol foi imediatamente regulada obedecendo à concentração-alvo para cada paciente e então mantida por 15 minutos (período de equilíbrio) para eliminar o efeito do remifentanil e permitir a diminuição da concentração no local de efeito e a estabilização do nível da concentração-alvo.<sup>18</sup> A ventilação foi ajustada para manter a Concentração Expirada final de Dióxido de Carbono (E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub>) entre 30 e 35 mmHg. Durante o período de equilíbrio, os pacientes não foram estimulados e nenhum preparo cirúrgico foi permitido.

O valor do BIS foi acompanhado em todos os momentos. Nos quatro grupos do estudo, o método *up-and-down*<sup>17</sup> foi usado para calcular a CE50 do propofol. Durante o período de equilíbrio, se o BIS fosse menor ou igual a 50, o próximo paciente recebia uma concentração-alvo de propofol 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> menor. Em contraste, se o BIS fosse maior do que 50, o próximo paciente recebia uma concentração-alvo de propofol 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> maior. No entanto, se o BIS fosse menor do que 40 ou maior do que 60, a concentração de propofol era imediatamente diminuída ou aumentada para evitar o excesso de sedação ou despertar durante a anestesia. Pacientes com BIS < 40 ou > 60 foram considerados perda de acompanhamento, e o próximo paciente recebia uma concentração de propofol TCI 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> menor (se BIS < 40) ou 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> maior (se BIS > 60), respectivamente.

Os dados hemodinâmicos foram registrados no início do estudo, 10 minutos após a administração de FA, após a indução da anestesia, após a intubação e 15 minutos após a intubação.

## Análise estatística

A determinação da CE50 do propofol foi realizada de acordo com a equação,  $\log CE50 = (\sum Xi + dA) / N$ , em que Xi denota o log dos níveis de dose acumulados para o tamanho nominal N da amostra dos ensaios, d denota o log de intervalo de

