

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL X – CHIRURGIE II

ALEXANDRU FLORIN ROGOBETE



TEZĂ DE DOCTORAT

MONITORIZAREA MULTIMODALĂ A HIPNOZEI
LA PACIENTUL CHIRURGICAL CU ANESTEZIE GENERALĂ

REZUMAT

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. DOREL SĂNDESC

Timișoara
2024

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	V
Lista abrevierilor.....	VI
Indexul Figurilor	VII
Indexul Tabelelor	XI
INTRODUCERE.....	XV

PARTEA GENERALĂ

1. ASPECTE GENERALE	1
2. TEHNICI DE MONITORIZARE A BALANTEI NOCICEPTIE-ANTINOCICEPTIE	17
3. IMPACTUL ASUPRA INFLAMATIEI / REDOX	21
4. IMPACTUL ASUPRA CONSUMULUI DE DROGURI SI A RECUPERARII	24
5. ASPECTE ASUPRA STATUSULUI HEMODINAMIC INTRAOPERATOR	26

PARTEA SPECIALĂ

1. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	31
2. MATERIALE ȘI METODĂ	32
2.1. Populația de studiu.....	32
2.2. Măsurători și managementul datelor.....	33
2.3. Protocolul de anestezie generală și de monitorizare.....	34
2.4. Analiza statistică.....	35
3. REZULTATE	36
3.1. Descrierea demografică și clinică a grupurilor analizate	36
3.2. Analiza gradului de hipnoză	40
3.2.1. Analiza expresiei concentrației minime alveolare în grupul 1 (MAC)	40
3.2.2. Analiza expresiei entropiei în grupul 2 (Entropie, SE/RE)	42
3.2.3. Analiza expresiei conox în grupul 3 (qNOX ȘI qCON)	48
3.3. Profilul hemodinamic intraoperator	53
3.3.1. Expresia frecvenței cardiace (BPM).....	54
3.3.1.1. Analiza statistică a frecvenței cardiace în Grupul 1	54
3.3.1.2. Analiza statistică a frecvenței cardiace în Grupul 2	55
3.3.1.3. Analiza statistică a frecvenței cardiace în Grupul 3	57
3.3.1.4. Analiza statistică comparativă a expresiei frecvenței cardiace (Grupul 1 vs. Grupul 2; Grupul 1 vs. Grupul 3; Grupul 2 vs. Grupul 3)	59

3.3.2. Expresia tensiunii arteriale sistolice (MMHG).....	61
3.3.2.1. Analiza statistică a tensiunii arteriale sistolice în Grupul 1.....	61
3.3.2.2. Analiza statistică a tensiunii arteriale sistolice în Grupul 2.....	64
3.3.2.3. Analiza statistică a tensiunii arteriale sistolice în Grupul 3.....	66
3.3.2.4. Analiza statistică comparativă a tensiunii arteriale sistolice (Grupul 1 vs. Grupul 2; Grupul 1 vs. Grupul 3; Grupul 2 vs. Grupul 3).....	69
3.4. Impactul monitorizării multimodale asupra recuperării post-anestezice	77
3.4.1. Expresia PONV în cele trei grupuri de studiu.....	77
3.4.2. Impactul monitorizării multimodale asupra scorului ALDR	79
3.5. Impactul monitorizării multimodale asupra necesarului volemic.....	80
4. DISCUȚII	83
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII	88
BIBLIOGRAFIE	91
ANEXE	I

REZUMAT

Evoluția tehnicilor chirurgicale, a metodelor de diagnostic și a nevoilor chirurgicale tot mai mari pentru populația generală au dus la dezvoltarea de noi substanțe și noi tehnici pentru asigurarea anesteziei generale. Pentru creșterea adresabilității serviciilor medicale de specialitate în rândul populației, s-a impus adaptarea rapidă a tehnicilor de monitorizare multiparametrice în anestezia generală, pentru reducerea timpilor de așteptare, a efectelor secundare perioperatorii, respectiv pentru creșterea siguranței pacienților.

Starea de conștiență este reprezentată de o serie de variabile care se experimentează și se simt, cum sunt percepțiile, senzațiile, emoțiile și memoria/amintirile. Acesta este principalul motiv pentru care analiza cantitativă a acestor stări este imposibilă. Una dintre primele teorii a apărut în anul 1949, atunci când Hebb a propus faptul că transpunerea fizică a reprezentării mentale este data de asamblarea neuro-celulară, respectiv de interconectarea neuronală. Bazat pe această primă teorie, după studii numeroase, au fost descoperite sinapsele N-metil-D-aspartat (NMDA), cu o prezență aglomerată în cortex. Interacțiunile diverse, schimburile ionice, producția oxidului nitric și stimularea electrică generate de deschiderea și închiderea canalelor ionice produce formarea conexiunilor inter-neuronale și implicit activitatea neuronală complexă. Pierderea stării de conștiență poate avea diferite cauze, cum sunt anestezia, leziunile cerebrale sau somnul. În cazul anesteziei nu sunt supresate în totalitate răspunsurile sistemului nervos central, mai mult decât atât, această stare este reversibilă, acesta fiind apanajul dezvoltării medicinei moderne care a făcut posibilă dezvoltarea chirurgiei și a intervențiilor terapeutice și de diagnostic invazive.

Electroencefalografia (EEG) reprezintă însumarea și înregistrarea potențialelor postsinaptice din celulele piramidale ale cortexului cerebral. EEG este clasificat tipic în funcție de frecvență. Acesta poate fi înregistrat pe scalp și frunte folosind electrozi de suprafață și reflectă activitatea metabolică a creierului. Activitatea metabolică a celulelor creierului necesită energie. Problemele sau modificările producției de energie (creșterea cererii sau reducerea ofertei) de către celulele creierului pot afecta profund activitatea EEG. Monitorizarea nivelului de conștienta în timpul anesteziei generale folosind electroencefalografia a devenit o practică de rutină în sala de operație. Pentru pacient, precum și pentru anestezist, preocuparea principală în ceea ce privește anestezia generală este lipsa stării de conștienta și evitarea trezirii în timpul operației. Modelele EEG sunt cunoscute pentru a se modifica odată cu profunzimea anesteziei pacientului, iar evaluarea hipnozei necesită măsurători ale activității electrice ale sistemului nervos central. Anestezicele acționează asupra creierului; astfel, acest organ trebuie monitorizat pe lângă reflexele măduvei spinării și semnele sistemului cardiovascular, cum ar fi tensiunea arterială și frecvența cardiacă. Monitoarele utilizate pentru profunzimea anesteziei bazate pe EEG utilizează algoritmi pentru a analiza continuu semnalele EEG și pentru a traduce orice modificări în indicii numerici simpli care corespund nivelului conștienței. Monitorizarea nivelului de conștienta este complexă și, în ciuda evoluțiilor rapide în acest domeniu, beneficiile monitorizării anesteziei bazate pe EEG sunt încă controversate. Problema constă în faptul că înțelegerea conștientei noastre umane este incompletă și încă nu înțelegem în întregime efectele anesteziei generale asupra creierului. Profunzimea anesteziei nu este nici stabilă, nici constantă; mai degrabă, este o acțiune dinamică care depinde de echilibrul dintre doza de anestezie și durerea cauzată de operație. Utilizarea semnalelor EEG pentru a monitoriza profunzimea anesteziei ar trebui să reducă incidența conștientizării intraoperatorii, să conducă la o reducere a consumului de medicamente, să prevină evenimentele adverse legate de anestezie și să permită recuperarea mai rapidă. Tehnicile de monitorizare multimodală în anestezia generală se referă la utilizarea tuturor parametrilor ce pot caracteriza acest proces. Astfel, discutăm despre monitorizarea gradului de hipnoză,

a balanței nocicepție-antinocicepție și a sistemului autonom. Clasic, principiile de monitorizare a anesteziei generale cuprind evaluarea funcțiilor vitale, cum sunt frecvența cardiacă, tensiunea arterială, temperatura și alte semne clinice subiective. În această situație, există riscul de subdozaj sau în sens contrar de supradozaj al drogurilor anestezice, ducând la un grad de hipnoză excesiv cu afectarea gravă a prognosticului pacienților. Semnele clinice precum hipertensiunea, tahicardia și lăcrimatul au fost utilizate o perioadă lungă de timp pentru ghidarea anesteziei generale, însă s-a dovedit faptul că acestea sunt subiective și nu pot ghida anestezia în concordanță cu nevoile reale ale pacienților.

