RICARDO ANTONIO GUIMARÃES BARBOSA

Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do propofol em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, com ou sem utilização de circulação extracorpórea

Tese apresentada ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

**São Paulo
2004**

RICARDO ANTONIO GUIMARÃES BARBOSA

Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do propofol em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, com ou sem utilização de circulação extracorpórea

Tese apresentada ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

**São Paulo
2004**

Aos meus pais, OSCAR (in memoriam) e MARIA

JEANETE, com enorme amor e respeito,

Aos meus avós, ANTONIO (in memoriam) e

JEANNETTE, com carinho,

À minha esposa ROSANA, com muito amor.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, à qual devo grande parte de minha formação científica;

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, pelo incentivo constante à pesquisa;

À Prof. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos, pela imensa ajuda na investigação da farmacologia clínica e colaboração na análise farmacocinética deste estudo;

À farmacêutica Valéria Adriana Pereira e aos funcionários do Laboratório de Farmacologia Terapêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelo apoio na realização desta pesquisa;

À Dra. Marilde de Albuquerque Piccioni e à Dra. Paula Andréa Baptista Franco pela grande ajuda na coleta dos dados;

Aos colegas da Unidade de Recuperação Cardíaca do Instituto do Coração, com os quais tanto aprendi no convívio diário;

Ao gerente comercial da Berkeley, Jorge Bonsanto, que com dedicação ajudou na realização desta pesquisa, fornecendo os sensores para a medida do índice bispectral;

Aos pacientes e seus familiares, que entenderam os objetivos desta pesquisa e autorizaram sua realização.

LISTA DE ABREVIATURAS E UNIDADES

AIC	-	Anestesia intravenosa contínua
ANOVA	-	Análise de variância para medidas repetidas
AUC	-	Área sob a curva tempo <i>versus</i> concentração
β	-	Constante de velocidade de eliminação rápida
BIS	-	Índice bispectral
Bpm	-	Batimentos cardíacos por minuto
CAM	-	Concentração alveolar mínima
CAPPesq	-	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	-	Circulação extracorpórea
Cl _T	-	<i>clearance</i> ou depuração total
C _{ss}	-	Concentração do fármaco no estado de equilíbrio (<i>steady state</i>)
DI	-	Decilitro
DP	-	Desvio-padrão da média
DII	-	Derivação eletrocardiográfica
E	-	Expiração
EEG	-	Eletroencefalograma
EP	-	Erro padrão da média
FC	-	Frequência cardíaca
FiO ₂	-	Fração inspirada de oxigênio
GABA	-	Ácido gama amino butírico
H	-	Hora
HPLC	-	Cromatografia líquida de alta eficiência
Ht	-	Hematócrito
I	-	Inspiração
IOT	-	Intubação orotraqueal
IMC	-	Índice de massa corpórea
Kg	-	Quilograma
L	-	Litro
M ²	-	Metro quadrado
Min	-	Minuto

Mg	-	Miligrama
ml	-	Mililitro
N	-	Número
PaCO ₂	-	Pressão arterial de dióxido de carbono
PAD	-	Pressão arterial diastólica
PAM	-	Pressão arterial média
PAS	-	Pressão arterial sistólica
PE	-	<i>Performance</i> de erro ou percentual do erro de previsão
P.O.	-	Pós-operatório
P.O.I.	-	Pós-operatório imediato
PVC	-	Pressão venosa central
RM	-	Revascularização miocárdica
Rpm	-	Rotações por minuto
Sat O ₂	-	Saturação de oxigênio
SC	-	Superfície corpórea
SNC	-	Sistema nervoso central
S.O.	-	Sala de operações
T _{1/2β}	-	Meia-vida de eliminação rápida
T _{1/2γ}	-	Meia-vida terminal
TCI	-	<i>Target-controlled infusion</i>
U	-	Unidade
USP	-	Universidade de São Paulo
UTI	-	Unidade de terapia intensiva
V ₁	-	Volume de distribuição no compartimento central (fase alfa)
V _d	-	Volume de distribuição
V _{d β}	-	Volume aparente de distribuição fase beta
V _{d γ}	-	Volume de distribuição residual fase gama
VO	-	Via oral
V _{pp}	-	Volume do perfusato da CEC
μg	-	Micrograma
Γ	-	Constante de velocidade de eliminação lenta

SUMÁRIO

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1. Propofol.....	7
2.1.1 Farmacocinética do propofol.....	9
2.1.2 Farmacodinâmica do propofol.....	13
2.1.2.1 Índice bispectral (BIS).....	13
2.2 Infusão alvo-controlada	16
2.3 O uso de propofol em anestesia para cirurgia cardíaca.....	21
2.3.1 Circulação extracorpórea (CEC).....	22
2.3.2 Aspectos fisiológicos e mecânicos da CEC.....	23
2.3.3 Efeitos da CEC sobre a farmacocinética dos agentes anestésicos venosos.....	24
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
3.1 Projeto de pesquisa.....	31
3.1.1 Critério de seleção dos pacientes.....	31
3.1.2 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	32
3.2 Casuística.....	32
3.3 Métodos.....	33

3.4	Análise das amostras sanguíneas.....	39
3.5	Análise farmacocinética (procedimento analítico).....	40
3.5.1	Reagentes, padrões de referência e soluções.....	40
3.5.2	Validação da metodologia analítica.....	43
3.5.3	Modelagem cinética do propofol.....	44
3.6	Cálculo da percentagem do erro de previsão.....	46
3.7	Metodologia estatística.....	46
4	RESULTADOS	48
4.1	População estudada.....	49
4.2	Infusão de propofol.....	50
4.2.1	Dose infundida de propofol.....	50
4.2.2	Velocidade de infusão do propofol.....	52
4.2.3	Tempo previsto de regressão.....	54
4.3	Concentrações plasmáticas de propofol.....	56
4.3.1	Cálculo da percentagem do erro de previsão.....	60
4.4	Farmacocinética do propofol.....	61
4.5	Farmacodinâmica do propofol.....	62
4.5.1	Avaliação do grau de hipnose.....	62
4.5.1.1	Índice bispectral (BIS).....	62
4.5.2	Avaliação hemodinâmica.....	66
4.5.2.1	Pressão arterial média (PAM).....	66
4.5.2.2	Frequência cardíaca (FC).....	68

5 DISCUSSÃO.....	71
5.1 Em relação à casuística e aos métodos.....	72
5.2 Infusão de propofol.....	74
5.3 Concentrações plasmáticas de propofol.....	77
5.4 Avaliação farmacocinética do propofol.....	79
5.5 Avaliação farmacodinâmica.....	82
5.5.1 Grau de hipnose.....	82
5.5.2 Avaliação hemodinâmica.....	83
5.6 Considerações finais.....	85
6 CONCLUSÕES.....	86
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
APÊNDICES	

RESUMO

RESUMO

BARBOSA, R.A.G. - Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do propofol em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, com ou sem utilização de circulação extracorpórea. São Paulo, 2004. 120 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A circulação extracorpórea (CEC) pode alterar a concentração plasmática prevista para fármacos administrados durante a anestesia. Os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos da CEC sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e as concentrações plasmáticas do propofol em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM) com ou sem utilização de CEC, correlacionando-se às concentrações plasmáticas obtidas com as previstas por infusão contínua alvo-controlada. Dez pacientes submetidos à RM com CEC (Grupo CEC) e dez sem CEC (Grupo sem CEC) foram comparados em relação à concentração plasmática obtida, utilizando-se cromatografia líquida de alta eficiência e aquela prevista por infusão alvo-controlada, em relação à farmacocinética ($t_{1/2\beta}$, volume de distribuição e *clearance* plasmático), ao grau de hipnose (índice bispectral) e aos parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial média e frequência cardíaca), avaliados nos períodos intra-operatório e pós-operatório imediato. Os dados foram avaliados pela análise de variância para medidas repetidas, considerando-se significativo $p < 0,05$. A concentração obtida de propofol foi maior no grupo sem CEC nos momentos 120 min ($3,32 \pm 1,76$ no grupo sem CEC e $2,48 \pm 1,12$ no grupo CEC, $p = 0,005$) e 240 min ($3,24 \pm 2,71$ no grupo sem CEC e $2,23 \pm 2,48$ no grupo CEC, $p = 0,0212$) após o início da cirurgia. A concentração medida de propofol foi maior que a prevista nos 2 grupos, com valores superiores no grupo sem CEC ($p = 0,02$). O $t_{1/2\beta}$ foi maior no grupo sem CEC ($3,67 \pm 1,15$ grupo sem CEC e $1,82 \pm 0,5$ no grupo CEC, $p = 0,0005$) e o *clearance* plasmático maior no grupo CEC ($28,36 \pm 11,40$ no grupo CEC e $18,29 \pm 7,67$ no grupo sem CEC, $p = 0,03$). O grau de hipnose foi superior no grupo CEC. Os grupos não diferiram quanto à análise hemodinâmica. Conclui-se que a CEC promove alterações na farmacocinética e nas concentrações plasmáticas de propofol, com conseqüente diferença no grau de hipnose em relação aos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem utilização de CEC.

SUMMARY

SUMMARY

BARBOSA, R.A.G. Evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in patients undergoing coronary artery bypass grafting, with or without cardiopulmonary bypass. São Paulo, 2004. 120 p. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Cardiopulmonary bypass (CPB) can alter predicted plasmatic concentration of drugs administered during anesthesia. The aim of this study was evaluate the effects of cardiopulmonary bypass under pharmacokinetics, pharmacodynamics and plasmatic concentration of propofol in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG) with or without CPB, comparing measured plasmatic concentration with predicted concentration administered by target-controlled infusion. Ten patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery with CPB (**CPB Group**, n=10) and ten without CPB (**off-pump Group**, n=10) were compared in relation to measured plasmatic concentration using high performance liquid chromatography (HPLC) and predicted concentration administered by target-controlled infusion, pharmacokinetics ($t_{1/2 \beta}$, volume of distribution and total clearance), hypnosis degree (bispectral index) and hemodynamics parameters (mean arterial pressure and heart rate) during and after surgery. Statistical analysis was done using analysis of variance for repeated measures (* $p < 0,05$). Measured plasmatic concentration was higher in off-pump group in the moments 120 min ($3,32 \pm 1,76$ in off-pump group and $2,48 \pm 1,12$ in CPB group, $p = 0,005$) and 240 min ($3,24 \pm 2,71$ in off-pump group and $2,23 \pm 2,48$ in CPB group, $p = 0,0212$) after the beginning of surgery. Measured plasmatic concentration was higher than predicted in two groups, with superior values in off-pump group ($p = 0,02$). $T_{1/2 \beta}$ was greater in off-pump group ($3,67 \pm 1,15$ in off-pump group and $1,82 \pm 0,5$ in CPB group, $p = 0,0005$) and total clearance was higher in CPB group ($28,36 \pm 11,40$ in CPB group and $18,29 \pm 7,67$ in off-pump group, $p = 0,03$). Hypnosis degree was greater in CPB group. Hemodynamics parameters did not differ between the groups. In conclusion, CPB causes alterations on pharmacokinetics and under propofol plasmatic concentration with higher hypnosis degree when compared with patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery without CPB (off-pump group).

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Além de proporcionar hipnose, amnésia e analgesia, a anestesia para cirurgia cardíaca deve proporcionar estabilidade hemodinâmica com mínima depressão miocárdica e rápida recuperação pós-operatória (WHITE, 2001). A ausência de hipnose durante a anestesia geral, além de ser experiência desagradável, pode resultar em sérios distúrbios emocionais, pesadelos recorrentes e possíveis problemas médico-legais (SPACKMAN *et al.*, 2002). A ocorrência deste episódio em cirurgias gerais é de 0,1 a 2% (SEBEL, 2003) e em cirurgias cardíacas pode variar de 1,1 a 23% (GOLDMAN *et al.*, 1987; PHILLIPS *et al.*, 1993). A utilização de doses menores de agentes anestésicos devido a alterações hemodinâmicas, a hemodiluição durante a circulação extracorpórea (CEC), a necessidade aumentada de anestésicos durante o reaquecimento ao final da CEC e o emprego de opióides sem a utilização de anestésicos gerais inalatórios (HELLER, 2002) podem contribuir para a ocorrência de hipnose insatisfatória em cirurgia cardíaca.

O propofol, agente sedativo hipnótico não barbitúrico, tem sido usado na indução e manutenção da anestesia geral, bem como para sedação em pacientes submetidos a procedimentos diagnósticos ou sob assistência ventilatória em unidades de terapia intensiva (REVES *et al.*, 2000). O perfil farmacocinético do propofol favorece a recuperação rápida e o tempo de ação curta torna conveniente a administração em infusão contínua. O acoplamento de *softwares* farmacocinéticos à bomba de infusão permite a administração do fármaco em velocidade capaz de manter concentração

plasmática constante, resultando na manutenção do efeito hipnótico pelo tempo desejado (BAILEY *et al.*, 1996). Dentre as vantagens da utilização desta técnica anestésica, conhecida como infusão alvo-controlada, inclui-se indução anestésica em tempo adequado, manutenção do nível desejado de hipnose e rápida recuperação após a interrupção da infusão do propofol (WHITE, 2001). Embora o propofol possa ter vantagem em relação ao tempo de despertar, a sua segurança em pacientes com baixa reserva cardíaca tem sido tema de muitos debates na literatura médica (WHITE, 2001).

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a circulação extracorpórea pode alterar a concentração plasmática prevista para os fármacos administrados durante a anestesia. A hemodiluição, a perda sangüínea, a mobilização de líquidos e os efeitos da hipotermia podem alterar a cinética dos fármacos (METS, 2000). A redução no fluxo sangüíneo hepático pode modificar a biotransformação de fármacos de alta extração pelo fígado, afetando a eliminação fluxo-sangüíneo dependente (GOUKE *et al.*, 1982; BUYLAERT *et al.*, 1989). Por outro lado, na cirurgia cardíaca sem CEC, a reposição volêmica com cristalóides promove hemodiluição e alterações nas concentrações de proteínas plasmáticas podendo alterar a ligação protéica (WOOD *et al.*, 1979; WOOD *et al.*, 1986; HIRAOKA *et al.*, 2004), a concentração plasmática e o efeito dos fármacos.

Considerando-se que os efeitos da CEC, ou da hemodiluição durante a revascularização miocárdica sem CEC, sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do propofol são inconclusivos (MASSEY *et al.*, 1990; LEE *et al.*, 1995; BAILEY *et al.*, 1996; HAMMAREN *et al.*, 1996), justifica-se estudo comparativo destes parâmetros na revascularização do miocárdio, com ou sem utilização de CEC.

1.1 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram a compararação dos efeitos da cirurgia de revascularização miocárdica, com ou sem utilização de circulação extracorpórea sobre a farmacocinética, as concentrações plasmáticas e a farmacodinâmica do propofol administrado por infusão alvo-controlada.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

A técnica ideal de anestesia geral deve produzir início rápido de ação e condições cirúrgicas estáveis, enquanto assegura recuperação rápida dos reflexos protetores, bem como das funções cognitivas e psicomotoras (WHITE, 2001). Ao avaliar a recuperação anestésica em pacientes internados e ambulatoriais, o processo de recuperação tem três fases distintas. A recuperação inicial geralmente se refere ao despertar, descrevendo tempo em que o paciente acorda da anestesia e obedece a comandos simples. A recuperação intermediária (ou simplesmente “recuperação”) descreve o retorno suficiente das funções cognitivas e psicomotoras para receber alta da unidade de recuperação pós-anestésica (URPA). A recuperação tardia descreve o retorno ao estado pré-operatório e a retomada de atividades normais (WHITE, 2001).

Desde a sua introdução na clínica anestésica, o propofol tornou-se um anestésico venoso muito usado para procedimentos cirúrgicos ambulatoriais devido à recuperação previsível e perfil favorável quanto aos efeitos colaterais. A recuperação é rápida não somente após dose única em *bolus*, mas também após doses repetidas ou infusões contínuas tituladas, permitindo, assim, o uso eficaz do propofol para a manutenção anestésica (DING *et al.*, 1993). O período “curto” de recuperação após o uso de propofol levou alguns autores a especular sobre a possível economia de custo que resultaria do uso de técnicas anestésicas em que o propofol é utilizado (SANDERS *et al.*, 1989; SUNG *et al.*, 1991).

2.1 Propofol

Desde a introdução do propofol na prática clínica, no final da década de 80, muitos estudos sobre este agente foram realizados pela comunidade científica e publicados na literatura especializada (MACKENZIE *et al.*, 1985; REVES, *et al.*, 2000). Embora o propofol tenha sido inicialmente aprovado como agente hipnótico de indução e manutenção, seu uso clínico expandiu-se bastante, passando a ser indicado não apenas em diferentes tipos de cirurgias, como também para sedação em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) (SEBEL *et al.*, 1997). O propofol rapidamente se tornou o fármaco de escolha para indução anestésica em pacientes submetidos a procedimentos ambulatoriais e é cada vez mais usado na prática anestésica. As propriedades antieméticas e as modificadoras do humor peculiares ao propofol podem resultar em novas aplicações clínicas (ZACNY *et al.*, 1992). Embora relatos individuais sugiram que o propofol possua propriedades euforizantes (dando a sensação de bem-estar), esse achado não foi comprovado em estudos duplos-cegos controlados. No entanto, por ter efeito agradável nos indivíduos, o propofol pode potencialmente conduzir ao abuso ou uso indevido (WHITE, 2001).

Durante a cirurgia as respostas dos pacientes ao propofol variam muito, e a dose e a velocidade de administração do propofol devem ser tituladas conforme as necessidades individuais dos pacientes. Os fatores que influenciam as doses necessárias de propofol incluem idade, peso, doenças prévias, tipos de procedimentos cirúrgicos e tratamentos clínicos concomitantes (SHAFFER, 1993).

Quando o propofol for componente de técnica balanceada ou anestesia venosa total (AVT), velocidades de infusão de 75 a 300 $\mu\text{g/kg/min}$ geralmente serão

necessárias e velocidades de infusão de 25 a 100 $\mu\text{g/kg/min}$ poderão manter uma sedação adequada (WHITE, 2001).

Podem ser definidas concentrações plasmáticas “alvo” para a hipnose (2 a 6 $\mu\text{g/ml}$) ou sedação (0,5 a 1,5 $\mu\text{g/ml}$) durante uma variedade de condições clínicas. Os sistemas de administração baseados na farmacocinética podem atingir rapidamente concentrações plasmáticas alvo. Entretanto, é necessário fazer a titulação cuidadosa até a obtenção do efeito desejado, por causa da variabilidade interindividual na farmacocinética e farmacodinâmica deste agente. Além disso, a concentração terapêutica do propofol depende do estímulo cirúrgico (GLASS *et al.*, 1989).

Os estudos a respeito do mecanismo molecular dos efeitos do propofol sobre o sistema nervoso central (SNC) sugerem que, assim como os outros depressores do SNC (barbitúricos, etomidato), ele ativa o complexo ionóforo do receptor GABA_A . Em concentrações clinicamente relevantes, o propofol aumenta a condutância ao cloro. No entanto, em altas concentrações de propofol, a dessensibilização do receptor GABA_A resulta na supressão do sistema inibitório (HARA *et al.*, 1993).

O propofol pertence a uma série de di-ortofenóis substituídos desenvolvidos no início dos anos 70 que possuem moderada a elevada ação hipnótica (VUYK, 1993) e, sendo altamente lipofílico, distribui-se rapidamente do compartimento central para tecidos altamente vascularizados, incluindo o cérebro, e em seguida para tecidos de menor perfusão, sendo parcialmente captado pelos pulmões e novamente liberado para a circulação (MATOT *et al.*, 1993).

A instalação do efeito hipnótico é bastante rápida, observando-se perda de consciência em de 1 a 2 minutos, que pode ser explicado pela rápida distribuição no

compartimento central e rápido equilíbrio entre a concentração no sangue e no cérebro (2,9 minutos em média), que contribui para uma rápida elevação da concentração no sítio de ação (SCHUTTLETER *et al.*, 1985; VUYK, 1993). Desta forma, reporta-se para o fármaco elevado volume de distribuição, indicando extensa distribuição do propofol para os músculos, tecido adiposo e outros tecidos menos perfundidos. A rápida distribuição, associada a uma rápida eliminação, contribui para curta duração do efeito do propofol, da ordem de 5 a 8 minutos (SCHUTTLETER *et al.*, 1985; VUYK, 1993). Ele se liga à albumina plasmática e às hemácias na proporção de 97 a 98%. As doses utilizadas na clínica usualmente não resultam em saturação dos sítios de ligação (SERVIN *et al.*, 1988; VUYK, 1993). Sofre intenso metabolismo hepático, produzindo conjugado com ácido glicurônico e com sulfato, os quais são eliminados pela urina.

2.1.1 Farmacocinética do propofol

Vários pesquisadores têm examinado a farmacocinética do propofol em adultos e crianças saudáveis, assim como em diversos estados patológicos. De maior importância é o alto *clearance* metabólico, aproximadamente dez vezes mais rápido que o do tiopental. O *clearance* metabólico, do propofol ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático, que resultou na sugestão de que o propofol também é metabolizado em locais extra-hepáticos. Comprovou-se essa hipótese pela detecção de metabólitos do propofol durante a fase do transplante hepático ortotópico (VEROLI *et al.*, 1992).

Após um *bolus* inicial de propofol, os níveis plasmáticos caem rapidamente, em especial devido à distribuição do propofol do cérebro e de outros tecidos bem

perfundidos para locais de menor perfusão como gorduras e músculos (WHITE, 2001).