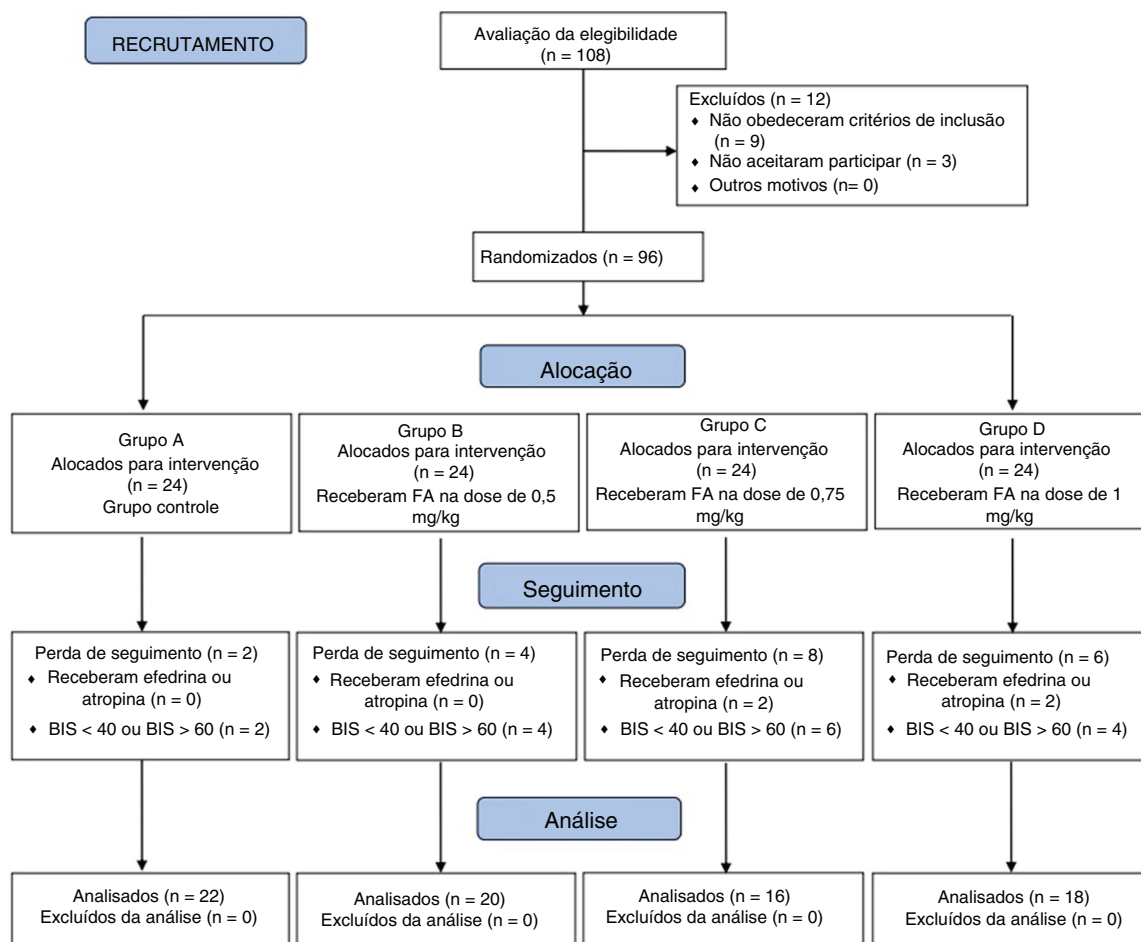


Figura 1 Processo de recrutamento – Diagrama de fluxo Consort.

dose (0,1) e A é um valor tabulado numérico que depende da diferença entre o número de ensaios bem e mal sucedidos. O tamanho nominal da amostra é o número de pacientes, começando com o primeiro par de pacientes com respostas diferentes. Uma sequência de ( $> 50$ ;  $< 50$ ;  $> 50$ ) tem um tamanho nominal de amostra de dois.<sup>17</sup> Para determinar o Erro Padrão (EP) da CE50 estimada em cada grupo, a CE50 foi determinada em subgrupos de pacientes estudados consecutivamente, com cada subgrupo contendo um tamanho nominal de amostra de dois. Para cada pequena série, a CE50 foi calculada a partir da equação,  $\log CE50 = Xf + dk$  em que Xf é o nível de concentração plasmática final, d é o log do intervalo de dose (0,1) e k é um valor tabulado.<sup>17</sup>

O quarto autor (C.L.), que desconhecia a distribuição dos pacientes nos grupos, realizou as análises estatísticas. Os dados foram analisados com SPSS (Versão 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Os resultados de CE50 foram expressos como média e Intervalo de Confiança de 95% (95% IC). Os dados demográficos e hemodinâmicos foram expressos como média  $\pm$  Desvio Padrão (DP). As diferenças intergrupos na CE50 foram comparadas por análise de variância unidirecional (ANOVA). As variáveis demográficas foram comparadas entre os grupos usando ANOVA e o teste  $\chi^2$ . Os dados hemodinâmicos foram analisados por ANOVA de medidas repetidas para diferenças entre os grupos e testes-t não pareados para diferenças dentro de cada grupo.

## Resultados

Noventa e seis pacientes aceitaram participar do estudo e foram randomizados. Desses pacientes, 16 (2 no Grupo A, 4 no Grupo B, 6 no Grupo C e 4 no Grupo D) foram perdidos durante o acompanhamento devido a BIS  $< 40$  ou  $> 60$ , e quatro pacientes (2 no Grupo C e 2 no Grupo D) apresentaram período de hipotensão (pressão arterial sistólica  $< 90$  mm Hg) ou bradicardia (frequência cardíaca  $< 50$  bpm) e receberam efedrina ou atropina, o que determinou a interrupção do estudo nesses pacientes (fig. 1). Os quatro grupos não mostraram diferenças significantes quanto aos dados demográficos de linha de base ou às características clínicas dos pacientes (tabela 1).

