UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Abordagem PK-PD do propofol na revascularização do miocárdio para estudo da influência da circulação extracorpórea com hipotermia na ligação às proteínas plasmáticas e no efeito hipnótico

Carlos Roberto da Silva Filho

Tese para obtenção do Título de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo
2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Abordagem PK-PD do propofol na revascularização do miocárdio para estudo da influência da circulação extracorpórea com hipotermia na ligação às proteínas plasmáticas e no efeito hipnótico

Carlos Roberto da Silva Filho

Versão corrigida da Tese conforme resolução CoPGr 6018.

Tese para obtenção do Título de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo
2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Silva Filho, Carlos Roberto da
S586a Abordagem PK-PD do propofol na revascularização do miocárdio para estudo da influencia da circulação extracorpórea com hipotermia na ligação às proteínas plasmáticas e no efeito hipnótico / Carlos Roberto da Silva Filho. -- São Paulo, 2017.
96p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia
Orientador : Santos, Silvia Regina Cavani Jorge

1. Farmacocinética 2. Anestesia 3. Circulação extracorpórea 4. Hipnóticos 5. Cirurgia torácica I. T. II. Santos, Silvia Regina Cavani Jorge, orientador.

615.7f CDD

Carlos Roberto da Silva Filho

Abordagem PK-PD do propofol na revascularização do miocárdio para estudo da influência da circulação extracorpórea com hipotermia na ligação às proteínas plasmáticas e no efeito hipnótico

Comissão Julgadora da Tese para obtenção do Título de Doutor

Profa. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Orientador/presidente

_____

1°. examinador

_____

2°. examinador

_____

3°. examinador

_____

4°. examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2017

AGRADECIMENTOS

À Coordenação do Programa de Pós Graduação em Farmácia, Área de Fármaco-Medicamentos do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e acolhimento.

Ao Professor José Otávio Auler Junior, Professor Titular de Anestesia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela oportunidade de desenvolver o projeto no Instituto do Coração HC FMUSP.

À Professora Maria José de Carvalho Carmona, Diretor Técnico de Serviço de Saúde da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela parceria na realização desse estudo junto à equipe do Serviço de Anestesia do Incor HC FMUSP.

À equipe Cirúrgica, à equipe de Anestesistas e à equipe de profissionais da Enfermagem que atuaram com toda dedicação e empenho na Sala de Operação e na Terapia Intensiva de Recuperação Cardíaca do Incor HC FMUSP no cuidado aos pacientes investigados.

À Rosangela e Equipe do COMUT, da Biblioteca do Instituto de Química da Universidade de São Paulo pela revisão das referências, pelo gentil atendimento as dúvidas e pelo suporte à bibliografia da tese.

À Professora Silvia Regina Cavani Jorge Santos pelo exemplo de dedicação, firme orientação e ética em pesquisa.

À Equipe Técnica do Laboratório de Farmacologia Terapêutica Carlindo e Adriana Maria, pelo apoio técnico constante durante a investigação de cada paciente incluído no estudo.

Aos colegas do Laboratório Cristina Sanches, Karin Lopez, Lèonard, Vedilaine Aparecida e Vanessa, pelas sugestões.

Meu carinho e eterna gratidão aos meus amados pais, Maria Inez e Carlos, e a minha noiva e amor da minha vida, Kelly Viana, pelo incentivo constante durante minha vida acadêmica e profissional.

Finalmente, o meu especial agradecimento aos pacientes que permitiram sua participação no estudo, e sem os quais não poderia haver a geração do conhecimento e contribuição científica.

SUMÁRIO

Listagem de Abreviaturas 7
Listagem de Símbolos 9
Listagem de Quadros 10
Listagem de Tabelas 11
Listagem de Figuras 12
RESUMO 14
ABSTRACT 15
1 INTRODUÇÃO GERAL 16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 18
2.1 Propofol em anestesia 18
2.2 Farmacocinética do propofol 20
2.3 Infusão alvo-controlada 22
2.4 Anestesia para cirurgia cardíaca 23
2.5 Circulação extracorpórea (CEC-H) 24
2.6 Efeitos da circulação extracorpórea (CEC-H) em anestésicos venosos 25
2.7 Índice bispectral (BIS) 27
2.8 Avanços na abordagem farmacocinética-farmacodinâmica do propofol 27
3 OBJETIVO 29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS 30
4.1 ETAPA CLÍNICA 30
4.1.1 Aspectos éticos 30
4.1.2 Casuística 30
4.1.3 Critérios de inclusão 31
4.1.4 Critérios de exclusão 31
4.1.5 Procedimentos clínicos realizados no hospital 32
4.1.6 Fases do estudo 32
4.1.7 Assistência ventilatória no período pós-operatório até extubação 38
4.2 ETAPA ANALÍTICA 39
4.2.1 Procedimentos laboratoriais 39
4.2.2 Reagentes 39
4.2.3 Instrumentação analítica 40
4.2.4 Condições da análise 40
4.2.5 Procedimento analítico 41
4.3 ETAPA ESTATÍSTICA 45
4.3.1 Justificativa para o tamanho da amostra 45
4.3.2 Modelagem farmacocinética 45
4.3.3 Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD) 46
4.3.4 Análise estatística populacional 47
5 RESULTADOS 48
5.1 Casuística 48
5.2 Doses de propofol na infusão alvo controlada 49
5.3 Taxas de infusão de propofol 52
5.4 Concentrações plasmáticas de propofol 54
5.5 Modelagem farmacocinética (PK) 58
5.6 Modelagem farmacodinâmica (PD) – monitoramento do BIS 66
5.7 Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD) 67
6 DISCUSSÃO 76
7 CONCLUSÃO 85
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 86

Listagem de Abreviaturas

1°PO	Primeiro dia de pós-operatório
2°PO	Segundo dia de pós-operatório
AAS	Ácido Acetilsalicílico
AICC	Anestesia Intravenosa Controlada por Computador
AP	Atividade de Protrombina
BIS	Índice Bispectral
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC-H	Circulação Extracorpórea-Hipotermia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CG-MS	Cromatografia a Gás com Detector de Massas
cm	Centímetro
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico
CPB	Cardiopulmonary by-pass
CQ	Controle de Qualidade
Cr	Creatinina Sérica
CV%	Coeficiente de Variação
DCM	Diclorometano
Dl	Decilitro
DP	Desvio-Padrão
EC50	EC50: concentração efetiva para 50% do efeito
EDTA	Etileno Diamino Tetracético
EEG	Eletroencefalograma
$ETCO_2$	Pressão Parcial de Gás Carbônico
FCFUSP	Faculdade Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
FE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FiO_2	Fração de Oxigênio Inspirado
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	*High Density Lipoprotein*
h	Hora
IAC	Infusão Alvo Controlada
I:E	Inspiração / Expiração
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
IOP	Intra-operatório
IOT	Intubação Orotraqueal
IV	Intra-Venoso(a)
kg	Quilograma
L	Litros
LC-MS	Cromatografia Líquida com Detector de Massas
LD	Limite de Detecção
LDL	*Low Density Lipoprotein*
LQ	Limite de Quantificação
m	Metro
m^2	Metro Quadrado
mg	Miligrama
min	Minutos

mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm Hg	Milímetros de Mercúrio
N	Amostragem
N_2	Nitrogênio
NAP	Não Aplicável
NCEC	Sem circulação extracorpórea
ng	Nanograma
OPCAB	Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting
P	Significância Estatística
PAO_2	Pressão Parcial de Oxigênio
PD	Farmacodinâmica
PE	Padrão Externo
pH	Concentração Hidrogênio Iônica
PI	Padrão Interno
PK	Farmacocinética
PK-PD	Abordagem Farmacocinética/Farmacodinâmica
PO	Pós-operatório
POI	Pós-operatório Imediato
SpO_2	Saturação de Oxigênio
r^2	Coeficiente de Correlação Linear
rpm	Rotações por Minuto
SNC	Sistema nervoso central
TCI	Target Controlled Infusion
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UI	Unidade Internacional
UP	Ultrapuro(a)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Listagem de Símbolos

µg	Micrograma
µL	Microlitro
# 1-19	Número de Alocação de Paciente
°C	Graus Celsius
±	Mais ou Menos
®	Marca Registrada
=	Igual
<	Menor
>	Maior
%	Porcentagem

Listagem de Quadros

Quadro 1 - Risco Cirúrgico de acordo com critérios de HIGGINS, 1992. 33

Quadro 2 - Farmacocinética do Propofol – Modelo aberto de dois compartimentos 46

Quadro 3 - Características individuais dos pacientes alocados e estratificação de acordo com a realização da CEC-H na intervenção cirúrgica 48

Listagem de Tabelas

Tabela 1 - Concentração plasmática de propofol total no decurso do tempo..... 54

Tabela 2 – Concentração plasmática de propofol livre no decurso do tempo..... 55

Tabela 3 - Farmacocinética comparativa com base no propofol total plasmático..... 59

Tabela 4 - Farmacocinética comparativa com base no propofol livre plasmático 61

Tabela 5 - Grupo NCEC - Farmacocinética do propofol total *versus* propofol livre 65

Tabela 6 - Grupo CEC-H Farmacocinética do propofol total *versus* propofol livre 65

Tabela 7 - Análise PK-PD do Grupo CEC-H *versus* NCEC do propofol total..... 69

Tabela 8 - Análise PK-PD do Grupo CEC-H *versus* NCEC do propofol LIVRE..... 70

Listagem de Figuras

Figura 1. Dose infundida acumulada de propofol total plasmático. 49

Figura 2. Dose infundida acumulada, dados individuais. 49

Figura 3. Dose infundida acumulada alvo 2 µg/mL. 50

Figura 4. Dose infundida acumulada, dados individuais. 50

Figura 5. Dose infundida acumulada normalizada. 51

Figura 6. Dose infundida acumulada normalizada, dados individuais. 51

Figura 7. Taxas de infusão de acordo com o alvo previsto. 52

Figura 8. Taxas de infusão de acordo com o alvo, dados individuais. 52

Figura 9. Taxas de infusão normalizada. 53

Figura 10. Taxas de infusão normalizada, dados individuais..... 53

Figura 11. Concentrações plasmáticas de propofol total (A) e fração livre (B). 56

Figura 12. Decaimento das concentrações plasmáticas de propofol total (A) e fração livre (B) após o desmame do hipnótico..... 57

Figura 13. Modelo aberto de dois compartimentos de propofol livre após o término da infusão. 58

Figura 14. Farmacocinética do propofol total. 60

Figura 15. Farmacocinética do propofol Livre. 62

Figura 16. Área sob a curva estimada a partir da concentração do propofol plasmático total e livre no decurso do tempo propofol..... 63

Figura 17. Ligação do propofol as proteínas plasmáticas. 64

Figura 18. Monitoramento do efeito hipnótico do propofol. 66

Figura 19. Abordagem PK-PD para o propofol plasmático total *versus* Efeito (BIS).... 68

Figura 20. Abordagem PK-PD para o propofol plasmático livre *versus* Efeito (BIS). .. 71

Figura 21. Abordagem PK-PD para o propofol plasmático livre *versus* Efeito (BIS) pós desmame do hipnótico..... 73

Figura 22. Propofol Livre após desmame da infusão de propofol alvo 1µg/mL..... 74

Figura 23. Duração da cirurgia e tempo de intubação orotraqueal. 75

RESUMO

SILVA FILHO, C.R **Abordagem PK-PD do propofol na revascularização do miocárdio para estudo da influência da circulação extracorpórea com hipotermia na ligação às proteínas plasmáticas e no efeito hipnótico.** 2017. 96p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Durante a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e hipotermia (CEC-H) ocorre alteração na efetividade do propofol e na sua farmacocinética realizada a partir das concentrações plasmáticas do propofol total no decurso do tempo. A ligação do propofol à proteína plasmática parece estar alterada em consequência de diversos fatores incluindo a hemodiluição e a heparinização que ocorre no início da circulação extracorpórea, uma vez que se reportou anteriormente que a concentração plasmática do propofol livre aumentou durante a realização da circulação extracorpórea normotérmica. Por outro lado, a infusão alvo controlada é recomendada para manter a concentração plasmática do propofol equivalente ao alvo de 2 μg/mL durante a intervenção cirúrgica com CEC-H. Se alterações significativas na hipnose do propofol ocorrem nesses pacientes, então o efeito aumentado desse agente hipnótico poderia estar relacionado à redução na extensão da ligação do fármaco as proteínas plasmáticas; entretanto, o assunto ainda permanece em discussão e necessita de investigações adicionais. Assim, o objetivo do estudo foi investigar as concentrações plasmáticas de propofol livre em pacientes durante a revascularização do miocárdio com e sem o procedimento de CEC-H através da abordagem PK-PD. Dezenove pacientes foram alocados e estratificados para realização de cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (CEC-H, n=10) ou sem circulação extracorpórea (NCEC, n=9). Os pacientes foram anestesiados com sufentanil e propofol alvo de 2 μg/mL. Realizou-se coleta seriada de sangue para estudo farmacocinético e o efeito foi monitorado através do índice bispectral (BIS) para medida da profundidade da hipnose no período desde a indução da anestesia até 12 horas após o término da infusão de propofol, em intervalos de tempo pré-determinados no protocolo de estudo. As concentrações plasmáticas foram determinadas através de método bioanalítico pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência. A farmacocinética foi investigada a partir da aplicação do modelo aberto de dois compartimentos, PK Solutions v. 2. A análise PK-PD foi realizada no Graph Pad Prisma v.5.0 após a escolha do modelo do efeito máximo (E_{MAX} sigmóide, slope variável). Os dados foram analisados utilizando o Prisma v. 5.0, $p<0,05$, significância estatística. As concentrações plasmáticas de propofol total foram comparáveis nos dois grupos (CEC-H e NCEC); entretanto o grupo CEC-H evidenciou aumento na concentração do propofol livre de 2 a 5 vezes em função da redução na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. A farmacocinética do propofol livre mostrou diferença significativa entre os grupos no processo de distribuição pelo prolongamento da meia vida e aumento do volume aparente, e no processo de eliminação em função do aumento na depuração plasmática e redução na meia vida biológica no grupo CEC-H. A escolha do modelo E_{MAX} sigmóide, slope variável foi adequada uma vez que se evidenciou alta correlação entre os valores do índice bispectral e as concentrações plasmáticas do propofol livre ($r^2>0.90$, $P<0.001$) para os pacientes investigados.

PALAVRAS CHAVE: Propofol livre no plasma, Infusão alvo controlada, Análise PK-PD, Revascularização do miocárdio, Circulação extracorpórea-hipotermia.

ABSTRACT

SILVA FILHO, C.R **PK-PD Model to investigate the free propofol plasma levels versus the hypnotic drug effect in patients undergoing coronary artery bypass grafting concerning the influence of CPB-hypothermia on drug plasma binding.** 2017. 96p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

During coronary artery bypass grafting (CABG) surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) profound changes occur on propofol effect and on kinetic disposition related to total drug plasma measurements in these patients. It was reported that drug plasma binding could be altered as a consequence of hemodilution and heparinization before starts CPB since free propofol plasma levels was increased by twice under normothermic procedure. In addition, the target controlled infusion (TCI) is recommended to maintain propofol plasma concentration (2 μg/mL) during CABG CPB-H intervention. However, whether significant changes that occur in propofol hypnosis in these patients could be related to the reduction on the extension of drug plasma binding remain unclear and under discussion until now. Then, the objective of this study was to investigate propofol free plasma levels in patients undergoing CABG with and without CPB by a pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) approach. Nineteen patients were scheduled for on-pump coronary artery bypass grafting (CABG-CPB, n=10) or off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG, n=9) were anesthetized with sufentanil and propofol TCI (2 μg/mL). Blood samples were collected for drug plasma measurements and BIS were applied to access the depth of hypnosis from the induction of anesthesia up to 12 hours after the end of propofol infusion, at predetermined intervals. Plasma drug concentrations were measured using high-performance liquid chromatography, followed by a propofol pharmacokinetic analysis based on two compartment open model, PK Solutions v.2; PK-PD analysis was performed by applying E_{MAX} model, sigmoid shape-variable slope and data were analyzed using Prisma v. 5.0, considering $p<0.05$ as significant difference between groups. The total propofol plasma concentrations were comparable in both groups during CABG; however it was shown in CPB-group significant increases in propofol free plasma concentration by twice to fivefold occur as a consequence of drug plasma protein binding reduced in these patients. Pharmacokinetics of free propofol in CPB-H group compared to OPCAB group based on two compartment open model was significantly different by the prolongation of distribution half-life, increases on plasma clearance, and biological half-life shortened. In addition, the kinetic disposition of propofol changes in a different manner considering free drug levels in the CPB-H group against OPCAB group as follows: prolongation of distribution half-life and increases on volume of distribution, remaining unchanged biological half-life in spite of plasma clearance increased. BIS values showed a strong correlation with free drug levels ($r2>0.90$, $P<0.001$) in CPB-H group and also in OPCAB group by the chosen E_{MAX} model sigmoid shape-variable slope analyzed by GraphPad Prisma v.5.0.

KEYWORDS: Propofol free drug plasma levels, Target controlled infusion, Pharmacokinetics-pharmacodynamics approach, Coronary artery bypass grafting, Cardiopulmonary bypass hypothermic.

1 INTRODUÇÃO GERAL

A doença aterosclerótica cardiovascular é a maior causa de morte tanto no Brasil quanto nos países desenvolvidos, sendo responsável por 36% dos óbitos em pessoas com idade entre 50 e 64 anos e 42% em pessoas com idade superior a 65 anos (PEGO-FERNANDES *et al.*, 2008). No coração, a doença aterosclerótica manifesta-se através da obstrução coronariana (ANGELINI *et al.*, 2002).

A doença arterial coronariana possui um espectro clínico importante, que deve ser reconhecido adequadamente. Uma lesão pequena e não importante pode progredir, gradualmente, até limitar o fluxo sanguíneo e promover angina (LIMA *et al.*, 2004).

A cirurgia de revascularização do miocárdio é uma terapêutica bem estabelecida no tratamento da insuficiência coronária, principalmente com a utilização da artéria torácica interna. Este enxerto mostrou excelentes resultados em longo prazo, em especial a utilização da artéria torácica interna esquerda, anastomosada à artéria interventricular anterior (JATENE *et al.*, 1997).

Tal procedimento cirúrgico foi proposta por Vineberg em 1945, a idéia era implantar a artéria torácica interna no miocárdio. Porém devido à ausência de exames que comprovassem sua eficácia os resultados a princípio foram muito questionados.

O procedimento proposto por Vineberg só ganhou interesse a partir de 1959 quando os estudos levaram os exames de cateterismo cardíaco para a prática clínica. Assim, ela é hoje é uma das cirurgias mais frequentemente realizadas em todo o mundo (PEGO-FERNANDES *et al.*, 2008).

Os resultados da revascularização cirúrgica do miocárdio são bem conhecidos e, indubitavelmente, melhoram a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes (HUEB *et al.*, 2007). O bom resultado depende não apenas da indicação adequada, mas também dos enxertos empregados. O emprego de, pelo menos, uma artéria torácica interna mostra grande impacto na sobrevida dos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (LYTLE *et al.*, 1999).

O método de revascularização do miocárdio, além de ser específico para cada paciente, não é uma decisão a ser tomada apenas por um profissional, mas sim em consenso com o paciente, clínico e cirurgião. O objetivo principal de qualquer método de revascularização do miocárdio deve ser a longa sobrevivência do seu paciente, com qualidade de vida satisfatória (PEGO-FERNANDES *et al.*, 2008).

Os primeiros procedimentos de revascularização do miocárdio eram feitos sem o emprego da circulação extracorpórea. O advento dessa tecnologia e o avanço das técnicas anestésicas permitiram ampliação do tratamento cirúrgico das obstruções coronarianas (RAJAEI & DABBAGH, 2012).

Gudrun *et al.,* 2016 destaca que nos últimos 20 anos houve marcante avanço no tratamento clínico e nos procedimentos de revascularização do miocárdio, com o emprego de antiagregantes plaquetários e o uso de estatinas, que vêm trazendo melhorias progressivas ao tratamento clínico. O procedimento cirúrgico também passa por aprimoramento progressivo, visando à menor agressão ao paciente e o emprego de enxertos de maior durabilidade (HUEB *et al.,* 2007). Dentre as melhorias nas formas de intervenção de revascularização, vale destacar o avanço das técnicas de angioplastia, novos *stents* e a utilização das células-tronco, que abre novas perspectivas médicas para o tratamento da insuficiência coronariana (SHARMA *et al.,* 2016).

Durante a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e hipotermia (CEC-H) ocorre alteração na efetividade do propofol e na sua farmacocinética realizada a partir das concentrações plasmáticas do propofol total no decurso do tempo. A ligação do propofol às proteínas plasmáticas é alterada em consequência de diversos fatores incluindo a hemodiluição e a heparinização, que ocorrem no início da circulação extracorpórea, uma vez que se reportou anteriormente que a concentração plasmática do propofol livre aumentou durante a realização da circulação extracorpórea normotérmica. Por outro lado, a infusão alvo controlada é recomendada para manter a concentração plasmática do propofol equivalente ao alvo de 2 µg/mL durante a intervenção cirúrgica com CEC-H.

Desta forma, o presente estudo foi proposto para verificar através da abordagem PK-PD, se efeito aumentado desse agente hipnótico em pacientes submetidos à CEC-H está relacionado à redução na extensão da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.

Destaca-se a relevância científica e clínica do presente estudo uma vez que a melhor compreensão dos efeitos da CEC-H na farmacocinética do proprofol deverá possibilitar o aprimoramento da titulação da hipnose em pacientes submetidos a tal procedimento cirúrgico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Propofol em anestesia

O propofol foi introduzido na prática clínica no final da década de 80, e, embora tenha sido inicialmente aprovado como agente hipnótico de indução e manutenção da anestesia, seu uso clínico expandiu-se bastante, passando a ser indicado não apenas em diferentes tipos de cirurgias, como também para sedação de pacientes nas unidades de terapia intensiva (SEBEL *et al.*, 1989). O propofol tornou-se, rapidamente, o fármaco de escolha para indução anestésica em pacientes submetidos a procedimentos inicialmente ambulatoriais sendo cada vez mais usado na prática anestésica. As propriedades anti-eméticas e no futuro as modificadoras do humor peculiares ao propofol podem resultar em novas aplicações clínicas (ZACNY *et al.*, 1992).

Brown *et al.* 2010 reportaram a investigação do propofol em anestesia geral que não envolve simplesmente a perda de consciência, mas também leva a alterações significativas na função cerebral. De fato, a anestesia geral produz padrões distintos no eletroencefalograma (EEG), o mais comum dos quais é um aumento progressivo na atividade de baixa frequência e alta amplitude conforme o nível de anestesia geral profunda (BROWN *et al* 2010). Os mesmos investigadores verificaram que as alterações nos traçados de EEG durante os estágios da anestesia diferiam também dos padrões registrados durante os estágios do sono, sendo que a leitura do EEG durante a anestesia geral se assemelhava ao do cérebro de um paciente em coma, sugerindo que a anestesia geral se assemelha a um estado induzido de coma reversível (BROWN *et al.* 2011).

Posteriormente, investigadores desse mesmo grupo identificaram alterações características no EEG de alta densidade durante a perda e a recuperação da consciência em dez pacientes durante e após a indução anestésica com propofol em infusão alvo controlada na concentração prevista de 5 µg/mL (PURDON *et al*, 2013). Da mesma forma, Mukamel *et al.* 2014 identificaram precisamente os traçados de EEG de alta densidade que marcam a rápida transição entre a perda e recuperação da consciência em dez voluntários sadios pela administração de propofol em infusão alvo controlada na mesma concentração alvo utilizada pelo mesmo grupo (PURDON *et al*, 2013). Com base em tais resultados, esses pesquisadores propõem a utilização o EEG de alta

densidade como ferramenta de monitoramento da anestesia geral (MUKAMEL *et al.* 2014).

O propofol tornou-se hoje, o fármaco de escolha para indução anestésica em pacientes submetidos a procedimentos inicialmente ambulatoriais sendo cada vez mais usado na prática anestésica. A resposta dos pacientes ao propofol durante o ato cirúrgico é bastante variável, por isso, a dose e a velocidade de administração devem ser tituladas conforme as necessidades individuais dos pacientes. Os fatores que influenciam nas doses necessárias de propofol incluem idade, peso, doenças preexistentes, tipos de procedimentos cirúrgicos e tratamentos clínicos concomitantes (SHAFER, 1988). O propofol, quando componente de técnica balanceada ou anestesia venosa total, é geralmente administrado na faixa de velocidade de infusão de 75 a 300 µg. $kg^{-1}.min^{-1}$, e velocidades de infusão de 25 a 100 µg. $kg^{-1}.min^{-1}$podem manter sedação adequada (WHITE, 1988).

A complexidade do procedimento vai definir ao anestesista a concentração plasmática "alvo", exigida para a hipnose (2 a 6 µg/mL) ou para a sedação (0,5 a 1,5 µg/mL) durante as várias condições clínicas. Então, os sistemas de administração baseados na farmacocinética podem gerar concentração plasmática alvo rapidamente (KENNY, 1992). Entretanto, devido à variabilidade interindividual na farmacocinética e farmacodinâmica deste agente torna-se obrigatória uma titulação cuidadosa do sistema de administração baseado na farmacocinética do propofol até a obtenção do efeito desejado na realização deste ou daquele procedimento (GLASS *et al.*, 1989).

Os estudos a respeito do mecanismo molecular referente ao efeito do propofol no sistema nervoso central (SNC) sugerem que ele ative o complexo ionóforo do receptor $GABA_A$, assim como os outros depressores do SNC como os barbitúricos e o etomidato. 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).

2.2 Farmacocinética do propofol

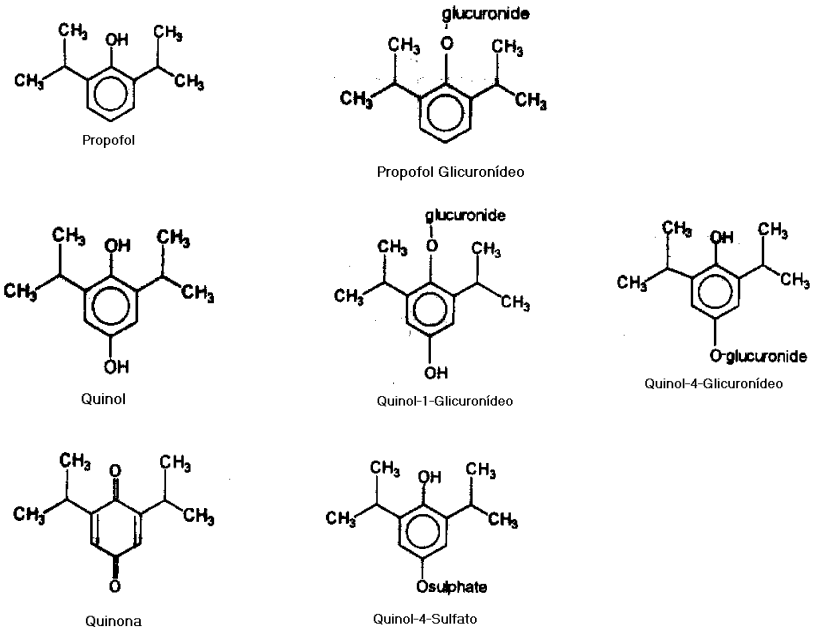
O propofol, por ser um fármaco altamente lipofílico, quando administrado pela via intravascular, distribui-se rapidamente do compartimento central para outros tecidos altamente vascularizados, incluindo o cérebro e então, redistribui-se para outros tecidos de menor perfusão. Ele é parcialmente retido pelos pulmões durante a administração, sendo posteriormente liberado para a circulação (MATOT *et al.*, 1993).