Skipsey e colaboradores (SKIPSEY *et al.*, 1993) mostraram que a dose de propofol necessária para produzir inconsciência foi de 6,2 µg/kg/h, e a concentração efetiva média (ED₅₀) para produzir o mesmo efeito foi de 2,3 µg/ml. Para fazer sedações adequadas, usando um sistema de infusão alvo-controlada, foi necessária uma concentração de 0,9 µg/ml (SKIPSEY *et al.*, 1993). O volume de distribuição de propofol (3 a 4 l/kg) é semelhante ao do tiopental e, inicialmente, os níveis plasmáticos de tiopental e propofol diminuem de forma semelhante. Subseqüentemente, a diminuição da velocidade do propofol é muito mais rápida que a do tiopental em função de sua alta taxa de *clearance* metabólico. O propofol pode prejudicar o seu próprio *clearance*, reduzindo o fluxo sanguíneo hepático, efeito que aumenta na presença de hipotermia leve (LESLIE *et al.*, 1995).

A meia-vida de eliminação rápida do propofol ($t_{1/2 \beta}$) é de 1,8 horas, porém a recuperação de seus efeitos clínicos é rápida, mesmo após administração prolongada. O motivo para tal discrepância aparente é que a meia-vida de eliminação lenta ($t_{1/2 \gamma}$) está relacionada com a eliminação lenta dos tecidos altamente lipofílicos (por exemplo, a gordura), o que geralmente é irrelevante na clínica (SHAFER *et al.*, 1992).

Hughes e colaboradores introduziram o termo “meia-vida contexto-sensível” para descrever a recuperação após infusões anestésicas de duração variada (HUGHES *et al.*, 1992). A meia-vida contexto-sensível é o tempo necessário para que a concentração do fármaco no compartimento central seja reduzida em 50% após o término da infusão (HUGHES *et al.*, 1992). O contexto relaciona-se com a duração da infusão do fármaco antes de ser interrompido. O propofol tem uma meia-vida contexto-

sensível menor que 25 minutos após infusões que duram até 3 horas e, após infusões prolongadas, a meia-vida ainda é de apenas 50 minutos após o término da infusão (HUGHES *et al.*, 1992).

Se a infusão de propofol for titulada até a obtenção do efeito, de modo que a concentração plasmática do mesmo tenha que diminuir somente 10 a 20% para permitir o despertar, a recuperação será extremamente rápida. O uso de opióides adjuvantes (por exemplo, o alfentanil) diminuiu a concentração de propofol necessária para que os pacientes recuperem a consciência (VUYK *et al.*, 1995).

Hughes e colaboradores forneceram uma descrição abrangente do modo pelo qual os parâmetros farmacocinéticos do propofol interagem para permitir recuperação rápida (HUGHES *et al.*, 1992). O propofol apresenta grande volume de distribuição no estado de equilíbrio, indicando extensa distribuição do fármaco no músculo, nas gorduras e em outros tecidos de menor perfusão e de grande capacidade.

Entretanto, a velocidade de equilíbrio do compartimento central com os outros compartimentos é lenta. Ao término da infusão de propofol, a concentração no compartimento central é muito mais alta que nos compartimentos periféricos; portanto, a distribuição continua ocorrendo (WHITE, 2001). Conseqüentemente, a concentração no compartimento central diminui pelo metabolismo (eliminação) e pela distribuição contínua. Uma vez que a capacidade desses compartimentos periféricos é grande, a distribuição do compartimento central pode ocorrer mesmo após a administração prolongada do fármaco (WHITE, 2001).

O resultado final é a diminuição rápida da concentração para nível inferior ao necessário para produzir hipnose (ou sedação profunda), permitindo despertar rápido.

Eventualmente a concentração do compartimento central torna-se mais baixa que nos sítios periféricos, e o fármaco começa a ser mobilizado para dentro do compartimento central. No entanto, a velocidade dessa transferência é lenta (resultando em meia-vida terminal longa), de modo que a concentração de propofol no compartimento central é mantida em níveis baixos por período prolongado. A eliminação do propofol do corpo pode levar muitas horas ou até mesmo dias, embora tenha pequeno efeito sobre a recuperação clínica (WHITE, 2001).

Do mesmo modo que acontece com os barbitúricos, o paciente idoso necessita de doses menores de propofol (WHITE, 2001).

O volume do compartimento central do propofol é maior em crianças que em adultos, com base em quilo de peso corporal, e a taxa de *clearance* do propofol também é mais alta em crianças. Portanto, elas necessitam de uma dose maior de indução e de uma maior velocidade de infusão para manutenção que os adultos (WHITE, 2001).

Embora seja evidente indicar o ajuste nas dosagens em pacientes graves e debilitados, a duração clínica do efeito do propofol não parece ser muito afetada pela obesidade ou pelas disfunções hepáticas ou renais moderadas (SERVIN *et al.*, 1993).

Apesar de existir acúmulo de metabólitos do propofol em pacientes com falência renal, o fato de não ocorrerem diferenças nos tempos de despertar sugere que tais metabólitos não possuam efeitos clínicos significativos (NATHAN *et al.*, 1993). Como existe uma variabilidade considerável entre voluntários sadios e pacientes, a titulação cuidadosa da dose de propofol até a obtenção do efeito minimiza efeitos adversos, como a hipotensão, enquanto permite a recuperação rápida dos efeitos centrais do fármaco (SEAR *et al.*, 1995).

2.1.2 Farmacodinâmica do propofol

O propofol tem ação sobre os diversos órgãos e sistemas do organismo. Sobre o sistema nervoso central ele reduz o consumo de oxigênio, o fluxo sanguíneo cerebral e as pressões intracraniana e intra-ocular da mesma maneira que o tiopental (VANDESTEENE *et al.*, 1988). Sobre o sistema cardiovascular o propofol promove uma redução dependente da dose na pressão arterial significativamente maior que o tiopental (GROUNDS *et al.*, 1985). A diminuição da pressão arterial pode ser explicada pela vasodilatação e por depressão leve da contratilidade miocárdica (GROUNDS *et al.*, 1985). O propofol parece minimizar o reflexo barorreceptor e/ou é diretamente vagotônico, pois são observados aumentos menores na frequência cardíaca para qualquer diminuição na pressão arterial após a administração de doses de propofol (CLAEYS *et al.*, 1988). Da mesma forma que na administração de tiopental, o propofol deve ser utilizado com cuidado nos pacientes com risco ou intolerantes às reduções na pressão arterial. Sobre o aparelho respiratório o propofol causa um grau de depressão respiratória maior que o tiopental (BLOUIN *et al.*, 1991). Os pacientes que recebem propofol devem ser monitorados para que oxigenação e ventilação adequada sejam garantidas.

2.1.2.1 Índice Bispectral (BIS)

Até recentemente, os anestesiológicos não possuíam uma maneira adequada de monitorizar a ação dos anestésicos sobre o sistema nervoso central em relação à profundidade da anestesia. Esta monitorização era realizada pela observação das respostas autonômicas como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial que se relacionam com um adequado grau de anestesia.

Como se acreditava que os anestésicos gerais levavam à inconsciência por causarem depressão do sistema nervoso central, e a atividade do córtex cerebral poderia ser medida pelo eletroencefalograma (EEG), era esperado que algum componente do EEG se relacionasse com um grau adequado de anestesia (FISHER *et al.*, 2000; RAMPIL, 1998). Tal relação foi descrita pela primeira vez, em 1937 (GIBBS *et.al.*, 1987).

Para a avaliação da intensidade de hipnose, uma opção seria o traçado do EEG, que implica a obtenção de registro complexo com numerosos sinais que consomem dezenas de metros de papel, o que dificulta a sua interpretação em sala de cirurgia, além de os fármacos administrados em anestesia causarem diferentes padrões no traçado do EEG, impedindo a criação de um monitor universal. Para minimizar estes inconvenientes, tem sido proposto o EEG processado pelo computador (BIS), que foi obtido da experiência acumulada em mais de dois mil traçados de EEG de pacientes em estado de vigília e anestesiado com diversos hipnóticos (inalatórios e venosos) (VIANNA *et al.*, 1995).

Depois da eliminação dos artefatos, os traçados do EEG foram submetidos ao cálculo espectral, chegando-se a vários parâmetros que foram, então, submetidos à análise estatística para se obterem os melhores parâmetros (por exemplo, a frequência mediana e o SEF₉₅), resultando no índice bispectral (VIANNA *et al.*, 1995).

Este equipamento utiliza sinais originários da região frontal, os quais são digitalizados e, em seguida, filtrados para evitar a interferência de artefatos. Estes sinais sofrem a transformação rápida de Fourier para atingir o Bispectrum (VIANNA, 1995). A soma destes parâmetros dá origem ao Índice Bispectral ou simplesmente BIS. Este é

constituído de escala de 100 a 0. O valor próximo de 100 mostra um indivíduo acordado, ou seja, que não sofreu a influência de qualquer fármaco hipnótico. À medida que o valor é reduzido, aumentam os níveis de sedação, sendo 70 considerado como sedação leve e, abaixo de 60, níveis profundos de hipnose. Isto é válido tanto para a indução quanto para a recuperação anestésica (VIANNA *et al.*, 1995).

Com o surgimento da tecnologia dos microcomputadores foi possível reduzir a quantidade de dados obtidos do EEG para diversos processos derivados (RAMPIL, 1998). Tais processos derivados como margem (limite) do poder *spectral*, frequência mediana e frequência de zero-crossing, além de outros, têm sido descritos para medir os efeitos dos anestésicos sobre o sistema nervoso central (SNC) (SCHWILDEN, 1985).

A primeira e única tecnologia aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (outubro de 1996) para a venda como monitor dos efeitos dos anestésicos sobre o EEG é a análise bispectral derivada, conhecida como índice bispectral (BIS, Aspect Medical Systems, Natick, MA) (FISHER *et al.*, 2000).

A análise bispectral é uma técnica estatística que permite o estudo dos fenômenos com características não lineares. Ela proporciona descrição de uma contínua variação de sinal pseudo-aleatória do EEG, que é uma alternativa em relação a outras técnicas convencionais de análise do poder bispectral, derivada da transformação rápida de Fourier (ROSENBLATT *et al.*, 1972). A análise bispectral só pôde ser utilizada quando os microcomputadores com processadores de ação rápida surgiram, pois estes permitiram que a análise bispectral do EEG, durante o procedimento cirúrgico, fosse realizada rapidamente (FISHER *et al.*, 2000).

Os dados contendo a análise bispectral e a convencional análise do poder de

freqüência do EEG são usados para criar o índice bispectral ou BIS. BIS é uma escala numérica que varia de 100 a 0, na qual 100 representa o EEG de um paciente acordado; e 0, silêncio elétrico completo no EEG (que representa supressão cortical). Valores de BIS de 65 a 85 são recomendáveis para sedação, de 40 a 65 são utilizados para anestesia geral e valores menores que 40 representam supressão cortical. (SIGL *et al.*, 1994). BIS relaciona-se com o componente hipnótico da anestesia e a concentração anestésica da droga. Ele indica o potencial de despertar e a sobredose de fármacos anestésicos, porém não prevê movimentos dos pacientes nem a resposta hemodinâmica à estimulação dolorosa. Também não antecipa o exato momento em que a consciência retorna (FISHER *et al.*, 2000). Existem algumas limitações para se utilizar o BIS. Não deve ser empregado em pacientes que estão em uso de cetamina (MORIOKA *et al.*, 1997) bem como em pacientes que tenham lesões neurológicas (O'CONNOR *et al.*, 1998).

2.2 Infusão alvo-controlada

Com o aperfeiçoamento da tecnologia computadorizada houve interesse crescente nos sistemas automáticos de administração venosa. As infusões alvo-controladas por computador podem facilitar a manutenção anestésica e a sedação com propofol. Embora a relação entre a concentração-alvo e a concentração sangüínea real dependa das variáveis farmacocinéticas usadas para programar o sistema de administração, a escolha do modelo farmacocinético não parece fazer diferença clínica (COETZEE *et al.*, 1995; VUYK *et al.*, 1995).

A validação desses modelos para administração alvo-controlada pode ser feita pela comparação entre a concentração plasmática do fármaco obtido das amostras

de sangue coletadas do paciente durante o procedimento cirúrgico e a concentração plasmática prevista pelo modelo e sistema de administração utilizada (KENNY *et al.*, 1997; GLEN, 1998; GLASS *et al.*, 2000).

Não obstante a administração alvo-controlada fosse mais conveniente que o uso de injeções em *bolus* intermitentes, ela não ofereceu vantagens óbvias em relação a um sistema de infusão de velocidade variada (NEWSON *et al.*, 1995). Para que a infusão alvo-controlada seja comumente aceita como sistema de administração do propofol, o aparelho deverá ser de fácil utilização, de fácil montagem e ter baixo custo (WHITE, 1996).

Atualmente existe um crescente interesse entre os anestesiológicos em utilizar infusão contínua intravenosa de hipnóticos, evitando flutuações que definem picos e vales no efeito terapêutico, que é função da concentração na biofase, determinada pela concentração sangüínea. Esta pode ser mantida por bombas de infusão controladas por computador, que utilizam a proposta feita por Kruger-Thiemer *et al.* (1968). Estes autores sugeriram um esquema de infusão do anestésico intravenoso denominado BET, ou seja, um “*bolus*” (B) que preenche todo o compartimento central em nível desejado de concentração, seguido de infusão constante para substituir a droga que está sendo eliminada (E) do compartimento central por excreção ou metabolismo. Superposto a isto, uma infusão que declina exponencialmente para substituir a droga, sendo (T) transferência para os compartimentos periféricos (KRUGER-THIEMER, 1968).

O método para evitar acúmulo é baseado no regime guiado pelo algoritmo BET (*Bolus* + Eliminação + Transferência), descrito por Kruger-Tiemer (KRUGER-

THIEMER, 1968). Ao propormos um alvo inicial, segue-se um *bolus* e uma infusão contínua para repor o fármaco que está sendo eliminado, e exponencialmente é diminuída a infusão para que não haja acúmulo por causa da transferência de compartimentos. A infusão alvo-controlada propicia a manutenção da adequação anestésica e os ajustes necessários de acordo com as necessidades requeridas pelo paciente. O desenvolvimento da infusão alvo-controlada coincidiu com conceitos farmacocinéticos mais recentes aplicados aos fármacos anestésicos, como o compartimento de efeito associado a constante de equilíbrio, tempo de pico de efeito, tempo de meia-vida contexto-dependente e tempo de meia-vida decréscimo-dependente.

Em 1993, Bailey descreveu a possibilidade teórica de se obter nível aproximadamente constante da concentração do fármaco no sangue, utilizando as formas convencionais de infusão (BAILEY, 1993). A partir dessas considerações, foram desenvolvidos variados *softwares* para serem utilizados com diversos fármacos empregados em anestesiologia. Estes programas foram criados para capacitar o anestesiológista a manter aproximadamente constante a concentração sangüínea alvo-desejada. Após doses arbitrárias, calculam-se taxas de infusão decrescentes para manter nível sangüíneo estável. Estas são obtidas pelas equações que calculam o esquema das taxas de infusões seqüenciais (VIANNA *et al.*, 1996).

É bastante atrativo o conceito do programa de infusão contínua, controlada pelo computador para administrar fármacos por via venosa, de acordo com o modelo farmacocinético guiado por algoritmos. Os fármacos devem ser administrados por uma concentração sangüínea alvo-calculada pelo algoritmo. Todas as informações farmacocinéticas de importância estão contidas no algoritmo, o que significa que a

administração da infusão é simplificada e não existe a necessidade de se lembrar de fórmulas ou realizar cálculos para a administração venosa dos fármacos por ajuste manual. Além disso, a curva de concentração sanguínea relacionada ao tempo dá a indicação do provável tempo de despertar após o término da infusão (SHORT *et al.*, 1994).

Para se obter a concentração plasmática previsível com níveis aproximadamente constantes, é utilizada a técnica denominada “anestesia intravenosa controlada por computador” (AICC); que consiste na utilização de programas farmacocinéticos instalados em microcomputadores que estarão ligados à bomba de infusão pela interface; desse modo, a velocidade da bomba de infusão será comandada pelo computador; este é o sistema mais evoluído para se realizar anestesia venosa contínua (VIANNA *et al.*, 1995).

O grande inconveniente da AICC é o elevado custo dos equipamentos (BRUHN *et al.*, 2002). Com o objetivo de minimizar esta dificuldade, Bailey sugeriu o cálculo prévio da infusão venosa de determinado fármaco, baseado também nos seus parâmetros farmacocinéticos, de modo que seja possível manter a concentração do fármaco em níveis plasmáticos aproximadamente constantes (TACKLEY *et al.*, 1989; BAILEY, 1993; BRUHN *et al.*, 2002).

Para a realização de anestesia intravenosa foi desenvolvido um sistema de infusão alvo-controlada padronizado para administração de propofol chamado de “diprifusor” (Astra Zeneca, London, UK) (GLEN, 1998).

A tecnologia do “diprifusor” utiliza modelos farmacocinéticos que controlam o ritmo de infusão da bomba, proporcionando ao anestesiológista o controle

direto da concentração plasmática de propofol que deseja utilizar nos pacientes submetidos à anestesia. O módulo eletrônico do “diprifusor” é composto por dois microprocessadores que podem ser incorporados à bomba de infusão, proporcionando um modo de infusão alvo-controlada com concentrações de propofol que podem ser atingidas conforme a necessidade, mantidas ou alteradas, dependendo do grau de profundidade de anestesia necessária para a realização do procedimento (GRAY *et al.*, 1998).

O módulo do “diprifusor” é um pequeno componente eletrônico e contém um *software*. Este *software* consiste na combinação particular de infusão controlada pelo algoritmo conectada a um programa de simulação farmacocinética (University of Glasgow). Este programa inclui um modelo farmacocinético de três compartimentos e incorpora os parâmetros farmacocinéticos descritos por Marsh (GLEN, 1998).

Com a disponibilidade do “diprifusor”, os anestesiológicos têm a oportunidade de ganhar experiência no cálculo de concentrações de propofol adequadas para a realização dos diversos procedimentos anestésicos (GLEN, 1998).

A modelagem cinética do propofol tem sido descrita, utilizando modelos farmacocinéticos de dois (ADAM *et al.*, 1983; SCHUTTLER *et al.*, 1988; COCKSHOT *et al.*, 1992) ou de três compartimentos (GEPTS *et al.*, 1987, SHAFER *et al.*, 1992).

A avaliação da diferença entre as concentrações plasmáticas obtidas experimentalmente e o alvo previsto é denominada Performance de Erro (PE) ou Percentagem do erro de previsão, sendo expressa na forma percentual (KENNY *et al.*, 1997; GLASS *et al.*, 2000). O percentual de erro de previsão é calculado pela seguinte

fórmula e expresso em percentagem:

$$\text{Percentagem do erro de previsão} = \frac{\text{Concentração plasmática} - \text{Concentração prevista}}{\text{Concentração prevista}} \times 100$$

2.3 O uso de propofol em anestesia para cirurgia cardíaca

Estudos clínicos iniciais a respeito do uso de propofol durante a cirurgia cardíaca salientaram seus efeitos hemodinâmicos agudos quando utilizado na indução anestésica em pacientes com boa função ventricular esquerda, que eram submetidos à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica (MERIN, 1990; VARRO *et al.*, 2001). Os pesquisadores avaliaram o uso de propofol para manutenção anestésica em pacientes hígidos e naqueles com função ventricular esquerda prejudicada (HALL *et al.*, 1993; LEHMANN *et al.*, 2001; MCQUAIRE *et al.*, 2002).

Comparado com o tiopental ou com o etomidato, o propofol parece possuir maior efeito inotrópico negativo direto sobre o músculo papilar (BOYLE *et al.*, 1989). A redução da pressão arterial durante as infusões de propofol resulta de suas ações inotrópicas negativas, assim como de seus efeitos sobre os tônus vascular venoso e arterial. Portanto, o propofol deve ser usado com cuidado em pacientes portadores de cardiopatia (PAGEL *et al.*, 1993).

O uso de propofol para a indução anestésica em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pode produzir hipotensão significativa antes da laringoscopia e da intubação traqueal (WHITE, 2001). Além disso, o fator em comum com outros hipnóticos é que a interação com opióides exacerbam esses efeitos hipotensores (VUYK, 2001).

A indução anestésica com opióide associado ao benzodiazepínico seguida pela infusão de propofol, suplementada com agente inalatório ou analgésico opióide, conforme necessário para controlar a pressão arterial e a frequência cardíaca, parece proporcionar condições anestésicas aceitáveis em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e está associada ao despertar rápido e à extubação precoce. O uso de infusão titulada de propofol para a manutenção anestésica não está associado com o aumento da necessidade de suporte inotrópico após a cirurgia cardíaca (WHITE, 2001).

2.3.1 Circulação extracorpórea (CEC)

Os estudos farmacocinéticos sobre o propofol utilizado em infusão contínua revelaram o rápido declínio transitório das concentrações após o início da CEC causado pela hemodiluição aguda, seguida por um aumento gradativo da concentração sangüínea durante a fase de hipotermia (WHITE, 2001). A manutenção da velocidade de infusão permite obtenção de altas concentrações de propofol durante a esternotomia e manutenção de concentrações hipnóticas do fármaco durante a CEC (WHITE, 2001). O reaquecimento na CEC resulta em redução da concentração de propofol aos níveis pré-CEC, sugerindo que a hipotermia esteja associada a alterações da atividade das enzimas hepáticas e do fluxo sangüíneo hepático (MATHIE, 1993). Entretanto, níveis hipnóticos são mantidos durante toda a cirurgia (WHITE, 2001).

Massey e colaboradores (1990) não descobriram alterações significativas da concentração sangüínea do propofol durante a CEC, quando uma infusão de ordem zero igual a 67 µg/kg/min de propofol foi administrada durante a cirurgia cardíaca (MASSEY *et al.*, 1990).