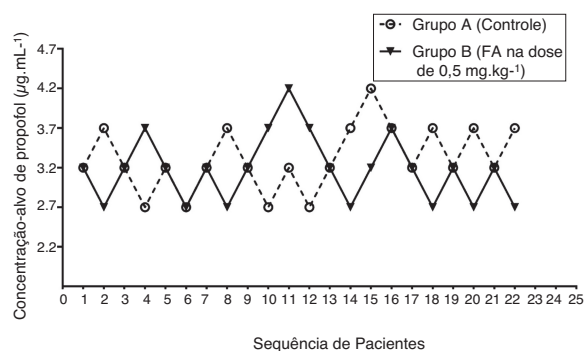
A figura 2 mostra as sequências das concentrações-alvo individuais de propofol observadas no Grupo A e no Grupo B. A figura 2 ilustra como a concentração-alvo de cada paciente foi selecionada com base no método "up-and-down". A concentração-alvo inicial de propofol foi definida em  $3,2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , e quando a resposta positiva era observada no paciente precedente (BIS  $\leq 50$ ), a concentração-alvo de propofol no paciente seguinte era diminuída em  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e vice-versa. Para cada grupo, a CE50 foi calculada usando estimadores de regressão isotônica, ajustados para o algoritmo dos blocos violadores adjacentes, PAVA (do inglês, Pool-Adjacent-Violators Algorithm). A CE50 do propofol foi

**Tabela 1** Parâmetros clínicos e demográficos dos pacientes na linha de base

Parâmetros	Grupo A (n = 22)	Grupo B (n = 20)	Grupo C (n = 16)	Grupo D (n = 18)	p
Idade (anos)	44,7 ± 10,7	41,1 ± 12,9	38,9 ± 11,7	40,7 ± 11,1	NS
Gênero (M/F)	12/10	10/10	7/9	10/8	NS
Altura (cm)	166,7 ± 5,5	164,5 ± 6,3	165,3 ± 5,5	166,0 ± 5,3	NS
Peso (kg)	61,5 ± 12,5	61,1 ± 9,8	61,5 ± 9,1	58,2 ± 11,6	NS
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	22,3 ± 3,3	23,1 ± 3,7	22,8 ± 4,1	22,0 ± 3,9	NS
ASA (I/II)	19/3	17/3	12/4	16/2	NS
Tentativas de intubação	1 (100%)	1 (100%)	1 (95%)	1 (100%)	NS
	2 (0%)	2 (0%)	2 (5%)	2 (0%)	
	3 (0%)	3 (0%)	3 (0%)	3 (0%)	
BIS (linha de base)	95,8 ± 2,0	97,2 ± 1,8	96,8 ± 1,4	97,2 ± 1,4	NS
FC (bpm)	74 ± 10	78 ± 10	78 ± 9	75 ± 11	NS
PAM (mmHg)	88 ± 9	94 ± 15	87 ± 13	89 ± 14	NS

Valores são expressos como média ± DP.

Grupo A, Grupo Controle; Grupo B, dose de FA = 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo C, dose de FA = 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo D, dose de FA = 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>. NS, não significativo; IMC, índice de massa corporal; BIS, Índice Bispectral; FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média. Comparação das variáveis entre grupos usando análise de variância univariada e teste  $\chi^2$ .

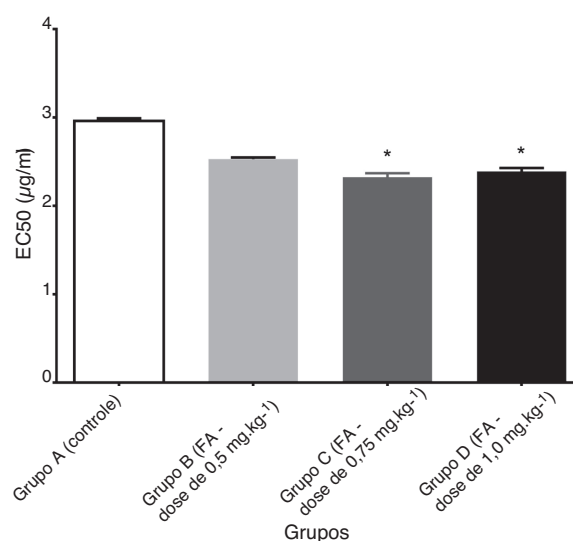


**Figura 2** Concentração-alvo de propofol individual com base na sequência para cima e para baixo. A concentração inicial foi definida em 3,2 µg.mL<sup>-1</sup> e 0,5 µg.mL<sup>-1</sup> foi estabelecido como o valor do incremento ou redução na concentração-alvo de propofol no paciente seguinte de acordo com o Índice Bispectral (BIS) do paciente precedente.

menor nos grupos C (2,32 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 1,85–2,75) e D (2,39 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 1,91–2,67) do que no grupo A (2,96 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 2,55–3,33) ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,048$ , respectivamente). Não houve diferenças significantes entre o grupo B (2,53 µg.mL<sup>-1</sup>, 95% IC 2,33–2,71) e o Grupo A (fig. 3).

