

# Comparison of Enflurane and Propofol in Electroconvulsive Therapy, a Randomized Crossover Open Preliminary Study on Seizure Duration and Anaesthetic Recovery

Zafer Dogan <sup>1</sup>, Nimet Senoglu <sup>2</sup>, Huseyin Yildiz <sup>2</sup>, Ismail Coskuner <sup>2</sup>, Nadiye Ugur <sup>3</sup>, Elif Biter <sup>4</sup>, Hafize Oksuz <sup>2</sup>

**Summary:** Dogan Z, Senoglu N, Yildiz H, Coskuner I, Ugur N, Biter E, Oksuz H – Comparison of Enflurane and Propofol in Electroconvulsive Therapy, a Randomized Crossover Open Preliminary Study on Seizure Duration and Anaesthetic Recovery.

**Background and objectives:** Electroconvulsive therapy (ECT) is commonly used for treatment of depression, mania and affective disorders. Anaesthetics for general anaesthesia during ECT should have rapid onset, rapid emerge, not interfere with seizure activity and not shorten seizure duration. The aim of this study is to compare effects of enflurane, a pro-convulsive anaesthetic agent, and propofol on seizure durations, postictal suppression index and recovery times during electroconvulsive therapy.

**Methods:** Unpremedicated subjects were divided into two groups according to induction of anaesthesia. Patients were induced for ECT with 5% enflurane in group E and 1.2 mg.kg<sup>-1</sup> propofol in group P until loss of consciousness. The durations of electroencephalogram (EEG) and motor seizures, postictal suppression index, time to spontaneous breathing, duration of eye opening, and obeying commands were recorded.

**Results:** There was no statistically significant difference between the groups regarding motor and EEG seizure times and postictal suppression index on the EEG records. Recovery times (times of starting spontaneous breathing, eye opening, and obeying command) were significantly shorter in group E compared to group P. No nausea or vomiting were observed and no ECG abnormality was noted except transient sinus bradycardia and sinus tachycardia.

**Conclusions:** Although sufficient seizure for the treatment was provided during enflurane anaesthesia, any additional benefit was not revealed regarding seizure times or postictal suppression index when compared to propofol anaesthesia. On the other hand, recovery times after enflurane anaesthesia were shorter than propofol anaesthesia. However, there is still a need for further study in different ET/CO<sub>2</sub> levels.

**Keywords:** Electroconvulsive Therapy; General Anesthesia, General; Propofol; Enflurane.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

## INTRODUCTION

Electroconvulsive therapy (ECT) is commonly used for treatment of depression, mania and affective disorders. The brain is subjected to seizure activity induced by the electric current, and adequate seizures are necessary for a therapeutic response <sup>1,2</sup>. Although the mechanism of action is not clearly understood, a definite correlation between seizure duration and

clinical outcome remains to be demonstrated. Because these factors alone are not necessarily a predictor of outcome, adequate seizures are supposed to be more efficacious. Motor seizure duration greater than 25 seconds has been recommended to ensure clinical adequacy of treatment, and short seizures are considered negative predictors of outcome <sup>1,3</sup>.

Anaesthetics, which are used for general anaesthesia during ECT, should have rapid onset, rapid emergence, not interfere with seizure activity, and not shorten seizure duration. Since most short-acting anaesthetics have anticonvulsant effects, they can increase the threshold and inhibit the spread of seizure, thus modifying the seizure activity and shorten its duration <sup>1</sup>.

Propofol is widely used in ECT anaesthesia as a reference agent due to characteristics such as rapid onset and emergence from anaesthesia, minimal postoperative confusion and a lower incidence of hypertension or tachycardia during induction of anaesthesia. However, it produces a dose-dependent decrease in seizure duration <sup>1,3</sup>.

Enflurane is a volatile anaesthetic that could be used for induction of anaesthesia <sup>4-6</sup>. Enflurane, unlike other commonly used inhalation anaesthetics, may precipitate seizure activity on the electroencephalogram with high amplitude spike wave complexes with burst suppression. Even in some patients,

Received from Anaesthesiology and Intensive Care, Medical School, Benzmiâlem Vakif Üniversitesi, Turkey.

1. MD; Assist. Prof. Benzmiâlem Vakif Üniversitesi, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology, Istanbul, Turkey

2. MD; Assist. Prof. Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology, Kahramanmaraş, Turkey

3. MD; Clinical Resident Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology, Kahramanmaraş, Turkey

4. MD; Clinical Resident Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kahramanmaraş, Turkey

Submitted on January 25, 2011.

Approved on March 14, 2011.

Correspondence to:

Dr. Zafer Dogan

Benzmiâlem Vakif Üniversitesi, Faculty of Medicine

Department of Anaesthesiology

Istanbul, Turkey

E-mail: drzdogan@yahoo.com

convulsive myoclonic movements during anaesthesia have been observed<sup>7-11</sup>. There is not any trial in PubMed about enflurane anaesthesia during ECT procedure.

The aim of this study was to compare the effect of enflurane, a proconvulsive anaesthetic agent, and propofol, as a reference anaesthetic agent, on seizure durations, haemodynamic status, postictal suppression index, and recovery times after electroconvulsive therapy.

## METHODS

After the Faculty Ethics Committee approval, patients scheduled by Psychiatry Clinic for ECT were enrolled for second to fifth ECT. Written informed consent was provided from the patients who were able to provide the consent. The trial was conducted as a prospective open technique. Exclusion criteria included mask intolerance, seizure disorder, obesity (body mass index  $\geq 30$ ), gastroesophageal reflux disease resistant to pharmacotherapy, current alcohol or other substance usage, unstable cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, renal or hepatic failure, and organic brain disease.