A curta duração do efeito do propofol, cerca de 5 a 8 minutos, pode ser explicada pela elevada depuração plasmática, associada à rápida velocidade de distribuição. A concentração do propofol no sítio de ação também se eleva rapidamente, devido à curta meia-vida de equilíbrio sangue-cérebro da ordem de 3 minutos. Por essas características farmacocinéticas, existe uma rápida instalação do efeito hipnótico, com perda da consciência dentro de 1 a 2 minutos (SCHUTTLER *et al.*, 1986; SHAFER *et al.*, 1988, VUYK, 1993).

Estudos preliminares da farmacocinética do propofol revelaram que, apesar da alta depuração plasmática e relativa curta meia-vida biológica, este fármaco lipofílico sugere ter potencial para acúmulo em tecidos menos perfundidos (COCKSHOTT, 1985).

O propofol é eliminado fundamentalmente através da biotransformação hepática seguida de excreção renal de quinóis conjugados inativos. O metabolismo ocorre principalmente via CYP2B6, produzindo 2,6 di-isopropilquinol e 2,6 di-isopropil-1,4-quinol. Esses intermediários sofrem a seguir reação que confere alta hidrossolubilidade pela conjugação com ácido glicurônico (quinol-1-glicuronídeo e quinol-4-glicuronídeo) e com sulfato (quinol-4-sulfato), sendo finalmente eliminados através da urina. O fármaco também pode ser eliminado após conjugação direta fornecendo o propofol-1-glicuronídeo (VREE, *et al.*, 1999; ODA *et al.*, 2001). Estudo com propofol marcado com carbono 14 evidenciou que dois minutos após administração intravascular *bolus*, 94% da dose se encontra na circulação sistêmica, decaindo então rapidamente para 39% (10 min), 14% (60min), e 5% (480 min). Devido a sua rápida remoção da circulação sistêmica pela desativação metabólica, a dose administrada de propofol é excretada na urina na maior parte na forma biotransformada (88%) e fração inferior a 0,5% na forma inalterada (VREE, *et al.*, 1999).

Diagrama esquemático da biotransformação do propofol (VREE, *et al.*, 1999)



Reportou-se que a depuração plasmática do propofol excede o fluxo sanguíneo hepático, que é de aproximadamente 1,5 L/min, sugerindo ocorrência de eliminação extra-hepática para esse fármaco; entretanto, essa hipótese ainda não foi confirmada em humanos (VUYK, 1993). Embora a biotransformação hepática seja relevante na eliminação do propofol, não se evidenciou alteração da sua disposição cinética pelas doenças hepáticas, uma vez que a depuração plasmática, meia vida biológica e ligação às proteínas plasmáticas foram semelhantes em pacientes cirróticos quando comparados com indivíduos com fígado sadio (SERVIN *et al.*, 1988, SHAFER *et al.*, 1988). Reportou-se também que a insuficiência renal moderada e a obesidade não alteram a farmacocinética do propofol (SERVIN *et al.*, 1993; VUYK, 1993). Adicionalmente, reportou-se que o acúmulo dos produtos de biotransformação do propofol em pacientes com falência renal, não prolonga o tempo de despertar, fato este que sugere que tais produtos não possuam efeito hipnótico (NATHAN *et al.*, 1993).

A idade é um fator importante que altera a disposição cinética do propofol, uma vez que o volume dos compartimentos fluidos, a perfusão de órgãos vitais e a depuração plasmática em pacientes pediátricos são superiores aos adultos. Portanto, pacientes pediátricos necessitam de maior dose e velocidade de infusão superior às recomendadas aos adultos para manutenção da hipnose no paciente cirúrgico (HANNALAH, 1992). Reportou-se ainda que pacientes idosos apresentem redução no volume de distribuição e

na depuração plasmática relativamente aos adultos (KIRKPATRICK *et al.*, 1988; VUYK, 1993).

2.3 Infusão alvo-controlada

A técnica de anestesia geral deve permitir rápida indução e condições operatórias ideais, assegurando uma breve recuperação dos reflexos protetores, bem como das funções cognitivas e psicomotoras. Com o aperfeiçoamento da tecnologia computadorizada, houve interesse crescente nos sistemas automáticos de administração venosa. A infusão alvo-controlada pelo computador pode facilitar a manutenção anestésica e a sedação pela hipnose característica do propofol. A relação entre a concentração-alvo e a concentração sangüínea real depende das covariáveis consideradas na programação do sistema de administração alvo-controlado (COETZEE *et al.*, 1995; VUYK *et al.*, 1995).

Uma das principais vantagens da utilização da infusão venosa contínua dos hipnóticos é a eliminação das oscilações que determinam os picos e os vales de concentração sanguínea que se refletem consequentemente, na concentração do fármaco na biofase, e, portanto, no efeito terapêutico desejado. O conceito do programa de infusão contínua controlada por computador na administração de fármacos por via intravascular, com base no modelo farmacocinético é bastante atrativo. A dose do fármaco a ser administrada é calculada por algoritmos conforme a concentração sangüínea alvo desejada. As informações farmacocinéticas estão contidas no algoritmo, o que significa que a administração da infusão torna-se simplificada e não há necessidade de cálculos adicionais para a determinação da dose requerida. Além disso, a curva de concentração sangüínea *versus* tempo dá a indicação do provável tempo de recuperação após o término da infusão (SHORT *et al.*, 1994).

A concentração plasmática previsível com níveis aproximadamente constantes é conseguida utilizando-se a técnica denominada “Anestesia Intravenosa Controlada por Computador” (AICC); que consiste na utilização de programas farmacocinéticos instalados em microcomputadores conectados à bomba de infusão através de uma interface como proposto em estudos experimentais. Desse modo, a velocidade da bomba de infusão é comandada pelo computador, sendo esse sistema mais evoluído para a realização da anestesia venosa contínua (VIANNA *et al.*, 1995).

A realização da anestesia intravenosa que utiliza a infusão alvo-controlada foi padronizada através do sistema para administração de propofol conhecido como Diprifusor, Astra Zeneca, London, UK (GLEN, 1998). A tecnologia desse dispositivo utiliza modelos farmacocinéticos que controlam a velocidade de infusão da bomba, proporcionando ao anestesista o controle direto da concentração plasmática de propofol que é requerida aos pacientes submetidos à anestesia venosa contínua. O módulo eletrônico do Diprifusor é composto por dois microprocessadores que são incorporados a bomba de infusão proporcionando um modo de infusão alvo-controlada com concentrações de propofol que podem ser programadas, mantidas ou alteradas dependendo do grau de profundidade da hipnose necessária para a realização do procedimento (GRAY *et al*., 1998). O módulo do Diprifusor contém o *software* que é controlado por um algoritmo conectado ao programa de simulação farmacocinética (University of Glasgow). Este programa inclui modelo farmacocinético de três compartimentos e incorpora os parâmetros obtidos a partir da população de pacientes pediátricos (MARSH *et al*., 1991).

2.4 Anestesia para cirurgia cardíaca

A técnica anestésica recomendada para cirurgias cardíacas deve proporcionar hipnose, amnésia e analgesia durante a cirurgia, garantindo estabilidade hemodinâmica com depressão direta mínima do miocárdio, além de recuperação rápida sem a necessidade de suporte inotrópico. Adicionalmente, as técnicas que utilizam opióides em altas doses são bastante utilizadas, pela excelente estabilidade hemodinâmica associada ao fentanil ou aos mais novos análogos. Entretanto, as técnicas venosas utilizando desses agentes podem não proporcionar grau ideal de estabilidade hemodinâmica durante a cirurgia e estão mais associadas ao grau de consciência durante a intervenção. Quando a anestesia com o opióide é suplementada pelo agente volátil, ocorre redução do grau de consciência e melhora da estabilidade hemodinâmica, mas pode elevar o potencial de isquemia do miocárdio. Além disso, o uso de alta dose do opióide prolonga a duração do suporte respiratório mecânico pós-operatório. Então, as internações prolongadas de pacientes em UTIs são dispendiosas, além do risco aumentado de infecção hospitalar (GOLDMAN *et al.*, 1987; HUG JUNIOR, 1990; WHITE, 2001).

O perfil farmacocinético característico do propofol favorece a rápida recuperação dos efeitos sedativos e hipnóticos. Na prática clínica, o propofol é administrado como agente isolado ou em combinação com óxido nitroso ou derivado de opióide. Inúmeros esquemas de administração venosa de propofol são descritos na literatura, quer através de técnicas manuais, ou de sistemas de infusão controlada por computador (GLASS *et al*., 2000; REVES *et al*., 2000; ROBERTS *et al*, 1988; VUYK, 1993; WHITE, 1996).

2.5 Circulação extracorpórea (CEC-H)

O sistema de circulação extracorpórea hipotérmica (CEC-H) substitui temporariamente as funções do coração e dos pulmões durante a cirurgia cardíaca. Em pacientes adultos, o circuito de circulação extracorpórea é habitualmente preenchido com perfusato de cerca de 1500-2000 mL de solução cristalóide. Após a heparinização sistêmica, a aorta é canulada para permitir a administração do sangue oxigenado proveniente do circuito de CEC-H, sendo a drenagem sangüínea proveniente da canulação da veia cava superior e da veia cava inferior. No início da CEC-H, o perfusato cristalóide é administrado ao paciente através da cânula aórtica enquanto o sangue venoso é drenado para o circuito de CEC-H, onde será oxigenado e resfriado 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-se 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-H é substancialmente reduzido e o ajuste do fluxo do oxigenador permite o ajuste da $PaCO_2$. Os anestésicos gerais inalatórios podem ser administrados no fluxo de gás fresco do oxigenador e fármacos de administração venosa podem ser administrados diretamente no circuito de CEC-H. Isto se deve ao fato da comprovação utilizando-se marcadores radioativos, quando cerca de 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. Ao final do procedimento cirúrgico principal, o paciente é reaquecido, quando a hipotermia for utilizada, e a ventilação pulmonar é reiniciada, permitindo que a CEC-H seja finalizada.

Após a retirada das cânulas vasculares, procede-se à reversão da anticoagulação promovida pela heparina com a protamina (KAMATH *et al.*, 1980; METS, 2000).

2.6 Efeitos da circulação extracorpórea (CEC-H) em anestésicos venosos

A instalação da CEC-H provoca profundas alterações na concentração plasmática de fármacos, decorrentes da distribuição e da eliminação. Os principais fatores relacionados são a hemodiluição, alteração na concentração plasmática dos fármacos, hipotensão e alteração de fluxo sanguíneo, hipotermia, isolamento dos pulmões da circulação e sequestro do fármaco anestésico pelo circuito da CEC-H. Todos esses fatores resultam na alteração da concentração plasmática e da extensão de ligação protéica do fármaco, que modifica consequentemente, o comportamento farmacocinético do anestésico geral venoso utilizado (METS, 2000). A hemodiluição e a ligação às proteínas plasmáticas reportadas na literatura estão relacionadas ao efeito imediato da diluição aguda do sangue durante a CEC-H com redução da concentração plasmática do fármaco. A concentração plasmática do fármaco depende da extensão e afinidade de ligação protéica plasmática, do volume de distribuição bem como do equilíbrio entre a concentração tecidual e a concentração plasmática no início da CEC-H (ROSEN *et al*., 1997).

É importante considerar a distinção entre a concentração plasmática do fármaco total que é resultante da somatória das frações ligada a proteínas e livre. Apenas a fração livre é capaz de atravessar a barreira e se difundir para os tecidos exercendo o efeito no sítio de ação. Se um fármaco possui ligação de alta afinidade aos principais ligantes protéicos como a albumina e alfa-1-glicoproteína ácida, então pela hemodiluição ocorrerá aumento da fração livre. Entretanto, essa ligação do propofol às proteínas plasmáticas se dá em larga extensão à albumina e em menor proporção à alfa-1-glicoproteína ácida. Este fato, portanto, poderá resultar na maior transferência do fármaco do compartimento central para os tecidos, com redução na concentração sanguínea (BUYLAERT *et al.*, 1989; DAVIDOWICZ *et al.;* 2006; DAVIDOWICZ *et al.*, 2008; KALITYNSKY *et al*., 2006; MAZOIT & SAMII, 1999).

A instalação da circulação extracorpórea está associada à hipotensão inicial pela hemodiluição que reduz a resistência vascular sistêmica promovendo redução no fluxo sanguíneo, mas esta redução é revertida pela liberação de catecolaminas durante a CEC-H. Reporta-se ainda que o fluxo sanguíneo hepático se encontre alterado durante a CEC-

H; entretanto, a utilização de fluxo pulsátil em substituição ao fluxo não pulsátil, promove menor oscilação na perfusão hepática (MATHIE, 1993; MORI *et al.*, 1988).

A hipotermia induzida pela CEC-H pode modificar a eliminação hepática de fármacos através do efeito direto sobre a biotransformação (McALLISTER *et al.*, 1980), e pela alteração da circulação intra-hepática induzida pela hipotermia (LARSEN, 1971), ou ainda pela redução do fluxo sanguíneo hepático e renal (MORI *et al.*, 1988). Semelhantemente ao que ocorre no fígado, as enzimas tubulares renais que atuam na eliminação do fármaco também são sensíveis a alteração de temperatura (HOLLEY *et al.*, 1982). A hipotermia pode ainda gerar alterações farmacodinâmicas importantes, como a diminuição da afinidade dos receptores opióides (PUIG *et al.*, 1987) e da concentração alveolar mínima de agentes inalatórios (ANTOGNINI, 1993).

Durante a CEC-H, os pulmões são isolados da circulação sistêmica de maneira que o fluxo sanguíneo arterial pulmonar é interrompido, embora o fluxo sanguíneo realizado através das artérias brônquicas seja mantido intacto. Os pulmões podem, assim, atuar como reservatórios para algumas substâncias de caráter básico como a lidocaína, propranolol e fentanil (ROTH *et al.*, 1979; HALL *et al.*, 1991). Após o restabelecimento da circulação pulmonar, os compostos seqüestrados antes do isolamento dos pulmões, podem retornar para a circulação sanguínea, acarretando considerável aumento em suas concentrações e, consequentemente, no efeito farmacológico demonstrado para o fentanil e para o sufentanil (BENTLEY *et al.*, 1983; OKUTANI *et al.*, 1988). O sequestro de fármacos anestésicos no circuito da CEC-H têm evidenciado quantidades significativas de fentanil (KOREN *et al.*, 1984; ROSEN *et al.*, 1988) e alfentanil (HYNYNEM *et al.*, 1987; ROSEN *et al.*, 1988) que podem ser captadas pelo circuito da CEC-H, enquanto que o sufentanil pode ser seqüestrado pelo oxigenador (DURKAN *et al.*, 1988).

Landis *et al*., 2014 ressaltam que além de alterações farmacocinéticas, a CEC-H também causa uma resposta inflamatória do organismo, que por sua vez, altera a resposta à anestésicos e hipnóticos como o propofol, entretanto o mecanismo farmacológico pelo qual ocorre tal interação entre a resposta inflamatória e o efeito anestésico/hipnótico ainda não foi elucidado (LANDIS *et al.*, 2014).

2.7 Índice bispectral (BIS)

O uso do traçado do eletro encefalograma (EEG) na monitorização da anestesia implica na obtenção de registro complexo com numerosos sinais que consomem dezenas de metros de papel, e dificulta a sua interpretação em sala de cirurgia. Além disso, os fármacos administrados em anestesia promovem diferentes padrões no traçado do EEG, impedindo a criação de um monitor universal. Para minimizar esta complexidade, se propôs a viabilização do resultado do EEG processado pelo computador (BIS), obtido através da experiência acumulada em mais de dois mil traçados de EEG de pacientes em estado de vigília e anestesiado com diversos hipnóticos inalatórios e intravenosos. Após a eliminação dos artefatos, os traçados do EEG foram submetidos ao cálculo espectral chegando-se a diversos parâmetros que foram, então, submetidos à análise estatística, resultando no índice bispectral (VIANNA, 2001). Este equipamento se serve de 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*. A somatória dos parâmetros fornece o Índice Bispectral (escala de 100 a 0) medido através do dispositivo de BIS patenteado pela Aspect Medical Systems, Natick, MA (FISHER *et al.*, 2000). A escala próxima de 100 mostra um indivíduo acordado, ou seja, que não sofreu a influência de qualquer fármaco hipnótico. À medida que a escala de BIS é reduzida, aumentam os níveis de sedação, sendo o valor de 70 considerado como sedação leve e, abaixo de 60, níveis profundos de hipnose. O valor equivalente a zero, representa silêncio elétrico completo no EEG pela supressão cortical total. Valores de BIS entre 65 e 85 são recomendados para sedação, de 40 a 65 são utilizados para anestesia geral e inferiores a 40 representam supressão cortical (SIGL *et al.*, 1994, VIANNA, 1995). A escala numérica BIS indica o potencial de despertar e a dose de fármacos anestésicos, porém não prevê movimentos dos pacientes nem a resposta hemodinâmica a estimulação dolorosa. Também não antecipa o exato momento que a consciência retorna (FISHER *et al.*, 2000).

2.8 Avanços na abordagem farmacocinética-farmacodinâmica do propofol

A modelagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD) é uma técnica que correlaciona componentes da farmacocinética e da farmacodinâmica de um fármaco

permitindo a descrição de seu efeito no curso do tempo por meio de equações matemáticas e representações gráficas (DERENDORF & MEIBOHM 1999).

O propofol pode ser usado tanto para indução quanto para a manutenção da anestesia e sedação devido às suas propriedades farmacocinéticas. Entretanto, há que se enfatizar que alguns benefícios ainda são teóricos, e algumas vantagens em cirurgias de pacientes cardíacos não estão totalmente esclarecidas (KRZYCH *et al*., 2009).

Como a abordagem PK-PD para estudo do propofol plasmático total até o momento se encontra melhor caracterizada em populações de pacientes adultos; então os novos estudos têm sido direcionados na investigação desse fármaco em populações especiais de pacientes pediátricos e geriátricos uma vez que as bombas de infusão alvo controladas ainda necessitam de ajustes baseados nas covariáveis características dessas populações (ANDERSON, 2010).

Mais recentemente, Barbosa *et al.*, 2009 investigaram através do modelo tricompartimental a farmacocinética com base propofol total plasmático, e realizaram a primeira abordagem PK-PD para o propofol, comparando pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem CEC-H. Os resultados obtidos através do modelo PK escolhido e a análise PK-PD realizada através do modelo farmacodinâmico do E_{MAX} sigmoide, não se mostraram definitivos para justificar a hipnose residual no grupo submetido à CEC-H (BARBOSA *et al*., 2009).

Por outro lado, com relação às alterações na farmacocinética do propofol decorrentes da circulação extracorpórea em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, dois estudos com esse hipnótico administrado pela anestesia venosa contínua reportam aumento em duas vezes na fração livre do propofol plasmático pela instalação da hemodiluição no início da CEC-normotérmica, sem qualquer alteração na concentração plasmática do propofol total (HIRAOKA *et al.*, 2004; TAKIZAWA *et al*., 2006).

Sugere-se então, que novos estudos devam ser conduzidos de forma a permitir o estudo da disposição cinética do propofol total e da fração livre plasmática, através da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica nos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico com circulação extracorpórea hipotérmica.

3 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi investigar através da abordagem PK-PD a correlação entre a resposta hipnótica e a concentração plasmática da fração livre do propofol com base no modelo aberto de dois compartimentos e do modelo temporal farmacodinâmico não linear.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 ETAPA CLÍNICA

4.1.1 Aspectos éticos

Atenderam-se as normas nacionais e as internacionais de pesquisa clínica para o desenvolvimento deste projeto (Resolução CNS 196/96). O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética das instituições envolvidas (InCor HCFMUSP, CAPPesq e FCFUSP) e as cartas de aprovação, bem como o modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, encontram-se no Anexo 3. O presente estudo recebeu apoio financeiro da CAPES e FAPESP.

4.1.2 Casuística

Como base nos objetivos acima definidos, foi proposto um estudo de Fase IV, observacional, aberto, de dois braços, para investigação de 19 pacientes coronarianos, adultos, de ambos os sexos, portadores de angina instável e com indicação de revascularização do miocárdio. Os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão listados e distribuídos em dois grupos:

- Revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea hipotérmica (denominado Grupo CEC-H): n=10.
- Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea hipotérmica (denominado Grupo NCEC): n=9.

Todos os pacientes alocados e incluídos no protocolo finalizaram o estudo. Os pacientes incluídos no protocolo foram alocados em dois grupos não randomizados de acordo com a realização da revascularização do miocárdio associada ou não a circulação extracorpórea. A alocação de forma não randomizada dos pacientes nos grupos de estudo ocorreu, seguindo critério anátomo-clínico do médico cirurgião no dia de realização da intervenção.

4.1.3 Critérios de inclusão

1) A aceitação voluntária do paciente pós-informação na admissão hospitalar
2) Idade entre 18 e 75 anos
3) Sem histórico de abuso de álcool ou drogas
4) Portador de função renal, hepática e endócrina dentro dos limites de normalidade, avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina), hematológico e de coagulação sanguínea.
5) Função ventricular dentro dos parâmetros normais (fração de ejeção igual ou superior a 50%) avaliada através do ecocardiograma.
6) Capacidade e vontade de ler, entender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.1.4 Critérios de exclusão

1) Obesidade mórbida, definida como Índice de Massa Corpórea maior que 40 kg/m^2, dado pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m^2), conforme as Diretrizes brasileiras de obesidade (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2009).
2) Atividade de protrombina inferior a 80%
3) Uso de anticoagulantes orais
4) Sorologia positiva para hepatites
5) Com histórico de alergia ao propofol

Previamente ao início do estudo propriamente dito, os pacientes selecionados foram informados em detalhes sobre a investigação, fornecendo o seu consentimento por escrito por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.1.5 Procedimentos clínicos realizados no hospital

Realizou-se a investigação através de estudo prospectivo, rigorosamente controlado em pacientes no transoperatório de cirurgia cardíaca nos períodos pré-operatório, intra-operatório e, pós-operatório até a extubação, conforme abaixo descrito.

4.1.6 Fases do estudo

Realizou-se o estudo transoperatório nos períodos estratificados a seguir:

- Fase 1 (período pré-operatório)
- Fase 2 (período intra-operatório)
- Fase 3 (período de finalização da cirurgia)
- Fase 4 (período após o término da infusão de propofol)

4.1.6.1 Fase 1 – Período pré-operatório

Iniciou-se o estudo pela entrevista do médico com cada paciente já hospitalizado no dia anterior à realização da cirurgia para realização dos exames de rotina previstos. Obteve-se nessa oportunidade a autorização de cada paciente para sua inclusão no protocolo de estudo pela assinatura do TCLE. Nesta ocasião, procedeu-se a avaliação do risco cirúrgico através dos critérios de Higgins conforme descrito no quadro 1 (HIGGINS *et al*., 1992).

Quadro 1 - Risco Cirúrgico de acordo com critérios de HIGGINS, 1992.

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

No dia da cirurgia, iniciaram-se os procedimentos pela administração do pré-anestésico na Sala de Operação (SO) que consistiu de midazolam na dose de 0,1 a 0,2 $mg.kg^{-1}$ por via oral, até a dose máxima de 15 mg, no período de 30 minutos que antecedeu o início do procedimento. Antes da indução da anestesia, colheu-se a primeira amostra de sangue (3 mL) através da artéria radial no tempo zero.

Avaliou-se a hipnose de cada paciente através do índice bispectral (BIS) medido pelo aparelho de BIS (Natick, MA, USA) quanto ao grau de hipnose (escore 100-0) antes da indução anestésica e durante a cirurgia (SIGL *et al*., 1994):

- BIS 85 – 100 – indivíduo acordado
- BIS 65 – 85 – indivíduo sedado
- BIS 40 – 65 – anestesia geral
- BIS < 40 – hipnose profunda

Paralelamente avaliou-se também a sedação (escore 1-6) de acordo com a escala de Ramsay (COHEN *et al*., 2002):

1- Ansiedade e/ou agitação

2- Tranqüilidade, cooperação e orientação

3- Responsividade ao comando verbal

4- Resposta franca à estimulação auditiva intensa ou compressão da glabela

5- Resposta débil à estimulação auditiva intensa ou compressão da glabela

6- Irresponsividade

Registraram-se os seguintes sinais vitais: a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio no sangue arterial (SpO_2).

4.1.6.2 Fase 2 – Período intra-Operatório – procedimentos realizados nos grupos CEC-H e NCEC

Após a indução anestésica na sala de cirurgia, todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia contínua na derivação DII e oximetria de pulso. Após venóclise periférica com cateter número 16, realizou-se a monitorização invasiva da pressão arterial através da punção da artéria radial com cateter número 20, utilizando-se transdutor de pressão e passagem de cateter venoso central através de punção da veia subclávia direita.

A monitorização do paciente, no período transoperatório na SO constou:

- Eletrocardiografia contínua na derivação DII.
- Monitorização direta e contínua da pressão arterial sistêmica através de cateter em artéria radial, com transdutor de pressão.
- Monitorização intermitente da pressão venosa central através do cateter venoso central localizado na veia subclávia direita.
- Oximetria de pulso.
- Monitorização do grau de hipnose através do índice bispectral (BIS), medido pelo BIS, Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA).

Após a pré-oxigenação, administrou-se dose de ataque IV bolus (30 seg) de propofol seguida da dose de manutenção através de bomba de infusão específica Diprifusor® Astra-Zeneca (London, UK), com programação de forma a garantir o alvo desejado na concentração de 2 μg/mL durante a intervenção cirúrgica. O sufentanil foi administrado na dose de ataque de 0,5 μg/kg, seguida de infusão contínua de 0,5 μg/kg.hora, através de bomba de infusão Anne®, Abbott (Abbott Park, Illinois, USA) e

programação baseada no peso do paciente, sendo que essa infusão foi mantida durante toda a cirurgia. Adicionalmente, utilizou-se ou não dose fracionada adicional desse fármaco a critério do anestesista.