Os valores da Frequência Cardíaca (FC) observada nos grupos A, B e C foram semelhantes em todos os momentos. A FC foi significativamente menor no Grupo D após a intubação e 15 minutos após a intubação do que no início do estudo ( $p < 0,01$ ). Não houve diferenças significantes na FC entre os quatro grupos no início do estudo, 10 minutos após o FA e após a indução. A FC foi significativamente menor no Grupo D do que no Grupo A após a intubação ( $66 \pm 6$  bpm vs.  $80 \pm 10$  bpm,  $p < 0,01$ ) e 15 minutos após a intubação ( $61 \pm 4$  bpm vs.  $70 \pm 8$  bpm,  $p < 0,001$ ) (tabela 2, fig. 4).

Não houve diferenças significantes na Pressão Arterial Média (PAM) entre os quatro grupos em qualquer momento. Aos 10 minutos após FA, as PAMs dos quatro grupos foram semelhantes às medidas obtidas no início do estudo. Em cada grupo, a PAM após a indução foi significativamente menor em



**Figura 3** Concentração Efetiva Mediana (EC50) de propofol necessária para obter Índice Bispectral (BIS) = 50. \* $p < 0,05$ , em comparação com o Grupo A.

comparação com a linha de base ( $p < 0,05$ ), e foi a mesma após a intubação ou 15 minutos após a intubação ( $p < 0,05$ ) (tabela 2, fig. 5).

## Discussão

Este estudo mostrou que, embora a pré-administração de FA nas doses de 0,75 mg.kg<sup>-1</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup> tenha modificado a CE50 do propofol necessária para reduzir os valores do BIS para 50, o uso de FA na dose 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> não mostrou tal efeito. Poucos estudos examinaram a influência do FA na CE50 ou no nível de sedação do propofol. FA pode alterar o nível de sedação ao reduzir a síntese de fatores inflamatórios neuronais, incluindo Prostaglandina (PG). Na verdade, a influência dos inibidores da COX no nível de sedação foi descrita anteriormente. Estudo em ratos mostrou que os

**Tabela 2** Pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca nos quatro grupos

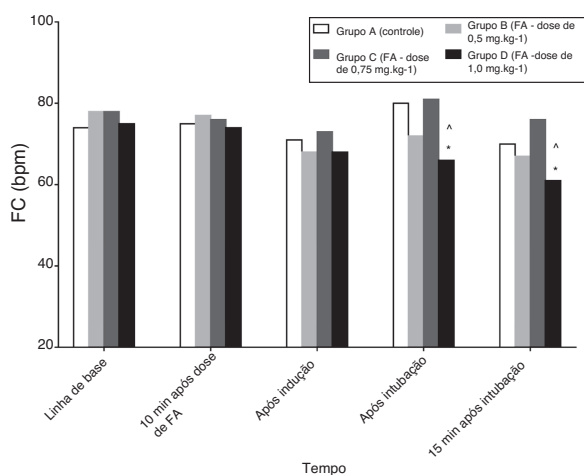
Item	Grupo A(n=22)	Grupo B(n=20)	Grupo C(n=16)	Grupo D(n=18)
<i>Linha de base</i>				
PAM (mmHg)	88 ± 9	94 ± 15	87 ± 13	89 ± 14
FC (bpm)	74 ± 10	78 ± 10	78 ± 9	75 ± 11
<i>10 min após FA</i>				
PAM (mmHg)	89 ± 10	90 ± 31	85 ± 13	88 ± 13
FC (bpm)	75 ± 10	77 ± 13	76 ± 11	74 ± 10
<i>Após indução</i>				
PAM (mmHg)	70 ± 7 <sup>a</sup>	70 ± 13 <sup>a</sup>	69 ± 8 <sup>a</sup>	72 ± 11 <sup>a</sup>
FC (bpm)	71 ± 9	68 ± 9	73 ± 8	68 ± 6
<i>Após intubação</i>				
PAM (mmHg)	74 ± 13 <sup>a</sup>	72 ± 12 <sup>a</sup>	77 ± 13 <sup>a</sup>	72 ± 12 <sup>a</sup>
FC (bpm)	80 ± 10	72 ± 12	81 ± 9	66 ± 6 <sup>a</sup>
<i>15 min após intubação</i>				
PAM (mmHg)	76 ± 10 <sup>a</sup>	73 ± 10 <sup>a</sup>	71 ± 10 <sup>a</sup>	68 ± 5 <sup>a</sup>
FC (bpm)	70 ± 8	67 ± 7	76 ± 8	61 ± 4 <sup>a</sup>