Ten patients with major depression were included the study. No patient was premedicated. Randomization was performed by a consultant anaesthesiologist using a sealed envelope technique before the first session because of the crossover design. The subjects were divided into two groups according to induction anaesthetics of second ECT. At the first session, suprathreshold electrical stimulus was detected and then, two agents were alternated over the remaining four sessions of ECT as crossover design. After routine monitorization and preparation, general anaesthesia was induced with 5% enflurane in group E and 1.2 mg.kg<sup>-1</sup> propofol in group P until loss of consciousness. Loss of consciousness was defined as both loss of the eyelid reflex and no response to the verbal command, e.g., "open your eyes". After loss of consciousness, enflurane was firstly lowered to 2% in group E. No additional propofol was needed to assure loss of eyelid reflex. After loss of consciousness, a pressure cuff was applied to the arm and inflated above the systolic arterial pressure to isolate the circulation of the arm, and to permit an accurate assessment of the motor seizure. Muscle relaxation was achieved with succinylcholine 0.5 mg.kg<sup>-1</sup>. After resolution of muscle fasciculation, enflurane was stopped in group E.

A bite blocker was inserted before the session, and ventilation was assisted manually using a face mask with 100% oxygen at 6 L.min<sup>-1</sup> fresh gas flows in all groups. The patients were maintained in normocapnia. After the anaesthesia for ECT in group E, anaesthetic system was cleared by fresh oxygen.

Noninvasive mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) values were recorded before induction of anaesthesia (baseline), one minute after induction, and one, five and ten minutes after ECT. Just before ECT, end-tidal CO<sub>2</sub> and end-tidal enflurane concentration in the last breath were recorded using Cardicap 5 monitor (Datex Ohmeda, Louisville, USA).

Before the trial, each patient's ECT-induced seizure threshold was determined by administering successive stimuli of in-

creasing intensity at 30-second intervals until a generalized motor seizure was induced (threshold stimulus) in the first session. The suprathreshold stimulus (one level higher intensity than the threshold stimulus) was used throughout the study and was maintained constantly for each patient.

The suprathreshold electrical stimulus was delivered via bifrontotemporal electrodes using a Thymatron System IV machine (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA) by the referring psychiatrist immediately after resolution of muscle fasciculation. The duration of seizure was recorded as the time from the ECT stimulus to cessation of electroencephalogram (EEG) activity. Motor seizure activity was recorded according to the cuff method defined above. Postictal suppression indexes on EEG records, time of spontaneous breathing, eye opening, and obeying commands were recorded.

Assuming an alpha level of 0.05 with a power of 0.80, a minimum of 17 data in each group were required to detect a mean difference of 5 sec and standard deviation of 5 sec for the seizure duration between the two groups. The statistical analysis of data was performed with SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data are expressed as mean  $\pm$  SD or absolute values. The independent-sample t-test was used for comparisons between groups. Data were analyzed using repeated-measures analysis of variance with Bonferroni correction. A value of  $p < 0.05$  was considered as significant.

## RESULTS

Ten patients, four male and six female, with a mean age of  $36.80 \pm 11.14$  years (range 23 to 59) and weight of  $79.60 \pm 14.98$  kg (range 62 to 95) received a total of forty ECT sessions. Hemodynamic variables are shown in Table I. Seizure data and recovery times after ECT in both groups are shown in Table II.

Mean arterial pressure and heart rate were significantly higher in group E only at one min after induction. On the other hand, mean arterial pressure and heart rate were significantly higher in both groups at only one min following ECT when compared to baseline values. Also in group E, heart rate at one min after induction was significantly higher compared to baseline value. Haemodynamic values at baseline, five and ten min after ECT, were similar in both groups (Table I).

There were no significant differences between groups regarding motor and EEG seizure times and postictal suppression index on the EEG records (Table II).

Recovery times (times of starting spontaneous breathing, eye opening, and obeying command) were significantly shorter in group E with powers of 96%, 100%, and 100%, respectively (Table II). No nausea or vomiting was observed and no ECG abnormality was noted, except transient sinus bradycardia and sinus tachycardia.

## DISCUSSION

There are multiple factors affecting the choice of anaesthesia in ECT, including seizure length, hemodynamics, and recovery times.

**Table I** – Hemodynamic Values

	Group P (n = 20)	Group E (n = 20)	p
Heart Rate (bpm)			
Baseline	86.80 ± 5.44	85.05 ± 7.26	0.314
1 min after induction	89.70 ± 4.09	97.05 ± 12.35*§	0.016
1 min after ECT	105.25 ± 7.84§	102.90 ± 10.86§	0.438
5 min after ECT	88.85 ± 7.62	88.70 ± 8.32	0.953
10 min after ECT	88.25 ± 3.38	85.80 ± 4.39	0.056
MAP (mmHg)			
Baseline	90.60 ± 5.15	89.90 ± 6.01	0.695
1 min after induction	90.50 ± 9.39	96.65 ± 8.10*	0.033
1 min after ECT	104.00 ± 12.76§	107.25 ± 6.03§	0.310
5 min after ECT	97.10 ± 19.12	97.90 ± 10.45	0.870
10 min after ECT	94.50 ± 8.53		0.688

n: number of ECT sessions, \* p < 0.005 when compared to propofol group, § p < 0.005 when compared to baseline value, ECT: electroconvulsive therapy.

**Table II** – Duration of Seizures and Recovery Profile

	Group P (n = 20)	Group E (n = 20)	p
Seizure			
Motor seizure (sec)	27.45 ± 3.31	28.35 ± 3.21	0.389
EEG seizure (sec)	33.30 ± 4.86	32.90 ± 3.89	0.767
ET-E	0	3.07 ± 0.21	
ETCO <sub>2</sub>	37.50 ± 1.14	36.50 ± 0.85	0.439
Recovery			
Spontaneous breathing (min)	4.20 ± 0.76	2.70 ± 0.92*	0.000
Eye opening (min)	7.95 ± 1.27	5.30 ± 1.45*	0.000
Obedying commands (min)	13.10 ± 1.97	9.70 ± 1.17*	0.000
Postictal Suppression Index	91.55 ± 3.51	92.30 ± 4.26	0.548

\* p < 0.005 when compared to propofol group, EEG: electroencephalogram, ET-E: end-tidal enflurane concentration, ETCO<sub>2</sub>: end-tidal carbon dioxide concentration.

