UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas

**Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica do
propofol em pacientes submetidos à cirurgia
cardíaca com anestesia venosa contínua alvo-
controlada.**

Valéria Adriana Pereira

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora:

Prof^a. Tit. Silvia Regina C. J. Santos

São Paulo
2004

DEDALUS - Acervo - CQ

30100011118

Ficha Catalográfica

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

Pereira, Valéria Adriana
P436m Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica do propofol em
pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com anestesia venosa
contínua alvo-controlada -- Valéria Adriana Pereira. -- São
Paulo, 2004. 5
113p.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas
e Toxicológicas.

Orientador: Santos, Silvia Regina Cavani Jorge

I. Farmacocinética clínica I. T. II. Santos, Silvia
Regina Cavani Jorge, orientador.

615.71 CDD

Valéria Adriana Pereira

Modelagem PK-PD do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com anestesia venosa contínua alvo-controlada.

COMISSÃO JULGADORA

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Profa. Dra. Silvia Regina C. J. Santos
Orientadora e Presidente

Regina Lucia de Moraes Moura
1º Examinador

Maria José Carvalho Faramona
2º Examinador

Valentina Porta
3º Examinador

Vera Lucia Danchole
4º Examinador

São Paulo, 13/01 de 2005

A Deus
pelo privilégio da vida.

Aos meus pais Osvaldo e Eliana
e irmãos Fabiana, Miler e Patrícia
pelo apoio e incentivo constantes.

À Profa. Dra. Silvia Regina C. J. Santos,
mais que orientadora, uma segunda mãe.

À Divisão de Anestesiologia InCor HCFMUSP
em nome do Prof. Dr. José Otávio C. Auler Júnior
e da Profa. Dra. Maria José C. Carmona
pelo apoio na área clínica.

À Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela oportunidade de realizar o Doutorado.

À Profa. Dra. Regina Lúcia de Moraes Moreau, Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas, pelo apoio e compreensão.

À FAPESP pela concessão do Auxílio para o desenvolvimento do presente projeto, Processo 02/09448-0.

Ao Instituto do Coração HCFMUSP pela oportunidade de estudar os seus pacientes cirúrgicos.

Ao anestesiológista Dr. Ricardo Antônio Guimarães Barbosa pela valiosa ajuda na coleta das amostras.

Aos técnicos do Laboratório de Farmacologia Terapêutica InCor, especialmente à Biologista Célia Omosako pelo apoio na área analítica.

Aos técnicos do Laboratório de Farmacologia Terapêutica FCFUSP, Edgar e Adriana, pelo apoio na área analítica.

À Andréia Chignalia, aluna de Iniciação Científica, pela importante contribuição na validação da metodologia analítica.

Aos colegas e ex-colegas da Pós-Graduação pelos bons momentos que passamos juntos.

Sumário

RESUMO / ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVO	7
3. REVISÃO DA LITERATURA	
♦ Propofol	9
♦ Infusão alvo-controlada	12
♦ Anestesia para cirurgia cardíaca	14
♦ Circulação extracorpórea (CEC)	15
♦ Índice bispectral (BIS)	18
4. MATERIAL E MÉTODOS	
♦ Etapa Clínica:	22
Casuística	22
Desenho do Estudo	23
♦ Etapa Analítica	32
Reagentes, Padrões de Referência e Soluções	32
Procedimento Analítico	32
Validação da Metodologia Analítica	34
♦ Etapa Estatística	35
Modelagem Farmacocinética	35
Modelagem Farmacodinâmica e PK-PD	37
Tratamento Estatístico	38
5. RESULTADOS	
♦ Validação da Metodologia Analítica	41
♦ População estudada	43
♦ Concentração plasmática e erro de previsão	47
♦ Modelagem Farmacocinética	58
♦ Modelagem Farmacodinâmica e PK-PD	71
6. DISCUSSÃO	
♦ Validação da Metodologia Analítica	79
♦ Concentração plasmática e disponibilidade sistêmica	84
♦ Modelagem Farmacocinética	91
♦ Modelagem Farmacodinâmica e PK-PD	96
7. CONCLUSÃO	101
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

APÊNDICE

◆ Considerações Éticas	ii
Cartas de aprovação Comitês de Ética	iii
Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	vii
◆ Considerações relativas à Validação de Método Bioanalítico	xi
◆ Dados individuais e populacionais dos pacientes investigados	xvii
Dados antropométricos	
Perfil lipídico	
Modelagem farmacocinética do propofol	
Modelagem farmacodinâmica (grau de hipnose)	
Monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos no transoperatório	

Lista de Tabelas

- TABELA 1 - Limites de confiança do método analítico para análise do propofol plasmático.
- TABELA 2 Dados antropométricos dos pacientes investigados.
- TABELA 3 - Dados laboratoriais dos pacientes investigados.
- TABELA 4 – Concentrações plasmáticas do propofol para os pacientes do Grupo CONTROLE.
- TABELA 5 – Concentrações plasmáticas do propofol para os pacientes do Grupo CEC.
- TABELA 6 – Disposição cinética do propofol em pacientes CEC e CONTROLE
- TABELA 7 – Modelagem farmacodinâmica do propofol.
- TABELA 8 – Modelagem PK-PD do propofol.