Comprovou-se que o propofol é vasodilatador durante a CEC (PENSADO *et al.*, 1993) e a infusão de altas doses (2,5 mg/kg seguidos por 333 µg/kg/min) pode reduzir mais ainda o consumo de oxigênio durante a hipotermia da CEC (LAYCOCK *et al.*, 1992). O propofol também inibe a vasoconstrição termorreguladora, mas só altera ligeiramente o limiar aos tremores (MATSUKAWA *et al.*, 1995). Quando o propofol é usado, a combinação de vasodilatação e o consumo diminuído de oxigênio podem conferir proteção adicional contra os efeitos adversos da CEC (WHITE, 2001).

Em estudos comparativos em anestesia para cirurgia cardíaca, envolvendo técnicas cujo agente principal era o propofol ou técnicas balanceadas padronizadas de opióides e inalatórios não foram encontradas diferenças quanto à necessidade de suporte inotrópico após término da CEC (HALL *et al.*, 1993).

2.3.2 Aspectos Fisiológicos e Mecânicos da Circulação Extracorpórea (CEC)

Em pacientes adultos, o circuito de circulação extracorpórea (CEC) é habitualmente preenchido com um perfusato de cerca de 1500 a 2000ml de solução cristalóide. Após a heparinização sistêmica, a aorta é canulada para permitir a administração do sangue oxigenado proveniente do circuito de CEC, sendo a drenagem sangüínea proveniente da canulação das veias cavas superior e inferior. Quando se inicia a CEC, o perfusato é administrado ao paciente pela cânula aórtica, enquanto o sangue venoso é drenado para o circuito de CEC, onde será oxigenado e esfriado até a obtenção de uma temperatura corporal pré-determinada.

A hemodiluição do sangue com o perfusato resulta em gradual estabilização da mistura sangue/perfusato pela contínua circulação para o paciente. Atingindo um

fluxo indexado de cerca de 70 ml/kg/min no paciente adulto, a ventilação pulmonar é interrompida, a aorta é clampeada, sendo então os pulmões efetivamente isolados da circulação. Geralmente, durante a hipotermia, o fluxo da CEC é substancialmente reduzido, e o ajuste do fluxo de oxigênio permite o ajuste da PaCO_2 (METS, 2000).

Anestésicos gerais inalatórios podem ser administrados no fluxo de gás fresco do oxigenador, e fármacos de ação venosa podem ser administrados diretamente no circuito de CEC. Isto se deve ao fato da comprovação, utilizando-se marcadores radioativos, que 95% da dose administrada no oxigenador é liberada na cânula arterial na primeira circulação e a totalidade, em cerca de 2 minutos. Em contraste, a administração através do cateter central resulta em uma liberação imprevisível no mesmo período de tempo (KAMATH *et al.*, 1980). Ao final do procedimento cirúrgico principal o paciente é reaquecido, quando foi utilizada a hipotermia, a ventilação pulmonar é reiniciada, permitindo que a CEC seja finalizada. Após a retirada das cânulas vasculares, procede-se à reversão da anticoagulação que foi feita com a heparina, utilizando-se a protamina.

2.3.3 Efeitos da circulação extracorpórea (CEC) sobre a farmacocinética dos agentes anestésicos venosos

A instituição da CEC tem efeitos importantes na concentração plasmática dos fármacos, em sua distribuição e, também, na sua eliminação.

Os principais fatores relacionados a estas alterações e que afetam a farmacocinética dos fármacos durante a CEC são:

A-) Hemodiluição e ligação protéica plasmática: o efeito imediato da

hemodiluição aguda durante a CEC é a diminuição na concentração sanguínea total de qualquer fármaco presente no sangue. A concentração final do fármaco depende de sua ligação protéica plasmática, de seu volume de distribuição original, bem como do extenso equilíbrio entre a concentração tecidual e a concentração plasmática no início da CEC (ROSEN *et al.*, 1997).

Uma importante consideração que deve ser feita é a distinção entre a concentração plasmática total do agente (ligada a proteínas + fração livre) e sua fração livre ou fármaco livre. A fração livre é somente o fármaco que tem efeitos ou pode se difundir para os tecidos. Se o agente em questão tem alta ligação protéica plasmática, então a hemodiluição resultará num grande aumento da fração livre do fármaco, pois a hemodiluição causa diminuição nos níveis de albumina e alfa-1-ácido glicoproteína com aumento na sua fração livre. Este fato induz a uma maior transferência do agente para fora do sangue e a uma menor concentração sanguínea final do mesmo (BUYLAERT *et al.*, 1989).

O volume de distribuição (Vd) do fármaco é outro fator que determina a concentração final do mesmo durante a CEC. Um grande aumento no Vd tenderia a contrabalançar a diminuição da concentração sanguínea causada pela hemodiluição, pois seria um grande reservatório disponível para a difusão de retorno para o plasma (BUYLAERT *et al.*, 1989).

É importante também a consideração sobre o efeito da administração da heparina imediatamente antes da CEC sobre a ligação às proteínas plasmáticas. A heparina produz liberação de lipase lipoproteica e lipase hepática, as quais hidrolisam triglicérides plasmáticas em ácidos graxos não esterificados. Estes podem se ligar

competitivamente a proteínas plasmáticas e promover um deslocamento de fármacos, aumentando sua concentração plasmática (WOOD, 1986).

Desconsiderando-se os efeitos das alterações distribucionais causadas pela alteração da ligação às proteínas plasmáticas e possíveis elevações na fração livre dos fármacos, o efeito agudo da hemodiluição isolada promovida pela CEC pode ser estabelecido pela fórmula abaixo (WOOD, 1986):

$$\Delta C_{ss} = C_{ss} \times \frac{V_p}{V_1 + V_p}$$

Sendo:

ΔC_{ss} = alteração na concentração do fármaco

C_{ss} = concentração do fármaco antes da hemodiluição

V_p = volume do perfusato da CEC

V_1 = volume de distribuição no compartimento central (fase α)

Se um fármaco foi administrado durante a CEC, o efeito da hemodiluição causaria menor ligação às proteínas plasmáticas, a concentração efetiva imediata do mesmo se tornaria maior e seu volume de distribuição estaria aumentado (MORRELL *et al.*, 1983).

B-) Hipotensão e alteração do fluxo sanguíneo hepático: a circulação extracorpórea é associada com hipotensão, inicialmente, pela redução do fluxo sanguíneo em torno de 2,0 a 2,2 l/min/m², pela hemodiluição que diminui a resistência vascular sistêmica. A hipotensão pode ser compensada pela liberação de catecolaminas com o prolongamento da CEC (MORI *et al.*, 1988). O fluxo sanguíneo para o fígado,

rim e pâncreas podem ser alterados pela CEC e mantém-se melhor por fluxo pulsátil do que pelo fluxo não pulsátil (MORI *et al.*, 1988).

Existem poucos estudos referentes à hipotensão em humanos, contudo, um estudo clássico realizado por Stenson e colaboradores mostrou que a concentração de lidocaína durante uma infusão contínua era inversamente proporcional ao fluxo sanguíneo hepático (STENSON *et al.*, 1971). Isto é muito importante para agentes que possuem alta eliminação hepática.

Devemos ressaltar também que o fluxo não pulsátil e a diminuição da perfusão periférica durante a CEC e a hipotermia podem causar hipóxia celular e provável acidose intracelular (STANLEY, 1978). Este evento é esperado especialmente com fármacos básicos, como o tiopental, que podem ser seqüestrados nos tecidos acidóticos (METS, 2000)

C-) Hipotermia: a hipotermia induzida pela CEC pode afetar a eliminação dos fármacos pela via hepática de três maneiras: 1- efeito direto sobre o metabolismo (McALLISTER *et al.*, 1980) ; 2- alteração da circulação intra-hepática provocada pela hipotermia (LARSEN, 1971); 3- a hipotermia por si só pode diminuir o fluxo sanguíneo hepático e renal, embora esta alteração seja menor quando se utiliza um fluxo pulsátil durante a CEC (MORI *et al.*, 1988).

À semelhança do que acontece no fígado, é possível que as enzimas tubulares renais que atuam na eliminação dos fármacos sejam também sensíveis à alteração de temperatura (HOLLEY *et al.*, 1982). A hipotermia também pode ter dois efeitos farmacodinâmicos importantes como a diminuição da afinidade dos receptores opióides (PUIG *et al.*, 1987) e da concentração alveolar mínima (CAM) de agentes

inalatórios (ANTOIGNINI, 1993).

D-) Isolamento dos pulmões: durante a CEC os pulmões são isolados da circulação de maneira que o fluxo sanguíneo arterial pulmonar seja interrompido, embora o fluxo sanguíneo das artérias brônquicas mantenha-se intacto. Os pulmões podem atuar como reservatórios para alguns agentes de caráter básico (lidocaína, propranolol e fentanil) (ROTH *et al.*, 1979; HALL *et al.*, 1991), se esses agentes forem administrados diretamente na CEC, altas concentrações sanguíneas serão obtidas.

Além disso, depois de restabelecida a circulação pulmonar, os fármacos seqüestrados antes do isolamento dos pulmões poderão retornar para a circulação sanguínea. Isto acarretará um aumento na concentração dos mesmos em valores maiores que os anteriores, podendo exercer efeitos farmacológicos. Este efeito foi demonstrado pelo fentanil (BENTLEY *et al.*, 1983) e pelo sufentanil (OKUTANI *et al.*, 1988), quando a circulação foi restabelecida após a CEC.

E-) Retirada dos agentes anestésicos realizada pelo circuito da CEC: experimentos *in vitro* têm demonstrado que quantidades significantes de fentanil (KOREN *et al.*, 1984; SKACEL *et al.*, 1986; ROSEN *et al.*, 1990) e de alfentanil (SKACEL *et al.*, 1986; HYNYNEM *et al.*, 1987; ROSEN *et al.*, 1990) podem ser retiradas do circuito da CEC, enquanto o sufentanil pode ser seqüestrado pelo oxigenador (DURKAN *et al.*, 1988).

F-) Efeitos da circulação extracorpórea sobre a farmacocinética de outros fármacos: McAllister *et al.* observaram diminuição na concentração plasmática de propranolol no início da CEC (McALLISTER *et al.*, 1980; CARMONA *et al.*, 2003). No entanto, quando estes autores ajustaram esta concentração para diluição do volume

plasmático, na tentativa de estabelecer se a CEC prejudicava a eliminação de propranolol, observaram aumento da concentração de propranolol durante a hipotermia. No período pré-operatório, houve redução da concentração de propranolol para valores de controle ou abaixo dele, após o reaquecimento.

O mesmo grupo de pesquisadores investigou os efeitos da hipotermia num estudo experimental *in vitro* e determinou que ela diminui o metabolismo do propranolol (McALLSTER *et al.*, 1980); pois, no período após a CEC, o nível plasmático avaliado até 4 horas aumentou acima do último valor da CEC. (PLACHETKA *et al.*, 1981).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Projeto de pesquisa

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq – projeto de pesquisa número 802/01).

3.1.1 Critério de seleção dos pacientes

Foram selecionados pacientes portadores de insuficiência coronária crônica e candidatos à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica, internados na enfermaria clínica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram estudados 20 pacientes, adultos, de ambos os sexos, selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão listados a seguir:

Critérios de Inclusão

- A aceitação voluntária do paciente e capacidade e vontade de ler, entender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido;
- Idade entre 18 e 75 anos;
- Portador de função renal e hepática dentro dos limites de normalidade, avaliado pelo perfil bioquímico (sangue e urina) e hematológico;
- função ventricular dentro dos parâmetros normais (fração de ejeção maior ou igual a 50%) avaliadas pelo ecocardiograma.

CrITÉRIOS de Exclusão

- Recusa em participar do estudo;
- Idade superior a 75 anos;
- Com histórico de abuso de álcool ou drogas;
- Creatinina sérica igual ou superior a 1,4 mg/dl;
- Atividade de protrombina inferior a 80%;
- Sorologia positiva para hepatites;
- Uso de anticoagulantes orais;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50%;
- Obeso com índice de massa corpórea maior que 35 kg/m², calculado pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²);
- Histórico de alergia ao propofol.

3.1.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

Após definição da indicação cirúrgica e avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar do estudo. Após esclarecimentos em relação aos objetivos gerais do estudo, assinaram o termo por escrito, de consentimento livre e esclarecido (apêndice).

3.2 Casuística

A coleta de dados realizou-se entre setembro de 2002 e agosto de 2003. Foram estudados 20 pacientes (quadro 1 do apêndice) , divididos em 2 grupos, conforme decisão da equipe cirúrgica:

Grupo Revascularização Miocárdica com Circulação extracorpórea (CEC) (Grupo CEC) (n=10): pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com utilização de circulação extracorpórea.

Grupo Revascularização Miocárdica sem Circulação extracorpórea (CEC) (Grupo sem CEC) (n=10): pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica sem utilização de circulação extracorpórea.

3.3 Métodos

O estudo foi iniciado na entrevista com os pacientes no dia anterior à cirurgia, quando se obteve a autorização para a realização do mesmo. Nessa ocasião procedeu-se à avaliação dos exames pré-operatórios, idade , sexo, peso, altura, superfície corpórea e do risco cirúrgico pelos critérios de avaliação de Higgins (HIGGINS *et al.*, 1992), considerando-se (quadro 1):

- 0-1 pontos: risco mínimo
- 2-3 pontos: risco baixo
- 4-6 pontos: risco moderado
- 7-9 pontos: risco alto
- >10 pontos: risco extremo

Quadro 1. Critérios de avaliação do risco cirúrgico

Atributo	Pontuação
Cirurgia de Emergência	6
Creatinina sérica > 1,9	4
Creatinina sérica entre 1,4-1,9	1
Disfunção de VE (FE<.50)	3
Reoperação	3
Insuficiência Mitral	3
Idade > 75 anos	2
Idade entre 64 e 75 anos	1
Cirurgia vascular prévia	2
Doença pulmonar obstrutiva crônica	2
Ht < 34%	2
Estenose aórtica	1
Diabetes com medicação	1
Coagulopatia	1
Doença cerebrovascular	1
Peso < 65 kg	1

A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg por via oral (VO), 30 minutos antes da operação, até a dose máxima de 15 mg.

Ao serem admitidos na sala de cirurgia, os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia contínua na derivação DII e V5 e oximetria de pulso.

Após venóclise periférica com cateter número 16, a monitorização invasiva da pressão arterial foi realizada pela punção da artéria radial com cateter número 20, utilizando-se transdutor de pressão e passagem de cateter venoso central pela punção da jugular interna direita.

Monitorizou-se o grau de hipnose pelo índice bispectral (BIS, Aspect Medical Systems, Natick, MA), adotando-se:

- BIS de 85-100 - indivíduo acordado;
- BIS de 65-85 - sedação;
- BIS de 40-65 - anestesia geral;
- BIS < 40 - supressão cortical (SIGL *et al.*, 1994).

Após a pré-oxigenação, a indução da anestesia foi realizada com sufentanil na dose de 0,5 µg/Kg, seguido de infusão contínua de 0,5 µg/kg/hora, pela bomba de infusão (Anne, Abott, USA) especialmente programada com o peso do paciente e o fármaco específico. Para hipnose, administrou-se propofol pela técnica de infusão alvo-controlada infundido pela bomba de infusão específica (Diprifusor, Astra-Zeneca, USA), adotando-se 2,0 µg/ml como concentração alvo-desejada, durante toda a cirurgia e com tempo de infusão inicial de 30 segundos. Os dados dos pacientes inseridos no diprifusor foram sexo, peso e idade. Todos os pacientes utilizaram o mesmo aparelho de diprifusor durante todo o estudo.

O relaxamento muscular foi obtido com brometo de pancurônio na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg. Aplicou-se ventilação manual sob máscara e intubação traqueal com tubo de diâmetro adequado, instalando-se a seguir ventilação controlada mecânica (respirador Cícero EM-Dräger) com volume corrente de 8 ml/kg, frequência respiratória de 10 por minuto, relação I:E=1:2 e FiO₂= 0,6 (oxigênio e ar comprimido). Após monitorização do ETCO₂, o posicionamento correto da cânula traqueal foi verificado pela ausculta pulmonar bilateral. Após a indução anestésica, realizou-se sondagem vesical para avaliação de diurese e colocação de sensor de temperatura na nasofaringe.

Os pacientes foram hidratados com solução de *ringer lactato* para ajuste volêmico e quando necessário foi utilizado norepinefrina em bolus de 2μ ou em infusão contínua de $0,01\mu/\text{kg}/\text{min}$.

No **Grupo CEC**, após anticoagulação com 500 u/kg de heparina sódica, a CEC foi iniciada utilizando-se bomba de rolete ou bomba centrífuga, com oxigenador de membranas (Braile, Brasil) e perfusato inicial de 1600 ml de solução de *ringer lactato*. O fluxo de perfusão foi de 60 a 80 ml/kg/min, utilizando-se fluxo não pulsátil e hipotermia moderada com controle gasométrico seriado. Durante a CEC a hipnose foi mantida com infusão contínua de propofol em sistema de infusão alvo-controlada, mantendo-se a concentração alvo de $2\mu\text{g}/\text{ml}$.

Nos dois grupos foram colhidas amostras de 3 ml de sangue arterial para dosagem de concentração sangüínea de propofol nos momentos:

- 1) Antes da indução anestésica (medida basal)
- 2) 5 minutos após a indução
- 3) 15 minutos após a indução
- 4) 30 minutos após a indução
- 5) 60 minutos após a indução
- 6) 120 minutos após a indução
- 7) 240 minutos após a indução
- 8) Ao final da cirurgia

No grupo **CEC** também foram colhidas amostras sangüíneas nos seguintes momentos:

- 1) Imediatamente antes da CEC, anotando-se o tempo desde o início da infusão
- 2) 5 minutos após o início da CEC
- 3) 15 minutos após o início da CEC
- 4) 30 minutos após o início da CEC
- 5) 60 minutos após o início da CEC
- 6) Ao final da CEC, anotando-se o tempo desde o início da CEC

Durante todo o estudo, concomitantemente às coletas das amostras sanguíneas, foram registrados os parâmetros:

- monitorização do grau de hipnose no período pelo índice bispectral (BIS)
- dados hemodinâmicos: pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC)
- dados do diprifusor: - dose infundida de propofol (mg)
 - velocidade de infusão do propofol (mg/kg/h)
 - tempo previsto para regressão (min)

Avaliou-se também o tempo de CEC, hematócrito (inicial e mínimo durante a CEC) e temperatura corporal.

Ao final da cirurgia, a concentração alvo-desejada do propofol foi alterada para 1,0 µg/ml e os pacientes foram transportados para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ainda intubados e sob efeito anestésico. Os pacientes foram mantidos com o mesmo tipo de monitorização utilizada no período intra-operatório e ventilados com o respirador Veolar (Hamilton-Veolar-Hamilton Medical; Rhazuns, Switzerland), com volume corrente de 8 ml/kg em ventilação controlada a volume, com frequência respiratória de 10 respirações por minuto. Foi utilizada a pressão positiva expiratória

final (PEEP) com valor inicial de 5 cm de H₂O.

Nesta fase realizou-se coleta de 3 ml de sangue arterial nos momentos destacados a seguir, nos 2 grupos:

- 1) 5 minutos após o final da cirurgia
- 2) 15 minutos após o final da cirurgia
- 3) 30 minutos após o final da cirurgia
- 4) 60 minutos após o final da cirurgia
- 5) 120 minutos após o final da cirurgia
- 6) Ao final da infusão do propofol

Quando foi indicada a extubação traqueal, a infusão de propofol foi interrompida, realizando-se as coletas de amostras sangüíneas arteriais nos 2 grupos nos seguintes momentos:

- 1) 5 minutos após o término da infusão de propofol
- 2) 15 minutos após o término da infusão de propofol
- 3) 30 minutos após o término da infusão de propofol
- 4) 60 minutos após o término da infusão de propofol
- 5) 120 minutos após o término da infusão de propofol
- 6) 240 minutos após o término da infusão de propofol
- 7) 360 minutos após o término da infusão de propofol
- 8) 480 minutos após o término da infusão de propofol
- 9) 720 minutos após o término da infusão de propofol

As etapas do estudo citadas anteriormente estão descritas no quadro 2, a seguir:

Quadro 2: Etapas do estudo

	Pré-operatório	Intra-operatório		Pós-operatório	Após o final da infusão
- Grau de hipnose: Índice bispectral (BIS)	+	+		+	+
- Dados hemodinâmicos: PAM e FC	+	+		+	+
- Dados do diprifusor: - dose infundida de propofol - velocidade de infusão - tempo previsto de regressão	-	+		+	-
- Concentrações plasmáticas (coleta de 3 ml de sangue arterial e dosagem plasmática feita pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência)	-	5 min	Grupo CEC Antes da CEC	5 min	5 min
		15 min	5 min	15 min	15 min
		30 min	15 min	30 min	30 min
		60 min	30 min	60 min	60 min
		120 min	60 min	120 min	120 min
		240 min	Fim da CEC	Fim infusão	240 min
		Fim da cirurgia			360 min
					480 min
					720 min

3.4 Análise das amostras sanguíneas

A análise das amostras sanguíneas foi realizada seguindo procedimentos padronizados no Laboratório de Farmacologia Terapêutica – Unidade de Pesquisa

Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

3.5 Análise farmacocinética (Procedimento analítico)

Após a coleta, as amostras sanguíneas foram centrifugadas e o plasma congelado a -20 ° C até o ensaio. O valor mínimo de hematócrito durante a CEC foi considerado para avaliação da hemodiluição ocorrida durante a CEC e correção das concentrações plasmáticas de fármacos.