Induction of anesthesia could be provided by mask anesthesia in patients with needle-phobia in whom multiple attempts are required for successful placement of the intravenous catheter because of agitation or obesity<sup>12</sup>. Mask anesthesia with sevoflurane was performed in ECT procedure and favourable results were reported<sup>12-16</sup>. Enflurane is another volatile anesthetic that could be used in anesthesia induction in children<sup>4</sup> and adult<sup>5,6</sup> patients.

Unlike most other anaesthetics, previous animal<sup>17</sup> and epileptic human<sup>10</sup> studies and normal human reports<sup>7</sup> have shown a high incidence of spike activity on EEG and grand mal seizure patterns induced by enflurane. The findings with enflurane have also been confirmed in patients with temporal lobe epilepsy during both electrocorticographic and depth electrode recordings. In ten healthy volunteers, grand mal seizure patterns were precipitated by auditory, visual, and tactile stimulation at end-tidal enflurane concentrations of 3%-6%. With an alveolar enflurane concentration between 2.5% and 3%, hyperventilation to an average PaCO<sub>2</sub> of 22 torr (mmHg) produced an increase in the frequency, magnitude, and synchrony of the spiking activity in epileptics<sup>7</sup>. This technique has since been used to activate silent epileptogenic foci intraoperatively, to delineate the site of seizure activity before

discrete surgical excision<sup>11</sup>. So it was presumed that enflurane may increase duration of convulsion during ECT and no literature was found in PubMed about enflurane for ECT. In this paper, propofol was a reference anaesthetic agent used in many anaesthesia clinics for ECT.

The result revealed that enflurane anaesthesia assures satisfactory motor and EEG seizures. But there was no significantly difference in motor and EEG seizure times compared to propofol anaesthesia. Because enflurane is known to increase seizure activity, it is expected that seizure durations are longer than in propofol group. This could be explained by the epileptic activity associated with enflurane anaesthesia, which was particularly likely to occur with high concentrations of enflurane and in the presence of hypo- or hypercapnia<sup>7,9,11</sup>. Ventilation in this study was maintained via face mask manually assisted in order to obtain normal ETCO<sub>2</sub> level, so that hypo- or hypercapnia were not allowed. Hypocapnia might have increased the duration of convulsions<sup>18</sup>; however, it would be technically difficult to provide and to detect exactly by mask ventilation, and may affect haemodynamics and perfusion. On the other hand, this effect was shown during sevoflurane anaesthesia, and seen only in the first session of treatment in that study<sup>18</sup>. The relationship between enflurane concentration, PaCO<sub>2</sub>,

and epileptiform activity was evaluated in a volunteer study<sup>7</sup>. It was demonstrated that the minimum epileptogenic enflurane concentration was approximately 1% lower when PaCO<sub>2</sub> was 20 torr (vs normocarbica), and 1% higher when PaCO<sub>2</sub> was 60 torr.

Hemodynamic variables during ECT depend on generalized autonomic nervous system stimulation, with an initial parasympathetic-induced bradycardia lasting 10 to 15 seconds, followed immediately by a more prominent sympathetic response. Therefore, blood pressure and HR are transiently increased by 20-30% or more<sup>19</sup>. In this study, haemodynamic values were not different except at the first minute after anaesthetic induction between the groups congruently. Enflurane represents an intermediate values between isoflurane and sevoflurane with respect to the circulatory changes<sup>6</sup>. On the other hand, there was a haemodynamic compromise at the first minute after ECT in both groups when compared to baseline value in our study. In a previous study<sup>13</sup>, there were significant elevations in sevoflurane group after one and ten minutes ECT, but these elevations were not seen in 1.5 mg.kg<sup>-1</sup> of propofol group. This was probably a result of slow increasing and rapid decreasing the alveolar concentration of volatile anaesthetics with respiration. In the current study, propofol dose was lowered to 1.2 mg.kg<sup>-1</sup> in order to not decrease seizure durations. This could be a reason for tachycardia at the first minute after ECT procedure.

In addition, mean arterial pressure and heart rate were significantly higher in group E only at one min after induction when compared to group P. This could be probably a result of mask induction. During mask induction in the first minute, because patients were not exactly unconscious yet, this could be considered as an acceptable reaction. On the other hand, in Toprak's study<sup>13</sup>, in sevoflurane group at the first min after induction this reaction was not seen. This could be explained with blood-gas partition coefficient that is 0.65 and 1.5 for sevoflurane and enflurane respectively<sup>20</sup>.

Although there is not exact relationship between postictal suppression and outcome, greater postictal suppression was accepted to be associated with favourable ECT outcome<sup>21</sup>. In this study, not only seizure time but postictal suppression index in group E was acceptable level, but not significantly different compared to group P as well. Gazdag et al.<sup>22</sup> determined that postictal suppression index of propofol was 86%.

Because of shortness of ECT procedure an anaesthetic agent that has rapid recovery should be of choice. In this respect, succinylcholine is preferred as neuromuscular blocker. Otherwise, succinylcholine is not effective on seizure duration, post-seizure recovery and hemodynamics<sup>12</sup>. For rapid recovery, propofol is preferred in our clinic for ECT sessions. Methohexital was approved as another reference anaesthetic agent for ECT<sup>19</sup>. In our country, methohexital is not established for routine use.

In Toprak's study<sup>13</sup> propofol's recovery profile was similar to sevoflurane's. Inhalation anaesthetics could not be stored in lipose tissue in this short time. After discontinuation of inhalation anaesthetics, they are exhaled from lungs rapidly, and then blood concentration of inhalation anaesthetics is too low to unconsciousness and to assure anaesthesia. In order to assure the anaesthesia enflurane was not stopped just lowered in group E. Recovery times of patients (starting spontaneous breathing, eye opening, and obeying commands) were shorter in enflurane group than in propofol group in our study. These were also probably results of rapid decreasing the alveolar concentration of enflurane by respiration and/or residual effect of propofol. Because we lowered to 2% of enflurane after loss of conscious, it could be another reason of this rapid recovery. In Toprak's study sevoflurane was inhaled at 7%, but we do not know what they did after loss of conscious.