O relaxamento muscular foi obtido com brometo de pancurônio na dose de 0,1 a 0,2 $mg.kg^{-1}$. Realizou-se ventilação manual sob máscara e intubação orotraqueal com tubo de diâmetro adequado, instalando-se a seguir ventilação controlada mecânica, através de respirador Drager®, Dräger Medical GmbH (Lübeck, Germany) com volume corrente de 8 $mL.kg^{-1}$, frequência respiratória de 10 mrm, relação I:E=1:2 e FiO_2= 0,6 (oxigênio e ar comprimido). Verificou-se o posicionamento correto da cânula traqueal através da ausculta pulmonar bilateral. A manutenção da anestesia foi realizada pela infusão contínua de sulfentanil associada à anestesia inalatória com isoflurano 0,6 – 2%.

Os pacientes do grupo NCEC receberam 100 UI/kg de heparina sódica IV antes do início da anastomose, e o grupo CEC-H recebeu 400 UI/kg de heparina sódica IV antes do início da CEC.

Colheram-se amostras seriadas de sangue arterial (3 mL/coleta, volume transferido para tubo de coleta BD Vacutainer® (Campinas, SP, Brasil) de cada paciente. Coletaram-se amostras sanguíneas seriadas nos dois grupos de pacientes investigados nos períodos pré- e pós-indução anestésica, para fins de monitoramento das concentrações plasmáticas do propofol durante a extensa intervenção cirúrgica que necessitou manter concentração alvo de 2 µg/mL:

1ª coleta: Zero ou pré-indução anestésica (medida basal)
2ª coleta: 5 minutos após a indução
3ª coleta: 15 minutos após a indução
4ª coleta: 30 minutos após a indução
5ª coleta: 60 minutos após a indução
6ª coleta: 120 minutos após a indução
7ª coleta: 240 minutos após a indução
8ª coleta: final da cirurgia

Nesta etapa, apenas nos pacientes do grupo CEC-H, iniciou-se o procedimento de circulação extracorpórea através de bomba de rolete ou bomba centrífuga, com oxigenador de membranas e perfusato inicial de 1600 mL de solução Ringer Lactato. O fluxo de perfusão foi de 60 a 80 mL/min.kg, utilizando-se hipotermia moderada (32º C) e controle gasométrico seriado. Então no período intra-operatório do grupo CEC-H, coletaram-se amostras adicionais seriadas de sangue para fins de monitoramento das

concentrações plasmáticas do propofol no procedimento de circulação extracorpórea durante toda intervenção cirúrgica com concentração alvo de 2 μg/mL:

1ª coleta: antes da CEC-H

2ª coleta: 5 minutos CEC-H

3ª coleta: 15 minutos CEC-H

4ª coleta: 30 minutos CEC-H

5ª coleta: 60 minutos CEC-H

6ª coleta: final da CEC-H

Paralelamente à coleta do sangue realizada nos dois grupos de pacientes durante a cirurgia, registraram-se os parâmetros de índice bispectral (BIS), e os sinais vitais – Pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), freqüência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO_2). Registraram-se também os parâmetros do Diprifusor® Astra-Zeneca (London, UK), tais como a dose da infusão alvo-controlada (microgramas por mililitro), dose total infundida (miligramas), fluxo (miligramas por kilograma por hora) e tempo de regressão (minutos). Ao término da cirurgia reavaliou-se a sedação de cada paciente pela escala de Ramsay.

4.1.6.3 Fase 3 – Período ao final da cirurgia – procedimentos realizados nos grupos CEC-H e NCEC

Ao final da cirurgia, a concentração alvo de propofol empregada durante a intervenção cirúrgica foi reduzida de 2 μg/mL para 1 μg/mL, e esta foi mantida durante a sutura da pele na SO. A infusão reduzida foi mantida ainda durante a recuperação pós-anestésica monitorada pelo anestesista.

Realizou-se no período, a coleta seriada de seis amostras de sangue arterial (3 mL/amostra) para monitoramento das concentrações plasmáticas de propofol nos momentos indicados durante a infusão de 1 μg/mL que precedeu o desmame:

1ª Coleta: 5 minutos após o final da cirurgia

2ª Coleta: 15 minutos após o final da cirurgia

3ª Coleta: 30 minutos após o final da cirurgia

4ª Coleta: 60 minutos após o final da cirurgia

5ª Coleta: 120 minutos após o final da cirurgia

6ª Coleta: final da infusão do propofol na Sala de Operação (SO)

Simultaneamente à coleta do sangue, registraram-se os parâmetros farmacodinâmicos: índice bispectral (BIS), sinais vitais – Pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), freqüência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO_2). Registraram-se ainda os parâmetros do Diprifusor® Astra-Zeneca (London, UK), dose da infusão alvo-controlada (microgramas por mililitro), dose total infundida (em miligramas), fluxo (miligramas por kilograma por hora) e tempo de regressão (minutos).

4.1.6.4 Fase 4 – Período pós-operatório imediato (POI) – procedimentos realizados nos grupos CEC-H e NCEC

Após a recuperação pós-anestésica na SO, transportou-se para a Unidade de Terapia Intensiva - Recuperação Pós-operatória (UTI-PO) cada paciente recebendo infusão de propofol na concentração alvo 1μg/mL, que permaneceu intubado, e, portanto submetido à assistência ventilatória no período pós-operatório imediato. Registraram-se os parâmetros do Diprifusor® Astra-Zeneca (London, UK), tais como dose da infusão alvo-controlada de 1 μg/mL (microgramas por mililitro), dose total infundida (em miligramas), taxa de infusão (miligramas por kilograma por hora) e tempo de regressão (minutos).

Ao término da infusão de propofol, realizou-se a coleta seriada de amostras de sangue arterial (3 mL por coleta) nos momentos indicados a seguir:

1ª Coleta: 5 minutos

2ª Coleta: 15 minutos

3ª Coleta: 30 minutos

4ª Coleta: 60 minutos

5ª Coleta: 120 minutos

6ª Coleta: 240 minutos

7ª Coleta: 360 minutos

8ª Coleta: 480 minutos

9ª Coleta: 720 minutos até 12 horas na UTI pela extubação

Simultaneamente à coleta do sangue, registraram-se os parâmetros índice bispectral (BIS), e os sinais vitais – Pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), freqüência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SpO_2). Registraram-se ainda os parâmetros do Diprifusor® Astra-Zeneca (London, UK), dose da infusão alvo-controlada (microgramas por mililitro), dose total infundida (em miligramas), fluxo (miligramas por kilograma por hora) e tempo de regressão (minutos).

Ressalta-se ainda que o volume de sangue retirado de cada paciente foi igual ou inferior a 90 mL apesar do elevado número de coletas, totalizando 27 coletas (CEC-H) e 20 coletas (NCEC).

4.1.7 Assistência ventilatória no período pós-operatório até extubação

Os pacientes foram ventilados através do respirador Veolar®, Hamilton-Veolar-Hamilton Medical (Rhazuns, Switzerland), com volume corrente de 8 a 10 mL/kg em ventilação controlada a volume, com freqüência respiratória de 10 respirações por minuto. Utilizou-se a pressão positiva expiratória final com valor inicial de 5 centímetros de água. Após a extubação, a Etapa Clínica envolveu até a última coleta de amostra sanguínea na 12ª hora do desmame de propofol.

4.2 ETAPA ANALÍTICA

4.2.1 Procedimentos laboratoriais

Amostras sanguíneas obtidas de pacientes recebendo propofol no transoperatório de cirurgia cardíaca foram centrifugadas a 2800g por 30 minutos, o plasma separado e armazenado em congelador a -80°C Ultralow Revco (Asheville, NC, USA), até o ensaio de quantificação do analito nas matrizes biológicas.

As concentrações do propofol total nas amostras de plasma foram determinadas com base no método bioanalítico e quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência (CLAE-F) reportado anteriormente (SILVA FILHO *et al*, 2007) após desenvolvimento e validação realizados nos Laboratórios de Farmacologia Terapêutica da FCF USP. As concentrações de propofol livre e total foram determinadas através de procedimento detalhado descrito.

4.2.2 Reagentes

Utilizaram-se reagentes de grau cromatográfico (CLAE) metanol, acetonitrila e de grau analítico para o ácido acético Merck (Darmstadt, Germany). A água ultrapura foi obtida a partir do sistema Simplicity Millipore Corporation (Bedford, Ma, USA), e utilizada na preparação da fase móvel, diluição do ácido acético empregado na acidificação da fase móvel.

Com relação aos padrões de referência utilizados na separação cromatográfica e quantificação do analito, o padrão de propofol (analito) foi cedido gentilmente por Astrazeneca (Detroit, USA) e o timol de procedência Sigma Aldrich (St Louis Mo, USA) foi utilizado como padrão interno.

O nitrogênio utilizado na evaporação do solvente dos extratos orgânicos, e o hélio destinado a desgaseificação da fase móvel da cromatografia apresentaram grau de pureza 99,99%, procedência Air Products Gases Industriais Ltda (São Paulo, Brasil).

De acordo com a legislação disponível, não é permitida a utilização de plasma humano para testes em laboratório bioanalítico; então, utilizou-se o soro fetal bovino em substituição ao plasma humano na preparação das curvas de calibração diária e controles internos. A solução padrão de propofol foi adicionada ao soro fetal bovino (SFB) esteril e inativado Vitrocell-Embriolife®, Vitrocell Comercio De Produtos

Laboratoriais ME (Campinas, Brasil) para preparação de calibradores com as seguintes concentrações de propofol: 0,1, 0,25, 0,5, 2, 2,5, 5,0 e 10,0 μg/mL.

Adicionalmente, preparam-se os controles internos de qualidade nas concentrações baixa, média, alta, contendo respectivamente 0,4, 4 e 8 μg/mL de propofol em SFB; igualmente às soluções estoque e de trabalho, todas as amostras de controle eram armazenadas à –80° C.

Tanto as soluções padrão estoque do propofol (analito) e de timol (padrão interno), quanto os calibradores e controles internos contendo propofol em soro fetal se mostraram estáveis durante todo período de realização do protocolo.

4.2.3 Instrumentação analítica

A instrumentação analítica disponibilizada para o estudo foi constituída por um sistema de cromatografia líquida modelo LC10 controlado pelo programa Class VP de procedência Shimazdu® (Kyoto, Japão) sendo constituído por bomba LC-10ADvp, injetor automático SIL-10Advp, controladora SCL-10Avp e detector de fluorescência RF10AXL. Na análise cromatográfica utilizou-se coluna de fase reversa ShimPack CLC – ODS C18® 150 X 6,0 mm, partículas de 5 μm Shimazdu® (Kyoto, Japão) à temperatura ambiente e fase móvel binária em sistema isocrático de eluição. A Os picos referentes ao propofol e seu padrão interno (timol) foram monitorados através do programa Class VP através do detector de fluorescência [276 nm ($\lambda_{excitação}$) e 310 nm ($\lambda_{emissão}$)].

4.2.4 Condições da análise

A fase móvel foi preparada diariamente e consistiu na mistura de acetonitrila e água ultrapura acidificada (60:40, v/v) pH 4,6; empregou-se solução de ácido acético 1,2% (v/v) na obtenção do pH desejado. Adicionalmente, a fase móvel foi desgaseificada durante 1 minuto pelo borbulhamento de hélio ultrapuro (99,99%). A análise cromatográfica foi realizada em um sistema isocrático de eluição usando o fluxo de 0,8 mL/min à temperatura ambiente. O tempo de corrida utilizado foi de 25 minutos de forma a garantir a seletividade cromatográfica para toda corrida analítica. Injetaram-se diariamente cerca de 50 extratos purificados a partir de *vials* posicionados na bandeja

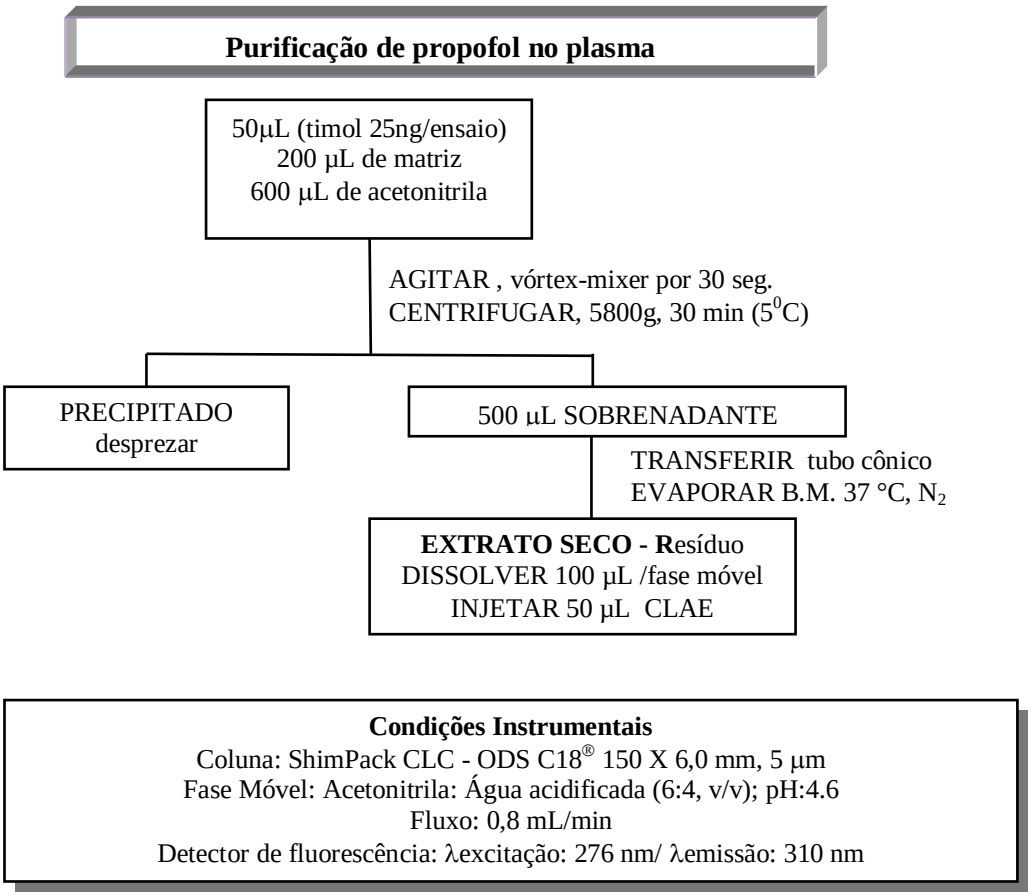
do auto-injetor. A corrida analítica incluiu a curva de calibração diária, os controles internos de qualidade e as amostras do paciente.

4.2.5 Procedimento analítico

A metodologia bioanalítica foi desenvolvida e validada após otimização dos procedimentos e adaptações às condições do laboratório pela aplicação na quantificação de propofol nas matrizes biológicas, SILVA FILHO et al, 2007. Considerou-se na quantificação do propofol: linearidade, sensibilidade, limite de quantificação, precisão, estabilidade, robustez e exatidão, bem como recuperação absoluta e relativa para o analito em estudo, RE 899 de 29 de maio de 2003 e RDC 27, 17 de maio 2012 que revogou a seção referente aos métodos bioanalíticos do anexo da resolução 899, 2003 APÊNDICE, Anexo 1. Os resultados obtidos foram expressos através: média, desvio padrão e coeficiente de variação para o método bioanalítico em CLAE-F.

4.2.5.1 Determinação do propofol plasmático

O método bioanalítico consistiu na purificação do propofol na matriz biológica plasma através da precipitação das proteínas com acetonitrila para obtenção do extrato seco para fins de quantificação do analito extrato purificado através da CLAE.



4.2.5.2 Procedimento de ultrafiltração para separação da fração livre da fração ligada as proteínas plasmáticas

Esta etapa consistiu na separação das frações livre da forma ligada do propofol as proteínas plasmáticas através do procedimento de ultra-filtração realizada em tubos de diálise, pela utilização de tubos de procedência, Dialysis tubing® Visking Size 1-8/32, D7mm, Medicell International (London, UK) conforme segue: a determinação da fração ligada de propofol às proteínas do plasma foi realizada a partir de alíquotas das amostras obtidas dos pacientes que foram submetidas ao procedimento de pré-tratamento para separação das frações ligada e livre do propofol plasmático, ilustrado a seguir:

a) Os tubos de diálise de 5 cm de comprimento foram imersos em salina durante 15 minutos à temperatura ambiente para hidratação;
b) A seguir, foram retirados do banho e a solução remanescente nos tubos de diálise foi retirada cuidadosamente por pressão em papel de filtro Whatman número 1;

c) Cada tubo foi inserido num Eppendorf 1,2 mL previamente identificado e então adicionado de 0,4 mL de amostra de plasma procedente da coleta seriada de sangue realizada para cada paciente;
d) A extremidade superior de cada tubo de diálise foi dobrada e presa na borda superior sob a tampa do tubo de Eppendorf e então centrifugado por 20 minutos a 5800g (5°C) em centrifuga Hitac CFL5R® Hitachi Koki Co. Ltd. (Ibaraki, Japão).
e) 200 μL do plasma remanescente da centrifugação foi transferido a tubo cônico de eppendorf (1,2 mL) contendo padrão interno evaporado (50 μL solução de timol contendo 25 μL do padrão interno) à secura conforme indicado no Fluxograma ilustrado anteriormente;
f) Adicionaram-se 600 μL de acetonitrila; os tubos foram agitados em vortex de plataforma por 30 segundos.
g) Mistura foi centrifugada a 5800g por 30 minutos, 5° C utilizando centrífuga refrigerada Hitac CFL5R® Hitachi Koki Co. Ltd. (Ibaraki, Japão).
h) O sobrenadante da centrifugação (500 μL) foi transferido para um tubo cônico de vidro de 10 mL; o solvente foi concentrado a secura em corrente de gás nitrogênio em banho-maria a 37°C.
i) O resíduo da evaporação foi dissolvido com 100 μL de fase móvel, e volumes de 50 μL foram injetados automaticamente no sistema cromatográfico.

4.2.5.3 Cálculo das concentrações de propofol nas amostras

A concentração de propofol nas amostras de plasma de cada paciente foi calculada com base na curva de calibração gerada diariamente para as análises a partir dos calibradores de concentração incluindo o limite superior LSQ e o inferior (LIQ) de quantificação (C0-C1 a C7). Apenas 200 μL de plasma foram requeridos para a cada análise. A regressão linear foi obtida através da correção pelo método dos mínimos quadrados para a relação pico/área (área do pico do analito/área do pico do timol, padrão interno) versus os valores nominais das respectivas concentrações dos calibradores. As concentrações de propofol nos extratos das amostras purificadas foram determinadas através da relação de área dos picos (analito e padrão interno), com auxílio da equação da reta resultante da curva de calibração diária.

A curva de calibração do dia foi construída a partir de sete calibradores com concentrações conhecidas de propofol variando entre 0,1 to 10 μg/mL, de forma a alcançar um coeficiente de correlação r2>0.98. Paralelamente, os controles internos de qualidade nas concentrações 0,4, 4 e 8 μg/mL, foram analisados em duplicata, e a aceitação da curva de calibração diária foi baseada se ao menos quatro dos seis controles apresentassem erro sistemático inferior a 15%, nunca se aceitando no caso da rejeição da duplicata de um dos controles.

Então as concentrações plasmáticas do propofol foram determinadas antes e após o pré-tratamento das matrizes biológicas procedentes dos pacientes. Determinaram-se as concentrações do analito livre pela diferença entre a concentração do propofol total e a concentração do analito ligado às proteínas plasmáticas, uma vez que o procedimento descrito anteriormente no Fluxograma 1 foi aplicado para determinação da concentração de propofol na fração ligada às proteínas plasmáticas.

Propofol livre = Propofol total – propofol ligado às proteínas

4.3 ETAPA ESTATÍSTICA

4.3.1 Justificativa para o tamanho da amostra

O cálculo do tamanho amostral foi obtido utilizando o programa Power & Sample Calculation, empregando os dados de depuração plasmática e volume aparente de distribuição do propofol obtidos pela investigação da infusão alvo controlada desse hipnótico em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea reportada anteriormente (BARBOSA *et al*, 2009).

Nossa hipótese de trabalho foi a de que a circulação extracorpórea-hipotermia altera a extensão da ligação do hipnótico as proteínas plasmáticas com consequente aumento da fração livre. Para o cálculo do tamanho amostral, o nível de significância foi fixado em 5% e o poder do teste em 80%. Desta forma, a inclusão de 8 a 10 pacientes em cada grupo resultaria em poder do teste de 80%. Finalmente, a inclusão de dez pacientes no grupo CEC-H e de nove pacientes no grupo NCEC resultou em poder do teste de 85%.

4.3.2 Modelagem farmacocinética

Utilizou-se o modelo aberto de dois compartimentos Noncompartmental Data Analysis, PK Solutions v.2.0 (SUMMIT, USA), uma vez que o mesmo se mostrou mais adequado ao delineamento experimental realizado a partir do protocolo de coleta. Escolheu-se o modelo de dois compartimentos que permite estimar os parâmetros referentes aos processos de distribuição e de eliminação a partir do decaimento biexponencial pela coleta de no mínimo cinco amostras sanguíneas. Estimaram-se os parâmetros modelos dependentes (constante de velocidade e a respectiva meia-vida) para a distribuição (fase alfa) e eliminação (fase beta) e os modelo-independentes (depuração plasmática e volume aparente de distribuição). O significado dos parâmetros farmacocinéticos, representação e as equações para a estimativa a partir da aplicação do modelo aberto de dois compartimentos se encontram descritos, quadro 2.

Quadro 2 - Farmacocinética do Propofol – Modelo aberto de dois compartimentos

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA DO PROPOFOL			
Parâmetro	Descrição	Unidade	Equação
α	Constante de distribuição	h^{-1}	$(\ln\Delta C1-\ln\Delta C2)/\Delta T$
$t_{(½)\alpha}$	Meia-vida de distribuição	H	$0,693/\alpha$
$t_{(½)\beta}$	Meia-vida biológica	H	$0,693/\beta$
β	Constante de eliminação	h^{-1}	$(\ln C3-\ln C4)/\Delta T$
ASC1 Alvo 2 µg/mL	Área sob a curva, integração ponto a ponto	µg.h/mL	Trapezóides (intervalo 0-t)
ASC2 Alvo 1 µg/mL	Área sob a curva, integração ponto a ponto	µg.h/mL	Trapezóides (intervalo .t-extubação)
ASC3	Área sob a curva, integração ponto a ponto	µg.h/mL	Extrapolação (intervalo extubação-∞)
$ASC_{0\text{-infinito}}$	Área sob a curva de zero a infinito ou total	µg.h/mL	ΣASC1-2-3
CL_T	Depuração plasmática	mL/min.kg	$Dose/ASC_T$
Vd	Volume aparente de distribuição	L/kg	CL_T/β

Fontes: Ritschel, 2011; Dipiro, 2008. **Programa:** PK Solutions v.2.0 Noncompartmental Data Analysis (Summit Research Services, Summit, USA).

4.3.3 Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD)

A modelagem PK-PD foi aplicada para os dois grupos de pacientes investigados CEC-H e NCEC pela utilização do software GraphPad Prism for Windows v. 5.0, Graphpad Sofware Inc.(San Diego CA, USA).

O modelo do E_{MAX} sigmoidal de slope vaiável foi escolhido para representar a correlação dos efeitos do propofol (BIS) em função das concentrações plasmáticas, sendo representado pela equação a seguir:

$$\mathbf{E = E_{MAX} + \frac{(E_0 - E_{MAX})\, C^h}{EC_{50}^{\,h} + C^h}}$$

Utilizando-se eixos cartesianos XY, “X” é a concentração de propofol, e “Y” é a resposta. “Y” começa nos valores basais de BIS (E_0) até atingir o efeito máximo (E_{MAX}) que equivale ao valor mínimo de BIS e, podem ser representados pela função sigmoidal de slope variável.

Os parâmetros E_{MAX}, EC_{50} (concentração para se obter 50% do efeito máximo) e h (hillslope), foram comparados entre os grupos de pacientes investigados. O índice de correlação “r²” foi utilizado para avaliar a coerência do modelo proposto com os resultados obtidos.

4.3.4 Análise estatística populacional

Os resultados foram expressos através das medianas e interquartis (IQ25-75). Ilustraram-se através de figuras de medianas e interquartis (25-75).

Para comparar os grupos CEC-H com NCEC quanto às variáveis antropométricas foi utilizado o teste de normalidade foi aplicado para avaliação prévia dos dados obtidos. Verificou-se então pelo teste aplicado, que tanto as variáveis, dose normalizada por peso corporal, concentração plasmática do propofol total e da fração livre, como as constantes farmacocinéticas relacionadas aos processos de distribuição e de eliminação não apresentaram distribuição normal. Com base nos resultados aplicou-se estatística não paramétrica, teste de Mann-Whitney, nível de significância $p<0,05$, Graphpad Prima v 5.0 Grahpad Software Inc (Califórnia USA) para comparação entre os grupos de pacientes através das medianas e interquartis 25-75.

Na elaboração da parte gráfica empregaram-se ainda os programas: MS Excel (Microsoft Office 2010) e Graphpad Prima v 5.0 Grahpad Software Inc (Califórnia, USA).

A análise farmacocinética individual e populacional foi realizada através do programa Noncompartmental Data Analysis PK-Solutions v. 2.0, Research Services (Summit,USA).

5 RESULTADOS

5.1 Casuística

As características individuais dos pacientes alocados e a estratificação de acordo com a realização da CEC-H na intervenção cirúrgica são abaixo descritas. As duas populações foram comparadas não se evidenciando diferença entre os grupos. Desta forma os valores de p obtidos pela comparação entre grupos são descritos, Quadro 3.

Quadro 3 - Características individuais dos pacientes alocados e estratificação de acordo com a realização da CEC-H na intervenção cirúrgica

CEC-H (N=10)	NCEC (N=9)	sexo	Idade anos	Peso kg	Altura m	SC m^2	IMC Kg/m^2
			P=0.0766	P=0.9329	P=0.5548	P=0.8887	P=0.7466
#01		M	67	66.0	1.66	1.73	23.9
#02		M	64	92.5	1.64	1.98	34.4
	#03	F	74	63.0	1.50	1.58	28.0
#04		M	56	84.0	1.60	1.87	32.8
	#05	F	67	78.0	1.69	1.89	27.4
#06		M	59	65.0	1.69	1.75	22.8
#07		M	74	65.0	1.67	1.73	23.3
	#08	F	52	72.0	1.46	1.63	33.3
#09		F	69	76.0	1.65	1.83	26.5
#10		M	67	72.6	1.57	1.73	29.5
#11		M	68	76.2	1.66	1.84	27.7
	#12	M	66	90.0	1.80	2.10	29.3
#13		M	56	65.0	1.60	1.68	25.4
#14		M	49	90.0	1.60	1.93	35.2
	#15	M	72	73.7	1.64	1.80	27.5
	#16	M	70	64.8	1.66	1.72	23.6
	#17	M	68	82.0	1.71	1.94	28.1
	#18	M	75	71.0	1.68	1.81	25.1
	#19	F	68	74.2	1.72	1.87	25.1
Mediana (IQ25% - IQ75%)			67.00 (61.50 - 69.50)	73.70 (65.50 - 80.00)	1.66 (1.60 - 1.69)	1.81 (1.73 - 1.88)	27.50 (25.12 - 29.42)

Abreviaturas: SC: superficie corporal; IMC: índice de massa corpórea; m: metro; kg: kilograma; m^2: metro quadrado. CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea. Estatística: Mann Whitney, significância $p<0,05$.