Foram determinadas as concentrações do propofol nas amostras de sangue coletadas através do método de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência, de acordo com procedimentos que foram desenvolvidos e validados no Laboratório de Farmacologia Terapêutica da Unidade de Pesquisa Clínica do Departamento de Farmácia da USP, tendo como base as publicações de Yeganeh e colaboradores, em 1997, e Knibbe e colaboradores, em 1998 (YEGANEH *et al.*, 1997; KNIBBE *et al.*, 1998).

3.5.1 Reagentes, padrões de referência e soluções

Os reagentes utilizados no procedimento analítico apresentaram grau de “cromatografia”, procedência Merck. O nitrogênio utilizado na evaporação do solvente dos extratos orgânicos, e o hélio destinado à desgaseificação da fase móvel da cromatografia apresentaram grau de pureza 99,99%, procedência Air Products Gases Industriais LTDA. Na filtração do tampão empregou-se membrana Millipore tipo HA e, na filtração da fase móvel e extratos orgânicos, utilizou-se membrana de mesma

procedência, tipo FH. Inicialmente, ao tubo de extração limpo e seco foi adicionado volume fixo de padrão interno. Diariamente, utilizaram-se alíquotas de 500 µl de plasma para os padrões de referência, controle e para as amostras; as análises foram realizadas em duplicata. A amostra biológica foi purificada pela técnica da precipitação de proteínas com adição de 1000 µl de acetonitrila e agitação em agitador de tubos tipo Vortex, durante 1 min, conforme detalhado no fluxograma. Após a precipitação e centrifugação a 3000 rpm por 20 min, a fase orgânica remanescente (100 µl) foi transferida para tubo cônico limpo e seco. Os extratos foram concentrados até resíduo, isto é, até a secura, utilizando banho-maria a 37°C, sob corrente de nitrogênio purificado. Dissolveu-se o extrato seco purificado com 100 µl de fase móvel (metanol : água 7:3, v/v) e 25 µl foram injetados no cromatógrafo líquido, nas condições instrumentais referidas anteriormente, constantes no fluxograma descrito, a seguir, no quadro 3:

Quadro 3: Fluxograma 1

DETERMINAÇÃO DE PROPOFOL EM PLASMA **Condições Instrumentais**

Coluna NovaPak C18® Waters 150 x 3,9 mm, 4 µm

Fase Móvel: Metanol : Água (7;3, v/v)

Fluxo: 0,7 ml/min

A análise cromatográfica utilizou coluna de fase reversa tipo C18, em sistema isocrático de eluição, fluxo de 0,7 ml/ min. A monitorização dos picos referentes ao propofol bem como o padrão interno utilizado foram efetuados com o detetor de fluorescência [276 nm (λ_{exc}) e 310 nm (λ_{em})].

Vários métodos têm sido descritos na literatura para a análise das concentrações plasmáticas de propofol utilizando cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta (UV) (KNIBBE *et al.*, 1998; ZHANG *et al.*, 1998; EMARA *et al.*, 1999), fluorescência (CHAN *et al.*, 1990; EL-YAZIGI *et al.*, 1996; YEGANCH *et al.*, 1997) ou eletroquímico (DOWRIE *et al.*, 1996), e também utilizando cromatografia a gás com detector de massas (STETSON *et al.*, 1993).

3.5.2 Validação da metodologia analítica

A metodologia analítica foi validada, após otimização dos procedimentos e adaptações às condições do laboratório, pela fixação dos limites de confiança da técnica utilizada no estudo e pela aplicação na análise dos produtos em estudo em plasma.

Na análise quantitativa, foram considerados os parâmetros: linearidade, sensibilidade, limite de quantificação, reprodutibilidade, precisão intra e interdias, robustez, estabilidade e exatidão, bem como recuperação absoluta e relativa da extração de para o composto em estudo. Os resultados obtidos foram expressos através da: média, desvio-padrão, faixa de variação IC95 para a padronização cromatográfica.

3.5.3 Modelagem cinética do Propofol

O modelo de três compartimentos permite prever a distribuição e a eliminação bifásica (decaimento triexponencial) a partir da coleta de, no mínimo, seis amostras sanguíneas, bem como estimar os parâmetros modelos-dependentes (constante de velocidade e a respectiva meia-vida) para a distribuição (fase *alfa*) e eliminação (fases *beta* e *gama*) bem como os modelos-independentes anteriormente referidos.

Entretanto cumpre ressaltar a ocorrência, bem como diferenciar a eliminação bifásica caracterizada por eliminação rápida (processo *beta*: meia-vida biológica) e eliminação lenta (processo *gama*: meia-vida terminal). Justifica-se o aparecimento de fase *gama* pela recirculação do fármaco mobilizado em quantidade significativa de compartimentos profundos ou sítios de alta afinidade (fármaco-tecido) também denominados sítio de acúmulo, enquanto a fase *beta* é definida pela retirada irreversível do fármaco por meio dos órgãos depuradores, gerando a meia-vida biológica. Finalmente, define-se ainda o volume de distribuição residual ou seja o volume em que o fármaco se encontra distribuído após o equilíbrio *steady state* sangue-tecidos, sendo denominado por V_{dss} . Tal parâmetro sempre representado por valor numérico superior ao V_{di} , está associado à fase *gama* ou seja, dependente da situação de acúmulo do fármaco. Assim sendo, o V_{dss} deve ser estimado a partir da razão entre a depuração plasmática e *gama*, constante de velocidade associada ao processo de eliminação lenta.

Em relação ao modelo farmacocinético, efetuou-se a modelagem farmacocinética pela escolha do modelo de 3 compartimentos (tricompartimental), que melhor se adaptou ao delineamento experimental previsto no protocolo de coleta, nos períodos intra e pós-operatórios.

O quadro 4 a seguir mostra os parâmetros farmacocinéticos analisados.

Quadro 4. parâmetros farmacocinéticos

MODELAGEM CINÉTICA DO PROPOFOL			
$t_{(1/2)\beta}$	Meia-vida biológica	h	$0.693/\beta$
β	Constante de velocidade de eliminação rápida	h^{-1}	$(\ln C_1 - \ln C_2)/\Delta T$
$t_{(1/2)\gamma}$	Meia-vida terminal	h	$0.693/\gamma$
γ	Constante de velocidade de eliminação lenta	h^{-1}	$(\ln C_1 - \ln C_2)/\Delta T$
$AUC_{\text{intervalo}}$	Área sob a curva Período	ng/ml.h	Trapezóides (τ) intervalo : período
AUC_T	Área sob a curva, integração ponto a ponto	ng/ml.h	Trapezóides (τ) intervalo entre doses
CL_T	Depuração plasmática	ml/min/kg	Dose/ AUC_T
$Vd \beta$	Volume aparente de Distribuição fase <i>beta</i>	l/kg	CL_T/β
$Vd \gamma$	Volume de distribuição residual Fase <i>gama</i>	l/kg	CL_T/γ

Os valores normais de referência encontrados na literatura para a farmacocinética do propofol são: $t_{1/2 \beta}$ (meia-vida de eliminação) de 3,5 horas, volume de distribuição de 1,7 l/kg e *clearance* de $27 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ (LANGLEY *et al.*, 1988; WILKINSON, 2001).

3.6 Cálculo da percentagem do erro de previsão

O cálculo da percentagem do erro de previsão foi avaliado pela relação entre a concentração plasmática de propofol feita pela dosagem plasmática do fármaco, realizada pela cromatografia líquida de alta eficiência a partir das amostras sanguíneas, e a concentração prevista de propofol administrado por infusão alvo-controlada, efetuada pelo diprifusor. O percentual do erro de previsão foi calculado pela seguinte fórmula e expresso em percentagem:

$$\text{Percentagem do erro de previsão} = \frac{\text{Concentração plasmática} - \text{Concentração prevista}}{\text{Concentração prevista}} \times 100$$

3.7 Metodologia estatística

Todos os dados foram resumidos pelos dos valores mínimo e máximo, mediana, média, desvio-padrão e erro-padrão e gráficos de perfis médios e individuais.

A análise dos dados constou inicialmente da avaliação da homogeneidade dos grupos com e sem CEC, quanto às informações demográficas e aos tempos de interesse. Nessa etapa da análise, utilizou-se o teste **t-Student** (ROSNER, 1986) empregado para comparar os dois grupos quanto às médias referentes aos dados quantitativos.

Para comparar os grupos com e sem CEC, quanto às variáveis da farmacodinâmica ao longo das várias avaliações, utilizou-se a metodologia de **Análise de Variância para Medidas Repetidas (ANOVA)** (WINER, 1971). As comparações

das avaliações durante a CEC, no grupo CEC, também foram feitas utilizando-se a **Análise de Variância para Medidas Repetidas** (WINER, 1971) para um grupo.

Para avaliar a correlação entre a concentração prevista e a concentração medida, construiu-se um gráfico de dispersão e empregou-se o **coeficiente de correlação de Pearson** (ROSNER, 1986).

Adotou-se $*p < 0,05$ como significativo de diferença entre os grupos.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os resultados estão expressos por meio de tabelas com valores de média aritmética e desvio-padrão com a respectiva análise estatística. Gráficos referentes a cada atributo encontram-se no item correspondente.

4.1 População estudada

Os dados dos dois grupos, referentes ao número de pacientes estudados, ao sexo, à idade, ao peso, à altura, ao índice de massa corpórea (IMC), ao tempo de cirurgia ao tempo de intubação (IOT) e ao tempo de circulação extracorpórea (CEC) encontram-se na tabela 1, e os dados individuais, nos quadros I e II do apêndice.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes dos dois grupos, tempo de cirurgia, tempo de IOT e tempo de CEC (média $\pm$ DP).

	Grupo CEC	Grupo sem CEC	p
N	10	10	
Sexo	M=9 F=1	M=7 F=3	
Idade (anos)	62,20 $\pm$ 8,32	68,50 $\pm$ 6,57	0,0766
Peso (kg)	75,23 $\pm$ 10,55	74,87 $\pm$ 8,17	0,9329
Altura (cm)	163,00 $\pm$ 0,04	166,00 $\pm$ 0,10	0,5548
IMC	28,14 $\pm$ 4,63	27,58 $\pm$ 2,70	0,7466
Tempo de Cirurgia (min)	277,50 $\pm$ 53,66	287,00 $\pm$ 77,04	0,7527
Tempo de IOT no P.O. (min)	424,82 $\pm$ 111,97	279,24 $\pm$ 78,17	0,003
Tempo de CEC (min)	79,00 $\pm$ 23,37		

As médias e os desvios-padrão da temperatura mínima durante a CEC foram: (30,51 $\pm$ 1,68). As médias e os desvios-padrão do hematócrito mínimo durante a CEC foram: (23,00 $\pm$ 1,16). Os dados individuais encontram-se no quadro XX do apêndice.

4.2 Infusão de propofol

4.2.1 Dose infundida de propofol

Os dados referentes às médias e os desvios-padrão dos valores de dose infundida de propofol dos dois grupos, nos diferentes momentos do estudo, e os dados individuais encontram-se no quadro III do apêndice.

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da dose infundida de propofol nos grupos CEC e sem CEC encontram-se representados na figura 1.

Figura 1. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da dose infundida de propofol, segundo grupo e momento de avaliação.

A análise estatística mostrou que os 2 grupos foram comparáveis em relação à dose infundida de propofol ($p=0,65$).

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da dose infundida de propofol no grupo CEC, durante a CEC, encontram-se representados na figura 2 e os dados individuais, no quadro IX do apêndice.

Figura 2. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da dose infundida de propofol durante CEC, no grupo CEC.

A análise de medidas repetidas da dose infundida durante a CEC no grupo CEC está descrita na tabela 2.

Tabela 2. Análise de medidas repetidas da dose infundida durante a CEC no grupo CEC.

Comparação	p
Efeito de Avaliação	<0,0001
Antes da CEC x 15m após	<0,0001
15m após x 60m após	<0,0001
Antes da CEC x final da CEC	<0,0001

4.2.2 Velocidade de infusão do propofol

Os dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de velocidade de infusão do propofol dos dois grupos, nos diferentes momentos do estudo, e os dados individuais encontram-se no quadro IV do apêndice.

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da velocidade de infusão do propofol nos grupos CEC e sem CEC encontram-se representados na figura 3.

Figura 3. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da velocidade de infusão do propofol, segundo grupo e momento de avaliação.

A análise estatística mostrou que os 2 grupos foram comparáveis em relação à velocidade de infusão do propofol ($p=0,83$).

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da velocidade de infusão do propofol no grupo CEC, durante a CEC, encontram-se representados na figura 4 e os dados individuais, no quadro X do apêndice.

Figura 4. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da velocidade de infusão do propofol durante a CEC.

A análise de medidas repetidas da velocidade de infusão do propofol durante a CEC, no grupo CEC, está descrita na tabela 3.

Tabela 3. Análise de medidas repetidas da velocidade de infusão do propofol durante a CEC no grupo CEC.

Comparação	p
Efeito de Avaliação	0,0032
Antes da CEC x 15m após	0,0078
15m após x 60m após	0,2254
Antes da CEC x final da CEC	<0,0001

4.2.3 Tempo previsto de regressão

Os dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores de tempo previsto de regressão dos dois grupos, nos diferentes momentos do estudo, e os dados individuais encontram-se no quadro V do apêndice.

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) do tempo previsto de regressão nos grupos CEC e sem CEC encontram-se representados na figura 5.

Figura 5. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) do tempo previsto de regressão, segundo grupo e momento de avaliação.

A análise estatística mostrou que os 2 grupos foram comparáveis em relação ao tempo de regressão ($p=0,204$).

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) do tempo previsto de regressão no grupo CEC, durante a CEC, encontram-se representados na figura 6, e os dados individuais no quadro XI do apêndice.

Figura 6. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) do tempo previsto de regressão durante a CEC.

A análise de medidas repetidas do tempo previsto de regressão durante a CEC, no grupo CEC, está descrita na tabela 4.

Tabela 4. Análise de medidas repetidas do tempo previsto de regressão durante a CEC, no grupo CEC.

Comparação	p
Efeito de Avaliação	<0,0001
Antes da CEC x 15m após	0,0087
15m após x 60m após	0,0493
Antes da CEC x final da CEC	<0,0001

4.3 Concentrações plasmáticas de propofol

Os dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores da concentração plasmática medida de propofol dos dois grupos, nos diferentes momentos do estudo, e os dados individuais encontram-se nos quadros XIV e XV do apêndice.

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da concentração prevista e plasmática de propofol dos grupos CEC e sem CEC encontram-se representados na figura 7.

Figura 7. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da concentração plasmática de propofol e prevista, segundo grupo e momento de avaliação. A linha contínua refere-se à concentração prevista pelo equipamento de infusão alvo-controlada.

* = $p < 0,05$

A análise de medidas repetidas para concentração plasmática obtida de propofol está descrita na tabela 5.

Tabela 5. Análise de medidas repetidas para concentração plasmática obtida de propofol.

Comparação	p
Grupo x Avaliação	0,9318
Efeito de Grupo	0,0226
Efeito de Avaliação	<0,0001
15m x 60m	0,2904
60m x 120m	0,0231
120m x fim da Cirurgia	<0,0001
Fim da Cirurgia x 30m após a Cirurgia	0,1474
Fim da Cirurgia x fim da Infusão	0,1313
Fim da Infusão x 30m após a Infusão	0,0906
120m após a Infusão x 240m após a Infusão	0,7339
360m após a Infusão x 720m após a Infusão	0,7272

A análise de medidas repetidas para concentração plasmática obtida de propofol, com comparação entre o grupo CEC e sem CEC, está descrita na tabela 6.

Tabela 6. Análise de medidas repetidas para concentração plasmática obtida de propofol, com comparação entre os grupos CEC e sem CEC.

Comparação	p
CEC x sem CEC – 5m	0,5150
CEC x sem CEC – 15m	0,0549
CEC x sem CEC – 30m	0,7247
CEC x sem CEC – 60m	0,2637
CEC x sem CEC – 120m	0,0050
CEC x sem CEC – 240m	0,0212
CEC x sem CEC – Final da Cirurgia	0,3444
CEC x sem CEC – 5m após Cirurgia	0,6298
CEC x sem CEC – 15m após Cirurgia	0,8019
CEC x sem CEC – 30m após Cirurgia	0,7934
CEC x sem CEC – Fim da Infusão	0,9061
CEC x sem CEC – 5m após a Infusão	0,9827
CEC x sem CEC – 15m após a Infusão	0,9397
CEC x sem CEC – 30m após a Infusão	0,9174
CEC x sem CEC – 60m após a Infusão	0,8336
CEC x sem CEC – 120m após a Infusão	0,7600
CEC x sem CEC – 240m após a Infusão	0,8334
CEC x sem CEC – 360m após a Infusão	0,8376
CEC x sem CEC – 480m após a Infusão	0,8334
CEC x sem CEC – 720m após a Infusão	0,8252

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da concentração plasmática obtida de propofol no grupo CEC, durante a CEC, encontram-se representados na figura 8, e os dados individuais, no quadro XVI do apêndice.

Figura 8. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da concentração plasmática obtida de propofol durante a CEC.

A análise estatística mostrou que a concentração plasmática obtida de propofol não apresentou alterações significativas durante o período de CEC ($p=0,9997$). A linha contínua refere-se à concentração prevista pelo equipamento de infusão alvo-controlada.

4.3.1 Cálculo da percentagem do erro de previsão

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da percentagem do erro de previsão nos grupos CEC e sem CEC estão representados na figura 9, e os dados individuais, no quadro XIX do apêndice.

Figura 9. Perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da percentagem do erro de previsão do Grupo CEC e do Grupo sem CEC.

4.4 Farmacocinética do propofol

Os dados referentes às médias e desvios-padrão das variáveis farmacocinéticas dos dois grupos, nos diferentes momentos do estudo, encontram-se na tabela 7, e os dados individuais, nos quadros XVII e XVIII do apêndice.

Tabela 7. Variáveis farmacocinéticas (média $\pm$ desvio-padrão).

Variáveis farmacocinéticas	Grupo CEC	Grupo sem CEC	p
α (hora ⁻¹)	4,172 $\pm$ 1,530	4,768 $\pm$ 2,961	0,5785
T _{1/2} α (hora)	0,19 $\pm$ 0,07	0,21 $\pm$ 0,15	0,7136
β (hora ⁻¹)	0,408 $\pm$ 0,109	0,207 $\pm$ 0,064	p<0,0001
T _{1/2} β (hora)	1,82 $\pm$ 0,5	3,67 $\pm$ 1,15	0,0005
γ (hora ⁻¹)	0,115 $\pm$ 0,026	0,068 $\pm$ 0,013	p<0,0001
T _{1/2} γ (hora)	6,27 $\pm$ 1,29	10,5 $\pm$ 2,18	p<0,0001
AUC 0-t (ng/ml x hora)	13,37 $\pm$ 5,4	18,38 $\pm$ 6,39	0,0743
AUC 0-inf (ng/ml x hora)	14,28 $\pm$ 5,69	21,11 $\pm$ 7,29	0,0315
CLT (ml/min/kg)	28,36 $\pm$ 11,40	18,29 $\pm$ 7,67	0,03
Vd _{β} (l/kg)	4,39 $\pm$ 1,90	5,61 $\pm$ 2,69	0,2571
Vd _{γ} (l/kg)	15,99 $\pm$ 9,40	16,74 $\pm$ 8,69	0,8550

α = constante de velocidade de distribuição

T_{1/2} α = meia-vida de distribuição

β = constante de velocidade de eliminação rápida

T_{1/2} β = meia-vida de eliminação rápida

γ = constante de velocidade de eliminação lenta

T_{1/2} γ = meia-vida de eliminação lenta

AUC 0-t = área sobre a curva no intervalo de tempo de coleta

AUC 0-inf = área sobre a curva de zero a infinito

CLT = *clearance* total

Vd β = volume de distribuição do compartimento *beta*

Vd γ = volume de distribuição do compartimento *gama*

4.5 Farmacodinâmica do propofol

4.5.1 Avaliação do grau de hipnose

Nenhum paciente relatou lembrança do período intra-operatório, quando avaliado no primeiro dia de pós-operatório.

4.5.1.1 Índice bispectral (BIS)

Os dados referentes às médias e desvios-padrão dos valores do índice bispectral (BIS) dos dois grupos, nos diferentes momentos do estudo, e os dados individuais encontram-se no quadro VI do apêndice.

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) do índice bispectral (BIS) nos grupos CEC e sem CEC encontram-se representados na figura 10.

Figura 10. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) do BIS, segundo grupo e momento de avaliação

* = $p < 0,05$

A análise de medidas repetidas para o índice bispectral (BIS) está descrita na tabela 8.

Tabela 8. Análise de medidas repetidas para o índice bispectral (BIS).

Comparação	p
CEC – Efeito de avaliação	<0,0001
CEC – 15m x 60m	0,9780
CEC – 60m x 120m	0,8080
CEC – 120m x fim da Cirurgia	0,8796
CEC – Fim da Cirurgia x 30m após a Cirurgia	0,0005
CEC – Fm da Cirurgia x fim da Infusão	0,0007
CEC – Fim da Infusão x 30m após a Infusão	0,0263
CEC – 120m após a Infusão x 240m após a Infusão	0,0683
CEC – 360m após a Infusão x 720m após a Infusão	0,8469
Sem CEC – Efeito de avaliação	<0,0001
Sem CEC – 15m x 60m	0,5643
Sem CEC – 60m x 120m	0,7129
Sem CEC – 120m x fim da Cirurgia	0,1853
Sem CEC – Fim da Cirurgia x 30m após a Cirurgia	<0,0001
Sem CEC – Fim da Cirurgia x fim da Infusão	<0,0001
Sem CEC – Fim da Infusão x 30m após a Infusão	0,0047
Sem CEC – 120m após a Infusão x 240m após a Infusão	0,2544
Sem CEC – 360m após a Infusão x 720m após a Infusão	0,1009

Quanto ao índice bispectral (BIS), os perfis médios não parecem ser paralelos, portanto as comparações dos grupos foram feitas separadamente para cada momento de avaliação, e, além disso, o estudo do efeito do tempo foi feito separadamente para cada grupo.