The present study has several limitations. Enflurane is an obsolete anaesthetic agent. Proconvulsive property of enflurane guided the study, and the convulsive effect of enflurane must have been evaluated during ECT in this aspect. On the other hand, the trial had been designed as open trial, because of the drugs' nature used. Moreover, as this was a preliminary study, the number of patient may not be sufficient for an accurate outcome.

In conclusion, although high incidence of spike activity on EEG and grand mal seizure patterns could be induced by enflurane, motor and EEG seizure times or postictal suppression index were not increased by enflurane in the presence of normocapnia when compared to propofol anaesthesia. Although enflurane anaesthesia provided enough seizure for ECT, it did not provide additional beneficial effect regarding seizure times. In addition, recovery times were shorter than with propofol anaesthesia. However, there is still need for further study in different ETCO<sub>2</sub> levels.

# Comparação entre o Enflurano e o Propofol na Eletroconvulsoterapia: um Estudo Preliminar, Aleatório, Aberto e Cruzado sobre a Duração de Convulsões e a Recuperação Anestésica

Zafer Dogan<sup>1</sup>, Nimet Senoglu<sup>2</sup>, Huseyin Yildiz<sup>2</sup>, Ismail Coskuner<sup>2</sup>, Nadiye Ugur<sup>3</sup>, Elif Biter<sup>4</sup>, Hafize Oksuz<sup>2</sup>

**Sumário:** Dogan Z, Senoglu N, Yildiz H, Coskuner I, Ugur N, Biter E, Oksuz H – Comparação entre o Enflurano e o Propofol na Eletroconvulsoterapia: um Estudo Preliminar, Aleatório, Aberto e Cruzado sobre a Duração de Convulsões e a Recuperação Anestésica.

**Justificativa e objetivos:** A eletroconvulsoterapia (ECT) é comumente utilizada para o tratamento de depressão, mania e transtornos do humor. Anestésicos para anestesia geral durante a ECT devem ter início e despertar rápidos, não interferir com a atividade da convulsão e não encurtar a duração das crises. O objetivo deste estudo é comparar os efeitos do enflurano, um agente anestésico pró-convulsivo, e o propofol na duração das convulsões, no índice de supressão pós-ictal e nos tempos de recuperação durante a eletroconvulsoterapia.

**Método:** Pacientes sem uso de medicação pré-anestésica foram alocados em dois grupos de acordo com a indução da anestesia. Os pacientes foram induzidos para a ECT com 5% de enflurano no grupo E e 1,2 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol no grupo P, até perda de consciência. A duração das crises motora e no eletroencefalograma (EEG), o índice de supressão pós-ictal, o tempo para respiração espontânea, para duração da abertura dos olhos e obedecer aos comandos foram registrados.

**Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos tempos das crises motora e no EEG e índice de supressão pós-ictal nos registros de EEG. Tempos de recuperação (tempo de início de respiração espontânea, de abertura dos olhos e para obedecer aos comandos) foram significativamente menores no grupo E em relação ao grupo P. Não foram observados náuseas ou vômitos e nenhuma anormalidade no ECG, exceto bradicardia sinusal transitória e taquicardia sinusal.

**Conclusões:** Embora convulsões suficientes para o tratamento tenham ocorrido durante a anestesia com enflurano, nenhum benefício adicional foi observado sobre os tempos de convulsão ou índice de supressão pós-ictal quando comparado à anestesia com propofol. Por outro lado, o tempo de recuperação após anestesia com enflurano foi mais curto que com propofol. No entanto, ainda há necessidade de mais estudos em diferentes níveis de ETCO<sub>2</sub>.

**Unitermos:** ANESTESIA: Geral; ANESTÉSICOS: Venoso, propofol; Volátil, enflurano; TRATAMENTO.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

## INTRODUÇÃO

A eletroconvulsoterapia (ECT) é frequentemente usada no tratamento de depressão, mania e transtornos do humor. O cérebro está sujeito à convulsão desencadeada por corrente

elétrica, e convulsões adequadas são necessárias para uma resposta terapêutica<sup>1,2</sup>. Apesar de o mecanismo de ação não ser completamente entendido, ainda não se demonstrou uma correlação definitiva entre a duração do ataque epiléptico e os resultados clínicos. Como esses fatores, sozinhos, não predizem necessariamente o resultado, convulsões adequadas mostram-se, supostamente, mais eficazes. Recomendou-se uma convulsão motora com mais de 25 segundos de duração para garantir a adequação clínica do tratamento e convulsões curtas são consideradas preditoras de um resultado negativo<sup>1,3</sup>.

Os anestésicos utilizados para anestesia geral na ECT devem apresentar rápido início de ação, rápido despertar, não devem interferir na atividade epiléptica e não devem encurtar a duração da convulsão. Como a maioria dos anestésicos de curta duração apresenta efeitos anticonvulsivantes, eles podem aumentar o limiar e inibir a disseminação da convulsão, modificando, assim, a atividade da epilepsia e encurtando sua duração<sup>1</sup>.

O propofol é amplamente utilizado na anestesia da ECT como agente de referência, devido às suas características de rápido início de ação e despertar da anestesia, confusão pós-

Recebido da *Anaesthesiology and Intensive Care, Medical School, Benzmiâlem Vakif Üniversitesi, Turquia.*

1. Médico; Professor Assistente do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Benzmiâlem Vakif Üniversitesi Istanbul, Turquia

2. Médico; Professor Assistente do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, Turquia

3. Médico; Residente de Clínica Médica do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi, Turquia

4. Médico; Residente de Clínica Médica do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, Turquia

Submetido em 25 de janeiro de 2011.

Aprovado para publicação em 14 de março de 2011.