Lista de Figuras

- FIGURA 1 - Perfil Cromatográfico Branco com padrão interno; Padrão utilizado na calibração e Amostra de um paciente.
- FIGURA 2 - Curva do estudo da Linearidade do propofol.
- FIGURA 3 Distribuição dos pacientes investigados por sexo nos grupos CEC e CONTROLE.
- FIGURA 4 Idade dos pacientes investigados
- FIGURA 5 - Dose total infundida de propofol nos pacientes.
- FIGURA 6 Taxa média de infusão (1) e (2) de propofol nos grupos investigados.
- Figura 7 – Concentrações plasmáticas de propofol no transoperatório de cirurgia cardíaca para os Grupos CEC e CONTROLE.
- FIGURA 8 Concentrações previstas e obtidas para os Grupos CEC e CONTROLE durante a infusão de propofol.
- FIGURA 9 Performance de Erro nos diversos momentos durante a infusão de propofol, variação percentual.
- Figura 10 – Concentrações plasmáticas de propofol durante as infusões (1) e (2) para os Grupos CEC e CONTROLE.
- FIGURA 11 - Performance do Erro obtido durante as infusões (1) e (2) de propofol para os Grupos CEC e CONTROLE, valores populacionais.
- FIGURA 12 – Coeficiente de variação do Erro de Previsão do software durante as infusões (1) e (2) de propofol para os Grupos CEC e CONTROLE.
- FIGURA 13 – Concentrações plasmáticas de propofol após a interrupção da infusão para os Grupos CEC e CONTROLE.
- FIGURA 14 – Disponibilidade sistêmica do propofol (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo).
- FIGURA 15 - Grupo CEC - Curvas de decaimento plasmático (C x T), dados individuais.
- FIGURA 16 - Grupo CONTROLE: Curvas de decaimento plasmático (C x T), dados individuais.
- FIGURA 17 - Fase alfa ou distributiva: Valores populacionais.
- FIGURA 18 - Fase alfa ou distributiva TAXA DE DISTRIBUIÇÃO. Valores individuais

FIGURA 19 - Fase alfa ou distributiva MEIA-VIDA DE DISTRIBUIÇÃO: Valores individuais.

FIGURA 20 - Fase beta ou eliminação rápida. Valores populacionais.

FIGURA 21 - Fase beta ou eliminação rápida. Valores individuais.

FIGURA 22 - Fase beta ou eliminação rápida MEIA-VIDA BIOLÓGICA. Valores individuais.

FIGURA 23 - Fase gama ou eliminação lenta Valores populacionais.

FIGURA 24 - Fase gama ou eliminação lenta TAXA DE ELIMINAÇÃO (γ): Valores individuais.

FIGURA 25 - Fase gama ou eliminação lenta MEIA-VIDA LENTA ($t_{1/2\gamma}$). Valores individuais.

FIGURA 26 - Depuração plasmática. Valores populacionais.

FIGURA 27 - Depuração plasmática. Valores individuais.

FIGURA 28 – Volume aparente de distribuição beta ($Vd\beta$). Valores populacionais.

FIGURA 29 - Volume aparente de distribuição beta, $Vd\beta$. Valores individuais.

FIGURA 30 - Volume aparente de distribuição gama ($Vd\gamma$). Valores populacionais

FIGURA 31 - Volume aparente de distribuição gama, $Vd\gamma$. Valores individuais.

FIGURA 32 - Monitoramento do grau de hipnose do propofol nos Grupos CEC e CONTROLE. Índice bispectral/BIS e Escala de Ramsay.

FIGURA 33 – Modelagem farmacodinâmica do propofol para os Grupos CONTROLE e CEC. Função sigmoidal (modelo E_{MAX} Sigmoidal). BIS *versus* Tempo: intra- e pós-operatório imediato.

FIGURA 34 – Modelagem PK-PD do propofol para os Grupos CONTROLE e CEC. Função sigmoidal (modelo E_{MAX} Sigmoidal). BIS *versus* Concentração: intra- e pós-operatório imediato.