A análise de medidas repetidas para o índice bispectral (BIS), com comparação entre o grupo CEC e sem CEC, está descrita na tabela 9.

Tabela 9. Análise de medidas repetidas para a variável BIS.

Comparação	p
CEC x sem CEC – Basal	0,8734
CEC x sem CEC – 5m	0,2175
CEC x sem CEC – 15m	0,4986
CEC x sem CEC – 30m	0,8422
CEC x sem CEC – 60m	0,7652
CEC x sem CEC – 120m	0,7304
CEC x sem CEC – 240m	0,7697
CEC x sem CEC – Final da Cirurgia	0,4986
CEC x sem CEC – 5m após Cirurgia	0,7501
CEC x sem CEC – 15m após Cirurgia	0,1258
CEC x sem CEC – 30m após Cirurgia	0,1412
CEC x sem CEC – 60m após Cirurgia	0,0139
CEC x sem CEC – 120m após Cirurgia	0,3426
CEC x sem CEC – Fim da Infusão	0,0214
CEC x sem CEC – 5m após a Infusão	0,0007
CEC x sem CEC – 15m após a Infusão	0,0112
CEC x sem CEC – 30m após a Infusão	0,0084
CEC x sem CEC – 60m após a Infusão	0,0052
CEC x sem CEC – 120m após a Infusão	0,0225
CEC x sem CEC – 240m após a Infusão	0,0566
CEC x sem CEC – 360m após a Infusão	0,5504
CEC x sem CEC – 480m após a Infusão	0,3008
CEC x sem CEC – 720m após a Infusão	0,1118

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) do BIS no grupo CEC, durante a CEC, encontram-se representados na figura 11, e os dados individuais, no quadro XII do apêndice.

Figura 11. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da BIS durante a CEC.

A análise estatística mostrou que o índice bispectral não apresentou alterações significativas durante o período de CEC ($p=0,5051$).

4.5.2 Avaliação hemodinâmica

4.5.2.1 Pressão arterial média (PAM)

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da PAM nos grupos CEC e sem CEC encontram-se representados na figura 12, e os dados individuais, no quadro VII do apêndice.

Figura 12. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da pressão arterial média (PAM), segundo grupo e momento de avaliação.

A análise de medidas repetidas para pressão arterial média está descrita na tabela 10.

Tabela 10. Análise de medidas repetidas para pressão arterial média.

Comparação	p
Grupo x Avaliação	0,6081
Efeito de Grupo	0,8431
Efeito de Avaliação	<0,0001
15m x 60m	0,9898
60m x 120m	0,7146
120m x fim da Cirurgia	0,1201
Fim da Cirurgia x 30m após a Cirurgia	0,2592
Fim da Cirurgia x fim da Infusão	0,0732
Fim da Infusão x 30m após a Infusão	0,0909
120m após a Infusão x 240m após a Infusão	0,3912
360m após a Infusão x 720m após a Infusão	0,4491

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da pressão arterial média (PAM) durante a CEC, no grupo CEC, encontram-se representados na figura 13, e os dados individuais, no quadro XIII do apêndice.

Figura 13. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da PAM durante a CEC.

A análise de medidas repetidas da pressão arterial média (PAM) durante a CEC, no grupo CEC, está descrita na tabela 11.

Tabela 11. Análise de medidas repetidas da PAM durante a CEC, no grupo CEC.

Comparação	p
Efeito de Avaliação	0,0292
Antes da CEC x 15m após	0,0450
15m após x 60m após	0,9288
Antes da CEC x final da CEC	0,0050

4.5.2.2 Freqüência cardíaca (FC)

Os perfis médios (média $\pm$ erro padrão) da freqüência cardíaca (FC) nos grupos CEC e sem CEC encontram se representados na figura 14, e os dados individuais, no quadro VIII do apêndice.

Figura 14. Perfil médio (média $\pm$ erro padrão) da freqüência cardíaca (FC), segundo grupo e momento de avaliação.

* = $p < 0,05$

A análise de medidas repetidas para a frequência cardíaca está descrita na tabela 12.

Tabela 12. Análise de medidas repetidas para frequência cardíaca.

Comparação	p
CEC– Efeito de Avaliação	<0,0001
CEC – 15m x 60m	0,4273
CEC – 60m x 120m	<0,0001
CEC – 120m x fim da Cirurgia	0,2412
CEC – Fim da Cirurgia x 30m após a Cirurgia	0,9879
CEC – Fim da Cirurgia x fim da Infusão	0,1659
CEC – Fim da Infusão x 30m após a Infusão	0,8440
CEC – 120m após a Infusão x 240m após a Infusão	0,0115
CEC – 360m após a Infusão x 720m após a Infusão	0,2518
Sem CEC – Efeito de Avaliação	0,0005
Sem CEC – 15m x 60m	0,0037
Sem CEC – 60m x 120m	0,8955
Sem CEC – 120m x fim da Cirurgia	0,0661
Sem CEC – Fim da Cirurgia x 30m após a Cirurgia	0,3100
Sem CEC – Fm da Cirurgia x fim da Infusão	0,8080
Sem CEC – Fim da Infusão x 30m após a Infusão	0,2623
Sem CEC – 120m após a Infusão x 240m após a Infusão	0,1684
Sem CEC – 360m após a Infusão x 720m após a Infusão	0,2199

A análise de medidas repetidas para frequência cardíaca, com comparação entre o grupo CEC e sem CEC, está descrita na tabela 13.

Tabela 13. Análise de medidas repetidas para frequência cardíaca.

Comparação	p
CEC x sem CEC – Basal	0,5104
CEC x sem CEC – 5m	0,2374
CEC x sem CEC – 15m	0,2472
CEC x sem CEC – 30m	0,6345
CEC x sem CEC – 60m	0,7979
CEC x sem CEC – 120m	0,0048
CEC x sem CEC – 240m	0,0110
CEC x sem CEC – Final da Cirurgia	0,0047
CEC x sem CEC – 5m após Cirurgia	0,0104
CEC x sem CEC – 15m após Cirurgia	0,0041
CEC x sem CEC – 30m após Cirurgia	0,0254
CEC x sem CEC – 60m após Cirurgia	0,2374
CEC x sem CEC – 120m após Cirurgia	0,7558
CEC x sem CEC – Fim da Infusão	0,1967
CEC x sem CEC – 5m após a Infusão	0,0488
CEC x sem CEC – 15m após a Infusão	0,3119
CEC x sem CEC – 30m após a Infusão	0,4212
CEC x sem CEC – 60m após a Infusão	0,4872
CEC x sem CEC – 120m após a Infusão	0,3481
CEC x sem CEC – 240m após a Infusão	0,0840
CEC x sem CEC – 360m após a Infusão	0,3672
CEC x sem CEC – 480m após a Infusão	0,4872
CEC x sem CEC – 720m após a Infusão	0,4721

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram diferente perfil farmacocinético do propofol no grupo CEC, em comparação com o grupo sem CEC, e também diferenças quanto à concentração de propofol obtida em relação à prevista pela infusão alvo-controlada. Houve também diferença entre os dois grupos, em relação ao grau de hipnose.

5.1 Em relação à casuística e aos métodos

A escolha dos grupos do estudo baseou-se nas citações que apresentam alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica dos fármacos nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea (CEC) (METS, 2000). Entretanto, as alterações produzidas pela CEC na cinética do propofol têm sido pouco estudadas, e os resultados obtidos ainda são bastante contraditórios (MASSEY *et al.*, 1990; LEE *et al.*, 1995; BAILEY *et al.*, 1996; HAMMAREN *et al.*, 1996). Tendo em vista a necessidade de manutenção dos níveis plasmáticos de propofol para manutenção do paciente com adequada hipnose durante toda a cirurgia cardíaca, torna-se importante a caracterização dos parâmetros farmacocinéticos e o ajuste de dose racional para o paciente submetido à cirurgia cardíaca com CEC.

Os dois grupos foram comparáveis em relação ao peso, à altura e ao índice de massa corpórea (IMC) (COPPINI *et al.*, 1995). Em relação ao tempo de intubação, observou-se que o grupo CEC apresentou valores maiores para esta variável, fato

justificado principalmente pelas alterações respiratórias promovidas pela CEC.

A faixa etária dos pacientes variou de 49 a 74 anos no grupo CEC (mediana=65,50) e de 52 a 75 anos no grupo sem CEC (mediana=69), sem diferença estatística entre os grupos. A exclusão dos pacientes com mais de 75 anos justifica-se pelas mudanças orgânicas fisiológicas da função desta faixa etária.

Os pacientes idosos apresentam alterações na farmacocinética do propofol (KIRKPATRICK *et al.*, 1988) que neste estudo tornam-se importantes, pois grande parte dos pacientes foi de faixa etária avançada. Estas modificações ocasionam aumento na meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$), que no idoso possui valor médio de 69,3 min, diminuição do *clearance* plasmático com valor de 23,2 ml/kg/min e maior volume de distribuição de 12,8 l/kg (KIRKPATRICK *et al.*, 1988). Isto acarreta aumento no tempo de eliminação do propofol. Em relação à farmacodinâmica, pacientes idosos possuem maior sensibilidade aos agentes anestésicos, justificando a necessidade de menores doses nesta faixa etária.

Nenhum dos pacientes incluídos apresentava antecedente de hepatite, sorologia positiva para hepatite ou insuficiência cardíaca congestiva que sugerisse alteração hepática secundária ou fazia uso de anticoagulante tipo cumarínico. Em relação à função cardíaca, foram incluídos no estudo apenas pacientes portadores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 50%, visto que o propofol promove diminuição na pressão arterial pela vasodilatação e depressão da contratilidade miocárdica (GROUNDS *et al.*, 1985; VARRO *et al.*, 2001; LEHMANN *et al.*, 2001).

Neste estudo adotou-se concentração alvo de propofol de 2µg/ml e nenhum paciente referiu lembrança de eventos intra-operatórios. Entretanto, Servin e

colaboradores (2003), e Tackley e colaboradores (1989) utilizaram concentração alvo de propofol de 3 a 4 µg/ml para cirurgias não cardíacas (TACKLEY *et al.*, 1989; SERVIN *et al.*, 2003). Admite-se que a necessidade de menores doses de propofol nos pacientes cardiopatas deva-se à depressão da contratilidade miocárdica que o propofol determina nestes pacientes (GROUNDS *et al.*, 1985; VARRO *et al.*, 2001; LEHMANN *et al.*, 2001). Adicionalmente, a hipotermia (ROSEN *et al.*, 1997) e a própria CEC (KRISHNADASAN *et al.*, 2002) podem potencializar a hipnose promovida pelo propofol.

5.2 Infusão de propofol

A tecnologia do equipamento diprifusor (Astra Zeneca, London, UK) utiliza modelo farmacocinético de três compartimentos que controla o ritmo de infusão do fármaco, proporcionando ao anestesiológista o controle direto da concentração-alvo de propofol que deseja utilizar nos pacientes submetidos à anestesia geral ou sedação (GRAY *et al.*, 1998). Com a disponibilidade destes sistemas de infusão alvo-controlada, os anestesiológistas têm a oportunidade de ganhar experiência no cálculo de concentrações de propofol adequadas para a realização dos diversos procedimentos anestésicos e ajustar a infusão conforme a necessidade do procedimento, evitando dosagem excessiva ou insuficiente (GLEN, 1998).

Barvais e colaboradores (1996) descreveram a infusão alvo-controlada de propofol durante cirurgia de revascularização miocárdica que foi iniciada com 1 µg/ml e aumentada de 0,5µg/ml a cada 2 minutos até 5µg/ml, associado ao alfentanil na concentração de 1 µg/kg/min, conforme a necessidade do estímulo cirúrgico. Foi

observada diferença entre a concentração prevista pelo diprifusor e a concentração plasmática medida, calculando-se a percentagem do erro de previsão. Ocorreu diminuição da pressão arterial durante a infusão alvo-controlada que foi tratada com redução da concentração-alvo (BARVAIS *et al.*, 1996)

Os dados avaliados em relação ao equipamento de infusão alvo-controlada utilizado no estudo atual foram a dose infundida de propofol, a velocidade de infusão e o tempo previsto para regressão. A dose infundida de propofol é calculada, considerando-se o peso, o sexo e a idade dos pacientes. Uma vez que os dois grupos estudados foram comparáveis em relação ao peso, ao sexo e à idade, a dose total infundida de propofol foi semelhante nos dois grupos. O tempo de cirurgia também influi na dose total administrada de propofol, visto que, quanto maior o tempo de cirurgia, maior será o tempo de infusão e a dose administrada do propofol. Os grupos não apresentaram diferença significativa quanto ao tempo de cirurgia, o que ocasionou dose infundida semelhante de propofol.

A velocidade de infusão do propofol foi calculada pelo *software* do diprifusor para manter a concentração-alvo pré-determinada, que neste estudo foi de 2,0 µg/ml do início da indução da anestesia até o final da cirurgia, e reduzida para 1,0 µg/ml até o final da infusão. Os dois grupos apresentaram comportamento semelhante, com aumento rápido na velocidade de infusão do propofol logo após a indução da anestesia, atingindo um valor máximo após 5 minutos. Este rápido aumento na velocidade de infusão é relacionado com a necessidade de uma alta velocidade inicial para que seja atingida a concentração-alvo de 2,0 µg/ml no tempo determinado para injeção inicial,

que foi de 30 segundos. Possivelmente, a coleta de amostras sanguíneas em intervalos menores poderia detectar maiores velocidades iniciais de infusão. Posteriormente, observamos redução na velocidade de infusão durante a cirurgia, atingindo um valor de zero logo após o final da mesma, na mudança da concentração-alvo de 2 µg/ml para 1,0 µg/ml, nos dois grupos de pacientes. Esta mudança na concentração-alvo faz com que a velocidade de infusão de propofol fosse interrompida temporariamente para permitir que a concentração-alvo prevista de propofol atingisse o novo valor.

O tempo de regressão se relaciona ao tempo previsto para o despertar dos pacientes e é calculado a partir da concentração-alvo pré-determinada. Houve um aumento no tempo de regressão previsto logo após o início da cirurgia, atingindo um valor máximo em cerca de 240 minutos. Posteriormente observamos uma diminuição acentuada no tempo de regressão previsto, que se estendeu do final da cirurgia até 5 minutos após, ocasionada pela alteração na concentração-alvo de 2,0 µg/ml para 1,0 µg/ml. Após o final da cirurgia ocorre uma redução contínua até o final da infusão. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo previsto de regressão.

Entretanto, o modelo farmacocinético adotado pelo *software* do diprifusor considera apenas o sexo, o peso e a idade, e não leva em conta as alterações que ocorrem durante a revascularização miocárdica com ou sem CEC como: hemodiluição, hipotermia e a própria CEC, que podem alterar a concentração plasmática de propofol e a concentração alvo-esperada.

5.3 Concentrações plasmáticas de propofol

As concentrações plasmáticas de propofol, obtidas pela dosagem utilizando-se cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), diferiram daquelas previstas pelo diprifusor, durante a maior parte do estudo, nos dois grupos.

A diferença encontrada entre a concentração plasmática medida e a prevista pode ser explicada pela hipotermia (ROSEN *et al.*, 1997), pela hemodiluição (BUYLAERT, *et al.*, 1989) e pela provável diminuição da ligação protéica do propofol ocasionada pela CEC (WOOD *et al.*, 1979; WOOD *et al.*, 1980; HIRAOKA *et al.*, 2004), que aumentam fração livre do mesmo. Como o propofol possui alta ligação protéica, este aumento na fração livre do propofol promove alterações na farmacocinética, com aumento na metabolização e eliminação do propofol, ocasionando diminuição no $t_{1/2\beta}$ e aumento do *clearance* plasmático nos pacientes do grupo CEC.

O efeito imediato da hemodiluição aguda durante a CEC é a diminuição na concentração sangüínea total de qualquer fármaco presente no sangue. A concentração plasmática final do fármaco depende de sua ligação protéica plasmática, de seu volume de distribuição original, bem como do extenso equilíbrio entre a concentração tecidual e a concentração plasmática no início da CEC (ROSEN *et al.*, 1997).

Uma importante consideração que deve ser feita é a distinção entre a concentração plasmática total do fármaco (ligada a proteínas + fração livre) e sua fração livre. A fração livre do fármaco é somente a que tem efeitos ou pode se difundir para os tecidos. Se o fármaco tem alta ligação protéica plasmática, a hemodiluição resultará em grande aumento da fração livre, devido à diminuição nos níveis de albumina e alfa-1-ácido glicoproteína com aumento na fração livre do fármaco e maior concentração

sangüínea final (BUYLAERT *et al.*, 1989).

Ressaltamos que no grupo sem CEC também ocorrem hemodiluição e hipotermia leve, que podem alterar as concentrações plasmáticas do propofol.

Comparativamente, a farmacocinética do propofol nos pacientes hígidos pode ser diferente daquela observada nos cardiopatas submetidos à cirurgia cardíaca com ou sem CEC, devido ao efeito da hipotermia, da hemodiluição, da CEC e da alteração do fluxo sangüíneo hepático, podendo interferir na meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$), no *clearance* plasmático e no volume de distribuição do fármaco.

Neste estudo, o grupo sem CEC apresentou concentrações plasmáticas maiores com diferença significativa nos momentos 120 e 240 minutos após o início da cirurgia, que coincide com o período durante a CEC e após o final da mesma. Considerando-se que o propofol tem alta ligação protéica (98 a 99%), esta maior concentração plasmática do propofol pode ser justificada pela redução da ligação protéica plasmática do propofol no grupo CEC, ocasionando maior fração livre de propofol, com maior metabolização, menor meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) (1,82 hora no grupo CEC e 3,62 no grupo sem CEC) e maior *clearance* no grupo CEC (28,36 no grupo CEC e 18,89 no grupo sem CEC).

O cálculo da percentagem do erro de previsão mostrou que nos dois grupos houve diferença entre a concentração prevista e a obtida, causada pelos fatores explicados anteriormente. Barvais e colaboradores (1996) mostraram, em pacientes submetidos à revascularização miocárdica com CEC, que as concentrações plasmáticas obtidas de propofol foram maiores que a prevista pela infusão alvo-controlada (BARVAIS *et al.*, 1996).

5.4 Avaliação farmacocinética do propofol

A meia-vida de eliminação é parâmetro farmacocinético frequentemente utilizado na clínica, sendo o tempo necessário para a quantidade de fármaco no organismo ser reduzida a 50 % (WILKINSON, 2001). Facilmente determinado no modelo tricompartimental, a $t_{1/2\beta}$ é parâmetro de eliminação inversamente proporcional à depuração. À medida que o *clearance* plasmático diminui, devido a um processo patológico, por exemplo, seria esperado que a meia-vida aumentasse. Contudo, essa relação recíproca só será válida se a patologia não alterar o volume de distribuição. Da mesma maneira, as alterações na ligação protéica do fármaco podem alterar a depuração, assim como o volume de distribuição, levando a alterações imprevisíveis da meia-vida.

Em relação aos valores normais de referência da meia-vida de eliminação do propofol ($t_{1/2\beta}$ =1,8 horas) (LANGLEY *et al.*, 1989; WILKINSON, 2001; WHITE, 2001), o grupo CEC apresentou valores semelhantes ($t_{1/2\beta}$ = 1,82 horas), enquanto o grupo sem CEC mostrou valores superiores ($t_{1/2\beta}$ = 3,62 horas).

A meia-vida de eliminação foi menor no grupo CEC, provavelmente pela diminuição da ligação protéica do propofol (WOOD *et al.*, 1979; WOOD *et al.*, 1980; HIRAOKA *et al.*, 2004) causada pela hipotermia (ROSEN *et al.*, 1997), pela hemodiluição (BUYLAERT, *et al.*, 1989) e pela CEC. Isto provavelmente gerou maior fração livre do fármaco com diminuição na meia-vida de eliminação neste grupo, redução da concentração plasmática e aumento do *clearance* plasmático. Como o propofol possui ligação protéica em torno de 98% (LANGLEY *et al.*, 1988; WHITE, 2001), este fato ocasiona maior fração livre do fármaco, intensificando as alterações farmacocinéticas.

Como a infusão de propofol foi longa durante o estudo nos dois grupos, torna-se importante o conceito de meia-vida contexto-sensível. Hughes e colaboradores introduziram o termo “meia-vida contexto-sensível” para descrever a recuperação após infusões anestésicas de duração variada (HUGHES *et al.*, 1992). A meia-vida-contexto-sensível é o tempo necessário para que a concentração do fármaco no compartimento central seja reduzida em 50% após o término da infusão. O contexto relaciona-se com a duração da infusão do fármaco antes de ser interrompido. O propofol tem uma meia-vida contexto-sensível menor que 25 minutos após infusões que duram até 3 horas e, após infusões prolongadas, a meia-vida ainda é de apenas 50 minutos após o término da infusão (HUGHES *et al.*, 1992). Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, o longo período de infusão do propofol aumenta a meia-vida contexto-sensível que pode interferir no cálculo da meia-vida de eliminação.