5.2 Doses de propofol na infusão alvo controlada

A dose infundida acumulada é comparada na figura 1 para os pacientes dos grupos CEC-H e NCEC. A dose total infundida foi de 1510 mg (CEC-H) contra 1555 mg (NCEC); não se registrou diferença significativa pela comparação entre as doses infundidas de propofol (p = 0,2428).

Dose infundida acumulada

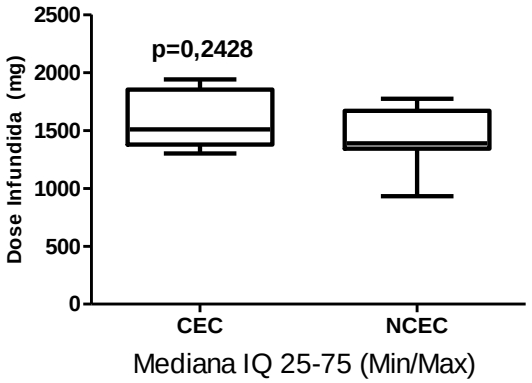


Figura 1. Dose infundida acumulada de propofol total plasmático.
Abreviaturas: CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea. **Estatística**: Mann Whitney, significância p<0,05. **Dados populacionais:** Mediana e Interquartis (25-75), valores mínimo e máximo na população.

Os resultados da dose infundida nos pacientes individuais são apresentados na figura 2.

Dose infundida acumulada – Pacientes individuais

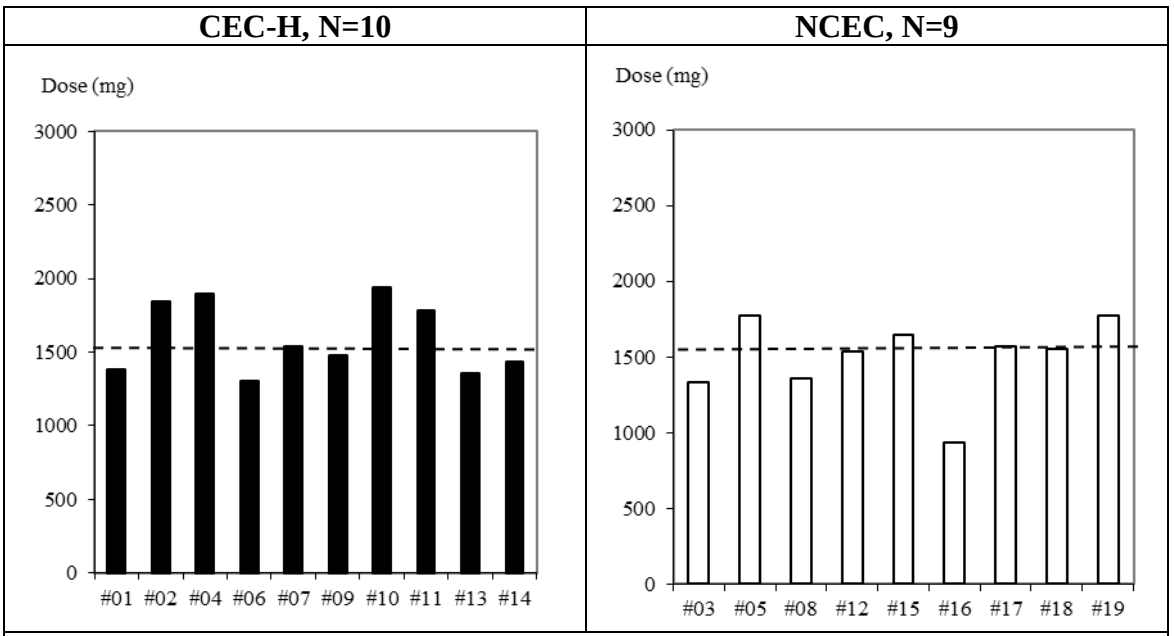


Figura 2. Dose infundida acumulada, dados individuais.
Abreviaturas: CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea

A dose infundida com a concentração alvo prevista durante a cirurgia (2 µg/mL) é ilustrada na figura 3 para os pacientes dos grupos CEC-H e NCEC. A dose nesse período foi de 1411 mg (CEC-H) contra 1464 mg (NCEC); não se registrou diferença significativa pela comparação entre as doses infundidas de propofol (p = 0,8624).

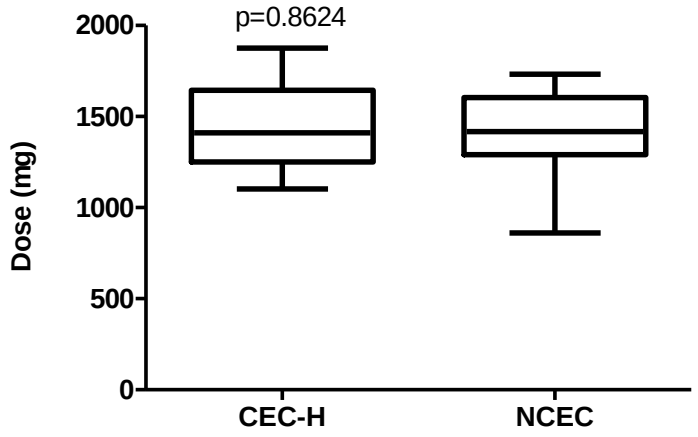


Figura 3. Dose infundida acumulada alvo 2 µg/mL.
Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.
Estatística Mann Whitney, significância p<0,05, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo na população.

A dose infundida foi estratificada com a concentração alvo prevista nos pacientes individuais, ilustrado na figura 4.

Estratificação da dose acumulada de acordo com o alvo previsto

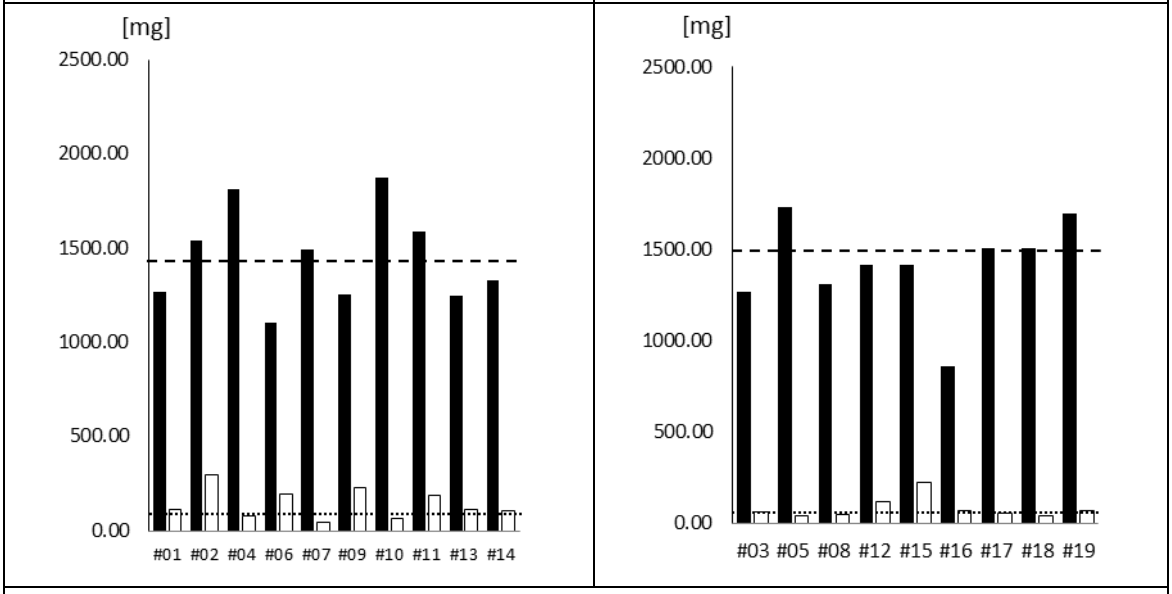


Figura 4. Dose infundida acumulada, dados individuais.
(■) Alvo 2 µg/mL durante a intervenção, (□) Alvo 1 µg/mL (fim da cirurgia).
Abreviaturas: CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.

Complementarmente, também foi estimada a dose infundida de propofol, dose essa que foi normalizada com a fração livre do fármaco circulante para os pacientes dos grupos CEC-H e NCEC. A dose normalizada foi de 139 mg (CEC-H) contra 78 mg (NCEC); registrou-se diferença significativa pela comparação entre as doses infundidas de propofol (p = 0,0002) figura 5.

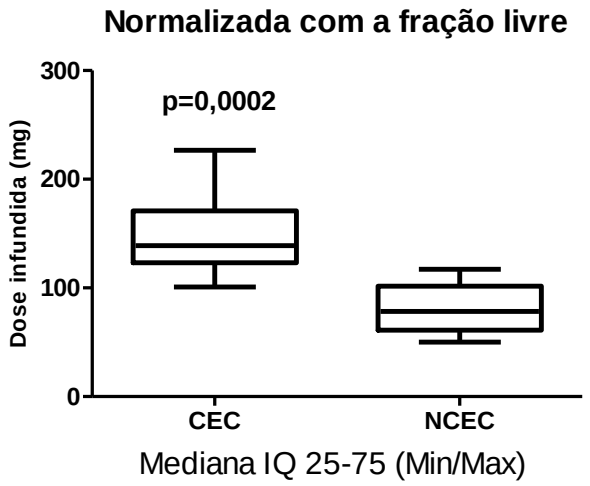


Figura 5. Dose infundida acumulada normalizada.
Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.
Estatística Mann Whitney, significância p<0,05, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo na população.

A dose infundida normalizada foi estratificada com a concentração alvo prevista nos pacientes individuais, ilustrado na figura 6.

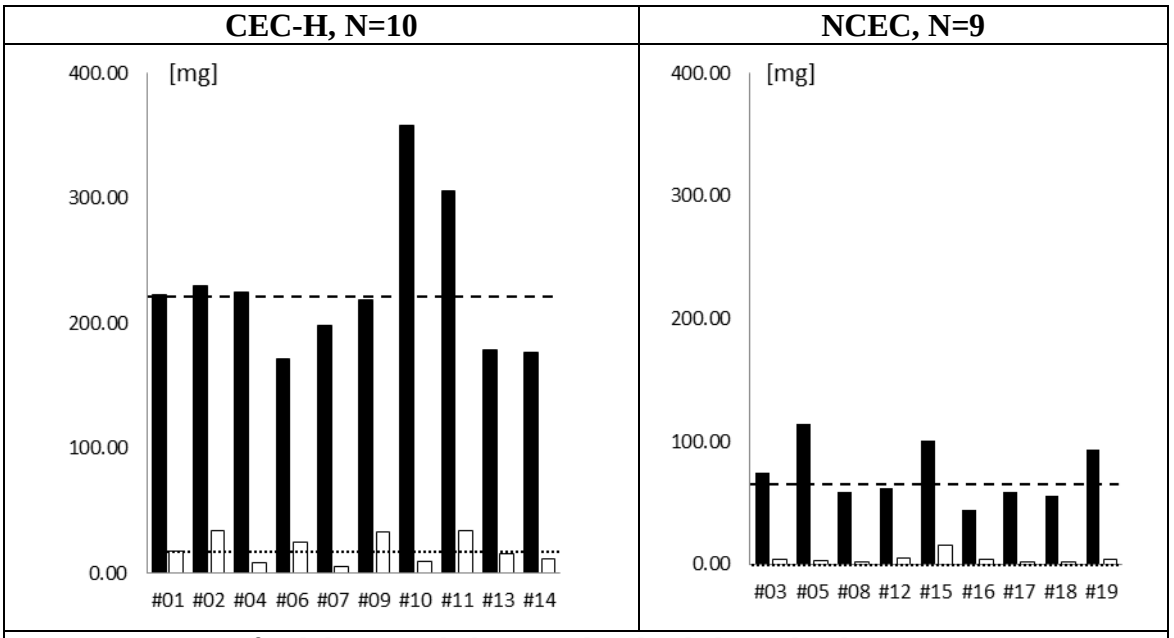
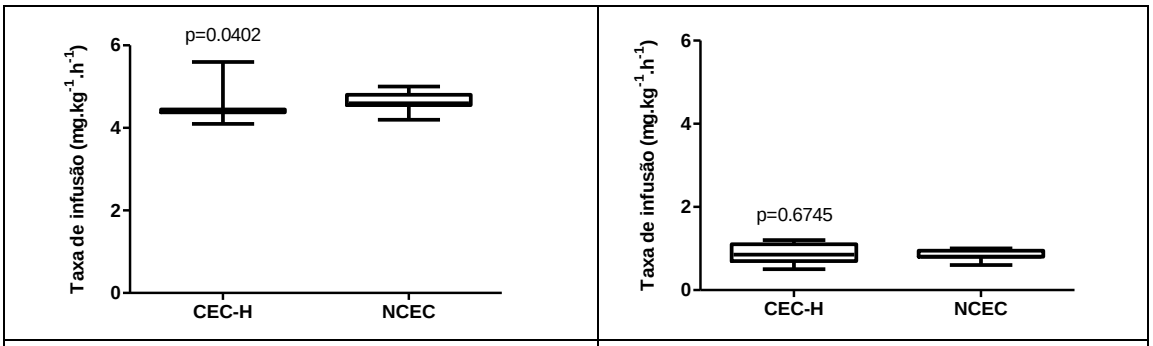


Figura 6. Dose infundida acumulada normalizada, dados individuais.
(■) Alvo 2 µg/mL durante a intervenção, (□) Alvo 1 µg/mL, fim da cirurgia.
Abreviaturas: CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.

5.3 Taxas de infusão de propofol

A taxa de infusão de propofol para a concentração alvo prevista de 2 µg/mL foi de 4,40 mg kg^{-1} h^{-1} (CEC-H) e de 4,60 mg kg^{-1} h^{-1} (NCEC); enquanto que durante a infusão alvo de 1 µg/mL**,** a taxa de infusão foi de 0,85 mg kg^{-1} h^{-1} (CEC-H) e de 0,80 mg kg^{-1} h^{-1} (NCEC). As taxas de infusão do profofol foram estratificadas de acordo com o alvo previsto e comparadas entre os dois grupos de pacientes, conforme figura 7.



Alvo 2 µg/mL	Alvo 1 µg/mL

Figura 7. Taxas de infusão de acordo com o alvo previsto.
Abreviaturas CEC-H circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.
Estatística Mann Whitney, significância p<0,05, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo na população.

A taxa de infusão foi estratificada com a concentração alvo prevista nos pacientes individuais, ilustrado na figura 8.

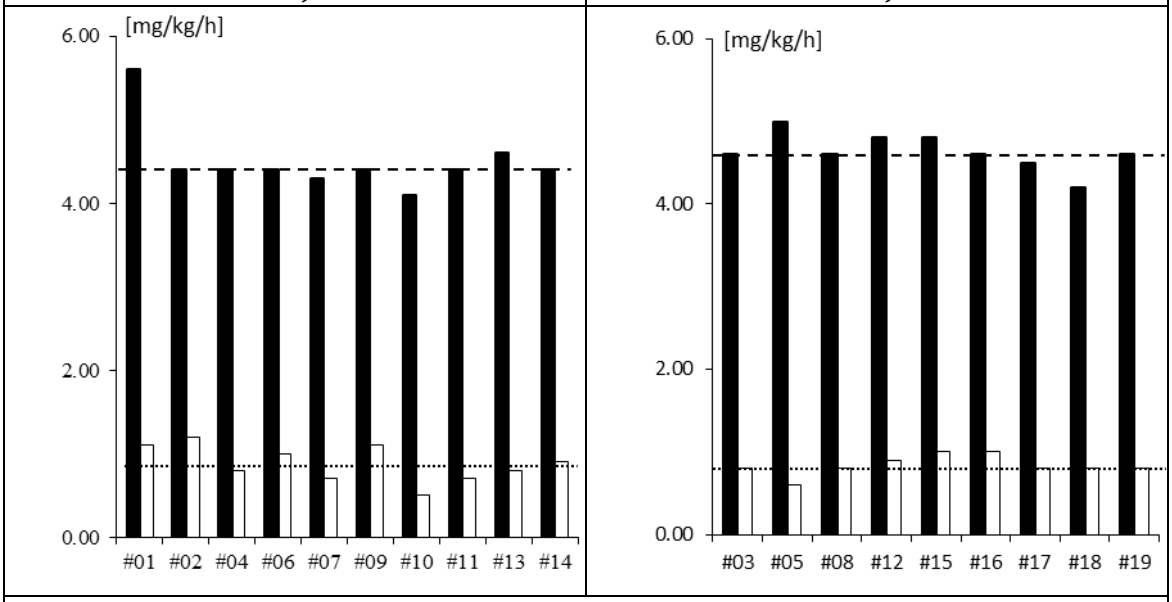
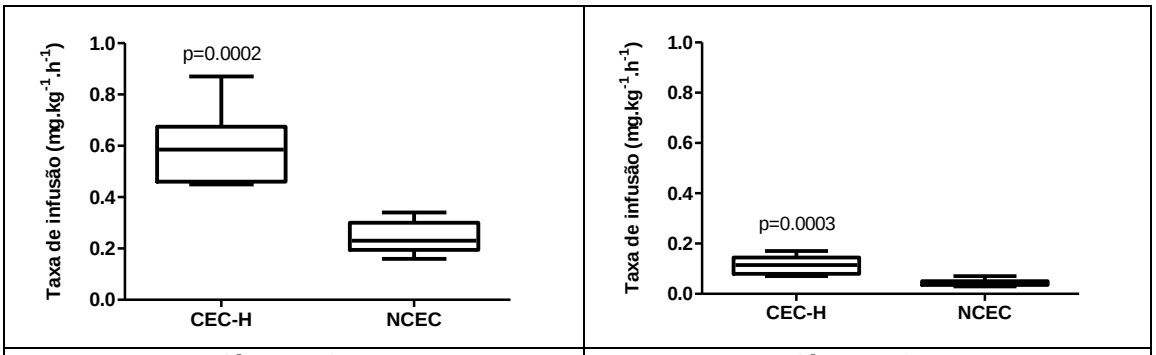


Figura 8. Taxas de infusão de acordo com o alvo, dados individuais.
(■) Alvo 2 µg/mL durante a intervenção (□) Alvo 1 µg/mL fim da cirurgia.
Abreviaturas: CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.

Durante a infusão alvo para fornecer a concentração prevista **2** µg/mL, a taxa de infusão normalizada com a fração livre mostrou diferença significativa entre grupos 0,58 mg kg^{-1} h^{-1} (CEC-H) *versus* 0,23 mg kg^{-1} h^{-1} (NCEC) p=0,0002, figura 9. A taxa de infusão normalizada com a fração livre durante a infusão alvo de 1 µg/mL**,** mostrou-se diferente sendo 0,12 mg kg^{-1} h^{-1} (CEC-H) contra 0,04 mg kg^{-1} h^{-1} (NCEC) p= 0,0003, figura 9.



Alvo 2 µg/mL	Alvo 1 µg/mL

Figura 9. Taxas de infusão normalizada.
Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.
Estatística Mann Whitney, significância p<0,05, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo na população.

A taxa de infusão normalizada foi estratificada com a concentração alvo prevista nos pacientes individuais, ilustrado na figura 10.

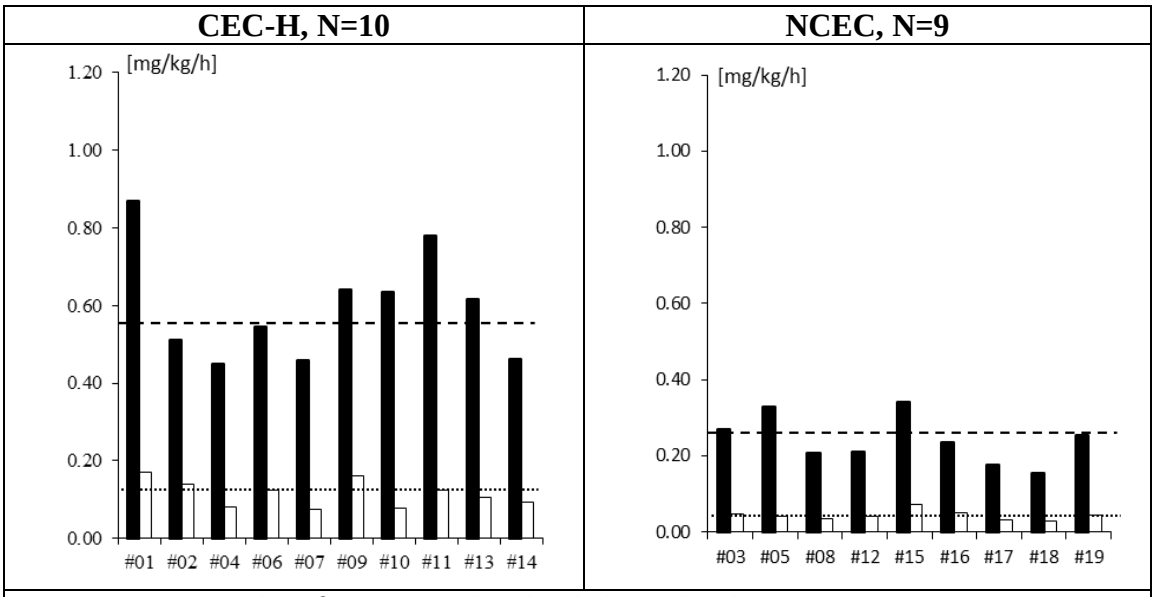


Figura 10. Taxas de infusão normalizada, dados individuais
(■) Alvo 2 µg/mL durante a intervenção, (□) Alvo 1 µg/mL (fim da cirurgia). **Abreviaturas:** CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.

5.4 Concentrações plasmáticas de propofol

As amostras de sangue coletadas forneceram as concentrações plasmáticas para o propofol total, tabela 1 e para o propofol livre, tabela 2.

Tabela 1 - Concentração plasmática de propofol total no decurso do tempo

Tempo de coleta (minutos)	**Propofol total (µg/mL)** CEC-H	NCEC	Estatística Mann Whitney
Início da cirurgia	Mediana (interquartis)	Mediana (interquartis)	NS (p>0.05)
5	1.77 (1.09 - 2.89)	1.79 (1.63 - 2.59)	0.7662
15	1.39 (1.11 - 1.98)	1.71 (1.45 - 3.03)	0.5912
30	2.37 (1.79 - 2.99)	2.75 (2.03 - 3.42)	0.9310
60	1.94 (1.21 - 2.55)	1.60 (1.35 - 2.51)	0.8011
120	2.43 (1.92 - 3.04)	3.15 (2.42 - 3.61)	0.9642
Antes da CEC-H	2.20 (1.95 - 2.88)	NAP	-
5	1.88 (0.96 - 2.66)	NAP	-
15	2.18 (1.63 - 2.80)	NAP	-
30	2.25 (1.72 - 2.68)	NAP	-
60	2.81 (1.93 - 3.16)	NAP	-
Final da CEC-H	2.07 (1.30 - 2.68)	NAP	-
240	1.22 (0.80 - 2.65)	1.72 (29 - 5.62)	0.4333
Final da Cirurgia	1.40 (0.51 - 1.69)	1.29 (1.23 - 1.92)	0.6490
5	1.04 (0.83 - 1.27)	1.02 (0.92 - 1.26)	0.9064
15	0.71 (0.47 - 27)	0.80 (0.65 - 1.16)	0.9073
30	0.96 (0.61 - 1.19)	0.91 (0.80 - 0.97)	0.2175
60	0.68 (0.45 - 0.95)	NAP	-
Final da Infusão	0.87 (0.63 - 1.12)	0.97 (0.76 - 1.27)	0.9898
5	0.90 (0.64 - 0.97)	0.78 (0.68 - 0.86)	0.7682
15	0.69 (0.50 - 0.77)	0.61 (0.45 - 0.75)	0.6437
30	0.47 (0.37 - 0.65)	0.51 (0.37 - 0.59)	0.8633
60	0.38 (0.24 - 0.56)	0.41 (0.33 - 0.54)	0.8754
120	0.26 (0.17 - 0.41)	0.36 (0.30 - 0.48)	0.8129
240	0.22 (0.12 - 0.31)	0.31 (0.22 - 0.37)	0.9293
360	0.16 (0.09 - 0.25)	0.25 (0.19 - 0.34)	0.7691
480	0.13 (0.08 - 0.17)	0.18 (0.14 - 0.29)	0.7164
720	0.09 (0.05 - 0.11)	0.14 (0.11 - 0.22)	0.8591

Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea; NAP: não aplicável/coleta não prevista; NS: não significativo.

Tabela 2 – Concentração plasmática de propofol livre no decurso do tempo

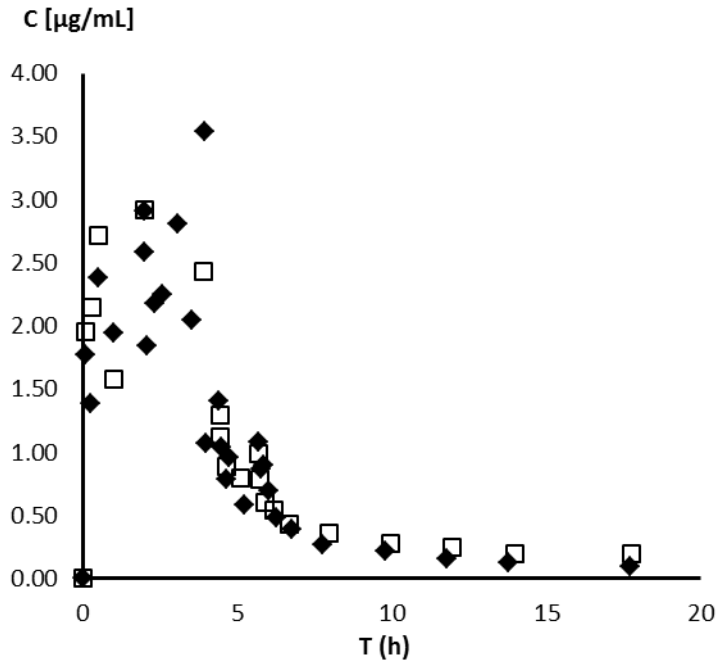
Tempo de coleta (minutos)	**Propofol forma livre (ng/mL)**		**Estatística**
	CEC-H	**NCEC**	**Mann Whitney**
Início da cirurgia	Mediana (interquartis)	Mediana (interquartis)	NS (p>0.05)
5	94.87 (48.96 - 160.92)	96.17 (73.92 - 179.52)	0.6649
15	59.36 (520 - 109.65)	95.70 (66.88 - 164.70)	0.7445
30	140.76 (88.20 - 153.70)	147.40 (75.11 - 161.67)	0.9029
60	125.82 (69.75 - 146.88)	86.97 (59.20 - 138.05)	0.6786
120	141.34 (103.35 - 166.32)	142.78 (113.30 - 233.64)	0.9748
Antes da CEC-H	109.62 (97.50 - 139.50)	NAP	-
5	118.19 (50.40 - 142.80)	NAP	-
15	144.72 (72.90 - 154.66)	NAP	-
30	134.09 (75.15 - 139.23)	NAP	-
60	71.55 (40.87 - 153.90)	NAP	-
Fim da CEC-H	141.51 (53.7 - 150.22)	NAP	-
240	46.98 (36.54 - 182.52)	80.10 (47.57 - 261.96)	0.2807
Fim da Cirurgia	58.50 (17.28 - 92.88)	76.11 (55.35 - 85.17)	0.8452
5	54.57 (42.66 - 67.00)	55.44 (37.74 - 65.32)	0.8570
15	28.35 (22.26 - 58.14)	45.43 (35.20 - 47.85)	0.8840
30	43.46 (31.32 - 69.30)	40.29 (37.83 - 52.80)	0.2030
60	23.54 (17.08 - 46.73)	NAP	-
Fim da Infusão	42.40 (30.09 - 50.76)	40.95 (37.00 - 64.77)	0.9098
5	44.28 (23.97 - 48.06)	35.10 (30.81 - 44.88)	0.6493
15	31.95 (19.89 - 38.88)	27.75 (21.83 - 40.26)	0.5960
30	21.20 (13.77 - 29.25)	21.83 (17.11 - 31.11)	0.7903
60	14.84 (9.72 - 26.55)	19.61 (15.34 - 30.09)	0.8111
120	9.72 (8.16 - 17.82)	17.76 (13.50 - 23.46)	0.8829
240	6.89 (5.10 - 13.95)	15.81 (9.45 - 19.25)	0.9287
360	5.30 (4.08 - 8.64)	13.06 (7.93 - 17.82)	0.8538
480	4.72 (3.17 - 7.52)	9.18 (6.30 - 12.65)	0.8774
720	4.50 (2.39 - 5.36)	7.14 (4.84 – 11.00)	0.7383

Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea; NAP: não aplicável/coleta não prevista; NS: não significativo.