Obiectivele primare ale acestui studiu sunt reprezentate de impactul monitorizării multimodale asupra stabilității hemodinamice la pacienții aflați sub anestezie generală. Monitorizarea multimodală a fost reprezentată de monitorizarea parametrilor autonomi (frecvență cardiacă, tensiune arterială, saturație de oxigen periferică – SpO₂, temperatură) și monitorizarea gradului de hipnoză (entropie – RE/SE, qNOX și qCON).

Obiectivele secundare sunt reprezentate de analiza impactului monitorizării multimodale asupra timpului de recuperare post-anestezică. De asemenea, s-au analizat diferențele statistice dintre cele două tehnici de monitorizare a gradului de hipnoză.

Studiu prospectiv, observațional, randomizat, mono-centric realizat în perioada Ianuarie 2019 – Martie 2021 în cadrul Clinicii de Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara, România. Studiul a fost aprobat de Comisia Locală de Etică a spitalului, fiind realizat în concordanță cu reglementările internaționale cu privire la studiile clinice.

1. ASPECTE GENERALE

În timpul anesteziei generale, menținerea unei perfuzii tisulare adecvate reprezintă una dintre cele mai importante segmente în ceea ce privește managementul perioperator. Hipotensiunea apare frecvent în special după inducție sau mai bine spus, între inducție și începerea intervenției chirurgicale. Reich et al., au raportat o scădere a MAP cu peste 40% (MAP < 70 mmHg sau MAP < 60 mmHg) în primele 10 minute după inducție (P < 0.001) [1]. Mai mult decât atât, în acest studiu (n = 2406 pacienți) au fost raportate creșteri semnificative în ceea ce privește staționarea post-operatorie (13.3%, P < 0.05), respectiv mortalitatea post-operatorie (8.6%, P < 0.02) la pacienți care au dezvoltat hipotensiune intraoperatorie. Un alt fenomen interesant evidențiat de acest grup de autori este faptul că cel mai frecvent hipotensiunea post-inducție a apărut în intervalul 5-10 minute, față de intervalul 0-5 minute. Studiu asemănător, efectuat de Hug et al., raportează faptul că peste 15% dintre pacienți prezintă o scădere a tensiunii arteriale sistolice (TAS) sub 90 mmHg după inducția cu propofol în primele 10 minute de la administrare [2]. Studiile demonstrează că inducția cu Sevofluran menține stabilitatea hemodinamică și reduce riscul de hipotensiune, spre deosebire de inducția cu Propofol, însă această tehnică este cu mult mai greu de suportat de către pacienți. Thwaites et al., au efectuat un studiu cu privire la satisfacția pacienților în funcție de tipul de inducție: Sevofluran (inhalator, 8%) vs. Propofol (i.v.). Astfel, peste 14% dintre pacienți consideră că inducția cu Sevofluran este neplăcută, față de cea cu propofol (0%). De asemenea mai mult de 24% dintre pacienți nu ar alege a doua oară inducția cu Sevofluran, comparativ cu cea realizată cu Propofol [3].

Multe alte studii cu privire la monitorizarea multimodală a pacientului chirurgical evidențiază o îmbunătățire a procesului anestezic (Tabelul 1).

Tabel 1. Impactul monitorizării gradului de hipnoză asupra prognosticului clinic

Autorul	Parametrul/tehnica de monitorizare	Tipul anesteziei generale	Observații	Ref
Choi et al.	State Entropy (SE)	78 copii (3-12 ani) sevofluran	↓ consumul de sevofluran ↓ timpul pentru recuperarea postoperatorie	[33]
Wu et al.	State Entropy (SE)	64 pacienți sevofluran	↓ consumul de sevofluran ↓ consumul de droguri antihipertensive ↑ stabilitatea hemodinamică	[34]
Vakkuri et al.	State Entropy (SE)	368 pacienți propofol-alfentanil-N ₂ O	↓ consumul de propofol ↓ timpul de recuperare postoperatorie	[35]
Talawar et al.	Entropy (SE/RE)	50 pacienți isofluran-N ₂ O	↓ timpul de recuperare postoperatorie	[36]
Elgebaly et al.	Entropy (SE/RE)	propofol	↓ consumul de propofol ↑ stabilitatea hemodinamică	[37]
Hernandez-Gancedo et al.	Bispectral index (BIS)	302 pacienți propofol-alfentanil-N ₂ O	↓ consumul de propofol ↓ timpul de recuperare postoperatorie	[38]
Liu et al.	Bispectral index (BIS)	1383 pacienți anestezie de zi	↓ consumul substanțelor anestezice ↓ incidența pentru efectele secundare postoperatorii (vomă, greață) ↓ timpul de recuperare postoperatorie	[39]
Bhardwaj et al.	Bispectral index (BIS)	50 pacienți pediatrici; propofol	nu s-au observat efecte asupra consumului de droguri anestezice; nu s-au observat efecte asupra timpului de recuperare postoperatorie;	[40]
Aime et al.	Bispectral index (BIS) and Entropy (RE/SE)	115 pacienți; sevofluran;	BIS & Entropy: ↓ consumul de sevofluran;	[41]
Liao et al.	Bispectral index (BIS) and A-line auto-regressive index (AAI)	116 pacienți; sevofluran;	BIS & AAI: ↓ consumul de sevofluran; ↓ timpul de recuperare postoperatorie;	[42]
May et al.	Composite auditory evoked potential index (cAAI)	20 pacienți pediatrici; TIVA propofol și remifentanil;	↓ consumul de propofol; ↑ stabilitatea hemodinamică	[43]
Lai et al.	Narcotrend	40 pacienți; propofol și fentanyl;	↓ consumul de propofol; ↓ timpul de recuperare; Nu au fost identificate efecte asupra PONV;	[44]
Rundshagen et al.	Narcotrend	48 pacienți; propofol și remifentanil	nu au fost identificate efecte asupra consumului de propofol/remifentanil; nu au fost identificate efecte asupra timpului de recuperare postoperatorie;	[45]

Conceptul de Entropie, derivă din termodinamică și este utilizat cu succes în practica clinică curentă, fiind aplicat analizei semnalelor EEG. În ceea ce privește mecanismul de analiză, semnalul EEG este supus initial analizei de tip "Fast Fourier" pentru identificarea componentelor sinusoidale. Ulterior identificării spectrului, este aplicată funcția

Shannon pentru identificarea valorilor specifice fiecărei frecvențe evidențiate. Prin însumarea acestor valori este obținută valoarea numerică numită Entropie Spectrală. Primul algoritm utilizat în practica clinică a fost definit și aplicat în modulele M-Entropy S/5 (GE Healthcare, Helsinki, Finland) (Figura 10). Datele EEG sunt colectate prin intermediul unui sensor adeziv compus din trei electrozi situați în regiunea fronto-temporală [57].