O *clearance* plasmático é a medida da eficácia do corpo na eliminação do fármaco e é conceito importante a ser considerado, quando se planeja esquema racional para a administração prolongada de fármacos (WILKINSON, 2001). A taxa de apresentação do fármaco para determinado órgão é o produto do fluxo sanguíneo pela sua concentração arterial, e a taxa de saída do fármaco do órgão é o produto do fluxo sanguíneo pela concentração venosa. A diferença entre estas taxas, em estado de equilíbrio, é a eliminação do fármaco. A depuração do agente por determinado órgão é a relação entre a taxa de eliminação e a concentração de fármaco que penetrou no órgão. Em outras palavras, pode-se dizer que o *clearance* é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo e à extração do fármaco.

O cálculo do *clearance* plasmático é feito pela relação entre a taxa de

eliminação e a concentração do fármaco. Desse modo, quando a depuração é constante, a taxa de eliminação do fármaco é diretamente proporcional à concentração do mesmo. O *clearance* não indica quanto está sendo removido, mas determinam o volume hipotético de plasma depurado do fármaco na unidade de tempo.

O volume de distribuição (Vd) é a medida do espaço aparente para conter um fármaco (LANGLEY *et al.*, 1989; WILKINSON, 2001) e relaciona a quantidade deste com a concentração plasmática. O Vd não se refere a um volume fisiológico identificável, mas meramente ao volume líquido que seria necessário para conter o fármaco na mesma concentração que no plasma. Portanto, este volume reflete a extensão em que o fármaco está presente no sistema extravascular e pode variar amplamente, dependendo dos graus relativos de ligação às proteínas plasmáticas e teciduais, do coeficiente de partição do fármaco, assim como da idade, sexo, complexão física e presença de doenças associadas, (BATLOUNI, 1999). Para os fármacos de grande ligação protéica, o Vd irá se aproximar do volume plasmático. Outros fármacos, apesar de grande ligação às proteínas plasmáticas, possuem grandes volumes de distribuição, pois estas ligações são frágeis e permitem o seqüestro tecidual.

Não houve diferença significativa entre os grupos, todavia observou-se maior volume de distribuição em comparação a pacientes hígidos (LANGLEY *et al.*, 1989; WILKINSON, 2001; WHITE, 2001).

Uma importante observação a ser feita é que o estudo farmacocinético foi realizado após a interrupção da administração de propofol pela infusão alvo-controlada, ou seja, após o fármaco ter sofrido os efeitos da cirurgia, como perda volêmica, hemodiluição, hipotermia e efeitos da circulação extracorpórea que ocasiona resultados

diferentes dos indivíduos normais não submetidos a procedimentos cirúrgicos.

5.5 Avaliação farmacodinâmica

5.5.1 Grau de hipnose

O índice bispectral (BIS) está relacionado com o componente hipnótico da anestesia e indica o potencial de despertar e a sobredose de fármacos anestésicos, sem prever movimentos dos pacientes ou resposta hemodinâmica à estimulação dolorosa. Também não antecipa o exato momento de retorno da consciência (FISHER *et al.*, 2000).

Os resultados mostraram que os valores de BIS diminuíram logo após a indução da anestesia, fato explicado pela ação dos anestésicos gerais sobre o sistema nervoso central. Os valores mantiveram-se baixos durante toda a cirurgia até 5 minutos após o final da mesma nos dois grupos, sem diferença significativa entre eles. Nenhum paciente relatou lembrança do período intra-operatório, quando avaliado no primeiro dia de pós-operatório.

Foram identificadas diferenças significativas entre os grupos CEC e sem CEC nos momentos: 60 minutos após o final da cirurgia, no final da infusão e 5, 15, 30, 60 e 120 minutos após o final da infusão, em que o grupo CEC apresentou valores de BIS menores que o grupo sem CEC. O maior grau de hipnose do grupo CEC pode ser justificado pela hipotermia nos pacientes do grupo CEC (ROSEN *et al.*, 1997) e pela depressão do sistema nervoso central ocasionado pela CEC (KRISHNADASAN *et al.*, 2002). A hipotermia ocasiona também uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático com

conseqüente redução na metabolização do propofol (MORI *et al.*, 1988). Todos estes fatores podem aumentar o tempo de despertar dos pacientes deste grupo, justificando o maior tempo de intubação traqueal no pós-operatório.

Do momento 240 minutos após o término da infusão do propofol até o final do estudo, não ocorreu diferença significativa entre os grupos em relação ao BIS. Embora o grupo sem CEC tenha apresentado maiores valores de concentração plasmática de propofol, não se observou maior grau de hipnose mostrando interação farmacocinética e farmacodinâmica diferente nos dois grupos.

A associação de sufentanil e propofol, como utilizado neste estudo, promove uma potencialização do efeito hipnótico do propofol, intensificação no grau de hipnose observada pelo índice bispectral (BIS), conforme demonstrado por outros autores (LYSAKOWSKI *et al.*, 2001; FORESTIER *et al.*, 2003).

5.5.2 Avaliação hemodinâmica

Em estudos realizados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com infusão alvo-controlada de propofol, observou-se, diminuição da pressão arterial média, do débito cardíaco, da contratilidade miocárdica, da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica (VARRO *et al.*, 2001; LEHMANN *et al.*, 2001), limitando sua utilização em pacientes cardiopatas. Por estas considerações clínicas foram excluídos do estudo os pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo inferior a 50%.

Em relação à pressão arterial média, o comportamento durante o estudo foi semelhante nos dois grupos, com diminuição de valores até o momento final da cirurgia e posterior aumento durante o período pós-operatório. Os valores para a PAM foram

maiores no grupo sem CEC, contudo sem diferença significativa entre os grupos.

A diminuição da pressão arterial média após a indução da anestesia pode estar relacionada tanto à função cardíaca e fármacos utilizados no pré-operatório, como a agentes empregados na anestesia (GROUNDS *et al.*, 1985; VARRO *et al.*, 2001; LEHMANN *et al.*, 2001). A maior redução da pressão arterial ocorreu 120 minutos após o início da cirurgia e estendeu-se até 120 minutos após o final da mesma. Os efeitos da hipotermia e da CEC sobre a função contrátil do miocárdio podem contribuir para diminuição da pressão arterial

Após o término da cirurgia, a pressão arterial aumentou nos dois grupos estudados, contudo os valores não retornaram aos encontrados no início da cirurgia. Este aumento da pressão arterial pode estar associado não apenas à recuperação anestésica como à estabilização hemodinâmica dos pacientes e eventual presença de dor ou reação ao tubo traqueal, dentre outros estímulos (GROUNDS *et al.*, 1985).

Os dois grupos apresentaram aumento da frequência cardíaca durante a cirurgia e no pós-operatório. A frequência cardíaca do grupo CEC foi maior do que no grupo sem CEC, ocorrendo diferença significativa 120 e 240 minutos após o início da cirurgia, no final da cirurgia e 5, 15 e 30 minutos após o final da mesma. Estes valores superiores encontrados no grupo CEC podem ser justificados pela maior liberação de catecolaminas, pela vasodilatação e pela maior diminuição de pressão arterial causadas pela CEC. Outro fator que pode esclarecer este evento é a maior utilização de fármacos inotrópicos neste grupo de pacientes e maior diluição das concentrações de beta-bloqueadores pré-operatórias. No grupo CEC houve também aumento da frequência cardíaca logo após a circulação extracorpórea, com diminuição após 60 minutos do final

da cirurgia, não retornando aos valores basais.

5.6 Considerações finais

Este estudo mostrou que existe diferença na concentração prevista pela infusão alvo-controlada e a concentração obtida pela dosagem plasmática de propofol, indicando que existem muitos fatores que podem influenciar no cálculo da concentração de propofol administrada pelo diprifusor e não previstas no *software* específico.

Por outro lado, as alterações farmacocinéticas têm repercussões na farmacodinâmica do propofol, justificando muitas diferenças entre os dois grupos.

O estudo teve limitações principalmente relacionadas ao cálculo das variáveis farmacocinéticas que foram realizadas após o final da infusão de propofol, ou seja, após o fármaco ter sofrido os efeitos da cirurgia, como perda volêmica, hemodiluição, hipotermia e efeitos da circulação extracorpórea. O cálculo farmacocinético, após dose única na indução anestésica, poderia ter revelado parâmetros farmacocinéticos similares entre os grupos e comparáveis àqueles observados em pacientes geriátricos.

Considerando-se os resultados aqui encontrados, torna-se interessante estudos posteriores avaliando o efeito da cirurgia cardíaca com ou sem utilização de circulação extracorpórea sobre a ligação protéica do propofol e sua concentração plasmática livre.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos deste estudo, pode-se concluir que:

- 1- A concentração plasmática obtida é maior que a prevista pela infusão alvo-controlada.
- 2- Pacientes submetidos à revascularização miocárdica sem utilização de circulação extracorpórea apresentam concentrações plasmáticas superiores e grau de hipnose inferior aos pacientes submetidos à revascularização miocárdica com circulação extracorpórea.
- 3- O *clearance* plasmático é maior e a meia-vida de eliminação, menor em pacientes submetidos à circulação extracorpórea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adam HK, Briggs LP, Bahar M, Douglas EJ, Dundee JW. Pharmacokinetic evaluation of ICI 35868 in man. Single induction doses with different rates of injection. *Br J Anaesth.* 1983;55:97-103.
- Antognini JF. Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20 degrees celsius. *Anesthesiology.* 1993;78:1152-56.
- Bailey JM. A technique for approximately maintaining constant plasma levels of intravenous drugs. *Anesthesiology.* 1993;78:116-23.
- Bailey JM, Mora, CT, Shafer, SL. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. *Anesthesiology.* 1996;84:1288-97.
- Barvais L, Rausin I, Glen JB, Hunter SC. Administration of propofol by target-controlled infusion in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc. Anesth.* 1996;10:877-83.
- Batlouni M. Princípios básicos da farmacologia clínica: I. Farmacocinética. In: Batlouni M, Ramirez JAF, editors. *Farmacologia e terapêutica cardiovascular.* São Paulo: Atheneu, 1999. p.1-16.

- Bentley JB, Conahan TJ, Cork RC. Fentanil sequestration in lungs during cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:703-6.
- Blouin RT, Conard PF, Gross JB. Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology.* 1991;75:940-944.
- Boyle WA, White PF, Rending SV. Negative inotropic effects of Propofol versus etomidate and thiopental on rabbit papillary muscle. *Anesth Analg.* 1989; 68(35 Suppl):35.
- Bruhn J, Bouillon TW, Ropcke H, Hoeft A. A manual slide rule for target-controlled infusion of propofol: development and evaluation. *Anesth Analg.* 2002;96:142-7.
- Buylaret WA, Herregods LL, Mortier EP, Bogaert MG. Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet Aucklandv.* 1989;17:10-26.
- Carmona MJC, Pereira VA, Bertolini MA, Malbouisson LMS, Le Bihan KB, Lopes MR, Auler Júnior JOC, Santos SRCJ. Atenolol and propranolol pharmacokinetics changes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anesth.* 2003;20:A530.
- Chan K, So AP. The measurement of propofol in human blood samples by liquid chromatography. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1990;12:135-9.
- Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br. J. Anaesth.* 1988;60:3-9.

- Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica*. 1992;22:369-75.
- Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetics model selection for target controlled infusions of propofol: assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*. 1995;82:1328-45.
- Coppini LZ, Waitzberg DL. Obesidade. In: Waitzberg, DL, editor *Nutrição enteral e parenteral na prática clínica*, São Paulo, Atheneu. 1995. p. 402-6.
- Ding Y, Fredman B, White PF. Recovery following outpatient anesthesia: use of enflurane versus propofol. *J Clin Anesth*. 1993;5:447-50.
- Dowrie RH, Ebling WF, Mandema JW, Stanski DR. High-performance liquid chromatographic assay of propofol in human and rat plasma and fourteen rat tissues using electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Suppl*. 1996;678:279-88.
- Durkan W, Lonergan M, Schwartz S. Effect of membrane oxygenators on sufentanil blood levels during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1988;67:s54.
- El-Yazigi A, Hussein RF. Microdetermination of propofol in plasma by a rapid and sensitive liquid chromatographic method. *J Pharm Biomed Anal*. 1996;15:99-104.

- Emara S, Salch G, Fathy M, Bakr MA. Chromatographic assay and pharmacokinetic studies of propofol in human serum. *Biomed Chromatogr.* 1999;13:299-303.
- Fisher DM. Development and clinical application of electroencephalographic Bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 2000;93:1336-44.
- Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal JC, Videcoq M, Girardet P, Durand M, Maitrasse B. Propofol and sufentanil titration with the bispectrum index to provide anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology.* 2003;99:334-46.
- Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg.* 1987;66:1256-63.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect of electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med.* 1987;60:154-66.
- Glass PSA, Shafer SL, Reves J.. Intravenous drug delivery systems. In: Miller RD. *Anesthesia* 5^o ed Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000. p.377-411.
- Glass PSA, Markhan K, Ginsberg B, Hawkins ED. Propofol concentrations required for surgery. *Anesthesiology.* 1989;71:A273.
- Glen JB. The development of “Diprifusor”: a TCI system for propofol. *Anaesthesia.* 1998;53:13-21.

- Goldman L, Shah MV, Hebden MW. Memory of cardiac anesthesia. *Anaesthesia*. 1987;42:596-603.
- Gouke CR, Keaveny JP, Kay B, Healy TE, Ryan M. The effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet*. 1982;7:234-51.
- Gray JM, Kenny, GN. Development of the technology for “Diprifusor” TCI systems. *Anaesthesia*. 1998;53:22-7.
- Grounds RM, Twigley AJ, Carli F, Whitwam JG, Morgan M. The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and Propofol. *Anaesthesia*. 1985;40:735-40.
- Hall R. The pharmacokinetic behavior of opioids administered during cardiac surgery. *Can. J, Anaesth*. 1991;38:747-56.
- Hall RI, Murphy JT, Landymore R. Myocardial metabolic changes during propofol anesthesia for cardiac surgery in patients with reduced ventricular function. *Anesth Analg*. 1993;77:680-89.
- Hammaren E, Yli-Hankala A, Rosenberg PH, Hynynen M. Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations of propofol and in auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*. 1996;77:360-64.

- Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABA_A receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology*. 1993;79:781-88.
- Heller BL. Routine neurologic monitoring for awareness should be performed in all patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;1:1-7.
- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paratendi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA*. 1992;267:2344-48.
- Hiraoka H, Yamamoto K, Morita T, Goto F, Horiuchi R. Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, Propofol, in response to altered plasma binding. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:324-30.
- Holley FO, Pongonis KJ, Stanski DR. Effect of cardiopulmonary bypass on pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7:234-51.
- Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half time in multicompartment pharmacokinetics models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76:334-41.
- Hynynen M. Binding of fentanyl and alfentanil in the extracorporeal circuit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31:706-10.

Kamath B, Thomson D, Jonston B. Administration of drugs during cardiopulmonary bypass.

Anaesthesia. 1980;35:908-13.

Kenny GNC, Sutcliffe N. European perspective. In: White PF. *Textbook of intravenous*

anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997. p.527-37.

Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of Propofol

(diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth*. 1988;60:146-50.

Knibbe CAJ, Koster VS, Deneer VHM, Stuurman RM, Kuks PFM, Lange R. Determination

of propofol in low-volume samples by high-performance liquid chromatography with

fluorescence detection. *J Chromatogr B*. 1998;706:305-10.

Koren G, Crean P, Klein J, Goresky G, Villamater J, Macleod S. Sequestration of fentanyl by

the cardiopulmonary bypass. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27:51-6.

.

Krishnadasan B, Hampton CR, Griscavage-Ennis J, Dabal RJ, Verrier ED. Molecular

mechanisms of neurologic injury following cardiopulmonary bypass. *Semin*

Cardiothorac Vasc Anesth. 2002;6:43-53.

Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur*

J Pharmacol. 1968;4:317-24.

- Langley MS, Heel RC. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*. 1988;35:334-72.
- Larsen J. The effects of cooling on liver function in cats. *Acta Physiol Scand*. 1971;81:197-207.
- Laycock GJA, Alston RP. Propofol and hypothermic cardiopulmonary bypass: vasodilatation and enhanced protection? *Anaesthesia*. 1992;33:382-7.
- Lee HS, Khoo YM, Chua BC, Tan SS, Chew SL. Pharmacokinetics of propofol infusion in Asian patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ther Drug Monit*. 1995;17:336-41.
- Lehmann A, Boldt J, Rompert R, Thaler E, Kumle B, Weisse U. Target-controlled infusion of propofol in high-risk patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:445-50.
- Leslie K, Daniel DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg*. 1995;80:1007-14.
- Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassony E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectrum index during Propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001;86:523-7.

- Mackenzie N, Grant IS. Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br J Anaesth.* 1985;57:725-31.
- Macquaire V, Cantraine F, Schmartz D, Coussaert E, Barvais L. Target-controlled infusion of propofol induction with or without plasma concentration constraint in high-risk adult patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:1010-6.
- Massey NJ, Sherry KM, Oldroyd S, Peacock JE. Pharmacokinetics of infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1990;65:475-79.
- Mathie RT. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1993;21(2 Suppl):72.
- Matot I, Neely CF, Katz RY, Neufeld GR. Pulmonary uptake of propofol in cats. *Anesthesiology.* 1993;78:1157-65.
- Matsukawa T, Kurz A, Sessler D. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology.* 1995;82:1169-80.
- Mcallister RG Junior, TAN TG. Effect of hypothermia on drug metabolism. In vitro studies with propranolol and verapamil. *Pharmacology.* 1980;20:95-100.
- Merin RG. Propofol causes cardiovascular depression. *Anesthesiology.* 1990;72:393-4.

- Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:261-73.
- Mori A, Watanabe K, Onoe M, Watarida S, Nakamura Y, Tatsho M. Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and nonpulsatile perfusion under profound hypothermia. *Jpn Circ J.* 1988;52:219-27.
- Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki, H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology.* 1997;87:A502.
- Morrel D, Harrisson G. Lidocaine kinetics during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 1983;55:1173-77.
- Nathan N, Debord J, Narcise F. Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and in renal failure patients: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1993;44:77-85.
- Newson C, Joshi GP, Victory R, White, PF. Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. *Anesth Analg.* 1995;81:486-91.
- O' Connor M, Pohlman A, Tung A, Hall J. Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the bispectral index. *Anesthesiology.* 1998;89:A461.

- Okutani R, Philbin DM, Rsoo CE. Effect of hypothermic hemodilutional cardiopulmonary bypass on plasma sufentanil and catecholamine concentrations in humans. *Clin Pharmacol Anesth Analg*. 1988;67:667-70.
- Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of Propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1993;78:100-8.
- Pensado A, Mollins N. Effects of propofol on mean arterial pressure and systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37:498-501.
- Phillips AA, Maclean RF, Harrington EM. Recall of intraoperative events after general anesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*. 1993;40:922-6.
- Plachetka JR, Salomon NW, Copeland JG. Plasma propranolol before, during and after cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:748-51.
- Puig M, Warner W, Tang C. Effects of temperature on the interaction of morphine with opioid receptors. *Br J Anaesth*. 1987;59:1459-64.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:980-1002.

- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky D. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD *Anesthesia*. 5° ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p.228-72.
- Rosen DA, Rosen KR. Elimination of drugs and toxins during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11:337-40.
- Rosen DA, Rosen KR, Davidson B. In vitro variability in fentanyl absorption by different membrane oxygenator. *J Cardiothorac Anesth*. 1990;4:332-5.
- Rosenblatt M, Van Ness JW. Estimation of the bispectrum. *Ann Math Stat*. 1972;36:1120-36.
- Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 2°ed. PWS Publishers; Massachusetts:1986. p.575-579.
- Roth R, Wiersma D. Role of the lung in total body clearance of circulating drugs. *Clin Pharmacokinetic*. 1979;4:355-367.
- Sanders LD, Isaac PA, Yeomans WA. Propofol-induced anesthesia: double-blind comparison of recovery after anaesthesia induced by propofol or thiopentone. *Anaesthesia*. 1989;44:200-4.
- Schuttler J, Kloos, Schwilden H, Stoeckel H. Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia*. 1988;43(4 Suppl):2-7.

Schuttler J, Schwilden H, Stoeckel H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of Propofol in volunteers and surgical patients. *Posgraduate Medical Journal*. 1985;61(Suppl 3):53-54.

Schwilden H, Schuttler J, Stoeckel H. Quantitation of the EEG and pharmacodynamic modeling of hypnotic drugs: Etomidato as an example. *Eur J Anaesth*. 1985;2:121-31.

Sear JW, Glen JB. Propofol administered by a manual infusion regimen. *Br J Anaesth*. 1995;74:362-7.

Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthesia. *Can J Anaesth*. 1997;44:24-30.

Sebel PS. Awareness during general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;31:171-5.

Servin F, Bougeouis B, Gomeni R, Mentré F, Farinotti R, Desmonts JM. Pharmacokinetics of propofol administered by target-controlled infusion to alcoholic patients. *Anesthesiology*. 2003;99:576-585.

Servin F, Farinotti R, Desmonts JM. Propofol infusion maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1993;78:657-65.

- Servin F, Desmonts JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*. 1988;69:887-91.
- Shafer SL. Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth*. 1993;5 (6 Suppl):14-21.
- Shafer SL, Stansky DR. Improving the clinical utility of the anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 1992;76:327-30.
- Short TG, Aun CST, Tan P, Wong J, Tan YH, Oh TE. A prospective evaluation of pharmacokinetic model controlled infusion of propofol in paediatric patients. *Br J Anaesth*. 1994;72:302-6.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*. 1994;10:392-404.
- Skacel M, Knott C, Reynolds F, Aps S. Extracorporeal circuit sequestration of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth*. 1986;58:947-9.
- Skipsey IG, Colvin JR, Mackenzie N, Kenny GN. Sedation with propofol during surgery under local blockade: assessment of a target-controlled infusion system. *Anaesthesia*. 1993;48:210-13.