Valores expressos com média ± DP.

Grupo A, Grupo Controle; Grupo B, dose de FA de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo C, dose de FA de 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>; Grupo D, dose de FA de 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  comparado com o valor de linha de base em cada grupo.

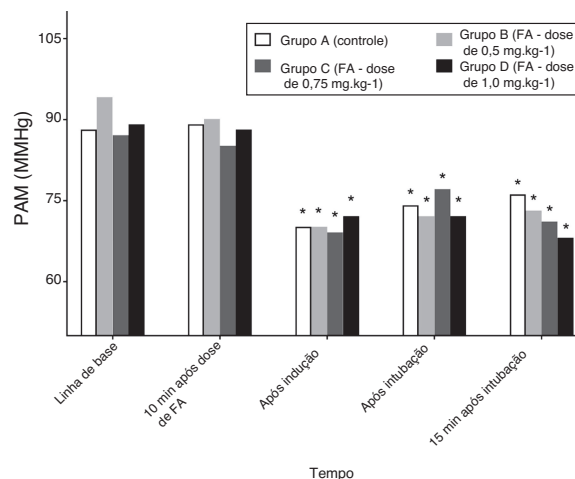
As diferenças entre os grupos foram analisadas usando a análise de variância univariada para medidas repetidas e as diferenças dentro de cada grupo foram analisadas empregando-se o teste  $t$  não pareado.



**Figura 4** Frequência Cardíaca (FC) basal, 10 minutos após a administração de FA, após a indução da anestesia, após a intubação e 15 minutos após a intubação nos quatro grupos. \* $p < 0,01$ , comparado ao Grupo A;  $\wedge p < 0,01$ , em comparação com a linha de base.

inibidores da COX modulam a atividade elétrica encefálica.<sup>12</sup> Outro estudo<sup>10</sup> relatou que a azapropazona (fármaco da classe dos AINEs) reduziu as bandas de frequência  $\alpha$ ,  $\delta$  e  $\theta$  durante registro espontâneo do EEG. Outro estudo revelou que o FA atenuou a agitação do despertar pós-operatório, reduzindo a síntese neuronal de PG.<sup>13</sup>

O FA pode ter efeito nos receptores hipnóticos sedativos, que são alvos potenciais do propofol. O Receptor do Ácido Gama-Aminobutírico tipo A (RGABA<sub>A</sub>) foi extensivamente estudado como alvo molecular do propofol.<sup>19</sup> Foi demonstrado que o comportamento de dor mediado pelo RGABA<sub>A</sub> após o tratamento agudo com formalina foi eliminado pela indometacina, fármaco inibidor da ciclo-oxigenase.<sup>20</sup>



**Figura 5** Pressão Arterial Média (PAM) basal, 10 minutos após a administração de FA, após a indução da anestesia, após a intubação e 15 minutos após a intubação nos quatro grupos. \* $p < 0,01$ , comparado à linha de base em cada grupo.