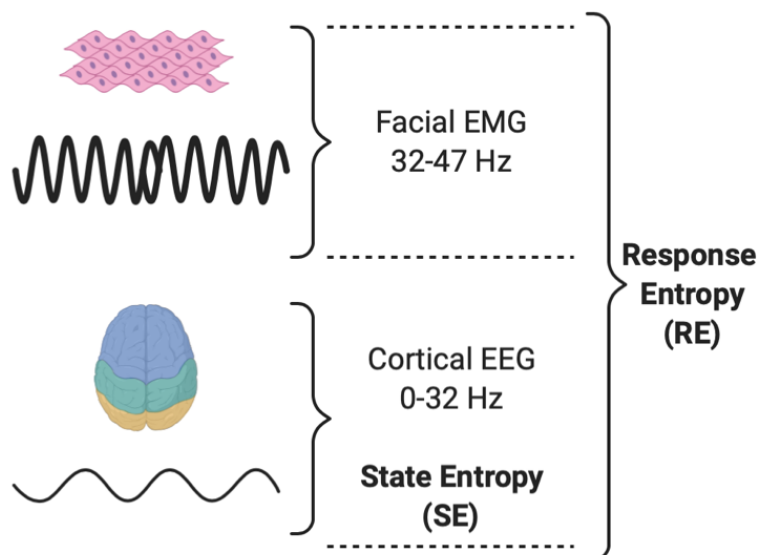


Figura 1. Descrierea grafică a response entropy (RE)

Prin aplicarea conceptului în anestezia general se pornește de la ideea că în condițiile în care creierul este treaz "awake status", semnalele EEG sunt complexe și prezintă un grad ridicat de iregularitate. Atunci când pacientul adoarme/este anesteziat, activitatea neuronală scade progresiv și complexe EEG devin mai regulate. Aplicând acest principiu în cazul Entropiei, la pacienții sub anestezie generală, se observă o diferență semnificativă a spectrului de unde generat și aflat în direct proporționalitate cu activitatea neuronală. Întrucât semnalele EEG sunt măsurate prin electrozi situați frontal, un procent important din semnale este reprezentat de activitatea mușchiului facial și tradus prin semnal electromiografic (EMG). Astfel, semnalele EEG sunt definite de frecvențe de până la 32 Hz, în timp ce activitatea EMG cuprinde semnale mai mari de 32 Hz, fiind posibilă departajarea acestora. Modulul M-Entropy (GE Healthcare, Helsinki, Finland), distinge cele două frecvențe și generează doi parametri cu aplicabilitate clinică importantă – "State Entropy – SE" și "Response Entropy – RE". SE (0.8 – 32 Hz) reflectă statusul cortical al pacienților, respectiv RE (0.8-47 Hz) care include atât activitatea EEG, cât și cea EMG. Valorile pentru SE sunt cuprinse între 0 (EEG supresat) și 91 (pacient treaz, "awake status"), iar RE este caracterizat de valori cuprinse între 0-100. În practica clinică uzuală este recomandată menținerea RE/SE între 40-60 pentru obținerea unui grad de hipnoză adaptat nevoilor individuale ale pacienților [57].

2. MATERIALE ȘI METODĂ

2.1. POPULAȚIA DE STUDIU

Studiu de tip prospectiv, observațional, randomizat, mono-centric efectuat în perioada Ianuarie 2019 – Martie 2021 în cadrul Clinicii de Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara, România. Studiul a fost aprobat de Comisia Locală de Etică a spitalului, fiind realizat în concordanță cu reglementările internaționale cu privire la studiile clinice. Studiul face parte din platforma de cercetare a Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (www.srati.ro).

Pentru analiza variabilelor și a impactului clinic, au fost realizate trei grupuri de cercetare, după cum urmează:

- Grupul 1 (grup de control). Pacienții incluși în acest grup au beneficiat de monitorizare standard, conform ghidurilor și recomandărilor internaționale existente. Astfel, la acești pacienți s-a monitorizat frecvența cardiacă (FC), tensiunea arterială sistolică (TAS) și diastolică (TAD), saturația de oxigen în sângele periferic (SpO₂), temperatura (°C) și concentrația alveolară minimă (MAC).
- Grupul 2 (grup de studiu). Pacienții incluși în acest grup au beneficiat de monitorizarea parametrilor standard, regăsiți în cadrul grupului de control, la care se adaugă monitorizarea gradului de hipnoză prin utilizarea Entropiei – *State Entropy (SE)* și *Response Entropy (RE)* (B650 Monitor, E-Entropy Module, GE Healthcare, Helsinki, Finland).
- Grupul 3 (grup de studiu). Pacienții incluși în acest grup au beneficiat de monitorizarea parametrilor standard, enumerați anterior, la care se adaugă monitorizarea gradului de hipnoză prin utilizarea qNOX, qCON, qCON (2000 Monitor, Quantium Medical, Fresenius Kabi, Mataró, Spain).

Criteriile de includere în studiu a pacienților au fost reprezentate de vârsta peste 18 ani, ambele sexe, intervenții chirurgicale electivă cu o durată estimativă mai mare de 30 de minute, anestezie generală inhalatorie cu sevofluran.

Criteriile de excludere din studiu sunt reprezentate de urgențe chirurgicale, politraume și arși grav, gravide și anestezie generală combinată cu anestezie loco-regională, respectiv anestezie generală intravenoasă cu propofol. Pacienții au fost alocați randomizat în grupurile de studiu, utilizând softuri de alocare online (www.randomization.com). În Figura 13 este prezentată metodologia studiului schematizată în conformitate cu protocolul Consort.

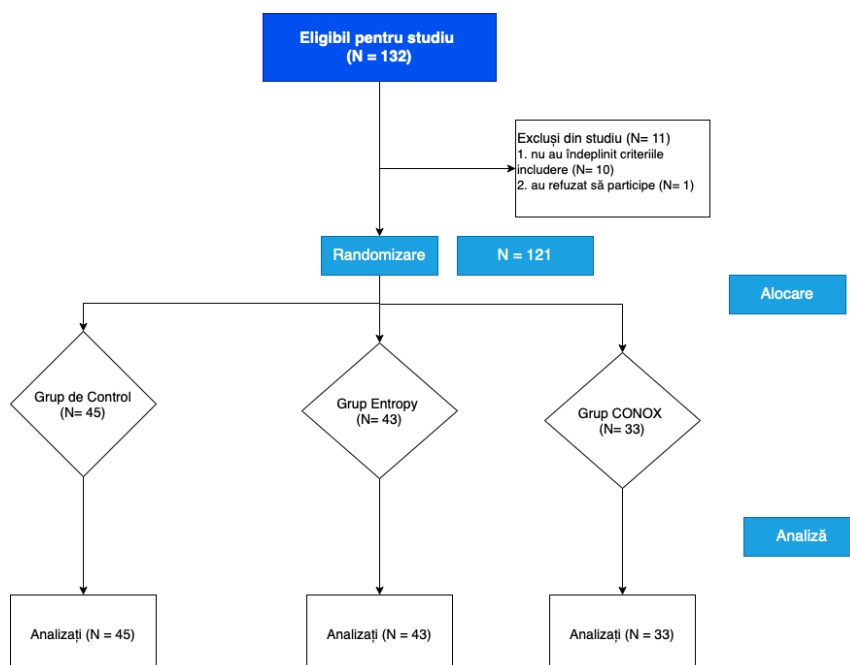


Figura 2. Protocolul studiului – "Study Flowchart"

3. REZULTATE

3.1. DESCRIEREA DEMOGRAFICĂ ȘI CLINICĂ A GRUPURILOR ANALIZATE

În studiul de față, în perioada analizată, au fost înregistrați conform criteriilor de includere și excludere 132 de pacienți. Prin aplicarea procesului de randomizare, în Grupul 1 au fost alocați 45 de pacienți, în Grupul 2 au fost alocați 43 de pacienți, 33 de pacienți au fost alocați în Grupul 3 și 11 pacienți au fost eliminați întrucât nu au îndeplinit criteriile de eligibilitate. Analiza statistică descriptivă a grupurilor a evidențiat o distribuție omogenă a pacienților între cele trei grupuri de studiu. Vârsta a reprezentat un parametru demografic important în analiza detaliată a grupurilor de studiu.