As concentrações plasmáticas de propofol total e de propofol livre em função do tempo se encontram ilustradas na figura 11.

Concentração plasmática do propofol total e livre no decurso do tempo

(Painel A, Propofol Total (Medianas))



(Painel B, Propofol Livre (Medianas))

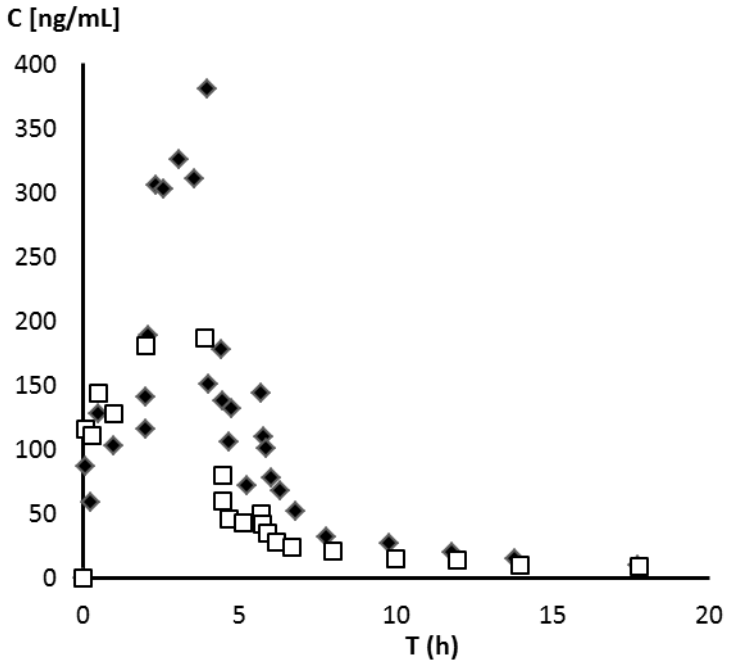
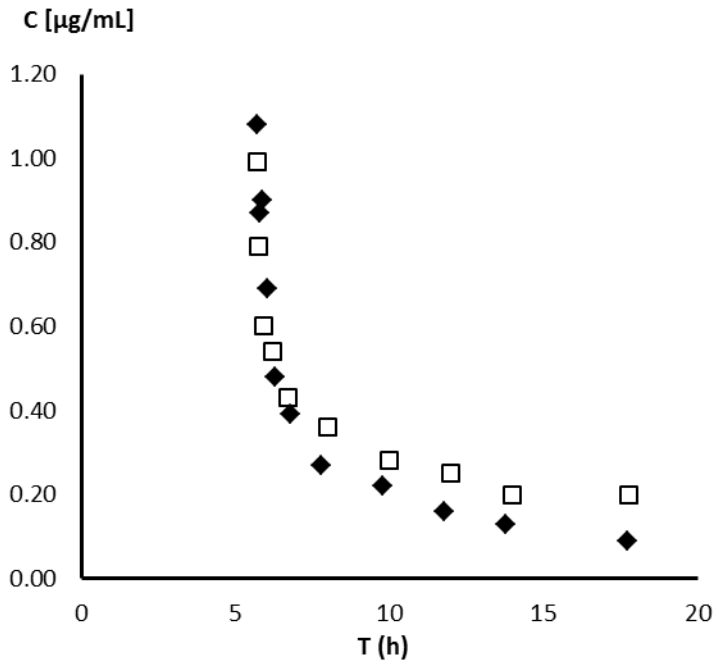


Figura 11. Concentrações plasmáticas de propofol total (A) e fração livre (B). (♦) CEC-H, (□) NCEC; medianas. **Abreviaturas:** CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.

Após o término da infusão do hipnótico registrou-se o decaimento exponencial das concentrações plasmáticas de propofol total e do propofol livre no decurso do tempo, figura 12.

Decaimento dos níveis plasmáticos do propofol total e livre após o desmame

(Painel A, Propofol Total (Medianas))



(Painel B, Propofol Livre (Medianas))

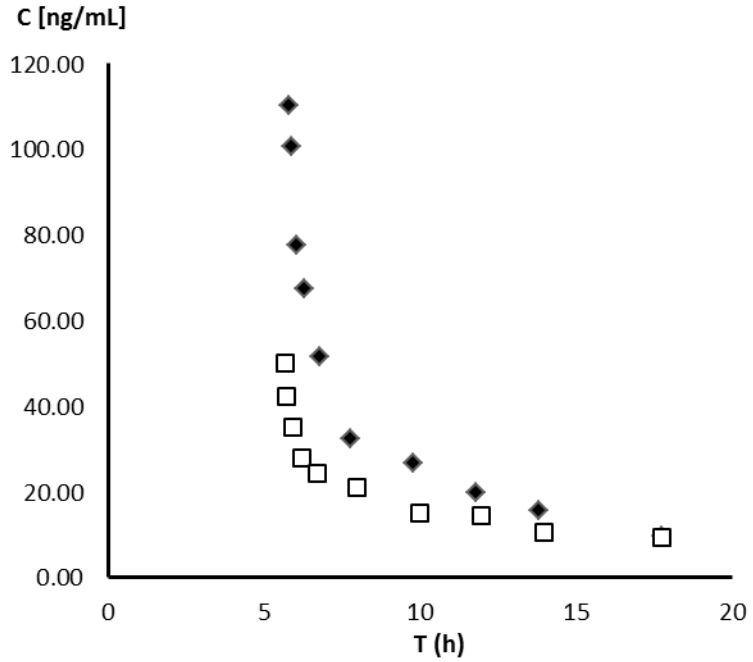


Figura 12. Decaimento das concentrações plasmáticas de propofol total (A) e fração livre (B) após o desmame do hipnótico.
(♦) CEC-H, (□) NCEC; medianas. **Abreviaturas:** CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.

5.5 Modelagem farmacocinética (PK)

A farmacocinética propofol foi investigada pela aplicação do modelo aberto de dois compartimentos, após administração intravascular de infusão venosa contínua; após o término da infusão até 720 minutos, registrou-se decaimento bi-exponencial das concentrações plasmáticas de propofol no decurso do tempo. Como é usual em estudos de farmacocinética, a unidade de tempo medida em minutos foi convertida para "hora". Adicionalmente, as concentrações plasmáticas de propofol versus tempo foram representadas graficamente em escala logarítmica para manter consistência com a estimativa dos parâmetros farmacocinéticos estimados, conforme ilustrado na figura 13.

Curva de decaimento bi-exponencial para o propofol plasmático

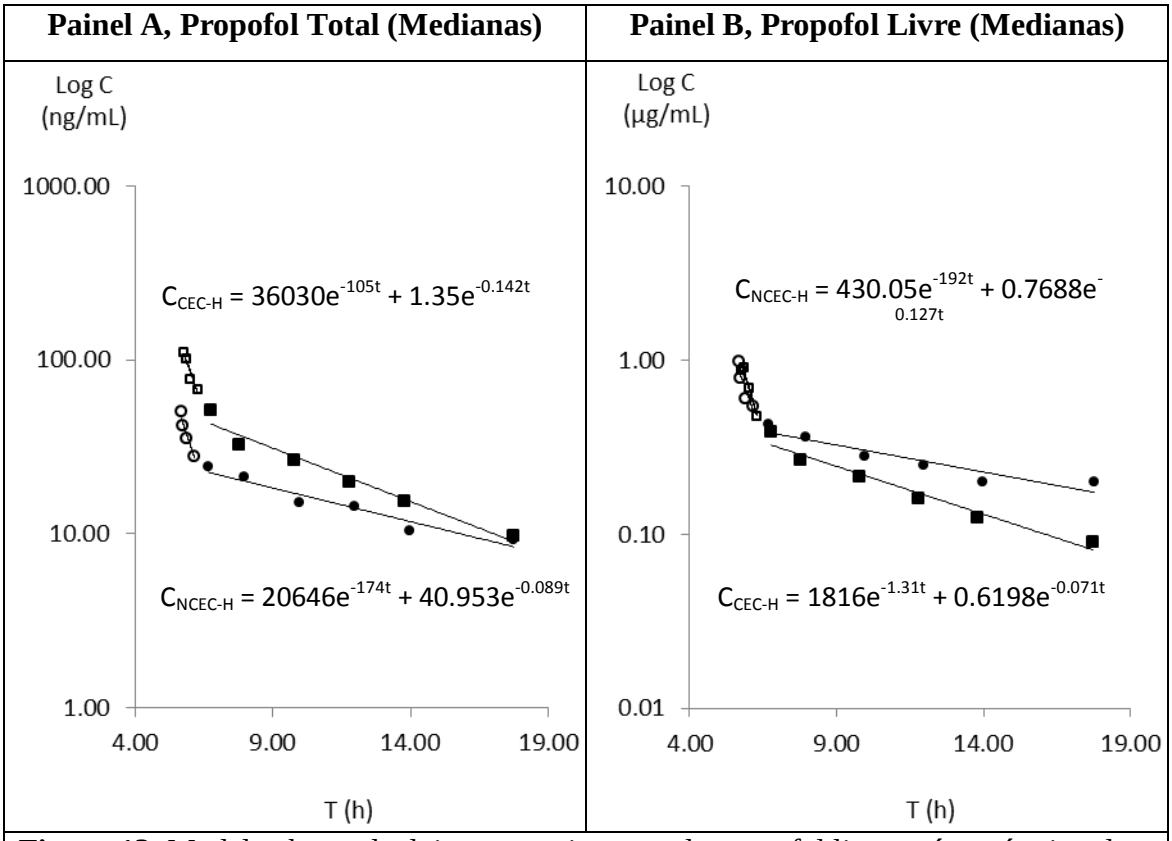


Figura 13. Modelo aberto de dois compartimentos de propofol livre após o término da infusão.
(□) CEC-H fase Alfa, (■) CEC-H fase Beta, (○) NCEC fase Alfa, (●) NCEC fase Beta.
Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.

Os parâmetros referentes aos processos de distribuição, fase alfa e de eliminação, fase beta para ao propofol total foram comparados entre os grupos CEC-H e NCEC, tabela 3, figura 14.

Tabela 3 - Farmacocinética comparativa com base no propofol total plasmático.

Parâmetro	Unidade	CEC-H Total (N=10) Mediana (IQ25-75%)	NCEC Total (N=09) Mediana (IQ25-75%)	Significância (p<0,05)
Alfa	(h-1)	2.44 (2.16-2.78)	4.91 (3.97-6.99)	0.0003
$t_{(1/2)\alpha}$	(h)	0.28 (0.25-0.32)	0.14 (0.10-0.17)	0.0011
Beta	(h-1)	0.15 (0.11-0.17)	0.09 (0.07-0.10)	0.0199
$t_{(1/2)\beta}$	(h)	4.59 (4.13-6.38)	7.97 (6.66-9.76)	0.0166
Vd	L/kg	11.32 (8.04-13.65)	12.67 (10.56-14.29)	0.6506
CL_T	L/h	113.45 (96.87-166.97)	80.06 (66.79-105.37)	0.0661
CL_T	mL/min.kg	26.57 (22.91-32.25)	18.16 (15.00-21.42)	0.0453
ASC_{0-t}	µg/mL*h	13.10 (11.10-15.63)	17.30 (14.90-23.80)	0.1333
ASC_{0-inf}	µg/mL*h	13.60 (11.40-16.18)	19.80 (16.50-27.60)	0.1128

Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea; IQ: interquartis; $t_{(1/2)\alpha}$: meia vida de distribuição; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; Vd: volume de distribuição; CL_T: depuração total corporal; ASC_{0-t}: área sob a curva de concentração *versus* tempo (0-t); ASC_{0-inf}: área sob a curva de concentração *versus* tempo (0-infinito). **Estatística:** Teste de Mann Whitney, significância p<0,05.

Farmacocinética comparativa com base no propofol total plasmático

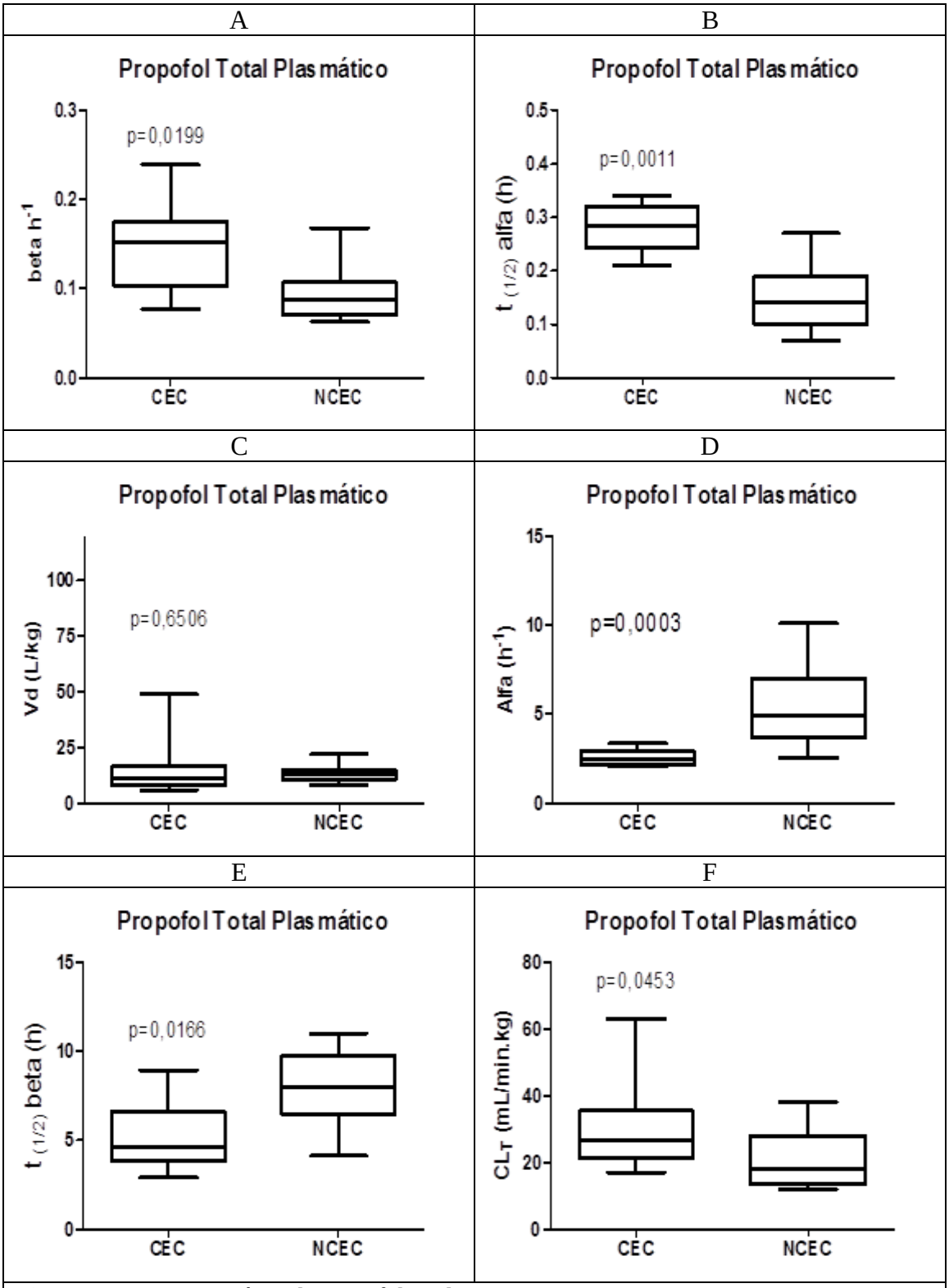


Figura 14. Farmacocinética do propofol total.
A: Constante de distribuição (α: h^{-1}); **B:** Meia-vida de distribuição ($t_{(1/2)\alpha}$: h) **C:** Volume de distribuição (Vd: L/kg); **D:** Constante de eliminação (β: h^{-1}) **E:** Meia-vida de eliminação ($t_{(1/2)\beta}$: h); **F:** Depuração total corporal (CL_T: mL/min.kg). **Abreviaturas** CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea. **Estatística:** Teste de Mann-Whitney, significância $p<0,05$, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo.

Destaca-se que a distribuição do propofol plasmático total mostrou-se alterada pela CEC-H relativamente à redução de alfa e prolongamento da meia vida de distribuição. Adicionalmente a depuração plasmática se mostrou aumentada e a meia vida biológica reduzida.

A farmacocinética do propofol livre também foi comparada entre os grupos CEC-H e NCEC de pacientes investigados, tabela 4 e figura 15.

Tabela 4 - Farmacocinética comparativa com base no propofol livre plasmático

Parâmetro	Unidade	CEC-H Livre (N=10) Mediana (Inter-quartis)	NCEC Livre (N=9) Mediana (Inter-quartis)	Significância (p<0,05)
Alfa	(h-1)	2.200 (27 - 2.72)	3.891 (3.00 - 4.34)	0.0010
$t_{(1/2)\alpha}$	(h)	0.32 (0.26 - 0.34)	0.18 (0.16 - 0.23)	0.0019
Beta	(h-1)	0.130 (0.110 - 0.160)	0.114 (0.100 - 0.120)	0.2352
$t_{(1/2)\beta}$	(h)	5.37 (4.34 - 6.38)	6.10 (5.74 - 6.78)	0.3270
Vd	L/kg	14.45 (12.73 - 18.50)	10.2 (9.90 - 12.50)	0.0293
CL_T	L/hora	157 (138 - 206)	81 (67 - 105)	0.0079
CL_T	mL/min.kg	36.90 (32.77 - 39.12)	18.97 (14.94 - 21.38)	0.0070
ASC_{0-t}	µg/mL*h	1.31 (0.98 - 1.88)	0.944 (0.59 - 1.12)	0.0947
ASC_{0-inf}	µg/mL*h	1.41 (22 - 1.97)	1.03 (0.63 - 1.24)	0.1307

Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea; IQ: interquartis; $t_{(1/2)\alpha}$: meia vida de distribuição; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; Vd: volume de distribuição; CL_T: depuração total corporal; ASC_{0-t}: área sob a curva de concentração *versus* tempo (0-t); ASC_{0-inf}: área sob a curva de concentração *versus* tempo (0-infinito). **Estatística**: Teste de Mann-Whitney, $p \leq 0.05$.

A farmacocinética do propofol plasmático livre se mostrou alterada pela CEC-H relativamente ao prolongamento da meia vida de distribuição decorrente do volume aparente de distribuição aumentado; além disso, registrou-se a duplicação da depuração plasmática, permanecendo inalterados os demais parâmetros relacionados à eliminação, figura 15.

Farmacocinética comparativa com base no propofol plasmático livre

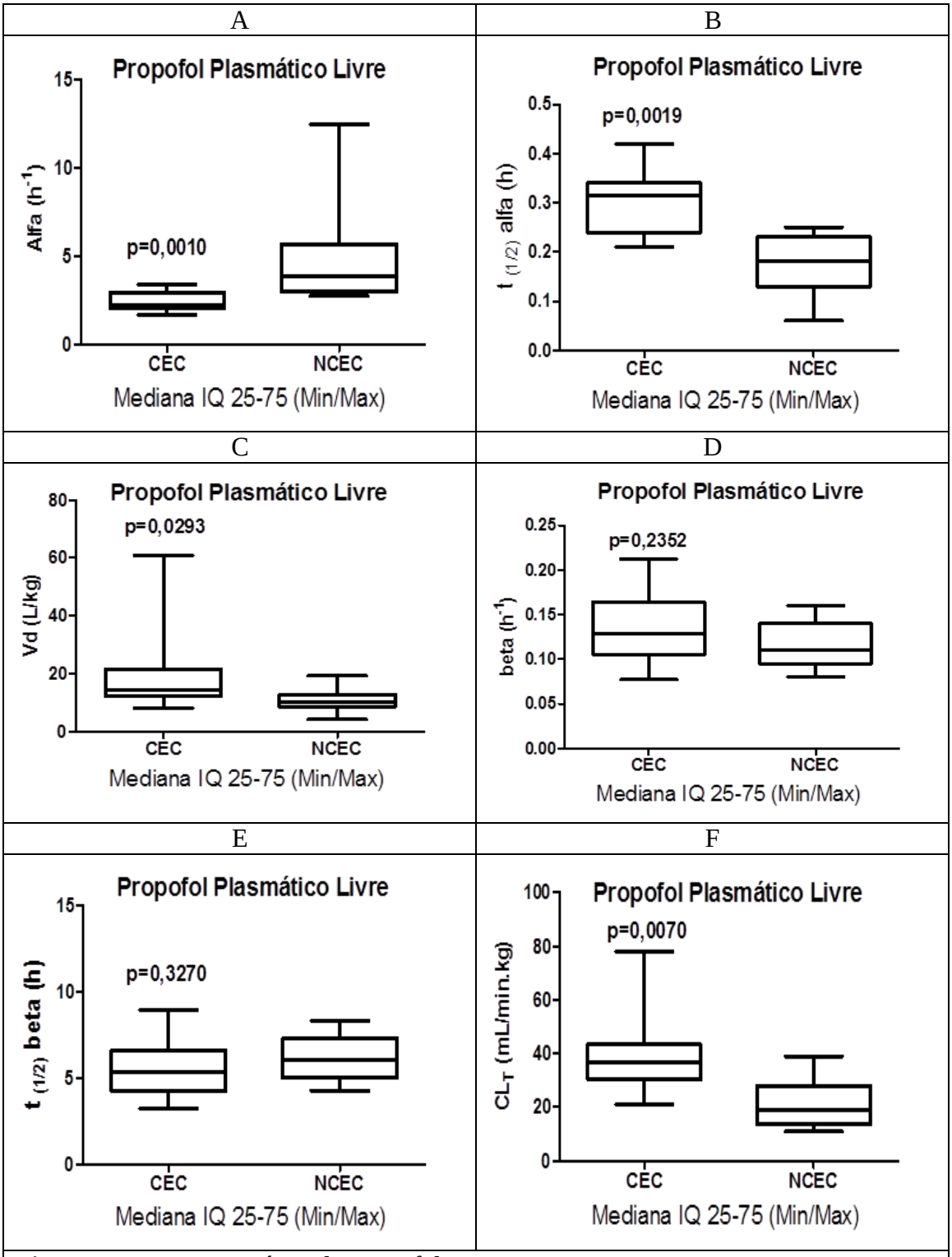


Figura 15. Farmacocinética do propofol Livre.
A: Constante de distribuição (α: h^{-1}); **B:** Meia-vida de distribuição ($t_{(1/2)\alpha}$: h) **C:** Volume de distribuição (Vd: L/kg); **D:** Constante de eliminação (β: h^{-1}) **E:** Meia-vida de eliminação ($t_{(1/2)\beta}$: h); **F:** Depuração total corporal (CL_T: mL/min.kg). **Abreviaturas** CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea. **Estatística:** Teste de Mann-Whitney, significância $p<0,05$, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo.

A área sob a curva integrada ($ASC_{0\text{-}inf}$) a partir da concentração do propofol plasmático total e livre no decurso do tempo não mostrou diferença entre os grupos CEC-H *versus* NCEC, como ilustrado na figura 16.

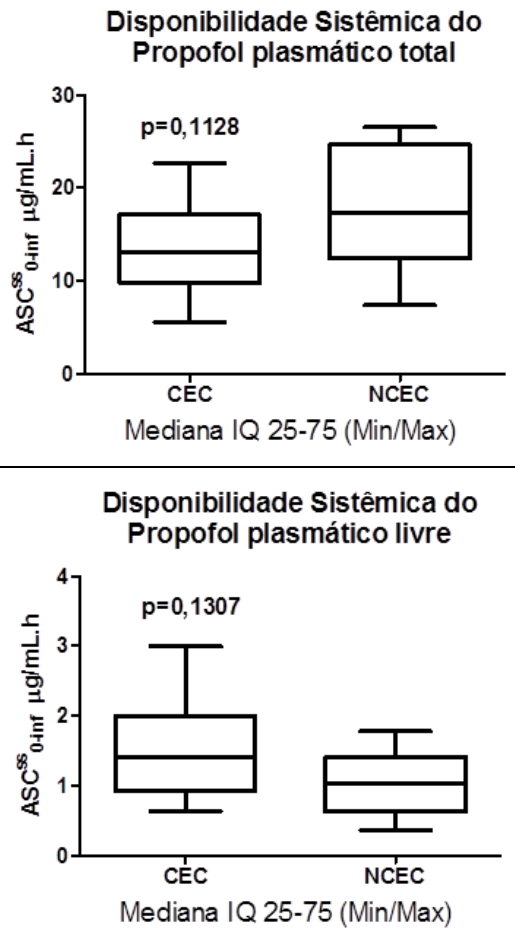


Figura 16. Área sob a curva estimada a partir da concentração do propofol plasmático total e livre no decurso do tempo propofol.
Abreviaturas ASC $_{0\text{-}inf}$ área sob a curva CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea. **Estatística:** Teste de Mann-Whitney, significância $p<0,05$, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo.