Sugerimos que o FA ao atuar no GABA<sub>A</sub> possa modificar o nível de sedação produzido pelo propofol. Além disso, sabe-se que o receptor de potencial Transitório Vaniloide subtipo 1 (TRPV1) é modulado pelo propofol de maneira bifásica: ele é ativado em concentrações clinicamente relevantes baixas e inibido em concentrações mais altas,<sup>21,22</sup> indicando que os efeitos da dor durante injeção e a potência do anestésico dependem da distribuição do receptor TRPA1 no Sistema Nervoso Central (SNC) e da concentração de propofol. Os AINEs são uma nova classe de agonistas diretos potentes e reversíveis do TRPA1<sup>23</sup> e, portanto, é razoável propor que o FA possa influenciar os efeitos hipnóticos do propofol ao agir no TRPA1. No entanto, ambas as hipóteses necessitam de estudos adicionais para serem validadas.

O FA pode aumentar os efeitos do propofol, alterando a concentração de propofol livre. A fração de propofol livre após a administração intravenosa é de apenas 1,2–1,7%.<sup>24</sup> O FA, ao ligar-se competitivamente à albumina, pode aumentar a concentração de propofol livre e aumentar o efeito sedativo do propofol.<sup>25</sup> Além disso, embora até 50% do propofol ligue-se a hemácias,<sup>26</sup> o FA não tem efeito sobre a área sob a curva concentração-tempo para acetazolamida (um tipo de diurético) em hemácias,<sup>27</sup> e o efeito do FA na ligação de agentes lipossolúveis (como o propofol) a hemácias necessita de investigação adicional. A maior concentração de propofol livre ocasiona sedação mais profunda e efeitos colaterais mais nítidos (como diminuição da FC).

Neste estudo, observamos também que, após a indução, após a intubação e 15 minutos após a intubação, a PAM apresentou valores significativamente menores do que os valores da linha de base em todos os grupos. A FC foi significativamente menor nos pacientes do Grupo D do que no Grupo A após a intubação e 15 minutos após a intubação. As reduções da PAM são relacionadas aos efeitos colaterais cardiovasculares do propofol.<sup>30</sup> A FC diminuiu significativamente durante o período de equilíbrio do propofol no grupo D, mas não nos grupos A, B e C. Assumimos que: (1) A incidência geral de bradicardia causada pelo propofol foi menor do que de hipotensão (4,8% vs. 15,7%) e que bradicardia e hipotensão em geral não estão associadas.<sup>31</sup> Amostras maiores são necessárias para confirmar as variações da FC. (2) O FA pode alterar a concentração de propofol livre aumentando seus efeitos,<sup>24,25</sup> e 1 mg.kg<sup>-1</sup> de FA pode resultar em concentração livre de propofol maior do que 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> ou 0,75 mg.kg<sup>-1</sup>, o que ocasiona redução da FC.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, avaliamos apenas indivíduos sem a presença de estimulação cirúrgica, e esse fator, a estimulação cirúrgica, ainda precisa ser estudado. Em segundo lugar, a precisão do modelo de Marsh é controversa entre os indivíduos de etnia chinesa. Foi demonstrado que o uso do sistema TCI com os parâmetros farmacocinéticos de propofol do modelo de Marsh pode levar a superestimação inicial e uma subestimação da medida da concentração plasmática de propofol em indivíduos chineses.<sup>28</sup> Por outro lado, outro estudo relatou que o controle adequado da profundidade da anestesia em todos os pacientes que foram submetidos a cirurgia do abdômen superior e o desempenho preditivo do sistema de infusão alvo-controlado "Diprifusor" foram considerados aceitáveis para fins clínicos nos pacientes de etnia chinesa.<sup>29</sup> Por último, o FA apresenta alguns efeitos adversos potenciais, como lesão renal ou hepática, sangramento gastrointestinal e trombocitopenia. Efeitos adversos induzidos por altas doses de FA ainda precisam ser estudados no futuro.

## Conclusão

Em resumo, o FA em altas doses reduziu a FC e a CE50 do propofol em pacientes anestesiados adequadamente e não submetidos a estímulos. Sugerimos que a administração de FA antes da indução pode reduzir a necessidade de propofol quando a profundidade da anestesia é medida pelo BIS, embora os pacientes sob estímulo cirúrgico ainda precisem ser estudados.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter relações financeiras ou pessoais com outros indivíduos ou organizações que possam influenciar de forma inadequada o presente trabalho.