Correspondência para:

Dr. Zafer Dogan

Benzmiâlem Vakif Üniversitesi Faculty of Medicine

Department of Anaesthesiology

Istanbul, Turquia

E-mail: drzdogan@yahoo.com

operatória mínima e menor incidência de hipertensão arterial ou taquicardia durante a indução anestésica<sup>1,3</sup>. No entanto, ele produz uma redução dose-dependente na duração da convulsão.

O enflurano é um anestésico volátil que pode ser usado na indução anestésica<sup>4-6</sup>. Ao contrário de outros anestésicos inalados comumente utilizados, o enflurano pode desencadear atividade epiléptica no eletroencefalograma com complexos ponta-onda de amplitude elevada com surto-supressão. Em alguns pacientes, observaram-se movimentos mioclônicos convulsivos durante a anestesia<sup>7-11</sup>. Não existem relatos no *PubMed* sobre a anestesia com enflurano durante a ECT.

O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos do enflurano, um agente anestésico pró-convulsivante, e do propofol, agente anestésico de referência, na duração das convulsões, estado hemodinâmico, índice de supressão pós-ictal e tempo de recuperação após eletroconvulsoterapia.

## MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética da Faculdade, pacientes marcados pela Clínica de Psiquiatria para a segunda até a quinta sessões de ECT foram incluídos neste estudo aberto e prospectivo após assinar consentimento informado. Os critérios de exclusão foram intolerância à máscara facial, história de epilepsia, obesidade (índice de massa corporal  $\geq 30$ ), refluxo gastroesofágico resistente à farmacoterapia, abuso de álcool ou outras drogas, doença cardiovascular instável, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência hepática ou renal e doença cerebral orgânica.

Dez pacientes com depressão clínica foram incluídos no estudo. Nenhum paciente foi pré-medicado. A randomização foi feita por um anestesiológista consultor usando a técnica de envelopes lacrados antes da primeira sessão, em razão do desenho cruzado do estudo. Os pacientes foram alocados em dois grupos de acordo com a indução anestésica da segunda ECT. Na primeira sessão, detectou-se o estímulo elétrico supraliminar e, posteriormente, dois agentes foram alternados nas outras quatro sessões de ECT como parte do desenho cruzado do estudo. Após monitoração de rotina e preparo do paciente, induziu-se anestesia geral com enflurano a 5% no grupo E e 1,2 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol no grupo P, até que o paciente perdesse a consciência. Perda de consciência foi definida como perda do reflexo das pálpebras e ausência de resposta aos comandos verbais, como, por exemplo, "abra seus olhos". Após perda de consciência, a concentração de enflurano foi reduzida para 2% no grupo E. Não houve necessidade de propofol adicional para garantir perda do reflexo das pálpebras. Após perda de consciência, um aparelho de pressão foi colocado no braço e inflado acima da pressão sistólica, para isolar a circulação do braço e permitir a avaliação rigorosa das convulsões motoras. O relaxamento muscular foi obtido com a aplicação de succinilcolina 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>. Após a resolução da fasciculação muscular, o enflurano foi descontinuado no grupo E.

Um bucal protetor foi inserido antes da sessão e a ventilação manual assistida foi utilizada nos dois grupos com uma

máscara facial com 100% de oxigênio a 6 L.min<sup>-1</sup>, com fluxo de gás fresco. Os pacientes foram mantidos em normocapnia. Após anestesia no grupo E, limpou-se o sistema anestésico com oxigênio.

Pressão arterial média (PAM) não invasiva e frequência cardíaca (FC) foram registradas antes da indução anestésica (basal), um minuto após a indução e um, cinco e dez minutos após a ECT. Imediatamente antes da ECT, as concentrações expiradas de CO<sub>2</sub> e enflurano foram registradas usando-se o monitor Cardiacap 5 (Datex Ohmeda, Louisville, EUA).

Antes do estudo, determinou-se o limiar de convulsão de cada paciente administrando-se estímulos sucessivos de intensidade crescente a intervalos de trinta segundos até a indução de uma convulsão motora generalizada (estímulo limiar) na primeira sessão. O estímulo supralimiar (nível de intensidade maior que o estímulo limiar) foi utilizado durante o estudo e mantido constante para cada paciente.

Estímulo elétrico supralimiar foi aplicado pelo psiquiatra por eletrodos bifronto-temporais usando o aparelho Thymatron System IV (Somatix, Inc., Lake Bluff, IL, EUA), imediatamente após a resolução das fasciculações musculares. A duração da convulsão foi registrada como o tempo desde o estímulo da ECT até a resolução da atividade no EEG. Registrou-se a atividade da convulsão motora de acordo com o método do manguito definido. Registraram-se os índices de supressão pós-ictal no EEG, tempo para respiração espontânea, abertura dos olhos e obedecer aos comandos verbais.

Assumindo um nível alfa de 0,05 com um poder de 0,80, seria necessário um mínimo de 17 dados em cada grupo para detectar uma diferença média de cinco segundos e um desvio-padrão de cinco segundos para a duração das convulsões entre os dois grupos. Utilizou-se o software SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) na análise estatística. Os dados foram expressos como média  $\pm$  DP ou valores absolutos. Utilizou-se o teste *t* para comparação de amostras independentes entre grupos. Para o exame dos dados, utilizou-se a análise de variância para medidas repetidas com a correção de Bonferroni. Um valor de *p* < 0,05 foi considerado significativo.

## RESULTADOS

Dez pacientes, quatro homens e seis mulheres, com idade média de 36,80  $\pm$  11,14 anos (de 23 a 59 anos) e peso de 79,60  $\pm$  14,98 kg (de 62 a 95 kg), receberam um total de quarenta sessões de ECT. As variáveis hemodinâmicas estão contidas na Tabela I. Dados sobre as convulsões e os tempos de recuperação após ECT em ambos os grupos estão na Tabela II.