A extensão da ligação do propofol as proteínas plasmáticas e a porcentagem da fração livre de propofol circulante são ilustradas na figura 17, respectivamente nos painéis A e B, evidenciando a redução na extensão da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e aumento da fração livre após a instalação da CEC-H naquele grupo de pacientes. Na mesma figura 17-painel C, é ilustrada a diferença entre os grupos CEC-H *versus* NCEC relativamente ao aumento percentual de propofol livre circulante pela CEC-H.

Comparou-se a farmacocinética do propofol total e propofol livre para o grupo NCEC na tabela 5, e para o grupo CEC-H, na tabela 6. Não se registrou diferença

significativa na disposição cinética do fármaco total e livre, tanto no grupo NCEC quanto no grupo CEC-H, confirmando a adequação do modelo escolhido, tabelas 5 e 6.

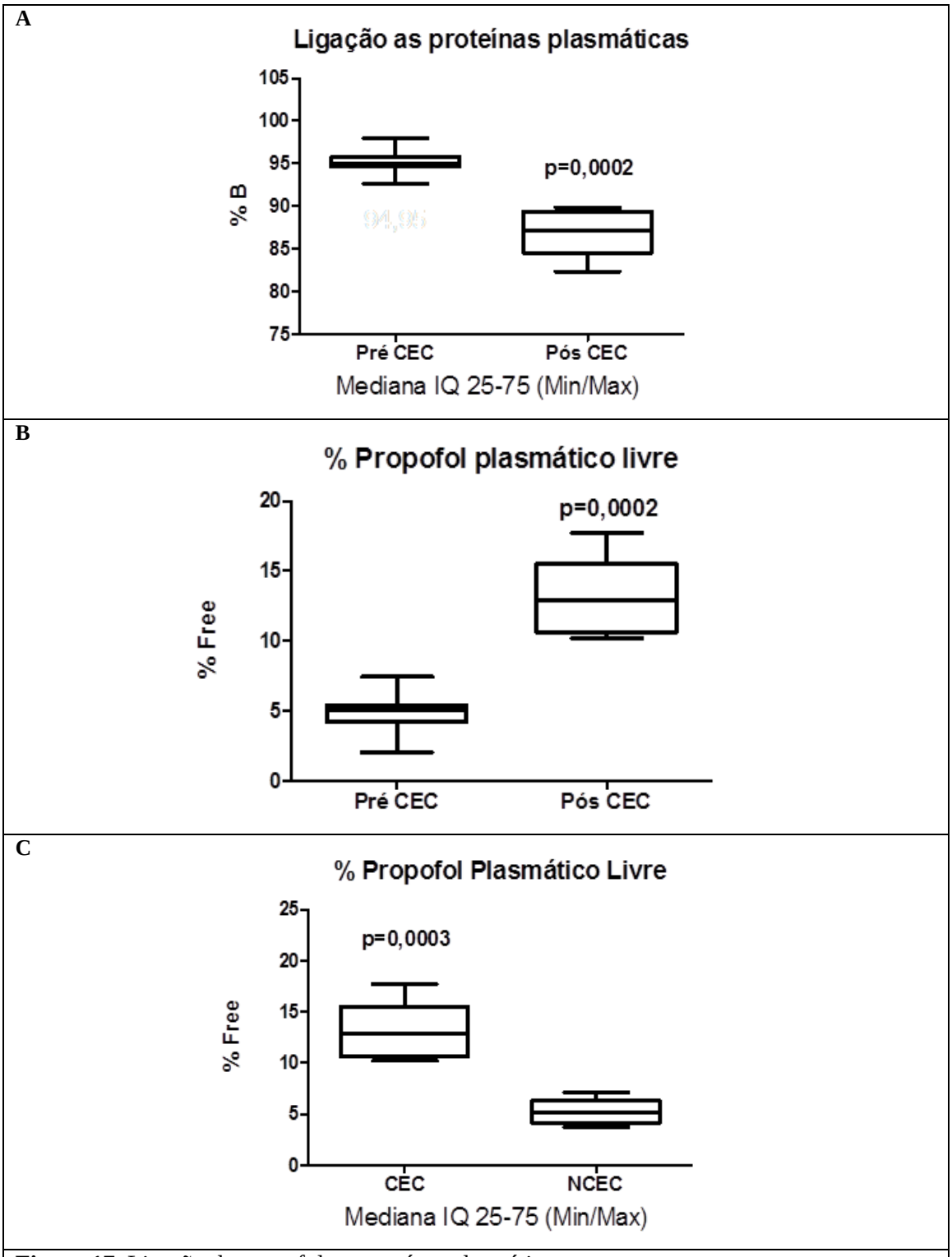


Figura 17. Ligação do propofol as proteínas plasmáticas.
A: Porcentagem de ligação do propofol as proteínas plasmáticas no pré *vs* pós CEC-H. **B:** % da fração livre do propofol no pré *vs* pós CEC-H. **C:** Comparação da fração livre do propofol Grupo CEC-H *versus* NCEC. **Abreviaturas**: CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea. **Estatística:** Teste de Mann-Whitney, significância $p<0,05$**,** mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo.

Tabela 5 - Grupo NCEC - Farmacocinética do propofol total *versus* propofol livre

Parâmetro	Unidade	**NCEC Total (N=9)** Mediana (Inter-quartis)	**NCEC Livre (N=9)** Mediana (Inter-quartis)	**Significância (p<0.05)**
Alfa	(h-1)	4.91 (3.97-6.99)	3.89 (3.00-4.34)	0.3447
$t_{(1/2)\alpha}$	(h)	0.14 (0.10-0.17)	0.18 (0.16-0.23)	0.4274
Beta	(h-1)	0.09 (0.07-0.10)	0.11 (0.10-0.12)	0.6501
$t_{(1/2)\beta}$	(h)	7.97 (6.66-9.76)	6.10 (5.74-6.78)	0.6232
Vd	L/kg	12.67 (10.56-14.29)	10.20 (9.90-12.50)	0.1306
CL_T	L/h	80.06 (66.79-105.37)	80.81 (66.51-105.19)	0.1988
CL_T	mL/min.kg	18.16 (15.00-21.42)	18.97 (14.94-21.38)	0.0963

Estatística Teste de Mann-Whitney, significância p<0,05. **Abreviaturas** CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea; $t_{(1/2)\alpha}$: meia vida de distribuição; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; Vd: volume de distribuição; CL_T : depuração plasmática.

Tabela 6 - Grupo CEC-H Farmacocinética do propofol total *versus* propofol livre

Parâmetro	**Unidade**	**CEC-H Total (N=10)** Mediana (Interquartis)	**CEC-H Livre (N=10)** Mediana (Inter-quartis)	**Significância (p<0.05)**
Alfa	(h-1)	2.44 (2.16-2.78)	2.20 (27-2.72)	0.4529
$t_{(1/2)\alpha}$	(h)	0.28 (0.25-0.32)	0.32 (0,26-0,34)	0.4015
Beta	(h-1)	0.15 (0.11-0.17)	0.13 (0.11-0.16)	0.0703
$t_{(1/2)\beta}$	(h)	4.59 (4.13-6.38)	5.37 (4.34-6.38)	0.0576
Vd	L/kg	11.32 (8.04-13.65)	14.45 (12.73-18.50)	0.1223
CL_T	L/h	113.45 (96.87-166.97)	156.88 (138.01-205.80)	0.9648
CL_T	mL/min.kg	26.57 (22.91-32.25)	36.90 (32.77-39.12)	0.9296

Estatística: Teste de Mann-Whitney, significância p<0,05. **Abreviaturas** – CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea; $t_{(1/2)\alpha}$: meia vida de distribuição; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; Vd: volume de distribuição; CL_T : depuração plasmática.

5.6 Modelagem farmacodinâmica (PD) – monitoramento do BIS

O efeito hipnótico do propofol foi mensurado pelo índice bispectral (BIS) no transoperatório, sendo ilustrado através de escala 0-100, onde 100 é o valor de BIS basal, ou seja, o paciente acordado, orientado no tempo e espaço; enquanto que 40 é o valor de BIS alvo atingido, ou seja, o paciente em grau de hipnose profunda requerida nas intervenções cirúrgicas de grande porte como a cirurgia cardíaca, figura 18.

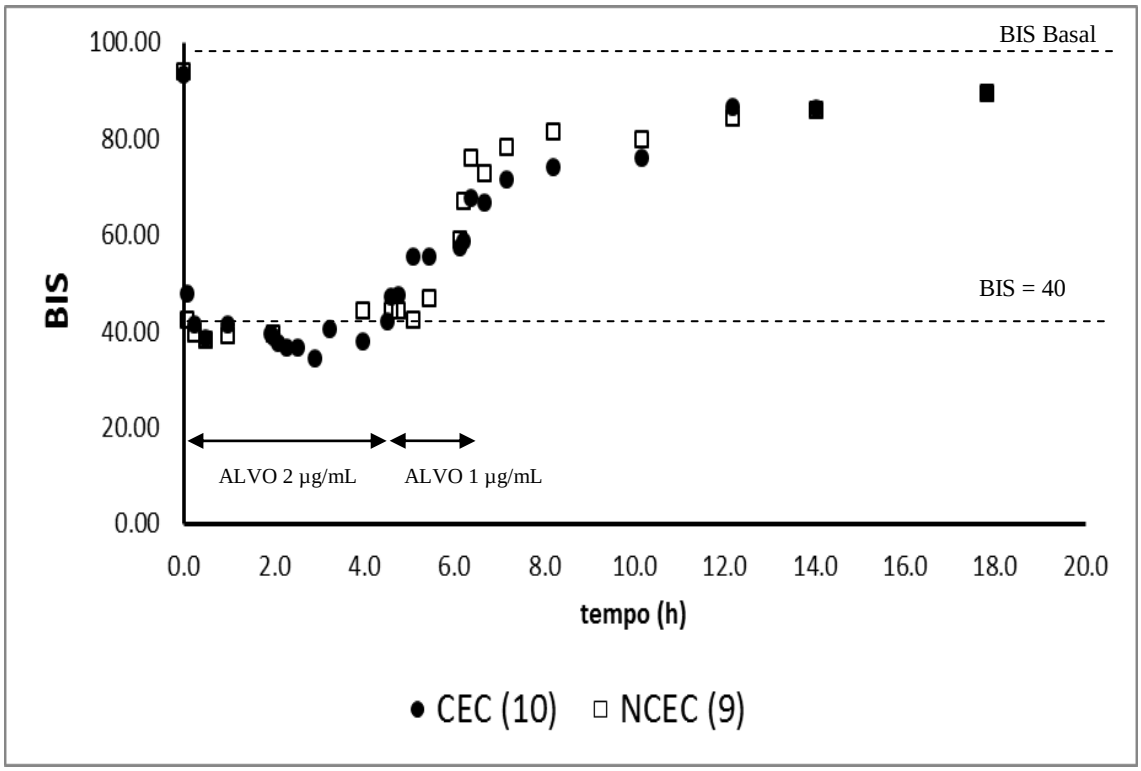


Figura 18. Monitoramento do efeito hipnótico do propofol.
Resultados expressos através da mediana. **Abreviaturas**: CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea. (●) CEC-H; (□) NCEC.

5.7 Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD)

A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica foi realizada pela aplicação da modelagem PK-PD através da correlação entre o efeito mensurado pelo BIS e a concentração plasmática de propofol total e do propofol livre.

Testaram-se diversos modelos PK-PD farmacodinâmicos lineares e não lineares, sendo escolhido o modelo do efeito máximo sigmóide (E_{MAX} sigmóide) de slope variável para representar o efeito hipnótico do propofol (BIS) em função das concentrações plasmáticas; a escolha foi definida pelo índice de correlação "r^2" superior a 0.90, tanto para propofol total quanto para o propofol livre.

Na figura 19 é representada a variação do efeito hipnótico do propofol, expresso através do índice bispectral (BIS) em função da concentração plasmática do fármaco total e sob a forma livre. Registrou-se alvo de 40 (BIS) durante toda a intervenção de revascularização do miocárdio, com curva de tendência sigmoidal de retorno ao valor basal pelo desmame do hipnótico.

Modelagem PK-PD para o Propofol Total nos Grupos CEC-H e NCEC

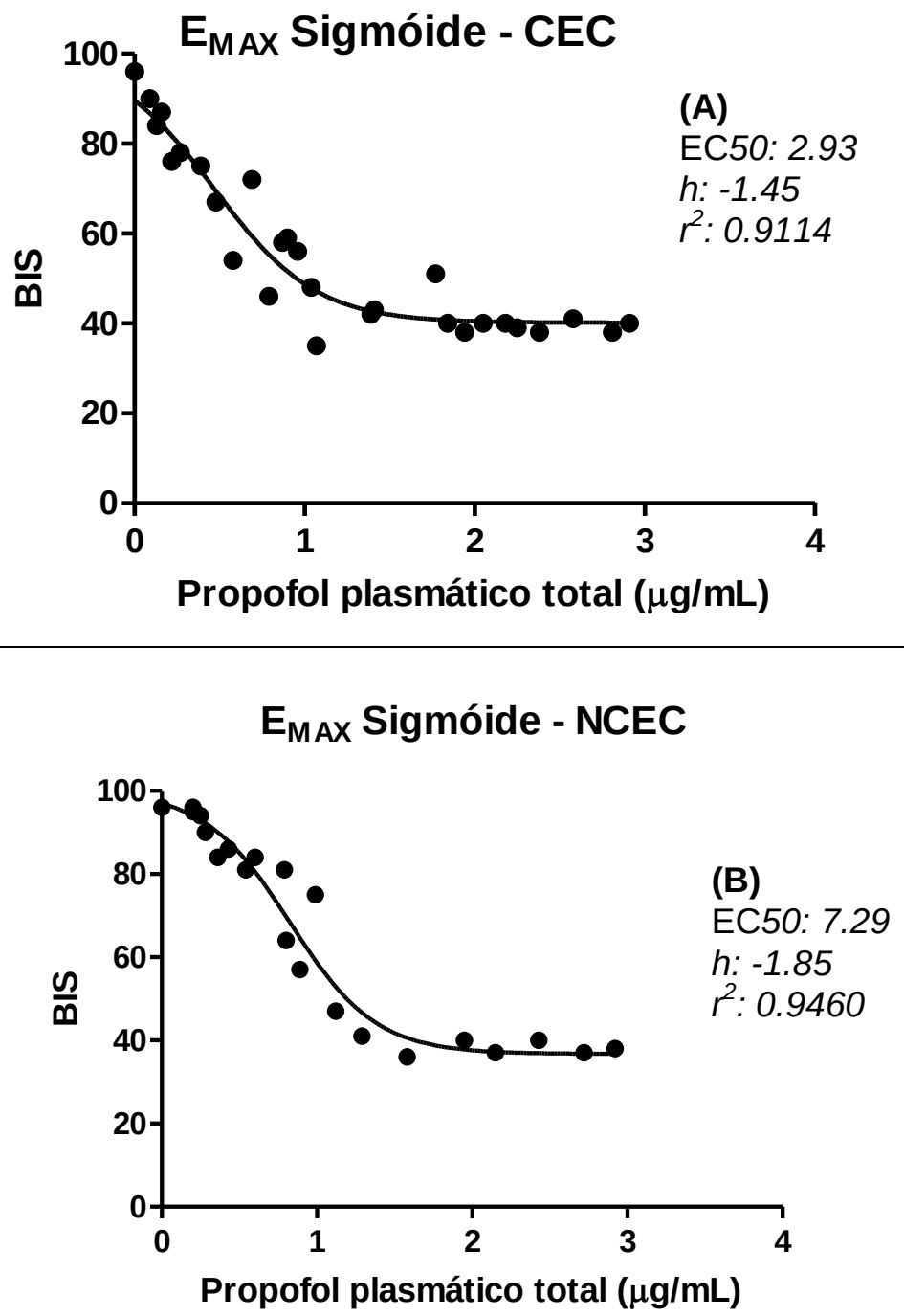


Figura 19. Abordagem PK-PD para o propofol plasmático total *versus* Efeito (BIS).
Abreviaturas e símbolos: EC50: concentração efetiva para 50% do efeito; h: hill slope; r^2: índice de correlação de adaptabilidade do modelo.
Estatística: Teste de Mann-Whitney, medianas.

Os parâmetros que caracterizam o modelo PK-PD E_{MAX} sigmoide slope variável são apresentados na tabela 7 para o propofol plasmático total, sendo esses resultados ilustrados anteriormente na figura 19 pela comparação entre grupos CEC-H e NCEC com base na equação proposta para esse modelo PK-PD.

$$E = E_{MAX} + \frac{(E_0 - E_{MAX})\, C^h}{EC_{50}^{\,h} + C^h}$$

Tabela 7 - Análise PK-PD do Grupo CEC-H *versus* NCEC do propofol total

	BIS Máximo	BIS Mínimo	Hill Slope	EC50	r^2	Equação Emax sigmoide
CEC-H	40	96	-1.45	2.93	0.9114	$E = 40 + \frac{56\, C^{-1.45}}{2.97^{-1.45} + C^{-1.45}}$
NCEC	36	96	-1.85	7.29	0.9460	$E = 36 + \frac{60\, C^{-1.85}}{7.20^{-1.85} + C^{-1.85}}$

Significado dos parâmetros PK-PD
BIS máximo equivale ao efeito hipnótico máximo;
BIS mínimo equivale ao valor basal.
Função sigmoidal explica a redução do efeito hipnótico com retorno para valor basal;
Hill slope: inflexão resultante do modelo E_{MAX} sigmoide;
EC50: concentração efetiva no receptor (50%);
Coeficiente de Correlação (r^2).
Estatística: Teste de Mann-Whitney, medianas.

Os parâmetros que caracterizam o modelo PK-PD E_{MAX} sigmoide, slope variável são apresentados na tabela 8 para o propofol plasmático livre, sendo esses resultados ilustrados na figura 20 pela comparação entre grupos CEC-H e NCEC com base na equação proposta para esse modelo PK-PD.

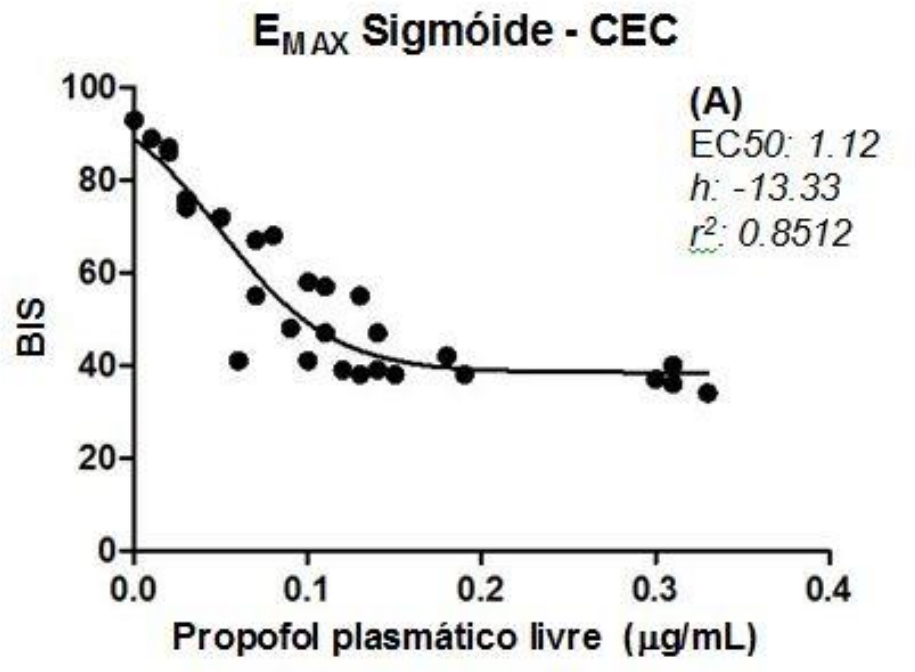
Tabela 8 - Análise PK-PD do Grupo CEC-H *versus* NCEC do propofol LIVRE

	BIS Máximo	BIS Mínimo	Hill Slope	EC50	r^2	Equação Emax sigmoide
CEC-H	40	85	-13.33	1.12	0.8512	$E = 40 + \frac{45\ C^{-13,33}}{1.12^{-13,33} + C^{-13,33}}$
NCEC	36	96	-35.05	1.15	0.9524	$E = 36 + \frac{40\ C^{-35.05}}{1.15^{-35.05} + C^{-35.05}}$

Significado dos parâmetros PK-PD
BIS máximo equivale ao efeito hipnótico máximo;
BIS mínimo equivale ao valor basal.
Função sigmoidal explica a redução do efeito hipnótico com retorno para valor basal;
Hill slope: inflexão resultante do modelo E_{MAX} sigmoide;
EC50: concentração efetiva no receptor (50%);
Coeficiente de Correlação (r^2).
Estatística: Teste de Mann-Whitney, medianas.

Na figura 20 é representada a variação do efeito hipnótico do fármaco, expresso através do índice bispectral (BIS) em função da concentração plasmática do propofol propofol livre. Registrou-se também alvo de 40 (BIS) durante toda a intervenção de revascularização do miocárdio, com curva de tendência sigmoidal de retorno ao valor basal pelo desmame do hipnótico; no grupo CEC-H registrou-se hipnose residual no momento da extubação.

Modelagem PK-PD para o Propofol Livre



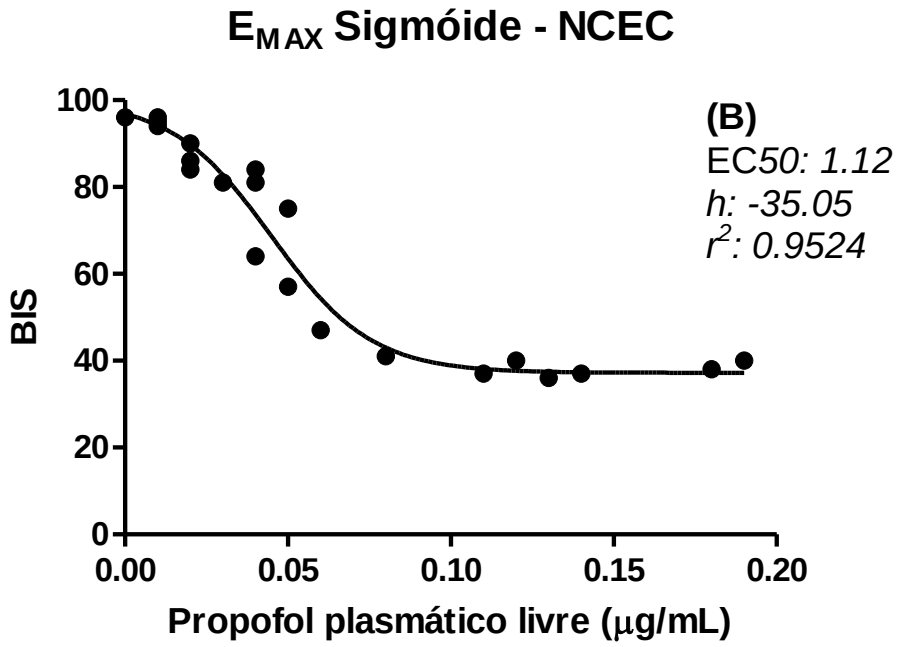


Figura 20. Abordagem PK-PD para o propofol plasmático livre *versus* Efeito (BIS).
Abreviaturas e símbolos: EC50: concentração efetiva para 50% do efeito; h: hill slope; r^2: índice de correlação de adaptabilidade do modelo.
Estatística: Teste de Mann-Whitney, medianas.

Os parâmetros que caracterizam o modelo PK-PD E_{MAX} sigmoide, slope variável são apresentados para o propofol plasmático livre nos grupos CEC-H e NCEC, e ilustrados nas figuras 21 e 22 considerando-se a estratificação dos períodos:

- Paciente na SO: acordado E0 100 com aumento da hipnose até E_{MAX} 40
- Paciente com redução da infusão alvo controlada de 2 para 1μg/mL na SO E_{MAX} 40 até o despertar na Recuperação pós –operatória E_0.

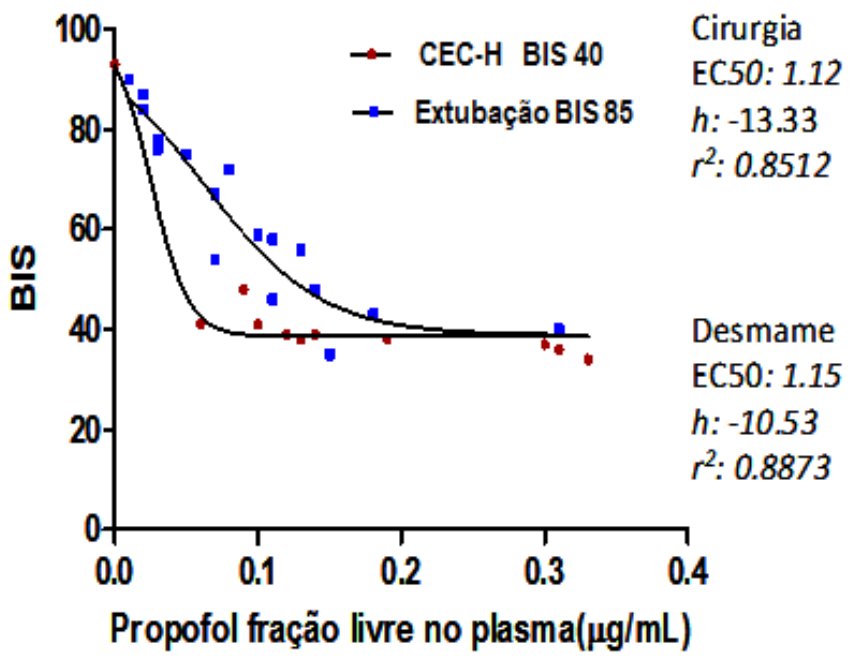
Os parâmetros que caracterizam o modelo PK-PD E_{MAX} sigmoide, slope variável são apresentados para o propofol plasmático livre nos grupos CEC-H e NCEC, e ilustrados na figura 21 considerando-se a estratificação dos períodos:

- Paciente na SO: acordado E0 100 com aumento da hipnose até E_{MAX} 40 durante a intervenção cirúrgica com infusão alvo controlada de 2 μg/mL
- Paciente com redução da infusão alvo controlada para 1μg/mL no final do procedimento ainda na SO com E_{MAX} 40 até o despertar na Recuperação pós-operatória E_0.

Nessa figura representou-se a variação do efeito hipnótico do propofol, expresso através do índice bispectral (BIS) em função da concentração plasmática do fármaco livre, estratificado em dois momentos como descrito a seguir:

- Momento 1: registrou-se a redução do BIS durante a intervenção cirúrgica de forma a manter valores ao redor de 40,
- Momento 2: Aumento do BIS a partir do término da infusão de propofol até o despertar do paciente decorrente da extubação.