## Referências

1. Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, leukotriene B4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain*. 1997;73:339–45.
2. Wang K, Luo J, Zheng L, et al. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2017;31:852–60.
3. Xiang X, Yuan X, Lian Y, et al. Effect of oxycodone hydrochloride combined with flurbiprofen axetil for intravenous patient-controlled analgesia in lower abdominal patients: A randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9911.
4. Wang J, Li H, Ma H, et al. Effect of preemptive flurbiprofen axetil and tramadol on transurethral resection of the prostate under spinal anesthesia. *Pain Res Treat*. 2016;2016:3942040.
5. Wallstrom A, Frisman GH. Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2014;23:24–44.
6. Xu Y, Tan Z, Chen J, et al. Intravenous flurbiprofen axetil accelerates restoration of bowel function after colorectal surgery. *Can J Anaesth*. 2008;55:414–22.
7. Zhang L, Zhu J, Xu L, et al. Efficacy and safety of flurbiprofen axetil in the prevention of pain on propofol injection: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:995–1002.
8. Ueki R, Tanimoto M, Tataru T, et al. Emulsion of flurbiprofen axetil reduces propofol injection pain due to a decrease in free propofol concentration. *J Anesth*. 2007;21:325–9.
9. Kobal G, Hummel C, Nuernberg B, et al. Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters. *Agents Actions*. 1990;29:342–59.
10. Lotsch J, Mohammadian P, Hummel T, et al. Effects of azapropazone on pain-related brain activity in human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:545–52.
11. Horne JA. Aspirin and nonfebrile waking oral temperature in healthy men and women: links with SWS changes? *Sleep*. 1989;12:516–21.
12. Wallenstein MC. Differential effects of prostaglandin synthetase inhibitors on EEG in rat. *Eur J Pharmacol*. 1985;111:201–9.
13. Geng W, Hong W, Wang J, et al. Flurbiprofen Axetil Enhances Analgesic Effects of Sufentanil and Attenuates Postoperative Emergence Agitation and Systemic Proinflammation in Patients Undergoing Tangential Excision Surgery. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:601083.
14. Yang YG, Hu LH, Chen H, et al. Target-controlled infusion of remifentanyl with or without flurbiprofen axetil in sedation for extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones: a prospective, open-label, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:161.
15. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95:1151–9.
16. Glass PS, Bloom M, Kears L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:836–47.

17. Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991;15:47–50.
18. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, et al. Low and moderate remifentanyl infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesth Analg.* 2007;104:325–31.
19. Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Res.* 2018;7:123.
20. Jang IJ, Davies AJ, Akimoto N, et al. Acute inflammation reveals GABAA receptor-mediated nociception in mouse dorsal root ganglion neurons via PGE2 receptor 4 signaling. *Physiol Rep.* 2017;5–8.
21. Ton HT, Phan TX, Abramyan AM, et al. Identification of a putative binding site critical for general anesthetic activation of TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:3762–7.
22. Woll KA, Skinner KA, Gianti E, et al. Sites Contributing to TRPA1 Activation by the Anesthetic Propofol Identified by Photoaffinity Labeling. *Biophys J.* 2017;113:2168–72.
23. Hu H, Tian J, Zhu Y, et al. Activation of TRPA1 channels by fenamate nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pflugers Arch.* 2010;459:579–92.
24. Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018 July:18.
25. Ogata K, Takamura N, Tokunaga J, et al. Dosage plan of a flurbiprofen injection product using inhibition of protein binding by lipid emulsion in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60:15–20.
26. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:35–42.
27. Sweeney KR, Chapron DJ, Antal EJ, et al. Differential effects of flurbiprofen and aspirin on acetazolamide disposition in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:866–9.
28. Chi X, Pan J, Cai J, et al. Pharmacokinetic Analysis of Propofol Target-Controlled Infusion Models in Chinese Patients with Hepatic Insufficiency. *Med Sci Monit.* 2018;24:6925–33.
29. Li YH, Xu JH, Yang JJ, et al. Predictive performance of 'Diprifusor' T.C.I. system in patients during upper abdominal surgery under propofol/fentanyl anesthesia. *Zhejiang Univ Sci J.B.* 2005;6:43–8.
30. Aggarwal S, Goyal VK, Chaturvedi SK, et al. A comparative study between propofol and etomidate in patients under general anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66:237–41.