A pressão arterial média e a frequência cardíaca foram significativamente maiores no grupo E apenas um minuto após a indução anestésica. Por outro lado, pressão arterial média e frequência cardíaca foram significativamente mais elevadas em ambos os grupos apenas um minuto após ECT quando comparadas aos valores basais. No grupo E, a frequência cardíaca um minuto após a indução anestésica também foi significativamente mais elevada quando se compararam os

**Tabela I** – Valores Hemodinâmicos

	Grupo P (n = 20)	Grupo E (n = 20)	p
Frequência cardíaca (bpm)			
Basal	86,80 ± 5,44	85,05 ± 7,26	0,314
1 min após indução	89,70 ± 4,09	97,05 ± 12,35*§	0,016
1 min após ECT	105,25 ± 7,84§	102,90 ± 10,86§	0,438
5 min após ECT	88,85 ± 7,62	88,70 ± 8,32	0,953
10 min após ECT	88,25 ± 3,38	85,80 ± 4,39	0,056
PAM (mmHg)			
Basal	90,60 ± 5,15	89,90 ± 6,01	0,695
1 min após indução	90,50 ± 9,39	96,65 ± 8,10*	0,033
1 min após ECT	104,00 ± 12,76§	107,25 ± 6,03§	0,310
5 min após ECT	97,10 ± 19,12	97,90 ± 10,45	0,870
10 min após ECT	94,50 ± 8,53		0,688

n: número de sessões de ECT, \* p < 0,005 quando comparado com o grupo do propofol, § p < 0,005 quando comparado com os valores basais, ECT: eletroconvulsoterapia.

**Tabela II** – Duração das Convulsões e Perfil de Recuperação

	Grupo P (n = 20)	Grupo E (n = 20)	p
Convulsão			
Convulsão motora (seg)	27,45 ± 3,31	28,35 ± 3,21	0,389
Convulsão no EEG (seg)	33,30 ± 4,86	32,90 ± 3,89	0,767
ET-E	0	3,07 ± 0,21	
ETCO <sub>2</sub>	37,50 ± 1,14	36,50 ± 0,85	0,439
Recuperação			
Respiração espontânea (min)	4,20 ± 0,76	2,70 ± 0,92*	0,000
Abertura dos olhos (min)	7,95 ± 1,27	5,30 ± 1,45*	0,000
Obedece comandos (min)	13,10 ± 1,97	9,70 ± 1,17*	0,000
Índice de Supressão Pós-ictal	91,55 ± 3,51	92,30 ± 4,26	0,548

\*p < 0,005 quando comparado ao grupo do propofol, EEG: eletroencefalograma, ET-E: concentração expiratória do enflurano, ETCO<sub>2</sub>: concentração expiratória de CO<sub>2</sub>.

valores basais. O valores das variáveis hemodinâmicas basais e nos cinco e dez minutos após ECT foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela I).

Não foram observadas diferenças significativas em relação aos tempos das convulsões motoras e no EEG e ao índice de supressão pós-ictal no EEG entre os dois grupos (Tabela II).

Os tempos de recuperação (tempos para respiração espontânea, abertura dos olhos e obedecer a comandos verbais) foram significativamente mais curtos no grupo E, com poderes de 96%, 100% e 100%, respectivamente (Tabela II). Não foram observados náusea e vômitos, assim como nenhuma anormalidade no ECG, exceto bradicardia e taquicardia sinusais transitórias.

## DISCUSSÃO

Diversos fatores afetam a escolha da anestesia na ECT, incluindo a duração das convulsões, variáveis hemodinâmicas e tempos de recuperação.

A indução da anestesia pode ser feita usando-se uma máscara facial em pacientes com fobia a agulhas, nos quais são necessárias diversas tentativas para colocação do cateter endovenoso devido à agitação ou à obesidade<sup>12</sup>. A anestesia com sevoflurano através de uma máscara foi utilizada na ECT com resultados favoráveis<sup>12-16</sup>. O enflurano é outro anestésico volátil que pode ser usado na indução da anestesia em crianças<sup>4</sup> e adultos<sup>5,6</sup>.

Ao contrário da maioria dos outros anestésicos, estudos com animais<sup>17</sup> e humanos<sup>10</sup> epiléticos, assim como relatos de humanos normais<sup>7</sup>, demonstraram alta incidência de atividade de ponta no EEG e epilepsia do tipo grande mal induzida pelo enflurano. Os achados com o enflurano também foram confirmados em pacientes com epilepsia do lobo temporal durante registros eletrocorticográficos e por eletrodos profundos. Em dez voluntários saudáveis precipitaram-se epilepsia do tipo grande mal por meio de estímulos auditivos, visuais e táteis na concentração expiratória de enflurano de 3%-6%. Com concentrações alveolares de enflurano entre 2,5% e 3%, a hiperventilação até atingir uma PaCO<sub>2</sub> média de 22 torr (mmHg) produziu aumento na frequência,

magnitude e sincronização da atividade de ponta em epiléticos<sup>7</sup>. Desde então, essa técnica tem sido utilizada para ativar focos epileptogênicos silenciosos intraoperatoriamente, a fim de delinear o local da atividade epilética antes da excisão cirúrgica discreta<sup>11</sup>. Portanto, presumiu-se que o enflurano pode aumentar a duração das convulsões durante ECT, mas não foi encontrada na *PubMed* referência alguma para enflurano na ECT. Neste artigo, o propofol foi o anestésico de referência adotado em várias clínicas de anestesia para ECT.

Os resultados revelaram que a anestesia com enflurano garante atividade motora e convulsões no EEG satisfatórias. Entretanto, não foram observadas diferenças na atividade motora e nos tempos de convulsão no EEG em comparação com o propofol. Como o enflurano aumenta a atividade epilética, espera-se que a duração das convulsões seja maior que no grupo do propofol. Pode-se explicar esse fato pela atividade epilética associada à anestesia com enflurano, que tem maior probabilidade de ocorrer com altas concentrações desse anestésico e na presença de hipo ou hipercapnia<sup>7,9,11</sup>. No presente estudo, a ventilação foi mantida por uma máscara facial com assistência manual para obter uma ECT normal, não se permitindo hipo ou hipercapnia. A hipocapnia poderia aumentar a duração das convulsões; entretanto, seria difícil detectar esse quadro com o uso de ventilação com máscara, o que poderia afetar os parâmetros hemodinâmicos e a perfusão. Por outro lado, esse efeito foi demonstrado durante a anestesia com sevoflurano e observado apenas na primeira sessão de tratamento naquele estudo<sup>18</sup>. A relação entre concentração de enflurano, PaCO<sub>2</sub> e atividade epileptiforme foi avaliada em um estudo com voluntários<sup>7</sup>. Demonstrou-se que a concentração epileptogênica mínima do enflurano foi aproximadamente 1% menor quando a PaCO<sub>2</sub> era de 20 torr (vs. normocarbica) e 1% maior quando a PaCO<sub>2</sub> era de 60 torr.