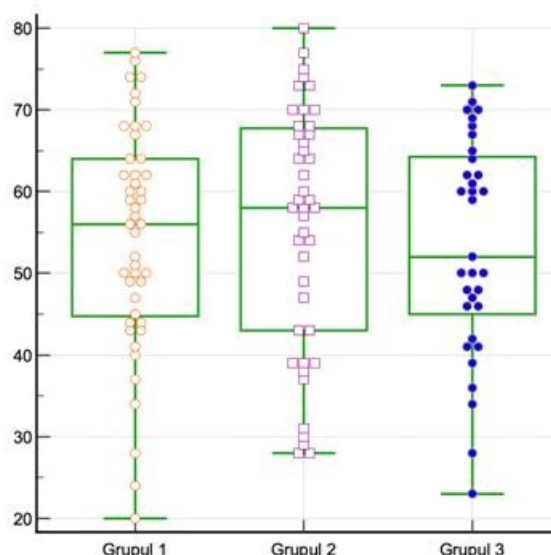
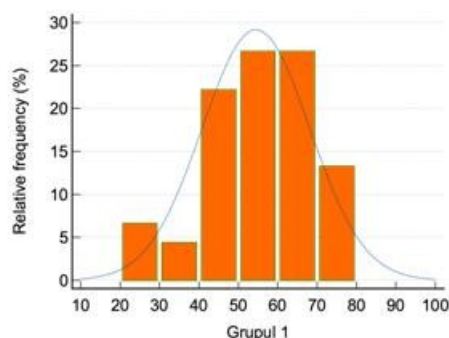


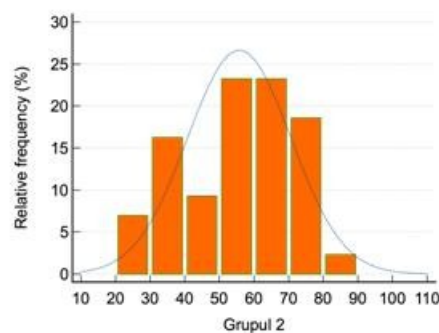
Figura 3. Distribuția statistică a vârstei (Box-and-whisker, Plot all Data, exprimate pentru medie și 95% CI a mediei)

Pacienții din cadrul Grupului de control (Grupul 1) au prezentat vârsta medie 54.467 (95% CI 50.356 – 58.578, mediana 56, deviația standard 13.6841), în cadrul Grupul 2 vârsta medie a fost 55.744 (95% CI 51.133 – 60.356, mediana 58, deviația standard 14.9843), iar vârsta medie în cadrul Grupului 3 a fost 53.395 (95% CI 48.687 – 58.101, mediana 52, deviația standard 13.2758) (Figura 15).



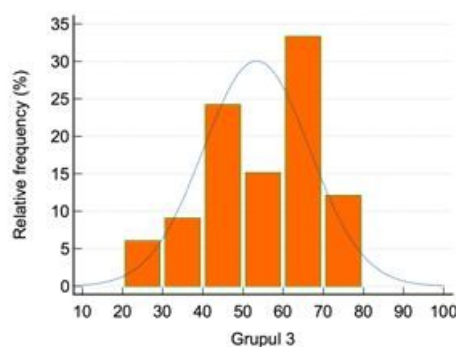
Variable	Grupul 1
Sample size	45
Lowest value	20.0000
Highest value	77.0000
Arithmetic mean	54.4667
Standard deviation	13.6841

Interval	Number of cases	%
10 to 20	0	0.00
20 to 30	3	6.67
30 to 40	2	4.44
40 to 50	10	22.22
50 to 60	12	26.67
60 to 70	12	26.67
70 to 80	6	13.33
80 to 90	0	0.00
90 to 100	0	0.00



Variable	Grupul 2
Sample size	43
Lowest value	28.0000
Highest value	80.0000
Arithmetic mean	55.7442
Standard deviation	14.9843

Interval	Number of cases	%
10 to 20	0	0.00
20 to 30	3	6.98
30 to 40	7	16.28
40 to 50	4	9.30
50 to 60	10	23.26
60 to 70	10	23.26
70 to 80	8	18.60
80 to 90	1	2.33
90 to 100	0	0.00
100 to 110	0	0.00



Variable	Grupul 3
Sample size	33
Lowest value	23.0000
Highest value	73.0000
Arithmetic mean	53.3939
Standard deviation	13.2758

Interval	Number of cases	%
10 to 20	0	0.00
20 to 30	2	6.06
30 to 40	3	9.09
40 to 50	8	24.24
50 to 60	5	15.15
60 to 70	11	33.33
70 to 80	4	12.12
80 to 90	0	0.00
90 to 100	0	0.00

Figura 4. Distribuția vârstei în grupurile de studiu și analiza statistică descriptivă

Analiza statistică a vârstei pacienților incluși în cele cinci grupuri de studiu nu a evidențiat diferențe semnificativ statistice, după cum urmează: Grupul 1 vs. Grupul 2 ($p = 0.6466$), Grupul 1 vs. Grupul 3 ($p = 0.9069$). Analiza statistică în detaliu este prezentată în Tabelul 7.

Tabel 2. Analiza statistică a vârstei în cele cinci grupuri de studiu

Parametrul statistic	Grupul 1 vs. Grupul 2	Grupul 1 vs. Grupul 3
Mean difference	1.3953	-0.3636
Standard deviation of differences	19.8148	17.7303
Standard error of mean difference	3.0217	3.0864
95% CI of difference	-4.7027 to 7.4934	-6.6505 to 5.9233
Test statistic t	0.462	-0.118
Degrees of Freedom (DF)	42	32
Two-tailed probability	$P = 0.6466$	$P = 0.9069$

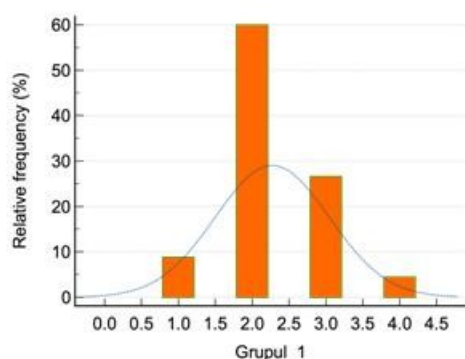
În ceea ce privește distribuția pe sexe, între cele trei grupuri nu au fost identificate diferențe semnificativ statistice. În Tabelul 8 este sumarizată distribuția pe sexe în cele trei grupuri de studiu.