Modelagem PK-PD para o Propofol Livre nos Grupos CEC-H e NCEC - Desmame



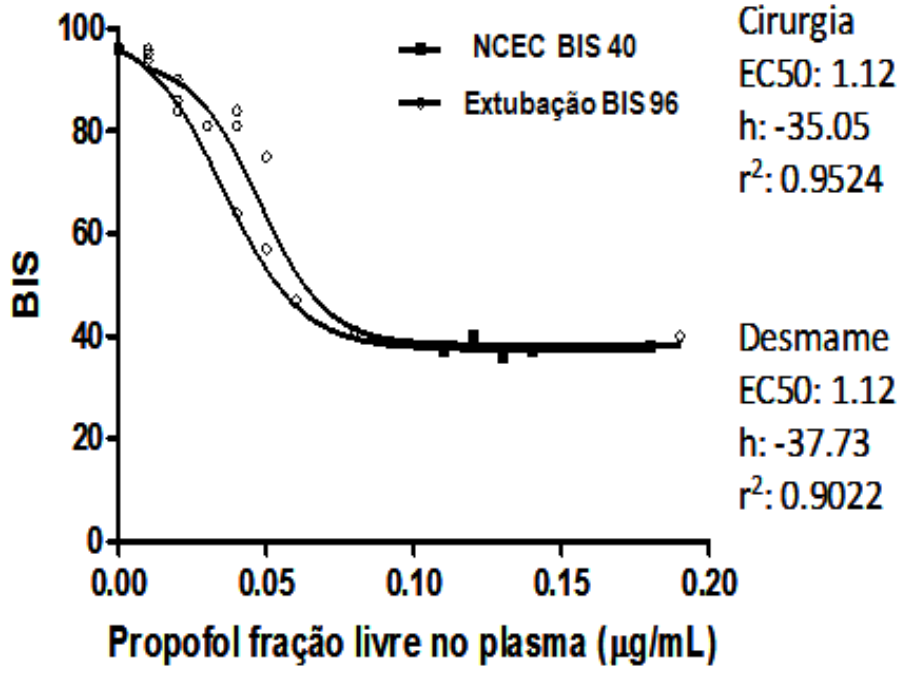


Figura 21. Abordagem PK-PD para o propofol plasmático livre *versus* Efeito (BIS) pós desmame do hipnótico.
Abreviaturas e símbolos: EC50: concentração efetiva para 50% do efeito; h: hill slope; r^2: índice de correlação de adaptabilidade do modelo. **Estatística:** Teste de Mann-Whitney, Prisma v.5.0 Resultados expressos através da mediana.

Propofol Livre após desmame da infusão de propofol alvo 1µg/mL
Análise PK-PD - Modelo E_{MAX} sigmóide, slope variável

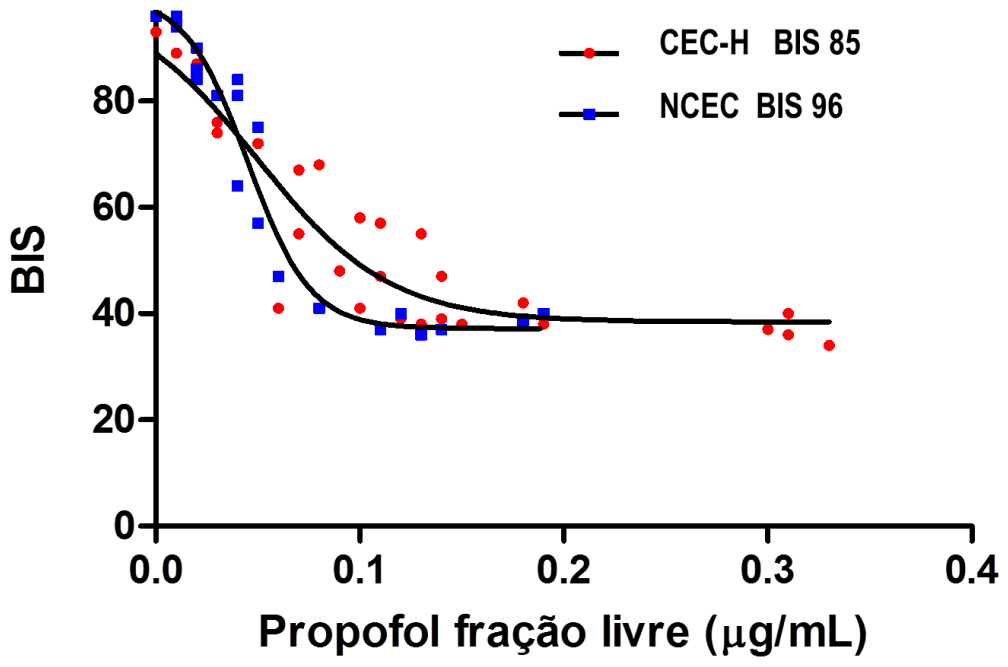


Figura 22. Propofol Livre após desmame da infusão de propofol alvo 1µg/mL
Análise PK-PD - Modelo E_{MAX} sigmóide, slope variável.
Abreviaturas e símbolos: EC50: concentração efetiva para 50% do efeito; h: hill slope; r^2: índice de correlação de adaptabilidade do modelo. **Estatística:** Teste de Mann-Whitney, Prisma v.5.0 Resultados expressos através da mediana.

Registrou-se diferença significativa entre os grupos de pacientes investigados uma vez que houve prolongamento da intubação orotraqueal no grupo CEC-H comparado ao grupo NCEC (p= 0,0048), figura 23.

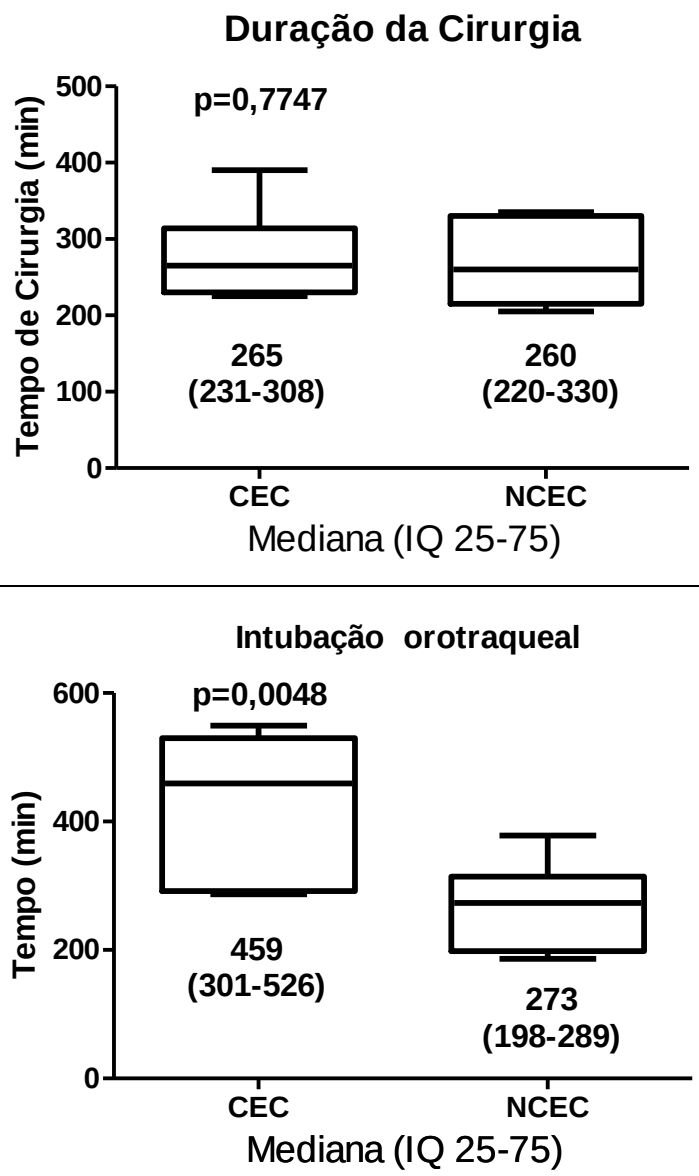


Figura 23. Duração da cirurgia e tempo de intubação orotraqueal.
Abreviaturas CEC-H: circulação extracorpórea; NCEC: sem circulação extracorpórea.
Estatística: Teste de Mann Whitney, significância p<0,05, mediana/interquartis (25-75), valores mínimo e máximo.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo considerando-se as taxas de infusão alvo 2 µg/mL e alvo 1 µg/mL, a dose acumulada infundida de propofol (1510 *vs* 1555 mg, p= 0,2428) mostraram-se semelhantes nos dois grupos CEC-H e NCEC de pacientes investigados. Além disso, durante a intervenção cirúrgica as concentrações plasmáticas de propofol total não mostraram diferença estatística, o que justifica a manutenção da hipnose desejada (BIS≤40) pela concentração alvo programada no Diprifusor, taxa de infusão para alvo 2 µg/mL. Tais resultados são compatíveis com Hiraoka *et al.*,2004, que também não registrou alterações da concentração plasmática de propofol total em 19 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC-normotérmica (HIRAOKA *et al.*,2004). Entretanto, as concentrações plasmáticas do propofol livre mostraram-se aumentadas no grupo CEC-H relativamente ao grupo NCEC uma vez que houve redução na ligação do propofol ao ligante protéico plasmático registrando-se a triplicação das concentrações de propofol livre pela instalação da CEC-hipotermia. Da mesma forma, Takizawa *et al.,* 2006 também registrou aumento significativo do propofol livre durante a cirurgia cardíaca com CEC-normotérmica (TAKIZAWA *et al.*,2006).

Destaca-se ainda no presente estudo que se registrou diferença significativa (p= 0,0002) pela comparação entre os grupos relativamente à dose total infundida normalizada pela fração livre do fármaco circulante no grupo CEC-H (139 mg) contra 78 mg no grupo NCEC. Tal diferença pode ser justificada em função da alteração na farmacocinética do propofol no grupo CEC-H uma vez que a depuração plasmática mostrou-se aumentada com encurtamento da meia vida do hipnótico nesses pacientes. Outros estudos reportados mais recentemente evidenciaram também que a CEC normotérmica ou hipotérmica aumenta da depuração plasmática de outros anestésicos, principalmente devido à alteração da ligação desses fármacos à albumina e à alfa-1 glicoproteína ácida (JELEAZCOV *et al.*,2012; TANG *et al.,* 2011; TSUBOKAWA *et al.*,2013).

Com relação à escolha do modelo farmacocinético, reportou-se anteriormente que o modelo aberto de dois compartimentos foi utilizado por diversos pesquisadores para o estudo da farmacocinética do propofol em grandes cirurgias como a cirurgia de abdome superior pela investigação da fase de distribuição (alfa) e de eliminação (beta) (WICZLING *et al*., 2012). Reportou-se que a distribuição rápida do propofol é

justificada pela imediata instalação de efeito (1 a 3 minutos) a partir do início da infusão venosa contínua alvo controlada (ADAM *et al.*, 1983; COCKSHOTT *et al.*, 1992; KNIBBE *et al.*, 2002; METS, 2000; SCHUTTLER *et al.*, 1988). Entretanto, outros pesquisadores optaram pelo modelo aberto de três compartimentos de maior complexidade para diversos tipos de intervenção cirúrgica com registro das fases alfa, beta e gama (BAILEY *et al.*, 1996; BARBOSA *et al.*, 2009; CORTINEZ *et al.*, 2010; GEPTS et al., 1987; van KRALINGEN *et al.*, 2011; KRZYSZTOF *et al.*, 2015; SHAFER et al., 1988; WHITE *et al.*, 2008). Neste modelo, considera-se que a eliminação do propofol seja bifásica, sendo a fase beta relacionada à biotransformação no fígado através de CYP2B6, num processo de extração hepática fluxo sanguíneo dependente, que é seguida da excreção renal dos metabólitos inativos conjugados, enquanto que a fase gama está relacionada ao acúmulo do fármaco, o que obviamente não ocorre com o propofol, uma vez que a interrupção da infusão está relacionada à reversão imediata da hipnose instalada (KANSAKU *et al.*, 2011; TANG *et al.*, 2011). Se a escolha do modelo depende da proposta do estudo, o delineamento experimental de coleta das amostras sanguíneas varia em função do objetivo a ser atingido. Apesar do longo período de coleta permitir observação e registro das fases beta e gama, respectivamente relacionadas, à eliminação rápida e à eliminação lenta do fármaco; sugere-se então que o modelo aberto de três compartimentos não seja adequado, pois não se justificaria o compartimento de acúmulo (terceiro compartimento) ao propofol uma vez que esse fármaco é extensamente distribuído e rapidamente eliminado através da desativação metabólica no fígado. Com base nesse perfil farmacocinético, justifica-se a infusão contínua de propofol alvo controlada, uma vez que se obtêm a reversão imediata do efeito hipnótico instalado pela cessação da infusão contínua.

Destaca-se que o número elevado de coletas de amostras sanguíneas (27 amostras/CEC-H e 20 amostras/NCEC) pode ser justificado pelo monitoramento das concentrações alvo até 12 horas do término da infusão do hipnótico. Ressalta-se ainda que o volume de sangue retirado de cada paciente foi igual ou inferior a 90 mL apesar do grande número de coletas requerido no estudo.

A escolha do modelo farmacocinético para estudo desse fármaco deverá estar alinhada à abordagem farmacocinética-farmacodinâmica prevista de forma que pelo registro de alterações na farmacocinética possa se justificar a modificação na resposta farmacológica obtida no transoperatório do paciente cirúrgico. Nesse estudo, a adequação do modelo aberto de dois compartimentos para o propofol livre é

evidenciada pelos altos coeficientes de correlação (r^2) encontrados respectivamente nas fases alfa e beta: 0,9465 e 0,9628 para o grupo CEC-H, enquanto que para o grupo NCEC obteve-se correlação de 0,9450 e 0,9371. Da mesma forma, altos coeficientes de correlação foram encontrados para o propofol total: 0,9516 e 0,9591 para o grupo CEC-H nas fases alfa e beta, e respectivamente 0,8233 e 0,8773 para o grupo NCEC; a maior correlação numérica obtida para o grupo CEC-H pode ser justificada pela estreita correlação encontrada para a forma livre do propofol e o propofol total plasmático, resultante da somatória da fração ligada e fração livre. Tais resultados estão de acordo com Peeters *et al*., 2008 e Bienert *et al*., 2010 que investigaram a farmacocinética do propofol em 26 e 28 pacientes críticos, respectivamente, através do modelo aberto de dois compartimentos com o software NONMEN (PEETERS *et al*., 2008; BIENERT *et al*., 2010). Posteriormente, Wiczling *et al*., 2012 também demonstraram a adequação do modelo aberto de dois compartimentos no estudo da farmacocinética do propofol em 10 pacientes durante a cirurgia eletiva de aorta abdominal (WICZLING *et al*., 2012).

A resposta dos pacientes ao propofol durante a intervenção cirúrgica com circulação extracorpórea normotérmica e hipotérmica apresenta alta variabilidade interindividual; então, a dose e a taxa de infusão devem ser tituladas com base na dose requerida para cada paciente manter o alvo desejado durante a cirurgia. Na anestesia venosa contínua o propofol é geralmente administrado na velocidade de infusão de 25 a 100 $\mu g.\ kg^{-1}.min^{-1}$ para manter sedação adequada. A complexidade do procedimento vai definir qual dose resultará na concentração plasmática exigida para a hipnose (2 a 4 µg/mL) na cirurgia cardíaca. A realização da anestesia intravenosa utilizando a infusão alvo-controlada tem sido largamente empregada e no presente estudo, a infusão do propofol foi padronizada através do sistema para administração de propofol através do sistema Diprifusor, Astra Zeneca, London, UK (GLEN, 1998). Essa bomba de infusão alvo-controlada proporciona a programação de concentrações de propofol que podem ser mantidas ou alteradas dependendo do grau de profundidade da hipnose necessária para a realização do procedimento (GRAY *et al*., 1998).

Acredita-se que uma das limitações do estudo resida na bomba de infusão que possui *software* controlado por um algoritmo conectado ao programa de simulação no modelo aberto de três compartimentos, com a incorporação dos parâmetros farmacocinéticos de Marsh, a partir de estudo realizado em pacientes pediátricos. Então esse sistema de infusão venosa contínua programa a dose a ser infundida para atingir

concentração alvo em pacientes adultos, a partir da farmacocinética obtida de pacientes pediátricos (MARSH *et al.*, 1991).

Considera-se então que o modelo aberto de três compartimentos não seja adequado ao estudo da disposição cinética do propofol administrado através de TCI em grandes cirurgias como a cardíaca com CEC-H. Além disso, os resultados obtidos a partir desses dois modelos (bi-compartimental *versus* tri-compartimental) não são comparáveis pela diferença na estratificação dos pares de dados de concentração plasmática e tempos de coleta programados pelo delineamento do protocolo de estudo.

Com relação à farmacocinética do propofol, estudo anterior reportou que, apesar da alta depuração plasmática e curta meia-vida biológica, este fármaco lipofílico parece ter potencial para acúmulo em tecidos menos perfundidos (COCKSHOTT, 1985). Em contrapartida, essa hipótese foi rejeitada uma vez que o perfil farmacocinético do propofol indica rápida recuperação dos efeitos sedativos e hipnóticos pela interrupção da infusão (GLASS *et al.*, 2000). Registrou-se no grupo CEC-H alteração da distribuição e da eliminação relativamente ao grupo NCEC relativamente à redução da constante de velocidade de distribuição. Evidenciou-se prolongamento da meia vida de alfa sugerindo rápida distribuição de propofol do sangue para os tecidos, e retorno mais lento do fármaco dos tecidos para o compartimento sistêmico. Essas alterações foram justificadas em função do aumento volume aparente de distribuição. Registrou-se ainda nesse grupo de pacientes CEC-H aumento da depuração plasmática do propofol livre, permanecendo inalterada a meia vida biológica em decorrência do volume aparente de distribuição aumentado.

A abordagem PK-PD vai depender da escolha do modelo para estudo desse fármaco e deverá justificar as alterações na disposição cinética que venham justificar a modificação de resposta farmacológica obtida no paciente em decorrência desse ou daquele procedimento.

A modelagem PK-PD foi aplicada para os dois grupos de pacientes investigados CEC-H e NCEC pela utilização do software GraphPad Prism for Windows v. 5.0, Graphpad Sofware Inc.(San Diego CA, USA). Nessa escolha levou-se em consideração a facilidade de manuseio, interface amigável e adaptabilidade aos recursos do laboratório em termos de computadores.

Para a modelagem PK-PD testaram-se diversos modelos farmacodinâmicos temporais. Considerando-se o propofol plasmático total, a análise PK-PD baseada no

modelo E_{MAX} sigmoide, slope variável, também se mostrou adequada pela alta correlação apresentada r^2 0,9114 (CEC-H) *vs* 0,9460 (NCEC).

A análise PK-PD para o propofol livre baseada no mesmo modelo (E_{MAX} sigmoide, slope variável) evidenciou efeito máximo comparável (BIS≤40) pelas taxas de infusão alvo 2 µg/mL. Entretanto, ao termino da cirurgia, a partir da redução da taxa de infusão para alvo 1 µg/mL, seguida de desmame do hipnótico no pós-operatório imediato, a concentração efetiva da fração livre prevista no receptor farmacológico mostrou valores idênticos para o EC50 nos dois grupos CEC-H e NCEC. Além disso, o modelo também foi adequado ao estudo PK-PD da fração livre pela alta correlação (r^2) obtida nos dois grupos (CEC-H: 0,8512 e NCEC: 0,9524). A adequação do modelo E_{MAX} sigmoide slope variável é evidenciada pelos altos coeficientes de correlação obtidos. Barbosa *et al*., 2009 obteve resultados semelhantes aplicando o mesmo modelo PK-PD (BARBOSA *et al*., 2009). Servin *et al*., 1988 também demonstrou a adequação do modelo PK-PD E_{MAX} sigmoide slope variável em pacientes recebendo propofol durante a cirurgia de transplante de fígado (SERVIN *et al*., 1988). Registrou-se efeito máximo comparável nos dois grupos (BIS≤40) durante a intervenção cirúrgica, mas a concentração efetiva EC_{50} no grupo CEC-H mostrou-se reduzida em três vezes (2,93 vs 7,29, $p<0,05$) pela comparação com o grupo NCEC. Tal resultado pode ser justificado pela fração livre aumentada em duas a cinco vezes para o propofol no grupo CEC-H após o início do procedimento comparativamente ao grupo NCEC. Tal diferença numérica significativa (P=0,0494) sugere que é necessária uma concentração efetiva 50% de 7,29 > 2,93 de propofol total para que se obtenha a mesma concentração de propofol livre no sítio de ação para o grupo NCEC relativamente ao grupo CEC. Barbosa *et al*., 2009 avaliaram o propofol total plasmático e no sítio receptor, entretanto não se registrou diferença significativa na concentração efetiva 50% (EC_{50}) entre grupos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com e sem CEC-H. Por outro lado, Martín-Mateos *et al*., 2016 no estudo do efeito hipnótico do propofol em voluntários sadios os autores descreveram valores de EC_{50} variando na faixa 3,52-4,26 µg/mL, que estão de acordo com os resultados obtidos no presente estudo (MATEOS *et al*., 2016).

A simulação obtida através do modelo E_{MAX} sigmóide de slope variável permite inferir que os resultados obtidos para EC_{50} (2,93 *vs* 7,29, CEC-H*vs* NCEC) a partir dos estudos realizados com o propofol total plasmático mostraram-se inversamente proporcionais a fração livre do propofol plasmático obtida para os dois grupos. Então, pela comparação através desse modelo evidencia-se que se necessita da concentração de

propofol três vezes maior, uma vez que a fração livre do propofol nesses pacientes é a terça parte da fração livre no grupo CEC-H. Nestas condições, a EC_{50} é corrigida pelo valor absoluto do propofol livre sustentando por que esses pacientes do grupo NCEC atingem a hipnose desejada apesar da fração reduzida de fármaco livre. Esses resultados são suportados por estudos anteriores de Hiraoka, *et al*., 2004 que investigaram as alterações das concentrações plasmáticas que ocorrem durante a CEC com incremento na depuração plasmática pela alta extração hepática em resposta a redução da ligação protéca do propofol. Yoshitani *et al*., 2003 descreveram que durante a CEC-normotermica se registrou aumento na resposta hipnótica aos três regimes investigados utilizando as taxas de infusão de 4, 5 and 6 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ durante a CEC. Em adição, Takizawa *et al*., 2006 reportaram também alterações na hipnose do propofol em resposta a alteração da ligação protéica durante CEC-normotérmica com aumento do efeito do propofol durante a CEC, sem entretanto evidenciar alteração nas concentrações plasmáticas de propofol total (HIRAOKA *et al*., 2004; YOSHITANI *et al.*, 2003; TAKIZAWA et al., 2006).

Segundo Mazoit & Samii, 1999 e Dawidowicz *et al.*, 2008, os fármacos existem no sangue sob a forma livre e ligada as proteínas plasmáticas ou ligadas aos eritrócitos. Assume-se desta forma que somente o fármaco livre exerça a atividade farmacológica, que é capaz de difundir através de membranas e atingir o receptor farmacológico. Como a maioria dos fármacos possui a fração livre constante, assume-se que, o efeito terapêutico deles pode estar correlacionado à sua concentração plasmática total. Especificamente, no caso do propofol, sabe-se que é um fármaco de alta ligação a albumina (48%) e à membrana dos eritrócitos (50%). Então, o propofol livre nas condições clínicas é da ordem de até 3% nos pacientes que recebem esse hipnótico, e em baixas concentrações, da ordem de 0,01 μg/mL a fração livre tende a aumentar pela redução da extensão da sua ligação às proteínas plasmáticas. Segundo esses autores, a ligação de diferentes fármacos às proteínas plasmáticas vai depender da hidrofobicidade e dos mecanismos de interação fármaco-proteína incluindo-se nessa situação o propofol. Os pesquisadores reportam ainda que em baixas concentrações plasmáticas de propofol ligado à albumina ocorre o fenômeno de aumento da fração livre do fármaco (MAZOIT & SAMII, 1999; DAWIDOWICZ *et al*., 2008). Entretanto, a extensão da sua ligação à albumina humana aumenta a hidrofobicidade na presença de ácidos graxos livres (DAWIDOWICZ *et al.*, 2006; DAWIDOWICZ *et al.*, 2008; KALITYNSKI *et al.*, 2006, MAZOIT & SAMII, 1999).

Com relação à circulação extracorpórea, a instalação da CEC com hipotermia provoca profundas alterações na concentração plasmática do propofol decorrentes da modificação na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas com consequência na distribuição e na eliminação pela heparinização, hemodiluição, concentração plasmática do propofol, hipotensão e alteração de fluxo sanguíneo, hipotermia, isolamento dos pulmões da circulação. A hemodiluição e a ligação às proteínas plasmáticas estão relacionadas ao efeito imediato da diluição aguda do sangue durante a CEC com aumento da concentração plasmática do propofol livre. A concentração plasmática do fármaco vai depender da extensão e da afinidade de ligação protéica plasmática, do volume de distribuição bem como do equilíbrio entre a concentração tecidual e a concentração plasmática no início da CEC (ROSEN *et al.*, 1997). Destaca-se que a concentração plasmática do fármaco total resulta da somatória da fração ligada do fármaco às proteínas plasmáticas e da fração livre. Apenas a fração livre é capaz de atravessar a barreira e se difundir para os tecidos de forma a atingir o receptor e exercer o efeito. Se um fármaco possui ligação de alta afinidade a um dos principais ligantes protéicos como a albumina ou a alfa-1-glicoproteína ácida, então pela hemodiluição ocorrerá aumento da fração livre do fármaco. Então como o propofol tem ligação extensa à albumina plasmática, essa ligação pode sofrer redução a partir da instalação da CEC- hipotérmica. Este fato, portanto, poderá resultar na maior transferência do propofol livre do compartimento central para o compartimento periférico, com redução da sua concentração na circulação sistêmica e aumento da oferta ao receptor farmacológico. Em pacientes críticos internados na UTI reportou-se que o propofol se encontra no sangue sob as formas livre e ligada à albumina plasmática ou ligada aos eritrócitos (DAVIDOWICZ et al., 2006; DAVIDOWICZ et al., 2008; KALITYNSKY et al., 2006; MAZOIT & SAMII, 1999).

Deve-se considerar ainda o efeito da administração de heparina imediatamente antes da CEC sobre a ligação às proteínas plasmáticas. A heparina produz liberação de lipase lipoproteica e lipase hepática, as quais hidrolisam os triglicerídeos do plasma em ácidos graxos não esterificados. Estes podem se ligar competitivamente às proteínas plasmáticas e promover o deslocamento do fármaco do sítio de ligação, aumentando temporariamente a sua concentração plasmática. Além disso, a administração da protamina reverte a anticoagulação da heparina; portanto a protamina restringe o efeito desse antitrombótico na extensão da ligação do propofol à albumina plasmática (KAMATH *et al.*, 1980; METS, 2000; WOOD, 1979).

A instalação da circulação extracorpórea está associada à hipotensão inicial pela hemodiluição que reduz a resistência vascular sistêmica promovendo redução no fluxo sanguíneo. Reporta-se ainda que o fluxo sanguíneo hepático se encontre alterado durante a CEC; por outro lado a utilização do fluxo sanguíneo não pulsátil promove menor oscilação na perfusão hepática (MATHIE, 1993; MORI *et al.*, 1988).