Variáveis hemodinâmicas durante ECT dependem do estímulo generalizado do sistema nervoso autônomo, com bradicardia inicial induzida pelo sistema parassimpático com duração de 10 a 15 segundos, seguida imediatamente por uma resposta simpática proeminente. Portanto, pressão arterial e FC apresentam aumento transitório de 20%-30% ou mais<sup>19</sup>. Neste estudo, as variáveis hemodinâmicas não apresentaram diferença entre os dois grupos, exceto no primeiro minuto após indução anestésica. O enflurano apresenta valores intermediários entre o isoflurano e o sevoflurano com relação às mudanças circulatórias<sup>6</sup>. Por outro lado, neste estudo observou-se comprometimento hemodinâmico no primeiro minuto após ECT em ambos os grupos, em comparação com os valores basais. Em estudo prévio<sup>13</sup>, os autores observaram elevações significativas no grupo do sevoflurano um e dez minutos após ECT, mas essas elevações não foram verificadas no grupo que recebeu 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol. Isso, provavelmente, decorreu do aumento lento e da redução rápida na concentração alveolar dos anestésicos voláteis por causa da respiração. No presente estudo, a dose de propofol foi reduzida para 1,2 mg.kg<sup>-1</sup>, para não reduzir a duração das convulsões. Essa pode ter sido a razão da taquicardia no primeiro minuto após ECT.

Além disso, pressão arterial média e frequência cardíaca foram significativamente maiores no grupo E apenas um minuto após a indução, em comparação com o grupo P, provavelmente devido à indução com máscara. No primeiro minuto da indução com máscara, como os pacientes ainda não estavam inconscientes, essa poderia ser considerada uma reação aceitável. Por outro lado, no estudo de Toprak<sup>13</sup>, no primeiro minuto após a indução no grupo do sevoflurano essa reação não foi observada. O coeficiente de partição sangue-gás, que é de 0,65 e 1,5 para o sevoflurano e o enflurano, respectivamente, poderia explicar esse fato<sup>20</sup>.

Apesar de não haver relação exata entre a supressão pós-ictal e o resultado, aceitou-se maior supressão pós-ictal associada a resultado favorável de ECT<sup>21</sup>. Neste estudo, o tempo de convulsão e o índice de supressão pós-ictal no grupo E apresentaram nível aceitável, mas não foram significativamente diferentes dos observados no grupo P. Gazdag e col.<sup>22</sup> relataram que o índice de supressão pós-ictal do propofol era de 86%.

Devido à curta duração de ECT, deve-se dar preferência a um agente anestésico que apresente recuperação rápida. Nesse aspecto, a succinilcolina é o melhor bloqueador neuromuscular, mas ela não afeta a duração das convulsões, recuperação após as convulsões e parâmetros hemodinâmicos<sup>12</sup>. Para uma recuperação rápida, na clínica dos autores deste estudo dá-se preferência ao propofol nas sessões de ECT. O meto-hexital foi aprovado como outro anestésico de referência para ECT<sup>19</sup>, mas na Turquia ele ainda não foi lançado para uso rotineiro.

No estudo de Toprak<sup>13</sup>, o perfil de recuperação do propofol foi semelhante ao do sevoflurano. Nesse curto período, não houve tempo para os anestésicos inalados serem armazenados no tecido adiposo. Após descontinuação dos anestésicos inalados, eles são rapidamente eliminados pelos pulmões e, portanto, suas concentrações plasmáticas são muito baixas para garantir ausência de consciência e anestesia. Para garantir a anestesia, o enflurano não foi descontinuado no grupo E, mas sua dose foi reduzida. Neste estudo, os tempos de recuperação dos pacientes (começar a respirar espontaneamente, abertura dos olhos e obedecer a comandos verbais) foram mais curtos no grupo do enflurano que no grupo do propofol. Esses resultados se deveram provavelmente à rápida redução na concentração alveolar do enflurano por respiração e/ou efeitos residuais do propofol. Outra razão para essa rápida recuperação é o fato de a concentração de enflurano ter sido reduzida para 2% após perda de consciência. No estudo de Toprak, o sevoflurano foi inalado a 7%, mas não se sabe o que os autores fizeram após a perda de consciência.

O presente estudo apresenta diversas limitações. O enflurano é um agente anestésico obsoleto. As propriedades pró-convulsivantes do enflurano nortearam o estudo e seu efeito convulsivante deveria ter sido avaliado durante ECT. Por outro lado, o estudo foi projetado como aberto, devido à natureza dos fármacos utilizados. Ademais, como se trata de um estudo preliminar, o número de pacientes talvez não tenha sido suficiente para demonstrar um resultado exato.



Em conclusão, embora a alta incidência de atividade em ponta e os padrões de epilepsia do tipo grande mal no EEG possam ter sido induzidos pelo enflurano, os tempos de atividade motora e convulsão no EEG ou índice de supressão pós-ictal não foram aumentados pelo enflurano na presença de normocapnia quando comparados com o propofol. Apesar de a anestesia com enflurano ter facilitado as convulsões para ECT, ele não apresentou efeito adicional em relação aos tempos de convulsão. Além disso, os tempos de recuperação foram mais curtos do que com o propofol. No entanto, há necessidade de se realizarem mais estudos com diferentes níveis de  $ETCO_2$ .