Tabel 3. Distribuția pe sexe a pacienților incluși în cele trei grupuri de studiu

Sex (M/F)	Grup de Control (Grupul 1)	Grup Entropy (Grupul 2)	Grup CONOX (Grupul 3)
F	21	21	15
M	22	22	18
N =	45	43	33

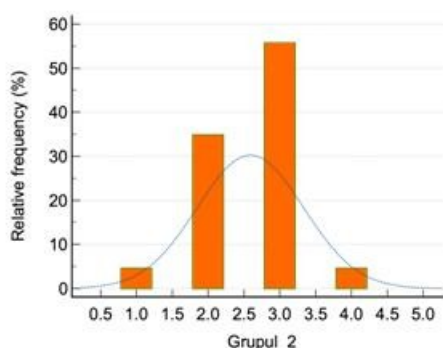
O altă caracteristică importantă în definirea grupurilor de studiu este reprezentată de scorul ASA. În Grupul 1, mediana pentru scorul ASA a fost 2 (min 2, max 3, 25% Percentile 2, 75% Percentile 3, range 3, coeficient de variație 30.33%, testul pentru distribuția normală, D'Agostino – Pearson test $p = 0.2598$). Mediana ASA în Grupul 2 a fost 3 (min 1, max 4, 25% Percentile 2, 75% Percentile 3, range 2, coeficient de variație 25.33%, testul pentru distribuția normală, D'Agostino – Pearson test $p = 0.4587$), respectiv în Grupul 3, mediana pentru ASA a fost 3 (min 1, max 3, 25% Percentile 2, 75% Percentile 3, range 2, coeficient de variație 29.43%, testul pentru distribuția normală, D'Agostino – Pearson test $p = 0.1453$).

Între cele trei grupuri nu au fost identificate diferențe semnificative statistic (Figura 16).



Variable	Grupul_1
Sample size	45
Lowest value	1.0000
Highest value	4.0000
Arithmetic mean	2.2667
Standard deviation	0.6876

Interval	Number of cases	%
0.0 to 0.5	0	0.00
0.5 to 1.0	0	0.00
1.0 to 1.5	4	8.89
1.5 to 2.0	0	0.00
2.0 to 2.5	27	60.00
2.5 to 3.0	0	0.00
3.0 to 3.5	12	26.67
3.5 to 4.0	0	0.00
4.0 to 4.5	2	4.44



Variable	Grupul_2
Sample size	43
Lowest value	1.0000
Highest value	4.0000
Arithmetic mean	2.6047
Standard deviation	0.6597

Interval	Number of cases	%
0.5 to 1.0	0	0.00
1.0 to 1.5	2	4.65
1.5 to 2.0	0	0.00
2.0 to 2.5	15	34.88
2.5 to 3.0	0	0.00
3.0 to 3.5	24	55.81
3.5 to 4.0	0	0.00
4.0 to 4.5	2	4.65
4.5 to 5.0	0	0.00

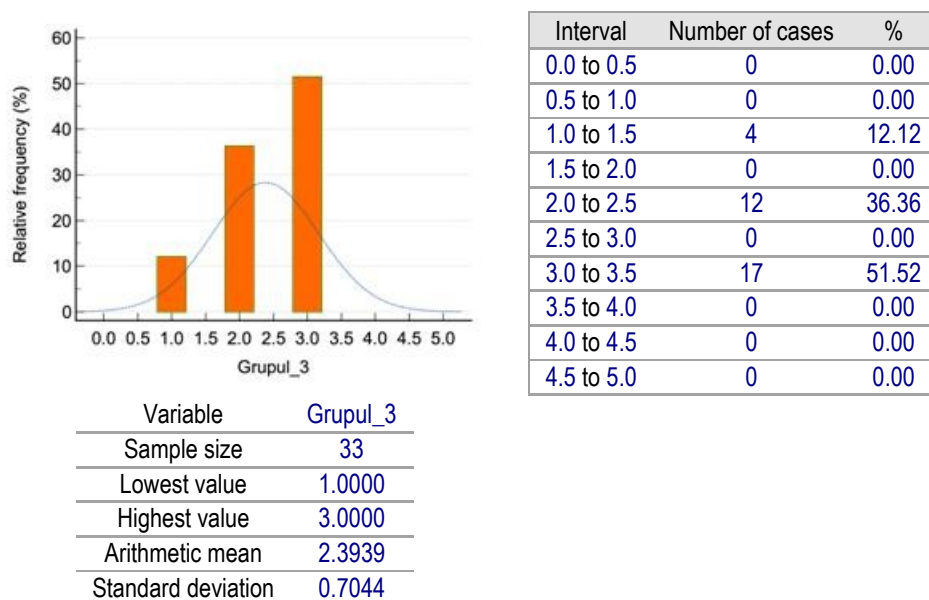


Figura 5. . Distribuția ASA în grupurile de studiu și analiza statistică descriptivă

În Figura 17 este evidențiată distribuția scorului ASA în cele trei grupuri de studiu.

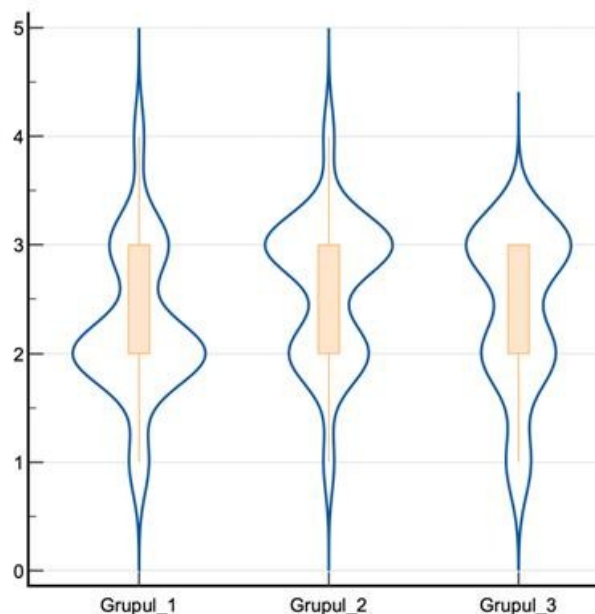


Figura 6. Distribuția statistică a scorului ASA (Box-and-whisker, Violin Plot, Plot all Data, exprimate pentru mediana și 95% CI a mediane)

În ceea ce privește tipul intervenției chirurgicale, în Grupul 1, 23 de pacienți au beneficiat de colecistectomie laparoscopică, la 14 pacienți s-a intervenit pentru hernie ombilicală, iar la 8 pacienți s-a aplicat tiroidectomie. În Grupul 2, 19 pacienți au beneficiat de colecistectomie laparoscopică, 20 de pacienți hernie ombilicală, iar 7 pacienți tiroidectomie. La 9 pacienți s-a aplicat colecistectomia laparoscopică în Grupul 3, la 9 s-a intervenit pentru hernie ombilicală, respectiv la 15 pacienți s-a realizat tiroidectomie. (Tabelul 9).

Tabel 4. Distribuția pacienților în cele trei grupuri de studiu în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Caracteristica	Grupul 1	Grupul 2	Grupul 3
Nr. total de pacienți	45	43	33
Colecistectomie laparoscopică, N (%)	23 (51)	19 (35)	9 (30)
Hernie ombilicală, N (%)	19 (29)	20 (40)	7 (24)
Tiroidectomie, N (%)	9 (20)	9 (26)	15 (45)

Frecvența cardiacă la admisia în blocul operator a fost 74.82 ± 13.20 (lower 95% CI of mean 70.86, upper 95% CI of mean 78.79, coeficient de variație 17.65%) în cazul Grupului 1, 84.05 ± 24.92 (lower 95% CI of mean 76.38, upper 95% CI of mean 91.72, coeficient de variație 29.65%) în cazul Grupului 2, respectiv 81.2 ± 14.69 (lower 95% CI of mean 76.00, upper 95% CI of mean 86.42, coeficient de variație 18.09%) în cazul Grupului 3. (Figura 18).