A CEC-hipotérmica altera a extração hepática em maior extensão que a normotérmica pela alteração da circulação intra-hepática induzida pela hipotermia ou ainda pela redução do fluxo sanguíneo hepático e renal. De forma semelhante ao que ocorre no fígado, enzimas tubulares renais que atuam na eliminação do fármaco também são sensíveis à hipotermia (HIRAOKA *et al.*, 2004).

A redução da hipnose após o desmame do fármaco até a extubação foi investigada comparativamente nos grupos CEC-H e NCEC. Ao final da cirurgia pela redução da taxa de infusão para alvo de 1 μg/mL, e no desmame do hipnótico no pós-operatório imediato apesar das concentrações plasmáticas de propofol total serem semelhantes nos dois grupos, registraram-se valores de BIS reduzidos para o grupo CEC-H (BIS: 85) relativamente ao grupo NCEC (BIS: 96), evidenciando hipnose residual nos pacientes do primeiro grupo. Consequentemente, o modelo PK-PD E_{MAX} sigmóide, slope variável permitiu diferenciar a redução do BIS em função da concentração plasmática da fração livre de propofol com simulação das concentrações efetivas 50% (EC_{50}) nos dois grupos de pacientes investigados.

Registrou-se prolongamento do tempo de intubação orotraqueal no grupo CEC-H, assim como já havia sido reportado por Barbosa *et al.*, 2009. Atribui-se este resultado à hipnose residual decorrente da alteração da ligação plasmática do propofol neste grupo de pacientes. Entretanto, deve-se considerar também que prolongamento da intubação orotraqueal é inerente ao procedimento de circulação extracorpórea.

Em relação às alterações farmacocinéticas registrou-se aumento considerável no volume de distribuição e o prolongamento da meia vida de distribuição (fase alfa); tal resultado sugere redução na taxa de distribuição do propofol do compartimento periférico para a circulação sistêmica (compartimento central) que viria justificar os valores reduzidos de BIS no grupo CEC-H, bem como a hipnose residual registrada nesses pacientes comparados aos pacientes NCEC. Barbosa *et al.*, 2009 mediram apenas o propofol total plasmático, sendo que esses autores não registraram diferença significativa no volume de distribuição entre pacientes com ou sem CEC-H. Os mesmos

autores, com base nos resultados obtidos apontaram a necessidade de investigação adicional do propofol livre plasmático em pacientes submetidos à CEC-H.

O modelo aberto de dois compartimentos escolhido foi adequado ao estudo da distribuição e da eliminação do propofol pela simplicidade e robustez, pela capacidade desse modelo diferenciar com precisão a diferença entre grupos na transferência do fármaco livre do compartimento sistêmico para os tecidos, incluindo o sítio de ação.

Uma vez que a fração livre do propofol circulante após a instalação da CEC-H triplicou durante a cirurgia de revascularização do miocárdio, considera-se que a circulação extracorpórea – hipotérmica alterou as concentrações plasmáticas do propofol livre. Esse aumento da fração livre é justificado pela redução da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, fato esse que alterou a farmacocinética do propofol pelo aumento do volume de distribuição com consequência farmacodinâmica de relevância clínica para o paciente no pós-operatório.

7 CONCLUSÃO

A abordagem PK-PD permitiu registrar a diferença entre os grupos na resposta hipnótica do propofol através do modelo E_{MAX} sigmóide, slope variável escolhido, que evidenciou alta correlação entre os valores de BIS *versus* concentrações de propofol livre. Esse modelo permitiu avaliar a redução da hipnose após o desmame do fármaco que se deu de forma diferente para os grupos CEC-H e NCEC.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010**. 3ª Edição. Itapevi, SP: AC Farmacêutica; 2009.

ADAM, H.K.; BRIGGS, L.P.; BAHAR, M.; DOUGLAS, E.J.; DUNDEE, J.W. Pharmacokinetic evaluation of ICI 35868 in man: single induction doses with different rates of injection. **British Journal of Anaesthesia**, v.55, p.97-102, 1983.

ANDERSON, B.J. Pediatric models for adult target-controlled infusion pumps. **Paediatric Anaesthesia**, v.20, p.223-232, 2010.

ANGELINI, G.D.; TAYLOR, F.C.; REEVES, B.C.; ASCIONE, R. Early and midterm outcome after off-pump and onpump surgery in beating heart against cardioplegic arrest studies (BHA – CAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials. **Lancet**, v.359, p.1194-1199, 2002.

ANTOGNINI, J. Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20 degrees celsius. **Anesthesiology**, v.78, p.1152-1156, 1993.

BAILEY, J.M.; MORA, C.T.; SHAFER, S.L. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization: the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. **Anesthesiology**, v.84, p.1288-1297, 1996.

BARBOSA, R.A.G.; SANTOS, S.R.C.J.; WHITE, P.F., PEREIRA, V.A.; SILVA FILHO, C.R.; MALBOUISSON, L.M.S.; CARMONA, M.J.C. Effects of cardiopulmonary bypass on propofol pharmacokinetics and bispectral index during coronary surgery. **Clinics**, v.64, p.215-221, 2009.

BENTLEY, J.; CONAHAN, T.; CORK, R. Fentanil sequestration in lungs during cardiopulmonary bypass. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.34, p 703-706, 1983.

BIENERT, A.; WICZLING, P.; ZABA, C.; ZABA, Z.; WOLC, A.; MARCINIAK, R.; GRZEŚKOWIAK, E.; KUSZA, K.; Influence of demographic factors, basic blood test parameters and opioid type on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in ASA I-III patients. **Arzneimittelforschung**. v. 61, p. 545-552, 2011.

BROWN, E.N., PURDON, P.L.; VAN DORT, C.J. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. **Annual Review of Neuroscience**, v.34, p.601–628, 2011.

BROWN, E.N.; LYDIC, R.; SCHIFF, N.D. General anesthesia, sleep, and coma. **New England Journal of Medicine**, v.363, p.2638–2650, 2010.

BUYLAERT, W.A.; HERREGODS, L.L.; MORTIER, E.P.; BOGAERT, M.G. Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v.17, p.10-26, 1989.

COCKSHOTT, I.D. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism-an overview. **Postgraduate Medical Journal**, v.61, p.45-50, 1985.

COCKSHOTT, I.D.; DOUGLAS, E.J.; PLUMMER, G.F.; SIMONS, P.J. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. **Xenobiotica**, v.22, p.369-375, 1992.

COETZEE, J.F.; GLEN, J.B.; WIUM, C.A.; BOSHOFF, L. Pharmacokinetics model selection for target controlled infusions of Propofol: assessment of three parameter sets. **Anesthesiology**, v.82, p.1328-1345, 1995.

COHEN, I.L.; GALLAGHER, T.J.; POHLMAN, A.S. Management of the agitated intensive care unit pacient. **Critical Care Medicine**, v.30, n.1, suppl., p.97-123, 2002.

CORTÍNEZ, L.I.; ANDERSON, B.J.; PENNA, A.; OLIVARES, L.; MUÑOZ, H.R.; HOLFORD, N.H.; STRUYS, M.M.; SEPULVEDA, P. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. **British Journal of Anaesthesia**, 105, n.4, p.448-456, 2010.

DAWIDOWICZ, A.L.; KALITYNSKI, R.; KOBIELSKI, M.; PIENIADZ, J. Influence of propofol concentration in human plasma on free fraction of the drug. **Chemico-Biological Interactions**, 159, n.2, p.149-155, 2006.

DAWIDOWICZ, A.L.; KOBIELSKI, M.; PIENIADZ, J. Anomalous relationship between free drug fraction and its total concentration in drug-protein systems I. Investigation of propofol binding in model HSA solution. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.34, n.1, p.30-36, 2008.

DERENDORF, H.; MEIBOHM, B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: Concepts and perspectives. **Pharmaceutical Research**, v.16, n.2, p.176–185, 1999.

DIEBERG, G.; SMART, N.A. KING, N. On- vs. off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v.223, 201-211, 2016.

DURKAN, W.M.D.; LONERGAN, M.M.D.; SCHWARTZ, S.; FLEMING, N.M.D. Effect of membrane oxygenators on sufentanil blood levels during cardiopulmonary bypass. **Anesthesia & Analgesia**, v.67, n.2, p.S1-S266, 1988.

FISHER, D.M. Development and clinical application of electroencephalographic Bispectrum monitoring. **Anesthesiology**, v.93, p.1336-1344, 2000.

GEPTS, E.; CAMU, F.; COCKSHOTT, I.D.; DOUGLAS, E.J. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. **Anesthesia & Analgesia**, v.66, p.1256-1263, 1987.

GLASS, P.S.A.; SHAFER, S.L.; REVES, J.G. Intravenous drug delivery systems. In: MILLER, R.D., ed. **Anaesthesia**. 5.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. v.1, cap.11, p.377-411.

GLASS, P.S.; GOODMAN, D.K.; GINSBERG, B.; REVES, J.G.; JACOBS, J.R. Accuracy of pharmacokinetic model-driven infusion of propofol. **Anesthesiology**, v.71, p.A277, 1989.

GLEN, J.B. The development of “Diprifusor”: a TCI system for propofol. **Anaesthesia**, v.53, p.13-21, 1998.

GOLDMAN, L.; SHAH, M.V.; HEBDEN, M.W. Memory of cardiac anesthesia. **Anaesthesia**, v.42, p.596-603, 1987.

GRAY, J.M.; KENNY, G.N.C. Development of the technology for “Diprifusor” TCI systems. **Anaesthesia**, v.53, p.22-27, 1998.

HALL, R. The pharmacokinetic behavior of opioids administered during cardiac surgery. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.38, p.747-756, 1991.

HANNALLAH, R.S. Induction dose of propofol in unpredicted children. **Seminars in Anesthesia**, v.11, p.48-49, 1992.

HARA, M.; KAI, Y.; IKEMOTO, Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. **Anesthesiology**, v.79, p.781, 1993.

HIGGINS, T.L.; ESTAFANOUS, F.G.; LOOP, F.D.; BECK, G.J.; BLUM, J.M.; PARANANDI, L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severety score. **Journal of the American Medical Association**, v.267, p.2344-2348, 1992.

HIRAOKA, H.; YAMAMOTO, K.; OKANO, N.; 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**. Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.75, p.324-330, 2004.

HOLLEY, F.; PONGANIS, K.; STANSKI, D. Effect of cardiopulmonary bypass on pharmacokinetics of drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v.7, p.234-251, 1982.

HUEB, W, GERSH, BJ, COSTA, F, LOPES, N, SOARES, PR, DUTRA, P.; JATENE, F.; PEREIRA, AC.; GÓIS, AF.; OLIVEIRA, AS.; RAMIRES, JA. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. **Annals of Thoracic Surgery**, v.83, n.1, p.93-99, 2007.

HUG JUNIOR, C. Does opioid anesthesia exist? **Anesthesiology**, v.73, p.1-4, 1990.

HYNYNEM, M. Binding of fentanyl and alfentanilto the extracorporeal circuit. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.31, p.706-710, 1987.

JATENE, F.B.; PÊGO-FERNANDES, P.M.; ASSAD, R.S.; DALLAN, L.A.; HUEB, W.; ARBULU, H.E.D.; HAYATA, A.L.S.; STOLF, N.A.G.; OLIVEIRA, S.A.; JATENE, A.D. Cirurgia de revascularização do miocárdio minimamente invasiva: resultados com o uso da videotoracoscopia e do estabilizador de sutura. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.12, n.3, p.233-238, 1997.

JELEAZCOV, C.; SAARI, T.I.; IHMSEN, H.; SCHÜTTLER, J.; FECHNER, J. Changes in total and unbound concentrations of sufentanil during target controlled infusion for cardiac

surgery with cardiopulmonary bypass. **British Journal of Anaesthesia**. v. 109, p 698-706, 2012.

KALITYNSKI, R.; DAWIDOWICZ, A.L.; POSZYTEK, J. Influence of intralipid on free propofol fraction assayed in human serum albumin solutions and human plasma. **Acta Pharmacologica Sinica**, v.27, n.12, p.1637-1641, 2006.

KAMATH, B.F.; THOMSON, D.; JONSTON, B. Administration of drugs during cardiopulmonary bypass. **Anaesthesia**, v.35, p.908-913, 1980.

KANSAKU, F.; KUMAI, T.; SASAKI, K.; YOKOZUKA, M.; SHIMIZU, M.; TATEDA, T.; MURAYAMA, N.; KOBAYASHI, S.; YAMAZAKI, H. Individual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetic agent propofol with regard to CYP2B6 and UGT1A9 genotype and patient age. **Drug Metabolism Pharmacokinetics**. v. 26, p. 532-537, 2011.

KENNY, G.N.; WHITE, M. A portable target controlled propofol infusion system. **International Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v.9, p.179-182, 1992.

KIRKPATRICK, T.; COCKSHOTT, I.D.; DOUGLAS, E.J.; NIMMO, W.S. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. **British Journal of Anaesthesia**, v.60, p.146-150, 1988.

KNIBBE, C.A.; ZUIDEVELD, K.P.; DEJONGH, J.; KUKS, P.F.; AARTS, L.P.; DANHOF, M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: a comparison between propofol 6% and propofol 1%. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.72, n.6, p.670-684, 2002.

KOREN, G.; CREAN, P.; KLEIN, J.; GORESKY, G.; VILLAMATER, J.; MAcLEOD, S. Sequestration of fentanil by the cardiopulmonary bypass. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.27, p.51-56, 1984.

KRZYCH, L.J.; SZURLEJ, D.; BOCHENEK, A. Rationale for propofol use in cardiac surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.23, p.878-885, 2009.

LANDIS, C.R.; BROWN, J.; FITZGERALD, D.; LIKOSKY, D. S.; SHORE-LESSERSON, L.; BAKER, R. A.; HAMMON, J. W. Attenuating the Systemic Inflammatory Response to Adult Cardiopulmonary Bypass: A Critical Review of the Evidence Base. **The Journal of Extra-corporeal Technology**, v.46, p. 197–211, 2014.

LARSEN, J. The effects of cooling on liver function in cats. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.81, p.197-207, 1971.

LIMA, R.C.; KUBRUSLY, L.F.; NERY, A.C.S.; PINHEIRO, B.B.; BRICK, A.V.; SOUZA, D.S.R.; BRAILE, D.M.; BUFFOLO, E.; LUCCHESE, F.A.; SILVA, F.P.V.; BRANCO, J.N.; LOBO FILHO, J.G.; MENDONÇA, J.T.; WANDERLEY NETO, J.; GUIMARÃES, J.A.N.; MARANHÃO, M.V.M.; LEITE, M.S.D.; COSTA, M.G.; DEININGER, M.O.; ARRUDA, M.B.; ARRUDA FILHO, M.; ESCOBAR, M.A.S.; RIBEIRO, N.A.M.; BROFMAN, P.S.; SALERNO, P.R.; MONTENEGRO, S.T.; GUIMARÃES, J.I. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica valvopatias e doenças da aorta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.82, suppl.5, p.1-20, 2004.

LYTLE, B.W.; BLACKSTONE, E.H.; LOOP, F.; HOUGHTALING, P.L.; ARNOLD, J.H.; AKHRASS, R.; McCARTHY, P.M.; COSGROVE, D.M. Two internal thoracic artery are better than one. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v.117, n.5, p.855-872, 1999.

MARSH, B.; WHITE, M.; MORTON, N.; KENNY, G.N. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. **British Journal of Anaesthesia**, v.67, p.41-48, 1991.

MARTÍN-MATEOS, I.; MÉNDEZ PÉREZ, J.A.; REBOSO MORALES, J.A.; GÓMEZ-GONZÁLEZ, JF. Adaptive pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling to predict propofol effect using BIS-guided anesthesia. **Computers in Biology and Medicine,** v.75, p. 173-180, 2016.

MATHIE, R.T. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. **Critical Care Medicine**, v.21, p.S72, 1993.

MATOT, I.; NEEELY, C.F.; KATZ, R.Y.; NEUFELD, G.R. Pulmonary uptake of propofol in cats: effect of fentanyl and halothane. **Anesthesiology**, v.78, p.1157-1165, 1993.

MAZOIT, J.X.; SAMII, K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.47, n.1, p.35-42, 1999.

McALLISTER Jr., R.G.; TAN, T.G. Effect of hypothermia on drug metabolism: *in vitro* studies with propranolol and verapamil. **Pharmacology**, v.20, n.2, p.95-100, 1980.

METS, B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.44, p.261-273, 2000.

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. **Japanese Circulation Journal**, v.52, p.219-227, 1988.

MORIOKA, N.; OZAKI, M.; MATSUKAWA, T.; SESSLER, D.I.; ATARASHI, K.; SUZUKI, H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. **Anesthesiology**, v.87, p.A502, 1997.

MUKAMEL, E.A.; PIRONDINI, E.; BABADI, B.; WONG, K.F.; PIERCE, E.T.; HARRELL, P.G.; WALSH, J.L.; SALAZAR-GOMEZ, A.F.; CASH, S.S.; ESKANDAR, E.N.; WEINER, V.S.; BROWN, E.N.; PURDON, P.L. A transition in brain state during propofol induced unconsciousness. **Journal of Neuroscience**, v.34, n.3, p.839–845, 2014.

NATHAN, N.; DEBORD, J.; NARCISE, F. Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuos infusion in normal and in renal failure patients: a preliminart study. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v.44, p.77-85, 1993.

O' CONNOR, M.; POHLMAN, A.; TUNG, A.; HALL, J. Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the bispectral index. **Anesthesiology**, v.89, p.A461, 1998.

ODA, Y.; HAMAOKA, N.; HIROI, T.; IMAOKA, S.; HASE, I.; TANAKA, K.; FUNAE, Y. Involvement of human liver cytochrome P4502B6 in the metabolism of propofol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.51, p.281-285, 2001.

OKUTANI, R.; PHILBIN, D.; RSOW, C.; KOSKI G.; SCHNEIDER RC. Effect of hypothermic hemodilutional cardiopulmonary bypass on plasma sufentanil and cathecolamine concentrations in humans. **Anesthesia & Analgesia**, v.67, n.7, p667-670, 1988.

PEETERS, M.Y.; BRAS, L.J.; DEJONGH, J.; WESSELINK, R.M.; AARTS, L.P.; DANHOF, M.; KNIBBE, C.A. Disease severity is a major determinant for the pharmacodynamics of propofol in critically ill patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 83, p. 443-451, 2008.

PEGO-FERNANDES, P.M.; GAIOTTO, F.A.; GUIMARÃES-FERNANDES, F. Estado atual da cirurgia de revascularização do miocárdio. **Revista de Medicina**, v.87, n.2, p.p.92-98, 2008.

PRZYBYŁOWSKI, K.; TYCZKA, J.; SZCZESNY, D.; BIENERT, A.; WICZLING, P.; KUT, K.; PLENZLER, E.; KALISZAN, R.; EDMUND GRZES´KOWIAK, E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in cancer patients undergoing major lung surgery. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamycs**, v.42, p.111–122, 2015.

PUIG, M.; WARNER, W.; TANG, C. Effects of tempperature on the interaction of morphine with opioid receptors. **British Journal of Anaesthesia**, v.59, p.1459-1464, 1987.

PURDON, P.L.; PIERCE, E.T.; MUKAMEL, E.A.; PRERAU, M.J.; WALSH, J.L.; WONG, K.F.; SALAZAR- GOMEZ, A.F.; HARRELL, P.G.; SAMPSON, A.L.; CIMENSER, A.; CHING, S.; KOPELL, N.J.; TAVARES-STOECKEL, C.; HABEEB, K.; MERHAR, R.; BROWN, E.N. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.110, p.E1142–E1151, 2013.

RAJAEI, S.; DABBAGH, A. Risk factors for postoperative respiratory mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Anesthesiology and Pain Medicine**, Fall, v.2, n.2, p.60-65, 2012.

REVES, J.G.; GLASS, P.S.A.; LUBARSKY, D.A. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: MILLER, R.D., ed. **Anesthesia**. 5.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. v.1, cap.9, p.228-277.

ROBERTS, F.L.; DIXON, J.; LEWIS, G.T.; TACKLEY, R.M.; PRYS-ROBERTS, C. Induction and maintenance of propofolanaesthesia: a manual infusion scheme. **Anaesthesia**, v.43, p.14-17, 1988.

ROSEN, D.; ROSEN, K.; DAVIDSON, B.; BROADMAM, L. Fentanyl uptake by the scimed membrane oxygenator. **Journal of Cardiothoracic Anesthesia**, v.21, n.5, p.619-626, 1988.

ROSEN, D.; ROSEN, K. Elimination of drugs and toxins during cardiopulmonary bypass. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.11, p.337-340, 1997.

ROSENBLATT, M.; VAN NESS, J.W. Estimation of the bispectrum. **Annals of Mathematical Statistics**, v.36, p.1120-1136, 1972.

ROTH, R.; WIERSMA, D. Role of the lung in total body clearance of circulating drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v.4, p.355-367, 1979.

SCHUTTLER, J.; STOECKEL, H.; SCHILDEN, H. Clinical pharmacokinetics of diprivan in volunteers and surgical patients. **Anesthesiology**, v.65, p.A555, 1986.

SCHUTTLER, L.; SCHWILDEN, H.; STOECKEL, H. Pharmacokinetic-dynamic modeling of diprivan. **Anesthesia**, v.43, p.2-7, 1988.

SEBEL, P.S.; LOWDON, J.D. Propofol: a new intravenous anesthetic. **Anesthesiology**, v.71, p.260-277, 1989.

SERVIN, F.; DESMONTS, J.M.; HABERER, J.P.; COCKSHOTT, I.D.; PLUMMER, G.F.; FARINOTTI, R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. **Anesthesiology**, v.69, p.887-891, 1988.

SERVIN, F.; FARINOTTI, R.; DESMONTS, J.M. Propofol infusion maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. **Anesthesiology**, v.78, p.657-665, 1993.

SHAFER, A.; DOZE, V.A.; SHAFER, S.L.; WHITE, P.F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. **Anesthesiology**, v.69, 348-352, 1988.

SHARMA, D.; SISODIA, A.; DEVGARHA, S.; MATHUR, R.M. Off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting—a dilemma in elderly. **Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v.32, n.2, p.97-102, 2016.

SHORT, T.G.; AUN, C.S.T.; TAN, P.; WONG, J.; TAN, Y.H.; OH, T.E. A prospective evaluation of pharmacokinetic model controlled infusion of propofol in paediatric patients. **British Journal of Anaesthesia**, v.72, 302-306, 1994.

SIGL, J.; CHAMOUN, N. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. **Journal of Clinical Monitoring**, v.10, n.6, p.392-404, 1994.

SILVA FILHO, C.R.; KONDO, R.T.O.; CHIGNALIA, A.Z.; LÓPEZ, K.V.; PEREIRA, V.A.; CARMONA, M.J.C.; JUNIOR, J.O.C.A.; SANTOS, S.R.C.J. Quantification of Proprofol in small volumes of plasma using High-Performance Liquid Chromatography with fluorescence detection. therapeutic drug monitoring of one patient during and after infusion in the perioperative period of cardiac surgery. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.5, p.748-754, 2007.

TAKIZAWA, E.; HIRAOKA H.; TAKIZAWA D.; GOTO F. Changes in the effect of propofol in response to altered plasma protein binding during normothermic cardiopulmonary bypass. **British Journal of Anaesthesia**, v.96, p.179-185, 2006.

TANG, J.; WU, G.; PENG L. Pharmacokinetics of propofol in patients undergoing total hip replacement: effect of acute hypervolemic hemodilution. **Anaesthesist**. v. 60, p. 835-840, 2011.

TSUBOKA,W.A.; ISHIZUKA, S.; FUKUMOTO, K.; UENO, K.; YAMAMOTO, K. The effect of hemodilution by cardiopulmonary bypass on protein binding of olprinone. **Journal of Anaesthesia**. v. 27, p 346-350, 2013.

VAN KRALINGEN, S.; DIEPSTRATEN, J.; PEETERS, M.Y.; DENEER, V.H.; VAN RAMSHORST, B.; WIEZER, R.J.; VAN DONGEN, E.P.; DANHOF, M.; KNIBBE, C.A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v.50, n.11, p.739-750, 2011.

VIANNA, P. Monitor de profundidade da hipnose: a eletroencefalografia bispectral. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.51, p.418–425, 2001.

VIANNA, P.T.G.; FILHO, G.F.F.; GANEM, M.E.; CASTIGLIA, Y.M.M. Método simplificado para manutenção da concentração plasmática de propofol em nível aproximadamente constante em pacientes pediátricos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.45, suppl.19, p.72, 1995.

VREE, T.B.; LAGERWEF A.J.; BLEEKER C.P.; GROOD P.M. Direct high-performance liquid chromatography determination of propofol and its metabolite quinol with their glucuronide conjugates and preliminary pharmacokinetics in plasma and urine of man. **Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications**, v.721, p.217-228, 1999.

VUYK, J.; LIM, T.; ENGBERS, F.H.M.; BURM, A.G.L. Performance of computer-controlled infusion of propofol in an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. **Anesthesia & Analgesia**, v.81, p.1275-1282, 1995.

VUYK, J.; LIM, T.; ENGBERS, F.H.M.; BURM, A.G.L.; VLETTER, A.A.; BOVILL, J.G. Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. **Anesthesiology**, v.78, p.1036-1045, 1993.

WHITE, M.; KENNY, G.N.; SCHRAAG, S. Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. **Clinical Pharmacokinetics**, v.47, n.2, p.119-127, 2008.

WHITE, P.F. **Tratado de anesthesia venosa**. Porto Alegre: Artmed, 2001. cap.7, p.121-160.

WHITE, P.F. Clinical pharmacology of intravenous induction drugs. **International Anesthesiology Clinics**, v.26, p.98-104, 1988.

WHITE, P.F. Intravenous anesthesia and analgesia: what is the role of target-controlled infusion? **Journal of Clinical Anesthesiology**, v.8, p.26S-28S, 1996.

WICZLING, P.; BIENERT, A.; SOBCZYŃSKI, P.; HARTMANN-SOBCZYŃSKA, R.; BIEDA, K.; MARCINKOWSKA, A.; MALATYŃSKA, M.; KALISZAN, R.; GRZEŚKOWIAK, E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in patients undergoing abdominal aortic surgery. **Pharmacological Reports**, v.64, n.1, p.113-122, 2012.

WOOD, M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. **Anesthesia & Analgesia**, v.65, p.786-804, 1979.

YOSHITANI, K.; KAWAGUCHI, M.; TAKAHASHI, M.; KITAGUCHI, K.; FURUYA, H. Plasma propofol concentration and EEG burst suppression ratio during normothermic cardiopulmonary bypass. **British Journal of Anaesthesia.**, v.90, p.122-126, 2003.

ZACNY, J.P.; LICHTOR, J.L.; COALSON, D.W. Subjective and psychomotor effects of sub anesthetic doses of propofol in healthy volunteers. **Anesthesiology**, v.76, p.696-702, 1992.