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Yigitbas B et al. – Effects of remifentanyl and alfentanil on seizure duration, stimulus amplitudes and recovery parameters during ECT. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005;49:1068-1071.
2. Waikar A, Davar B, Karhadkar C et al. – ECT without anaesthesia is unethical. *Issues Med Ethics*, 2003;11:41-43.
3. Vishne T, Aronov S, Amiaz R et al. – Remifentanyl supplementation of propofol during electroconvulsive therapy: effect on seizure duration and cardiovascular stability. *J ECT*, 2005;21: 235-238.
4. O'Neill MP, Sharkey AJ, Fee JP et al. – A comparative study of enflurane and halothane in children. *Anaesthesia*, 1982;37:634-639.
5. Chan MT, Mainland P, Gin T – Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy. *Anesthesiology*, 1996;85:782-786.
6. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K et al. – The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesth Analg*, 1996;82:821-826.
7. Modica PA, Tempelhoff R, White PF – Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (Part I). *Anesth Analg*, 1990;70:303-15.
8. Lerman J – Pharmacology of inhalational anaesthetics in infants and children. *Paediatr Anaesth*, 1992;3:191-203.
9. Jenkins J, Milne AC – Convulsive reaction following enflurane anaesthesia. *Anaesthesia*, 1984;39:44-45.
10. Ito BM, Sato S, Kufu CV et al. – Effect of isoflurane and enflurane on the electrocorticogram of epileptic patients. *Neurology*, 1988;38:924-928.
11. Flemming DC, Fitzpatrick J, Fariello RG et al. – Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane. *Anesthesiology*, 1980;52:431-433.
12. Rasmussen KG, Spackman TN, Hooten WM – The clinical utility of inhalational anesthesia with sevoflurane in electroconvulsive therapy. *J ECT*, 2005;21:239-242.
13. Toprak HI, Gedik E, Begeç Z et al. – Sevoflurane as an alternative anaesthetic for electroconvulsive therapy. *J ECT*, 2005;21:108-110.
14. Calarge CA, Crowe RR, Gergis SD et al. – The comparative effects of sevoflurane and methohexital for electroconvulsive therapy. *J ECT*, 2003;19:221-225.
15. Rasmussen KG, Laurila DR, Brady BM et al. – Seizure length with sevoflurane and thiopental for induction of general anesthesia in electroconvulsive therapy: a randomized double-blind trial. *J ECT*, 2006;22:240-242.
16. Rasmussen KG, Laurila DR, Brady BM et al. – Anesthesia outcomes in a randomized double-blind trial of sevoflurane and thiopental for induction of general anesthesia in electroconvulsive therapy. *J ECT*, 2007;23:236-238.
17. Voss LJ, Ludbrook G, Grant C et al. – Cerebral cortical effects of desflurane in sheep: comparison with isoflurane, sevoflurane and enflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006;50:313-319.
18. Sawayama E, Takahashi M, Inoue A et al. – Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J ECT*, 2008;24:195-198.
19. Ding Z, White PF – Anesthesia for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg*, 2002;94:1351-1364.
20. Forman SA, Mashour GA – Pharmacology of inhalational anesthetics. em: Longnecker DE, ed. *Anesthesiology*. New York, McGraw-Hill Companies, 2008;739-766.
21. Nobler MS, Lubner B, Moeller JR et al. – Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. I. Global analyses. *J ECT*, 2000;16:211-228.
22. Gazdag G, Kocsis N, Tolna J et al. – Etomidate versus propofol for electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia. *J ECT*, 2004;20:225-229.

**Resumen:** Dogan Z, Senoglu N, Yildiz H, Coskuner I, Ugur N, Biter E, Oksuz H – Comparación entre el Enflurano y el Propofol en la Electroconvulsoterapia: un Estudio Preliminar, Aleatorio, Abierto y Cruzado sobre la Duración de las Convulsiones y la Recuperación Anestésica.

**Justificativa y objetivos:** La electroconvulsoterapia (ECT), se usa a menudo para el tratamiento de la depresión, manía y trastornos del humor. Los anestésicos para la anestesia general durante la ECT deben tener un inicio y un despertar rápidos, no interferir en la actividad de la convulsión y no acortar la duración de las crisis. El objetivo de este estudio, es comparar los efectos del enflurano, un agente anestésico pro convulsivo, y el propofol, en la duración de las convulsiones, en el índice de supresión postictal y en los tiempos de recuperación durante la electroconvulsoterapia.

**Método:** Pacientes sin uso de medicación preanestésica que fueron colocados en dos grupos de acuerdo con la inducción de la anestesia. Los pacientes fueron inducidos para la ECT con 5% de enflurano en el grupo E y 1,2 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol en el grupo P, hasta la pérdida de la conciencia. También fueron registrados la duración de las crisis motora y en el electroencefalograma (EEG), el índice de supresión postictal, el tiempo para la respiración espontánea, para la duración de la abertura de los ojos y obedecer a los comandos.

**Resultados:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a los tiempos de las crisis motora y en el EEG e índice de supresión postictal en los registros de EEG. Los tiempos de recuperación (tiempo de inicio de la respiración espontánea, de abertura de los ojos, y para obedecer a los comandos), fueron significativamente menores en el grupo E con relación al grupo P. No se observaron náuseas o vómitos, ni ninguna anomalía en el ECG tampoco fue notada, excepto bradicardia sinusal transitoria y taquicardia sinusal.

**Conclusiones:** Aunque las convulsiones suficientes para el tratamiento hayan sucedido durante la anestesia con enflurano, ningún beneficio adicional fue observado sobre los tiempos de convulsión o sobre el índice de supresión postictal cuando se le comparó con la anestesia con propofol. Por otro lado, el tiempo de recuperación después de la anestesia con enflurano fue más corto que con el propofol. Sin embargo, todavía se hacen necesarios más estudios en diferentes niveles de  $ETCO_2$ .

**Descriptor:** ANESTESIA: General; ANESTÉSICOS: Venoso, propofol; Volátil, enflurano; TRATAMIENTO.