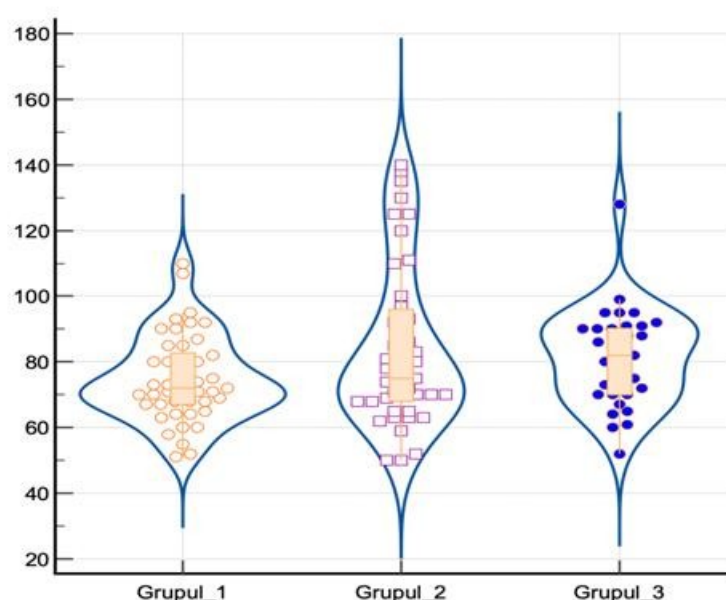


Figura 7. Distribuția statistică a frecvenței cardiace de start (la admisia în blocul operator) (Box-and-whisker, Violin Plot, Plot all Data, exprimate pentru medie și 95% CI a mediei)

Analiza statistică pentru frecvența cardiacă de start nu a evidențiat diferențe statistice între grupuri, după cum urmează: Grupul 1 vs. Grupul 2 ($P = 0.6558$), Grupul 1 vs. Grupul 3 ($P = 0.0692$). În Tabelul 10 este prezentată analiza statistică în detaliu pentru frecvența cardiacă în cadrul celor cinci grupuri, distribuția normală și histogramele aferente.

În cazul tensiunii arteriale sistolice (mmHg) la admisia în blocul operator, în cazul Grupului 1 valoarea medie a fost 143.8 ± 25.02 mmHg (lower 95% CI of mean 136.2, upper 95% CI of mean 151.3, coeficient de variație 17.41%), în Grupul 2 138.3 ± 34.79 (lower 95% CI of mean 127.6, upper 95% CI of mean 149.0, coeficient de variație 25.15%), iar în Grupul 3 valoarea medie a fost 131.8 ± 17.85 (lower 95% CI of mean 125.5, upper 95% CI of mean 138.2, coeficient de variație 13.53%). (Figura 19).

Analiza statistică a tensiunii arteriale de start (la admisia în blocul operator) nu a evidențiat diferențe semnificativ statistice între cele trei grupuri analizate, după cum urmează: Grupul 1 vs. Grupul 2 ($P = 0.4345$), Grupul 1 vs. Grupul 3 ($P = 0.0500$). În Tabelul 11 este sumarizată analiza statistică descriptivă, distribuția normală și histogramele aferente.

3.3.2.4. Analiza statistică comparativă a tensiunii arteriale sistolice (Grupul 1 vs. Grupul 2; Grupul 1 vs. Grupul 3; Grupul 2 vs. Grupul 3)

Pentru o evaluare adecvată din punct de vedere statistic a impactului monitorizării multimodale asupra expresiei tensiunii arteriale sistolice este important ca cele trei grupuri de studiu să fie omogene din punct de vedere statistic. Mai exact, este important ca valorile tensiunii arteriale sistolice să nu prezinte diferențe cu semnificație statistică la momentul admisiei în blocul operator.

Prin analiza statistică a valorilor tensiunii arteriale sistolice (mmHg) la momentul T0 nu s-au identificat diferențe semnificativ statistice între Grupul 1 și Grupul 2 ($p = 0.3273$, Fcrit 3.9518, F 0.9705, SS 909.1106) (Figura 55), respectiv între Grupul 1 și Grupul 3 ($p = 0.0778$, Fcrit 3.9667, F 3.1952, SS 1434.3362) (Figura 56). De asemenea, între grupurile de studiu la care s-a aplicat monitorizarea multimodală a gradului de hipnoză, nu au fost identificate diferențe cu semnificație statistică ($p = 0.7328$, Fcrit 3.9702, F 0.1173, SS 94.5074) (Figura 57).