Spackman TN, Abel MD. BIS monitoring: there is more to it than awareness. *Anesthesiology*. 2002;1:255-6.

Stanley TH. Arterial pressure and deltoid muscle gas tensions during cardiopulmonary bypass in man. *Can Anaesth Soc J*. 1978;25:286-90.

Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC. Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation*. 1971;63:205-11.

Stetson PL, Domino EF, Sneyd JR. Determination of plasma propofol levels using gas chromatography-mass spectrometry with selected-ion monitoring. *J Chromatogr*. 1993;620:260-7.

Sung YF, Reiss N, Tillette T. The differential cost of anesthesia and recovery with Propofol-nitrous oxide anesthesia versus thiopental sodium-nitrous oxide anesthesia. *J Clin Anesth*. 1991;3:391-4.

Tackley RM, Lewis GTR, Prys-Roberts C, Boaden RW. Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth*. 1989;62:46-53.

Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Delof T, Focroul M, Schoutens A. Effect of Propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*. 1988;43(Suppl);42-3.

- Varro M, Wrana G, Gombocz K, Alotti N. Hemodynamic effects of Propofol induction administered with target controlled infusion pump in patients scheduled for open heart surgery. *Orv Hetil.* 2001;142:331-4.
- Veroli P, O' Kelly B, Bertrand F. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1992;68:183-6.
- Vianna PTG, Ganem ME, Castiglia YMM Método simplificado para manutenção da concentração plasmática de propofol em nível aproximadamente constante em pacientes pediátricos. *Rev Bras Anestesiologia.* 1995;45 (Supl. 19):72.
- Vianna PTG, Gusman P, Castiglia YMM, Ganem ME, Amorin RB. Método simplificado para manutenção da concentração plasmática de sufentanil em nível aproximadamente constante. *Rev Bras Anestesiologia.* 1996;46:249-58.
- Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiologia Belgica.* 2001;52:445-451.
- Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL. Performance of computer-controlled infusion of propofol in an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995;81:1275-82.
- Vuyk J, Lim T, Engbers FHM. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology.* 1995;83:8-22.

Vuyk J. The clinical pharmacology of Propofol. An overview. In: Vuyk J. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil in surgical patients. *A Basis for Computer Controlled Intravenous Anaesthesia*. Ridderkerk, Pasmans Offsetdrukkerij B. V. Den Haag, 1993;3;11-34.

Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology*. 1993;78:1036-45.

White PF. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed. 2001. p.121-60.

White PF. Intravenous anesthesia and analgesia: what is the role of target-controlled infusion (TCI). *J Clin Anesth*. 1996;8(3Suppl):26-8.

Wilkinson GR. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE. *The pharmacological basis of therapeutics*. Chicago: McGraw-Hill; 2001. p.3-29.

Winer BJ. *Statistical principles in experimental design*. 2º ed. New York: McGraw-Hill, 1971. p.123-40.

Wood M, Shand DG, Wood AJJ. Propranolol binding in plasma during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1979;51:512.

- Wood AJJ, Robertson D, Robertson RM, Wilkinson GR, Wood M. Elevated plasma free drug concentrations of propranolol and diazepam during cardiac catheterization. *Circulation*. 1980;62:1119.
- Wood M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 1986;65(7):786-804.
- Yeganch MH, Ramzan I. Determination of propofol in rat whole blood and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997;691:478-82.
- Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW. Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1992;76:696-702.
- Zhang H, Wang P, Bartlett MG, Stewart JT. HPLC determination of cisatracurium besylate and propofol mixtures with LC-MS identification of degradation products. *J Biomed*. 1998;7:1241-9.

APÊNDICE

Quadro I. Dados individuais: Dados demográficos individuais dos grupos CEC e sem CEC

Grupo CEC					
PACIENTE		Idade	Peso	Altura	IMC
1	Masculino	67	66	1,66	23,91
2	Masculino	64	0,25	1,64	34,38
3	Masculino	56	8'4	1,6	32,81
4	Masculino	52	65	1,69	22,75
5	Masculino	74	65	1,67	23,29
6	Feminino	69	76	1,65	26,47
7	Masculino	67	72,6	1,57	29,51
8	Masculino	68	74,2	1,66	27,7
9	Masculino	56	65	1,6	25,39
10	Masculino	49	90	1,6	35,15
Média		62,2	65,80	1,63	28,13
DP		8,32	10,5	0,03	4,62
Grupo sem CEC					
PACIENTE		Idade	Peso	Altura	IMC
1	Feminino	74	63	1,5	28
2	Feminino	67	78	1,69	27,36
3	Feminino	52	71	1,46	33,33
4	Masculino	66	95	1,8	29,32
5	Masculino	72	73,7	1,64	27,5
6	Masculino	70	64,8	1,66	23,56
7	Masculino	73	81	1,69	28,42
8	Masculino	68	82	1,71	28,08
9	Masculino	75	71	1,68	25,15
10	Masculino	68	74,2	1,72	25,08
Média		68,5	75,37	1,65	27,58
DP		6,57	9,27	0,1	2,69

Quadro II. Tempo de cirurgia, tempo de CEC grupo CEC e tempo de intubação traqueal (IOT)

Tempo de cirurgia			Tempo de CEC	
Paciente	Grupo CEC	Grupo sem CEC	Paciente	Grupo CEC
1	270	270	1	95
2	230	330	2	64
3	310	260	3	52
4	235	205	4	30
5	325	220	5	96
6	225	210	6	74
7	390	455	7	94
8	300	255	8	95
9	260	330	9	95
10	230	335	10	95
Média	277,5	287	Média	79
DP	53,65	77,03	DP	23,37

Tempo de IOT (min)				
Paciente	Grupo CEC	Grupo sem CEC		
1	291,6	232,2		
2	286,8	288		
3	291,8	198		
4	534	289,2		
5	549	339		
6	519	378		
7	330	411		
8	450	273		
9	468	186		
10	528	198		
Média	424,82	279,24		
DP	111,97	78,17		

Quadro III. Dose infundida de propofol

Grupo CEC														
Paciente	Basal	5 m	15 m	30 m	60 m	120m	240m	F. Cir.	5 m	15 m	30 m	60 m	120 m	F. Inf.
1	0	112	186	268	408	673	1189	1272	1288	1289	1306	1346		1385
2	0	132	220	348	543	938		1543	1543	1554	1574	1694	1800	1840
3	0	113	196	328	501	838	1484	1813	1813	1818	1834	1891		1893
4	0	86,7	145	234	380	643		1103	1131	1137	1147	1192		1300
5	0	132	194	265	412	659	1172	1493	1496	1499	1510	1530		1540
6	0	131	200	270	450	763		1253	1256	1261	1274	1349	1456	1480
7	0	99	169	273	413	731	1248	1876	1877	1878	1882	1920		1940
8	0	143	206	305	467	784		1588	1588	1588	1611	1668		1780
9	0	92	150	287	377			1246	1246	1249	1263	1357		1359
10	0	149	208	307	507			1328	1329	1336	1355	1437		1438
Média	0	119	187	289	446	754	1273	1452	1457	1461	1476	1538	1570	1596
DP	0	21,64	25	33,7	57,2	100	144	256	251	250	249	247	243,2	242,6
Max	0	149	220	348	543	938	1484	1876	1877	1878	1882	1920	1800	1940
Min	0	86,7	145	234	377	643	1172	1103	1131	1137	1147	1192	1456	1300
Grupo sem CEC														
Paciente	Basal	5 m	15 m	30 m	60 m	120m	240m	F. Cir.	5 m	15 m	30 m	60 m	120 m	F. Inf.
1	0	114	182	260	400	658	1154	1267	1267	1269	1296	1320	1328	1328
2	0	83,2	153	275	410	724	1342	1733	1733	1739	1760	1770		1774
3	0	117	180	236	427	715	1266	1314	1317	1324	1340	1361		1361
4	0	128	201	335	552	940		1417	1417	1428	1448	1533		1533
5	0	105	176	278	425	743		1164	1164	1174	1192	1261	1372	1389
6	0	122	168	268	397	651	857	860	860	870	885	926		933
7	0	192	229	343	530	815	1443	1800	1800	1830	1845	1902	2008	2010
8	0	188,5	320	389	469	897	1466	1511	1517	1530	1540	1570		1570
9	0	116	179	235	426	714	1265	1313	1315	1320	1326	1357		1357
10	0	113	219	286	435	750	1273	1697	1697	1703	1728	1750		1770
Média	0	127,9	201	290	447	761	1258	1468	1469	1477	1494	1529	1560	1545
DP	0	34,98	47,9	49,9	53,7	95,6	191	416	416	416	415	404	31,11	396,5
Max	0	192	320	389	552	940	1466	2406	2406	2415	2426	2437	2008	2437
Min	0	83,2	153	235	397	651	857	860	860	870	885	926	1328	933

Quadro IV. Velocidade de infusão

Grupo CEC														
Paciente	Basal	5 m	15 m	30 m	60 m	120m	240m	F. Cir.	5 m	15 m	30 m	60 m	120 m	F. Inf.
1	0	6,1	5,15	4,69	4,24	4,09	3,8	3,78	0	2,63	1,13	1,45		1,45
2	0	6,3	5,54	4,78	4,34	4,02		4,02	0,5	0,95	1,25	1,56	1,59	1,59
3	0	6,4	5,47	4,76	4,28	4,04	3,8	4	0	0,7	1,09	1,09		1
4	0	6,5	5,53	4,36	4,3	4		3,8	0	0,8	1,15	1,49		1,49
5	0	5,8	5,07	4,61	4,3	4	3,8	3,69	0	0,69	1,01	1,01		1,01
6	0	6,1	5,39	4,86	4,34	4,07		3,81	0	0,75	1,13	1,55	1,6	1,6
7	0	5,9	5,55	4,72	4,3	4,02	3,8	3,61	0	0,55	0,75	0,72		0,72
8	0	5,9	5,26	4,73	4,21	4,07		4,73	0	0	1,25	1,2		1,2
9	0	6,5	5,67	4,62	4,32			4,28	0	0,67	1,1	1,2		1,12
10	0	6	5,36	4,75	4,26			4,03	0	0,98	1,23	1,2		1,2
Média	0	6,1	5,4	4,69	4,29	4,04	3,8	3,97	0,05	0,87	1,10	1,25	1,595	1,09
DP	0	0,2	0,19	0,14	0,04	0,03	0	0,33	0,16	0,67	0,14	0,27	0,01	0,48
Max	0	6,5	5,67	4,86	4,34	4,09	3,8	4,73	0,5	2,63	1,25	1,56	1,6	1,6
Min	0	5,8	5,07	4,36	4,21	4	3,8	3,61	0	0	0,75	0,72	1,59	0
Grupo sem CEC														
Paciente	Basal	5 m	15 m	30 m	60 m	120m	240m	F. Cir.	5 m	15 m	30 m	60 m	120 m	F. Inf.
1	0	6,2	5,39	4,76	4,2	3,96	3,8	3,8	0	0,63	1,28	1,28	1,28	1,28
2	0	6,7	5,76	4,87	5,25	4,1	3,8	4,2	0	0,74	0,74	0,74		0,74
3	0	6,2	5,35	5,02	4,22	4,08	3,8	3,8	0	1	1	1		1
4	0	6,4	5,08	4,84	4,31	4		4	0	0,93	1,26	1,26		1,26
5	0	6,4	5,47	4,79	4,24	3,97		3,69	0	0,98	1,3	1,3	1,3	1,3
6	0	6	5,38	4,61	4,3	4	4	4	0	0,98	1,29	1,29		1,2
7	0	5,6	5,18	4,56	4,32	4,07	3,8	3,58	0	0	0	0		0
8	0	5,6	4,69	4,44	4,32	3,95	3,8	4,56	0	1	1	1		1
9	0	6,2	5,34	5	4,2	4,02	3,7	3,7	0	1	1	1		1
10	0	6,2	5,13	4,72	4,32	4,05	3,8	3,78	0	0,75	1,29	1,29		1,29
Média	0	6,1	5,28	4,76	4,37	4,02	3,8	3,91	0	0,8	1,01	1,02	1,29	1,01
DP	0	0,4	0,28	0,19	0,31	0,05	0,1	0,29	0	0,31	0,40	0,4	0,01	0,4
Max	0	6,7	5,76	5,02	5,25	4,1	4	4,56	0	1	1,3	1,3	1,3	1,3
Min	0	5,6	4,69	4,44	4,2	3,95	3,7	3,58	0	0	0	0	1,28	0

Quadro V. Tempo Previsto de Regressão

Grupo CEC														
Paciente	Basal	5 m	15 m	30 m	60 m	120m	240m	F. Cir.	5 m	15 m	30 m	60 m	120 m	F. Inf.
1	0	2,4	3,1	3,5	4,2	4,5	5,3	5,3	0	0	0	0		0
2	0	2,3	3	3,4	4,2	4,5		3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	4,05
3	0	2,2	3	3,4	4,2	4,5	5,3	5,2	6	6	6	6		6
4	0	2,2	2,5	3,3	4,2	4,5		5,2	0	0	0	0		0
5	0	2,4	3,2	3,5	4,2	4,5	5,3	5,25	0	0	0	0		0
6	0	2,3	3	3,3	4,2	4,5		5,2	5	0	0	0	0	0
7	0	2,4	3	3,4	4,2	4,3	5,2	6	0	0	0	0		0
8	0	2,4	3,1	3,4	4,2	4,3		4,35	0	0	0	0		0
9	0	2,2	2,5	4,2	4,23			4,15	0	0	0	0		0
10	0	2,4	3	3,4	4,2			4,4	0	0	0	0		0
Média	0	2,32	2,94	3,48	4,2	4,45	5,3	4,825	1,4	0,92	0,92	0,92	1,6	1,01
DP	0	0,09	0,24	0,26	0,01	0,09	0,1	0,79	2,4	2,05	2,05	2,05	2,26	2,17
Max	0	2,4	3,2	4,2	4,23	4,5	5,3	6	6	6	6	6	3,2	6
Min	0	2,2	2,5	3,3	4,2	4,3	5,2	3,2	0	0	0	0	0	0
Grupo sem CEC														
Paciente	Basal	5 m	15 m	30 m	60 m	120m	240m	F. Cir.	5 m	15 m	30 m	60 m	120 m	F. Inf.
1	0	2,3	3,1	3,4	4,2	4,5	5,3	6	6	6	3	0	0	0
2	0	2,2	2,5	3,3	4,1	4,5	5,3	4,4	0	0	0	0		0
3	0	2,3	3	3,3	4,2	4,51	5,3	5,3	0	0	0	0		0
4	0	2,2	2,5	3,3	4,2	4,5		5	0	0	0	0		0
5	0	2,2	3	3,4	4,2	4,5		4,3	0	0	0	0	0	0
6	0	2,4	3	3,5	4,2	4,5	3	3	0	0	0	0		0
7	0	3	3,1	3,5	4,2	4,5	5,3	6,2	0	0	0	0		0
8	0	2,5	3,4	4	4,2	4,5	5,3	5,3	0	0	0	0		0
9	0	2,4	3,3	3,9	4	4,3	5,1	5,2	0	0	0	0		0
10	0	2,3	3,1	3,4	4,2	4,1	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2		0
Média	0	2,38	3	3,5	4,17	4,44	5	4,99	1,1	1,12	0,3	0	0	0
DP	0	0,23	0,29	0,24	0,07	0,13	0,8	0,91	2,4	2,37	0,95	0	0	0
Max	0	3	3,4	4	4,2	4,51	5,3	6,2	6	6	3	0	0	0
Min	0	2,2	2,5	3,3	4	4,1	3	3	0	0	0	0	0	0

Quadro VI. Índice bispectral (BIS)

Grupo CEC Paciente	Basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	Final cirur.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	Final inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	82	34	24	20	36	25	24	23	23	32	42	39		32	33	35	37	42	52	78	78	80	85
2	90	55	46	34	49	39		31	47	60	46	51	54	54	55	80	80	69	76	78	80	77	85
3	97	53	54	40	40	53	57	53	66	46	62	64		65	60	77	63	84	90	96	97	98	98
4	92	50	48	40	41	45		41	39	40	41	40		58	58	61	60	58	61	60	90	88	89
5	84	52	44	46	44	45	53	45	50	51	59	54		54	54	66	66	80	80	80	80	80	98
6	98	38	35	36	35	40		57	47	47	72	71	71	61	74	80	84	83	83	73	84	84	87
7	97	35	35	25	35	35	33	32	38	37	42	43		42	41	41	30	46	61	62	71	79	72
8	94	38	34	35	31	30		36	36	40	53	38		68	62	66	68	68	70	99	97	97	73
0	98	60	40	45	36			36	49	66	58	58		58	66	84	87	88	80	68	94	94	90
10	98	61	54	62	68			48	62	67	74	80		81	81	86	91	97	85	94	94	94	95
Média	93	48	41	38	42	39	42	40	46	49	55	54	62,5	57	58	68	67	72	74	79	87	87	87
DP	6	10	10	12	11	9	16	11	13	12	12	14	12	14	14	18	20	18	12	14	9	8	9,1
Max	98	61	54	62	68	53	57	57	66	67	74	80	71	81	81	86	91	97	90	99	97	98	98
Min	82	34	24	20	31	25	24	23	23	32	41	38	54	32	33	35	30	42	52	60	71	77	72
Grupo sem CEC Paciente	Basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	Final cir.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	Final inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	98	58	49	47	45	45	41	41	48	60	74	74	74	90	93	92	90	89	84	90	84	84	94
2	86	35	35	29	39	45	36	46	48	49	64	65		64	71	75	74	74	81	82	82	84	86
3	94	34	34	34	32	38	41	31	47	67	80	79		80	81	82	81	82	76	84	83	95	94
4	98	57	41	42	57	46		46	37	57	63	75		75	66	97	67	96	97	93	94	96	98
5	95	39	37	41	31	38		64	43	60	63	78	85	87	89	97	78	83	83	84	97	95	98
6	96	36	48	40	50	39	68	68	59	78	70	77		80	80	60	91	98	95	92	88	95	96
7	93	33	27	31	48	35	31	35	38	36	37	38		36	51	74	82	97	82	79	82	86	97
8	84	40	35	37	32	33	39	33	40	55	54	54		54	54	56	63	63	70	90	91	94	95
9	96	40	36	36	36	36	32	36	41	50	60	60		61	83	84	85	86	90	92	96	96	96
10	98	42	38	36	30	35	32	36	40	51	58	62		62	87	87	88	88	95	98	98	98	98
Média	94	41	38	37	40	39	40	44	44	56	62	66	79,5	69	76	80	80	86	85	88	90	92	95
DP	5	9	7	5,4	9,5	4,7	12	13	7	11	12	13	7,78	17	15	14	10	11	9	6	7	5	3,5
Max	98	58	49	47	57	46	68	68	59	78	80	79	85	90	93	97	91	98	97	98	98	98	98
Min	84	33	27	29	30	33	31	31	37	36	37	38	74	36	51	56	63	63	70	79	82	84	86

Quadro VII. Pressão arterial média (PAM)

Grupo CEC Paciente	Basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	Fim Cir.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	Fim Inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	94	130	64	70	74	76	68	67	64	72	79	71		78	80	82	89	95	73	96	102	95	96
2	94	136	77	66	85	51		72	74	71	71	82	66	67	69	80	69	75	77	73	72	84	86
3	99	104	92	79	58	75	65	72	69	72	72	73		73	77	80	81	82	87	78	80	79	87
4	115	119	103	91	107	101		70	61	68	74	77		91	90	100	91	80	97	68	98	84	87
5	85	55	59	67	60	66	60	74	73	80	72	72		66	68	76	85	107	70	71	113	78	92
6	115	64	72	64	65	65		72	77	75	79	78	72	71	78	92	112	91	74	95	77	76	91
7	74	81	80	79	82	67	58	65	59	61	60	61		68	68	68	58	62	75	74	86	49	62
8	101	72	71	60	92	90		64	64	68	75	63		79	66	69	81	71	77	66	92	95	73
0	93	76	74	97	70			79	79	76	72	82		82	81	89	73	52	72	88	85	69	69
10	100	75	73	85	58			61	60	66	78	64		64	70	78	84	72	86	91	74	85	101
Média	97	91	77	76	75	74	63	70	68	71	73	72	69	74	75	81	82	79	79	80	88	79	84
DP	12	29	13	12	16	16	4,6	5	7	5,4	6	8	4	9	8	10	14	16	8,5	11	13	13	12
Max	115	136	103	97	107	101	68	79	79	80	79	82	72	91	90	100	112	107	97	96	113	95	101
Min	74	55	59	60	58	51	58	61	59	61	60	61	66	64	66	68	58	52	70	66	72	49	62
Grupo sem CEC Paciente	Basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	Fim Cir.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	Fim Inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	135	102	72	71	71	61	73	67	67	68	93	93	70	116	119	119	121	86	77	99	88	89	76
2	111	67	66	74	85	70	76	63	62	69	62	64		62	72	72	104	73	100	103	100	88	102
3	104	58	55	49	68	88	73	77	75	88	88	87		88	88	68	68	95	86	75	88	91	90
4	92	71	84	73	91	86		51	64	74	83	83		84	71	99	88	116	136	115	85	89	94
5	91	40	67	58	77	90		92	75	92	78	77	71	100	104	120	81	77	80	78	100	90	93
6	104	101	89	67	52	79	72	72	79	83	57	58		80	83	76	60	59	47	64	89	76	64
7	102	79	75	85	51	70	57	72	72	45	52	54		47	70	69	89	73	64	66	68	54	60
8	110	85	62	93	86	87	68	61	79	76	92	94		90	92	108	93	83	71	97	84	84	86
9	93	85	64	86	71	79	76	68	68	70	65	66		69	67	68	72	69	68	69	68	68	80
10	85	68	80	68	75	62	71	59	54	69	70	72		61	65	67	78	68	68	75	87	76	88
Média	103	76	71	72	73	77	71	68	70	73	74	75	94	80	83	87	85	80	80	84	86	81	83
DP	14	19	11	13	13	11	6,1	11	8	13	15	14	1	20	18	22	18	16	24	18	11	12	13
Max	135	102	89	93	91	90	76	92	79	92	93	94	94	116	119	120	121	116	136	115	100	91	60
Min	85	40	55	49	51	61	57	51	54	45	52	54	93	47	65	67	60	59	47	64	68	54	60