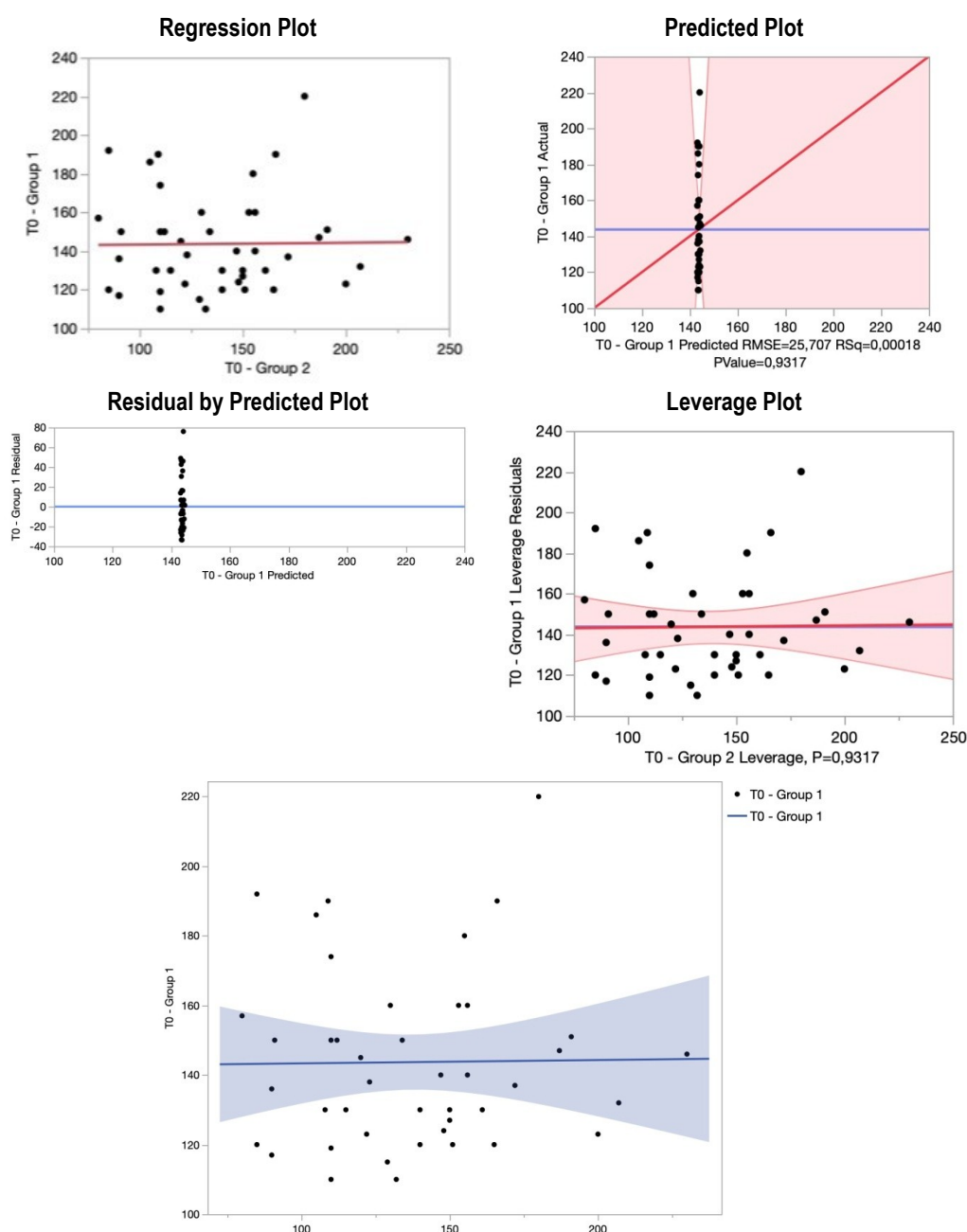


Figura 8. Analiza statistică descriptivă a valorilor tensiunii arteriale sistolice (mmHg) la admisia în blocul operator: Grupul 1 vs. Grupul 2

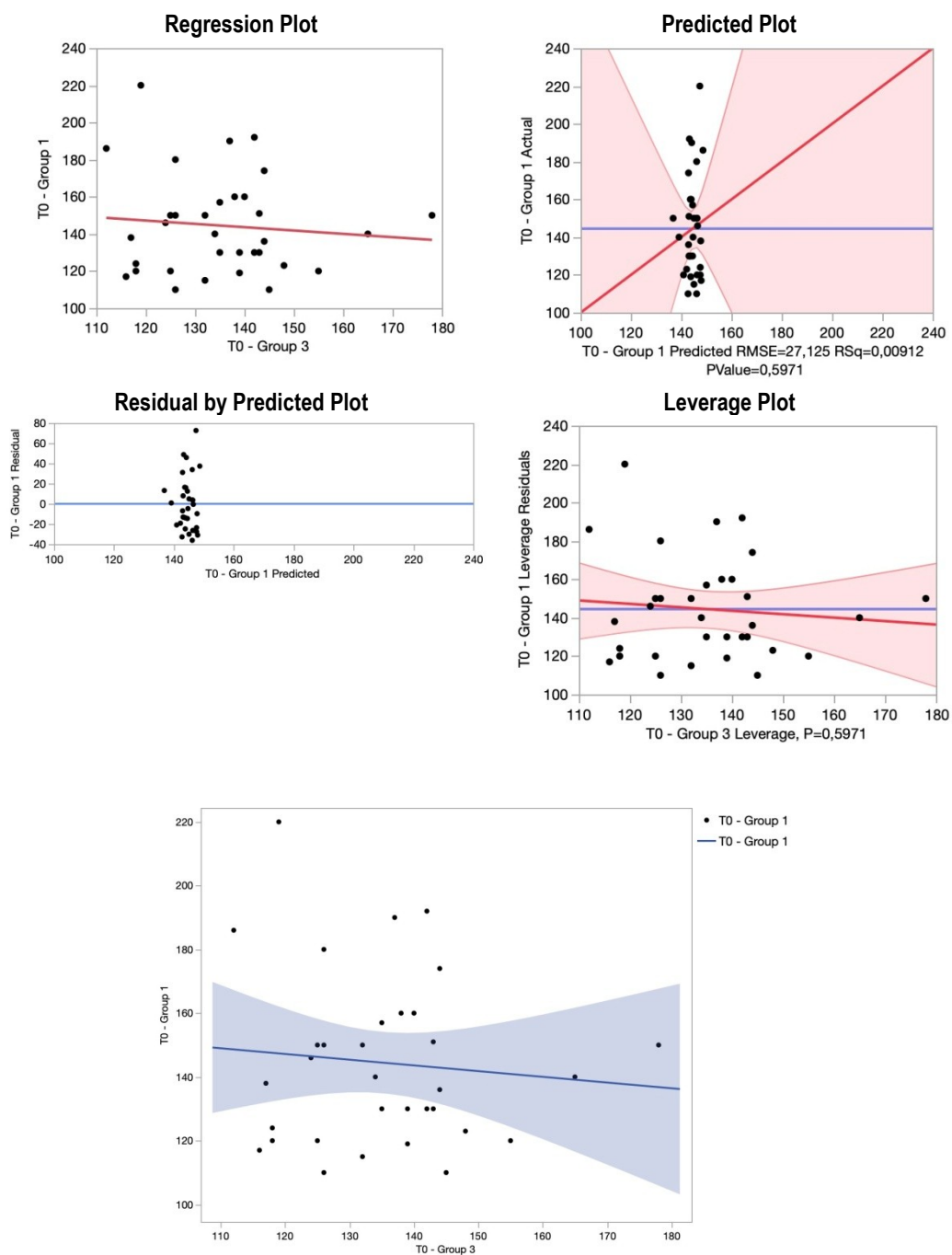


Figura 9. Analiza statistică descriptivă a valorilor tensiunii arteriale sistolice (mmHg) la admisia în blocul operator: Grupul 1 vs. Grupul 3