Quadro VIII. Frequência cardíaca (FC)

Grupo CEC Paciente	Basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	Fim. Cir.	5 min	15 inm	30 min	60 inm	120 min	Fim. Inf.	5 min	15 inm	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	48	77	72	49	80	130	83	63	74	72	80	50		52	54	50	50	57	73	93	69	65	68
2	57	70	50	47	46	48		76	70	74	72	72	70	68	72	74	77	75	70	107	118	100	102
3	66	66	57	57	69	68	106	106	106	119	110	104		104	99	98	98	92	101	113	100	96	98
4	76	69	63	60	61	112		92	87	85	81	78		62	84	90	90	90	97	95	81	75	81
5	84	82	81	80	78	145	100	110	110	124	120	120		109	108	100	99	99	108	110	114	113	111
6	58	54	51	45	49	55		119	117	118	116	91	88	90	87	85	79	77	91	84	85	86	74
7	57	55	53	50	50	61	110	128	134	134	122	118		124	128	130	100	136	134	150	129	130	97
8	57	54	52	49	70	74		74	74	70	69	67		65	65	69	77	75	61	72	88	102	100
0	79	110	104	97	105			119	120	120	116	107		107	111	103	119	119	116	129	119	122	110
10	96	95	80	85	100			112	110	112	112	105		105	105	105	110	100	123	128	103	86	100
Média	68	73	66	62	71	87	100	100	100	103	100	91	79	89	91	90	90	92	97	108	101	98	94
DP	15	18	18	19	20	37	12	22	22	25	21	24	13	25	23	22	20	23	24	23	19	20	15
Max	96	110	104	97	105	145	110	128	134	134	122	120	88	124	128	130	119	136	134	150	129	130	111
Min	48	54	50	45	46	48	83	63	70	70	69	50	70	52	54	50	50	57	61	72	69	65	68
Grupo sem CEC Paciente	Basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	Fim. Cir.	5 min	15 inm	30 min	60 inm	120 min	Fim. Inf.	5 min	15 inm	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	77	76	61	58	71	77	76	65	70	70	100	98	98	97	71	72	100	109	83	85	86	72	68
2	54	49	48	48	65	69	68	76	83	77	81	82		81	77	77	67	62	110	108	104	102	100
3	59	79	80	81	85	94	89	91	91	98	98	98		98	98	90	91	92	91	87	103	103	105
4	58	53	51	52	54	68	66	66	65	64	64	64		65	65	66	64	71	74	93	68	68	68
5	60	56	52	50	66	81	78	78	77	78	78	78	84	71	74	79	77	81	78	79	97	92	76
6	85	85	61	58	76	77	80	80	80	84	80	84		84	84	84	98	88	77	96	96	98	99
7	52	50	51	51	80	51	58	57	69	71	74	73		72	70	74	72	85	84	91	90	95	84
8	41	43	42	46	43	45	48	49	47	48	44	45		44	44	78	78	55	78	83	82	78	79
0	70	73	57	69	74	64	71	101	107	108	102	101		88	86	100	94	110	110	108	102	104	101
10	68	71	65	67	73	65	83	103	102	93	93	92		80	82	101	92	110	112	109	104	106	102
Média	62	64	57	58	69	69	72	77	79	79	81	82	91	78	75	82	83	86	90	94	93	92	88
DP	13	15	11	11	12	14	12	18	18	18	18	18	10	16	14	12	13	20	15	11	12	14	15
Max	85	85	80	81	85	94	89	103	107	108	102	101	98	98	98	101	100	110	112	109	104	106	105
Min	41	43	42	46	43	45	48	49	47	48	44	45	84	44	44	66	64	55	74	79	68	68	68

Quadro IX. Dose infundida de propofol Grupo CEC (período durante a CEC)

Dose infundida total (mg)						
Paciente	Antes da CEC	5 min após CEC	15 min após CEC	30 min após CEC	60 min após CEC	Final CEC
1	673	696	764	832	961	1076
2	888	940	978	1077	1165	1245
3	895	975	1037	1119		1245
4	682	771	811	879		888
5	713	843	867	935	1060	1211
6	605	718	763	847	987	1052
7	914	941	987	1067	1194	1341
8	784	804	855	929	1078	1320
9	560	575	608	692		795
10	568	590	635	719	882	1054
Média	728,2	785,3	830,5	909,6	1046,71	1122,7
EP	42,89	45,08	45,69	46,21	42,22	57,61

Quadro X. Velocidade de infusão Grupo CEC (período durante a CEC)

Velocidade (mg/kg/hora)						
Paciente	Antes da CEC	5 min após CEC	15 min após CEC	30 min após CEC	60 min após CEC	Final CEC
1	4,09	3,93	3,93	3,93	3,93	3,78
2	4,01	4,02	4,02	4	3,91	3,91
3	4,04	3,92	3,92	3,92		3,8
4	4	4	4	3,8		3,84
5	4,76	4	3,84	3,84	3,84	3,69
6	4,07	4,07	4,07	3,94	3,94	3,94
7	3,88	3,88	3,88	3,88	3,75	3,75
8	4,07	4,07	3,94	3,94	3,94	3,86
9	4,17	4,17	4,02	4,02		4,02
10	4,14	4,14	4,14	4,14	4,02	3,9
Média	4,12	4,02	3,98	3,94	3,9	3,85
EP	0,08	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

Quadro XI. Tempo previsto de regressão Grupo CEC (período durante a CEC)

Tempo previsto de regressão (min)						
Paciente	Antes da CEC	5 min após CEC	15 min após CEC	30 min após CEC	60 min após CEC	Final CEC
1	4,5	4,53	5	5	5,1	5
2	4,5	4,5	4,5	5	5	5,1
3	4,5	5	5	5,1		5,1
4	4,5	5	5	5,1		5,1
5	4,5	5	5,1	5,1	5,2	5,3
6	4,4	4,4	4,5	4,5	5	5,1
7	5	5	5,1	5,1	5,2	5,3
8	4,3	4,5	4,5	5	5,1	5,3
9	4,4	4,4	4,4	4,5		5
10	4,3	4,3	4,3	4,4	4,02	5
Média	4,49	4,66	4,74	4,88	4,95	5,13
EP	0,06	0,09	0,1	0,09	0,16	0,04

Quadro XII. Índice bispectral (BIS) Grupo CEC (período durante a CEC)

BIS						
Paciente	Antes da CEC	5 min após CEC	15 min após CEC	30 min após CEC	60 min após CEC	Final CEC
1	25	22	24	20	20	39
2	44	38	40	37	40	31
3	52	51	48	50		45
4	42	40	40	40		40
5	43	40	41	39	38	39
6	40	40	40	39	41	40
7	37	40	32	38	33	34
8	30	34	28	25	28	34
9	28	28	30	39		38
10	53	44	41	38	40	48
Média	39,4	37,7	36,4	36,5	34,29	38,8
EP	3,01	2,56	2,36	2,63	2,97	1,61

Quadro XIII. Pressão arterial média (PAM) Grupo CEC (período durante a CEC)

PAM						
Paciente	Antes da CEC	5 min após CEC	15 min após CEC	30 min após CEC	60 min após CEC	Final CEC
1	76	76	73	67	78	76
2	86	51	66	84	68	48
3	62	70	65	67		45
4	82	76	61	60		67
5	54	54	67	47	61	47
6	70	47	61	52	56	52
7	71	55	50	81	49	65
8	90	55	71	45	60	57
9	74	40	51	75		52
10	60	40	56	60	59	66
Média	72,5	56,4	62,1	63,8	61,57	57,5
EP	3,67	4,24	2,48	4,29	3,48	3,3

Quadro XIV. Concentração plasmática obtida de propofol Grupo CEC

Paciente	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	final cir.	5 min	15 min	30 min	60 min	Final inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	1,49	1,05	3,01	1,12	2,91	1,56	1,71	1,39	0,78	1,21	1,07	1,36	1,05	0,78	0,75	0,58	0,45	0,34	0,29	0,17	0,1
2	2,98	1,40	1,74	1,50		0,87	0,32	0,79	0,43	0,58	0,84	0,61	0,89	0,67	0,36	0,18	0,18	0,07	0,05	0,04	0,03
3	1,75	1,11	1,96	1,55	0,89	0,58	1,64	1,00	0,63	1,54	1,13	1,17	0,96	0,71	0,65	0,59	0,44	0,31	0,27	0,20	0,13
4	0,96	2,15	2,76	2,88	4,11		1,96	1,07	1,14	1,37	0,31	0,59	0,47	0,39	0,27	0,20	0,16	0,10	0,08	0,06	0,00
5	3,26	2,96	4,59	2,33	3,08	5,89	1,72	1,33	1,27	1,10	0,95	0,94	0,82	0,72	0,64	0,50	0,33	0,28	0,16	0,13	0,09
6	2,63	1,04	3,09	2,63			1,17	1,34	0,84	0,69	0,35	0,97	0,91	0,80	0,54	0,40	0,25	0,20	0,16	0,12	0,09
7	3,19	2,04	1,99	2,34	1,91		1,65	0,93	1,21	1,13		1,74	1,25	1,18	0,75	0,73	0,55	0,53	0,47	0,40	0,25
8	1,79	1,12	2,90	3,71	1,95		1,08	1,08	0,42	0,82	0,45	0,80	0,98	0,52	0,40	0,28	0,16	0,13	0,10		
9	0,71	1,38	0,63	1,05			0,21	0,21	0,30	0,21	0,54	0,51	0,40	0,32	0,29	0,22	0,13	0,12	0,09	0,08	0,06
10	0,95	1,81	1,51	1,07			0,30	0,30	0,62	0,57	0,68	0,69	0,59	0,49	0,41	0,37	0,28	0,23	0,21	0,16	0,11
Média	1,97	1,60	2,42	2,02	2,48	2,23	1,18	0,94	0,77	0,92	0,70	0,94	0,83	0,66	0,51	0,40	0,29	0,23	0,19	0,15	0,10
DP	0,98	0,63	1,09	0,90	1,12	2,48	0,67	0,41	0,35	0,42	0,31	0,39	0,27	0,25	0,18	0,19	0,15	0,14	0,13	0,11	0,08

Quadro XV. Concentração plasmática obtida de propofol Grupo sem CEC

Paciente	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	final cir.	5 min	15 min	30 min	final inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
1	1,63	3,03	0,96	1,35	2,42	1,15	1,29	0,98	0,77	0,54	0,46	0,44	0,37	0,29	0,26	0,25	0,11		0,11	0,08
2	2,72	1,45	3,42	0,80	3,54	5,13	2,40	1,67	1,22	0,80	0,63	0,68	0,61	0,58	0,54	0,53	0,40	0,38	0,29	0,27
3	1,11	3,66	3,57	6,54	3,15	1,78	1,23	0,55	0,33	0,91	0,91	0,78	0,42	0,34	0,33	0,30	0,21	0,18	0,14	0,10
4	1,68	1,52	0,82	1,08	1,48		0,97	1,26	0,80	0,91	0,76	0,53	0,45	0,37	0,32	0,28	0,22	0,16	0,14	0,11
5	2,59	0,99	4,55	1,57	3,61	0,67	1,19	0,92	0,65	2,26	1,50	1,45	1,32	0,89	0,80	0,58	0,37	0,33	0,31	0,22
6	4,60	2,59	3,17	5,47	7,62	1,67	1,67	0,74	1,16	0,79	1,27	1,03	0,83	0,61	0,59	0,46	0,31	0,20	0,18	0,14
7	2,63	3,75	1,53	1,12	2,09	3,08	0,96	1,41	1,01		1,01	0,93	0,88	0,79	0,66	0,50	0,46		0,38	0,28
8	1,22	1,71	2,75	2,23	4,56	0,92	1,28	1,06	0,58	0,97	0,97	0,79	0,64	0,49	0,41	0,31	0,22	0,19	0,16	0,13
9	2,11	1,37	2,03	1,60	2,68	7,08	1,92	1,02	1,18	0,80	1,00	0,86	0,75	0,59	0,53	0,48	0,45	0,43	0,32	0,24
10	1,79	3,03	2,68	2,51	2,06	7,66	2,32	1,60	0,87	1,18	1,32	0,74	0,58	0,51	0,38	0,36	0,35	0,29	0,23	0,20
Média	2,21	2,31	2,55	2,43	3,32	3,24	1,52	1,12	0,86	1,02	0,98	0,82	0,68	0,55	0,48	0,40	0,31	0,27	0,23	0,18
DP	1,0	1,0	1,2	2,0	1,8	2,7	0,5	0,4	0,3	0,5	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Quadro XVI. Concentração plasmática obtida de propofol Grupo CEC (período durante a CEC)

Paciente	Antes da CEC	5 min pós CEC	15 min pós CEC	30 min pós CEC	60 min pós CEC	Final CEC
1	2,91	0,90	1,67	2,04	2,50	2,10
2	2,03	2,05	3,90	2,46	2,81	2,68
3	3,10	1,12	1,62	1,67		0,90
4	2,37	2,80	2,84	2,73		1,43
5	2,78	6,10	2,68	4,16	2,85	3,54
6	1,95	4,74	4,74	2,93	4,01	4,24
7	3,50	1,72	2,09	1,87	3,48	2,03
8	1,95	2,23	2,27	2,53	1,35	2,67
9	1,31	0,78	0,51	0,82		1,25
10	0,64	0,40	0,65	0,68	0,51	0,88
Média	2,25	2,28	2,30	2,19	2,50	2,17
DP	0,86	1,84	1,32	1,02	1,21	1,12

Quadro XVII. Dados Farmacocinéticos (Grupo CEC)

Paciente	Peso	dose	alfa	t1/2 alfa	Beta	t1/2 beta	gama	t1/2 gama	AUC 0-t	AUC 0-inf	CLT	Vd beta	Vd gama
1	66,0	1385	2,20	0,31	0,53	1,30	0,15	4,58	13,26	14,40	24,30	2,70	9,70
2	92,5	1840	2,98	0,23	0,38	1,80	0,12	5,78	11,01	11,28	29,40	4,60	14,70
3	84,0	1893	3,56	0,19	0,30	2,31	0,11	6,32	11,42	12,63	29,70	5,90	16,20
4	65,0	1300	3,20	0,22	0,34	2,00	0,15	4,36	12,88	12,88	25,90	4,50	9,80
5	65,0	1540	2,56	0,27	0,40	1,70	0,13	5,03	22,60	23,26	17,00	2,50	7,40
6	76,0	1480	5,49	0,13	0,47	1,46	0,10	6,81	16,02	16,92	19,20	2,40	11,30
7	72,6	1940	3,77	0,18	0,28	2,45	0,09	7,44	20,24	22,97	19,40	4,10	12,50
8	76,2	1780	5,83	0,12	0,53	1,31	0,09	7,09	14,49	14,96	26,00	2,90	15,90
9	65,0	1359	6,37	0,11	0,55	1,25	0,08	8,13	5,54	6,19	56,30	6,10	39,70
10	90,0	1438	5,71	0,12	0,26	2,61	0,09	7,18	6,23	7,32	36,40	8,20	22,70
Média	75,2	1596	4,17	0,19	0,40	1,82	0,11	6,27	13,37	14,28	28,36	4,39	15,99
DP	10,5	243	1,53	0,07	0,10	0,50	0,02	1,29	5,40	5,69	11,40	1,90	9,40

Quadro XVIII. Dados Farmacocinéticos (Grupo sem CEC)

Paciente	Peso	dose	alfa	t1/2 alfa	beta	t1/2 beta	Gama	T1/2 gama	AUC 0-t	AUC 0-inf	CLT	Vd beta	Vd gama
1	63,0	1328	4,67	0,15	0,26	2,58	0,04	14,51	9,86	11,61	30,30	6,70	37,80
2	78,0	1774	11,79	0,06	0,13	5,10	0,06	10,28	23,78	27,87	13,60	6,00	12,20
3	71,0	1361	6,74	0,10	0,15	4,48	0,08	8,01	16,99	18,2	17,50	6,80	12,20
4	90,0	1533	4,86	0,14	0,16	4,33	0,08	8,20	7,38	8,64	32,90	12,30	23,50
5	73,7	1389	1,17	0,59	0,25	2,71	0,06	11,01	17,29	20,82	15,10	3,50	14,40
6	64,8	933	3,91	0,18	0,20	3,35	0,05	12,29	20,63	23,17	10,40	3,00	11,10
7	81,0	2437	2,09	0,33	0,26	2,59	0,05	12,83	21,04	26,24	19,10	4,30	21,20
8	82,0	1570	3,75	0,18	0,30	2,27	0,08	8,37	14,83	16,41	19,40	3,80	14,10
9	71,0	1357	3,01	0,23	0,12	5,51	0,07	9,18	25,54	28,65	11,10	5,30	8,80
10	74,2	1770	5,66	0,12	0,18	3,73	0,06	10,33	26,48	29,44	13,50	4,40	12,10
Media	74,9	1545	4,76	0,21	0,20	3,67	0,06	10,50	18,38	21,105	18,29	5,61	16,74
DP	8,2	396	2,96	0,15	0,06	1,15	0,01	2,18	6,39	7,2945	7,67	2,69	8,69

Quadro XIX. Percentagem do erro de previsão

Grupo CEC Paciente	5min	15min	30min	60min	120min	240min	Fim.Cir.	5min	15min	30min	Fim da infusão
1	-25,72	-47,72	50,74	-44,22	45,71	-21,78	-14,52	38,73	-21,50	20,92	35,67
2	48,94	-30,09	-13,19	-25,24	-100,00	-56,39	-83,84	20,85	-57,46	-42,14	-38,55
3	-12,50	-44,51	-1,93	-22,70	-55,36	-71,20	-18,09	-0,09	-36,69	53,74	16,95
4	-52,16	7,57	38,04	44,21	105,34		-2,05	7,47	14,47	37,28	-40,84
5	63,24	47,89	129,34	16,30	53,83	194,65	-14,03	32,91	26,93	10,01	-5,94
6	31,57	-48,08	54,60	31,32			-41,66	33,75	-15,85	-31,32	-3,08
7	59,32	1,84	-0,64	17,03	-4,47		-17,67	-7,44	21,40	13,00	74,22
8	-10,69	-43,93	45,00	85,41	-2,29		-45,76	8,47	-57,77	-17,69	-19,69
9	-64,67	-31,04	-68,64	-47,33			-89,74	79,47	-70,15	-79,47	-49,39
10	-52,51	-9,55	-24,50	-46,67			-85,01	70,03	-38,30	-42,69	-31,46
Média	-1,519	-19,8	20,88	0,81	-25,72	-55,47	-41,24	-5,66	-23,49	-7,836	-6,21
EP	15,45	9,94	17,28	14,26	24,16	29,03	10,63	13,01	11,03	13,15	12,33
Grupo sem CEC Paciente	5min	15min	30min	60min	120min	240min	Fim.Cir.	5min	15min	30min	Fim da infusão
1	-18,69	51,33	-51,87	-32,58	20,94	-42,50	-35,74	-1,78	-23,41	-45,85	-54,49
2	36,21	-27,28	71,20	-60,12	77,22	156,69	20,05	66,50	21,85	-19,97	-36,99
3	-44,58	83,18	78,25	227,00	57,33	-11,02	-38,48	45,17	-67,20	-8,81	-8,81
4	-15,83	-23,83	-59,05	-46,13	-26,07		-51,74	26,04	-19,97	-9,18	-24,04
5	29,54	-50,41	127,34	-21,69	80,54	-66,28	-40,53	-8,02	-34,81	126,32	49,72
6	129,84	29,50	58,35	173,74	280,94	-16,60	-16,60	26,36	16,13	-20,75	26,85
7	31,60	87,26	-23,75	-44,12	4,66	54,14	-52,09	41,41	1,11		1,11
8	-38,84	-14,72	37,39	11,42	127,87	-54,02	-35,85	5,79	-42,02	-3,26	-3,26
9	5,44	-31,33	1,64	-19,92	33,80	254,20	-4,05	2,16	18,11	-20,16	-0,45
10	-10,42	51,74	33,93	25,74	3,25	283,02	16,23	59,76	-12,66	18,47	31,52
Média	10,43	15,54	27,34	21,33	66,04	45,76	-23,88	12,03	-14,29	-8,319	-1,88
EP	16,05	16,11	19,04	31,19	27,82	43,56	8,387	11,44	9,20	17,98	10,08

Quadro XX. Temperatura mínima durante a CEC e Hematócrito mínimo durante a CEC (Grupo CEC)

	Temperatura mínima durante a CEC (° C)	Hematócrito mínimo durante a CEC
Paciente		
1	31	23
2	30,6	28
3	33,5	21
4	31	26,4
5	31	22
6	31	25
7	30	29
8	28	28
9	28	23
10	31	25
Média	30,51	23
DP	1,68	1,16

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no final deste)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Efeitos da circulação extracorpórea sobre a farmacocinética e farmacodinâmica do propofol em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio.

PESQUISADOR: Ricardo Antonio Guimarães Barbosa

FUNÇÃO: Médico Assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 65594

UNIDADE DO HCFMUSP: Anestesiologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☒
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☒

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO (Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.