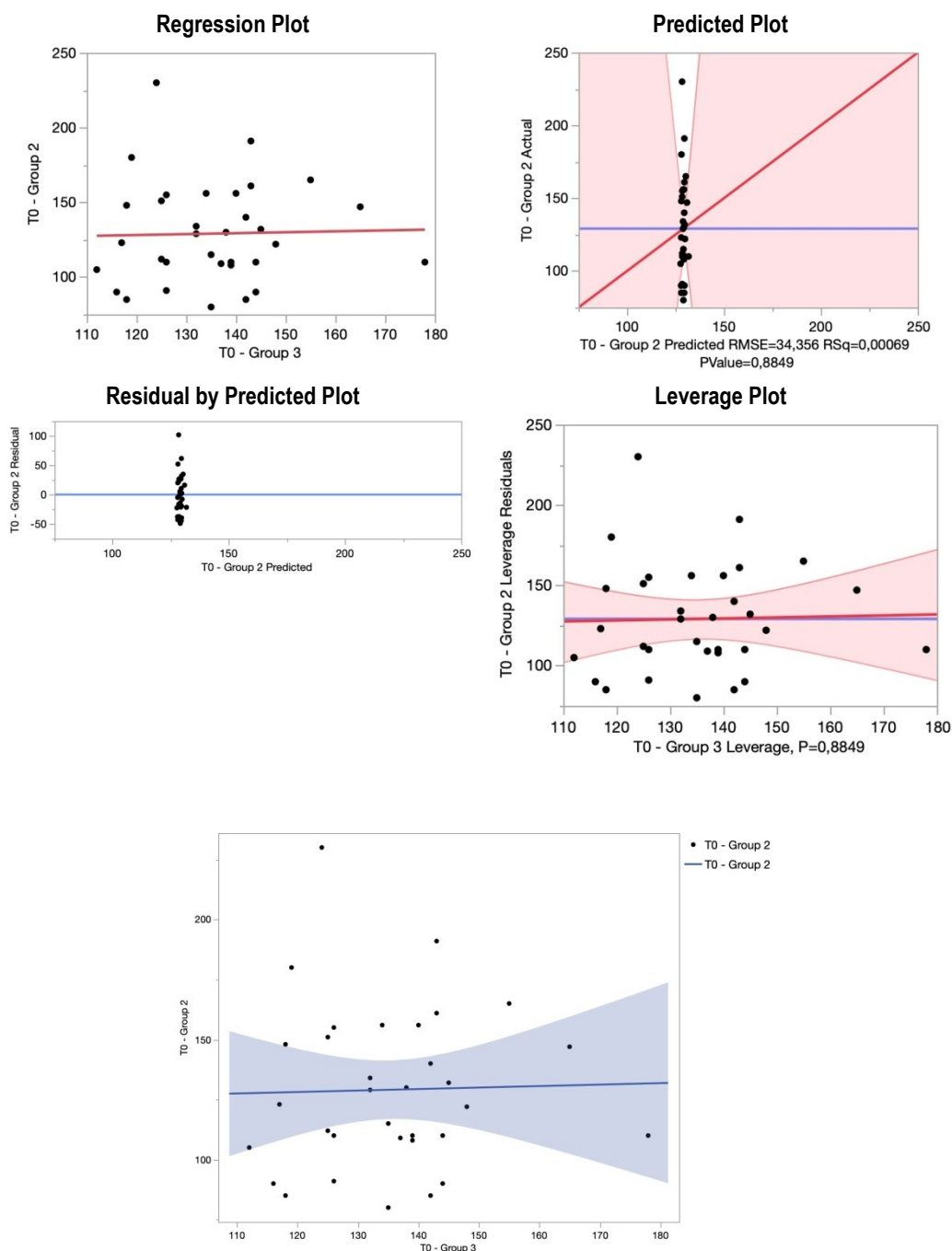


Figura 10. Analiza statistică descriptivă a valorilor tensiunii arteriale sistolice (mmHg) la admisia în blocul operator: Grupul 2 vs. Grupul 3

În cadrul Grupului 1 de studiu (grupul de control) în total s-a înregistrat un singur episod de hipotensiune și 71 de episoade de hipertensiune. În ceea ce privește incidența evenimentelor hemodinamice asociate tensiunii arteriale datele analizate sunt prezentate în Tabelul 32.

Tabel 5. Incidența (%) a evenimentelor hemodinamice asociate tensiunii arteriale sistolice (mmHg) în cadrul Grupului 1 de studiu

	Grupul 1 (N = 45)						
	T15	T30	T60	T90	T120	Tfin	Total
Nr. Hipotensiuni	0	0	0	0	0	1	1
Nr. Hipertensiuni	14	18	19	12	6	2	71
% (incidență) Hipo	0%	0%	0%	0%	0%	2%	2%
% (incidență) Hiper	31%	40%	42%	27%	13%	4%	158%

Grupul 2 de studiu a înregistrat un total de 5 evenimente de hipotensiune și 46 de hipertensiune. Analiza incidenței este prezentată în Tabelul 33.

Tabel 6. Incidența (%) a evenimentelor hemodinamice asociate tensiunii arteriale sistolice (mmHg) în cadrul Grupului 2 de studiu

	Grupul 2 (N = 43)						
	T15	T30	T60	T90	T120	Tfin	Total
Nr. Hipotensiuni	1	0	1	0	2	1	5
Nr. Hipertensiuni	14	10	6	7	7	2	46
% (incidență) Hipo	2%	0%	2%	0%	5%	2%	12%
% (incidență) Hiper	33%	23%	14%	16%	16%	5%	107%

Grupul de studiu 3 a înregistrat 15 evenimente hemodinamice de hipotensiune și 23 de hipertensiune, iar analiza incidenței (%) este prezentată în Tabelul 34.

Tabel 7. Incidența (%) a evenimentelor hemodinamice asociate tensiunii arteriale sistolice (mmHg) în cadrul Grupului 2 de studiu

	Grupul 3 (N = 33)						
	T15	T30	T60	T90	T120	Tfin	Total
Nr. Hipotensiuni	2	2	3	3	3	2	15
Nr. Hipertensiuni	3	10	3	3	3	1	23
% (incidență) Hipo	6%	6%	9%	9%	9%	6%	45%
% (incidență) Hiper	9%	30%	9%	9%	9%	3%	70%

Analiza statistică a numărului total de evenimente hemodinamice între cele trei grupuri de studiu nu a evidențiat în ceea ce privește hipotensiunea nicio diferență statistică între grupul de control și grupul la care s-a monitorizat entropia, dar au fost evidențiate diferențe cu semnificație în favoarea grupului la care s-a monitorizat CONOX. Între grupuri, au fost identificate diferențe semnificative în ceea ce privește incidența de hipertensiune, în grupul de control fiind semnificativ mai mare decât în cadrul grupurilor la care s-a monitorizat fie Entropia, fie CONOX. Între Grupurile 2 și 3 nu au fost identificate diferențe semnificative în ceea ce privește profilul hemodinamic reprezentat de incidența numărului de episoade asociate tensiunii arteriale sistolice (Tabelul 41).

Tabel 8. Valorile p - analiza statistică între grupuri

	TOTAL % (incidență) Hipo	TOTAL % (incidență) Hiper
Grupul 1 vs. Grupul 2	P > 0.05	P < 0.05
Grupul 1 vs. Grupul 3	P < 0.05	p < 0.05
Grupul 2 vs. Grupul 3	p < 0.05	P > 0.05

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII

Studiul de față a evidențiat impactul monitorizării multimodale în anestezia generală, atât asupra statusului intraoperator, cât și asupra recuperării postoperatorii. În analiză au fost incluși 121 de pacienți distribuiți în trei grupuri de studiu prin randomizare. Astfel, s-au realizat trei grupuri de studiu, după cum urmează: Grupul 1 - grupul de control, unde s-a realizat anestezia conform protocolului convențional, Grupul 2 - grup de studiu, unde anestezia generală a fost titrată în funcție de parametrii entropiei (RE și SE), respectiv Grupul 3 - grup de studiu, unde managementul anestezic s-a realizat prin utilizarea parametrilor CONOX (qNOX și qCON). Din punct de vedere statistic grupurile au fost omogene, astfel a fost permisă realizarea comparațiilor statistice.

În cadrul grupurilor de studiu s-a observat un impact pozitiv al monitorizării multimodale asupra stabilității hemodinamice, prin reducerea semnificativă a deviațiilor față de linia de start, atât a frecvenței cardiace, cât și a tensiunii arteriale sistolice. Interesant de observat este faptul că nu au fost identificate diferențe majore cu semnificație statistică între cele două metode utilizate. În ceea ce privește recuperarea post-anestezică, utilizarea tehnicilor moderne de monitorizare a gradului de hipnoză a evidențiat un impact semnificativ, fiind redus atât timpul de trezire post-anestezică, cât și incidența de efecte secundare post-anestezice (PONV). În cazul acestor parametri, pacienții din grupul 2 au raportat o incidență mai mică de PONV spre deosebire de grupul 3, respectiv un timp mai scurt de trezire. Acest fapt evidențiază caracteristicile Entropiei față de parametrii CONOX, reprezentate de răspunsul mai rapid al stimulilor EEG și EMG, respectiv afișarea unui răspuns de acuratețe mai crescută.

Un alt aspect important remarcat în cadrul studiului este reprezentat de necesarul volemic, semnificativ statistic mai mic în cazul pacienților la care anestezia generală a fost ghidată utilizând cele două metode de monitorizare. De asemenea, de remarcat faptul că între cele două metode nu au fost identificate diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește necesarul volemic.