RESUMO

PEREIRA, V.A. **Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com anestesia venosa contínua alvo-controlada.** São Paulo, 2004. 113 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

O propofol é um sedativo eficiente, largamente empregado em anestesia e geralmente associado a grande números de analgésicos opióides em cirurgias de grande porte, como a cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio (RM) com ou sem circulação extracorpórea (CEC). Devido às suas características farmacocinéticas é administrado através de infusão alvo controlada (TCI) de forma a manter os níveis plasmáticos ótimos para obtenção de sedação e profundidade de anestesia adequadas durante a intervenção cirúrgica. O objetivo do presente estudo foi investigar a farmacocinética e farmacodinâmica do propofol administrado através de TCI em pacientes submetidos a RM com e sem CEC. Na administração da medicação hipnótica, fez-se necessária a validação do Diprifusor (AstraZeneca), incluindo a bomba de infusão e o *software* programado com o modelo farmacocinético de 3 compartimentos, que necessita apenas da inclusão de dados individuais do paciente, tais como peso corporal. A validação desse sistema compreendeu a estimativa do erro de previsão do Diprifusor pela utilização da razão das concentrações obtida, experimentalmente medida, e a prevista pelo modelo do *software* da bomba de infusão. No presente estudo comparativo, selecionaram-se 20 pacientes com base nos critérios de inclusão, que foram divididos em 2 grupos, Controle e CEC. Os pacientes foram informados em detalhes sobre os dados que cercam esse protocolo de pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido para participação no estudo. O protocolo foi submetido e aprovado pelo CEP de todas as Instituições envolvidas (FCFUSP, InCor e CAPPesq). A taxa de infusão requerida, bem como a faixa de concentração obtida para manter o alvo de 2 µg/mL e o índice bispectral de 40 (BIS) durante a cirurgia cardíaca foram monitorados. Subseqüentemente, ao final da cirurgia, a taxa de infusão e a faixa de concentração do propofol plasmático requeridos para atingir o alvo de 1 µg/mL também foram monitorados. Neste período, a sedação e a medida da profundidade da anestesia foram monitorados através do BIS e da Escala de Ramsay. O efeito medido através do BIS durante a infusão, no intra-operatório, atingiu o valor máximo de 40 da escala nos dois grupos. Da mesma forma, ao final da cirurgia, obteve-se nível 6 de sedação na escala de Ramsay em ambos os grupos, quando o alvo foi ajustado para 1 µg/mL. Adicionalmente pela interrupção da infusão, no pós-operatório imediato, BIS e Ramsay foram registrados simultaneamente até o final do período de estudo (18-20 horas) para

todos os pacientes. Efetuou-se coleta de amostras sanguíneas durante as infusões alvo (2 µg/mL e 1 µg/mL) e após a interrupção da infusão para o estudo da farmacocinética. Requereu-se volume de sangue inferior a 90 mL para o monitoramento plasmático e a modelagem farmacocinética. Utilizou-se a cromatografia líquida de alta eficiência, com detector de fluorescência (CLAE-F). O método mostrou-se bastante simples, seletivo, sensível e robusto e utilizou coluna C18 e fase móvel binária em baixo fluxo. Os limites de confiança estabelecidos para o método analítico foram: 0,1-10 µg/mL (linearidade, r^2 0,9977), 0,05 µg/mL(LD), 0,1 µg/mL(LQ), 93,9% (recuperação absoluta), 8,4 e 8,8% (precisão intra e inter dias), 91,8 e 93,3% (exatidão intra e inter dias). Adicionalmente, demonstrou-se boa estabilidade para o fármaco através de estudos de curta e longa duração, tempo de bandeja (tempo e condição de análise) e ciclos de congelamento e descongelamento, além de estudo de estabilidade das soluções padrão do propofol e do timol (padrão interno). No perioperatório, as concentrações plasmáticas evidenciaram alta flutuação, principalmente durante a intervenção para o grupo CONTROLE comparado ao grupo CEC, indicando maior erro de previsão na taxa de infusão estimada pelo *software* da bomba para manter o alvo no Controle. A modelagem farmacocinética foi efetuada pela aplicação do modelo aberto de 3 compartimentos que mostrou significativo aumento na eliminação do fármaco (Cl_T , β , γ) no grupo CEC relativamente ao CONTROLE, uma vez que as concentrações plasmáticas obtidas no grupo CEC foram inferiores àsquelas obtidas no outro grupo. A profundidade de anestesia alcançada foi de 6 na escala de Ramsay e 40 (BIS) durante a TCI, efeito máximo atingido durante essa cirurgia de alto porte. A função matemática sigmoidal foi escolhida com base na alta correlação obtida ($r^2 \geq 0.9$) pela modelagem PK-PD. A curva de correlação do efeito BIS *versus* propofol plasmático indica que os grupos CEC e CONTROLE são diferentes, uma vez que apenas os pacientes do CONTROLE retornaram ao valor basal (BIS: 100) no período entre 6 e 8 horas do início da cirurgia e instalação da TCI de propofol. Por outro lado, registrou-se prolongamento do tempo de recuperação da hipnose (tempo de despertar) nos pacientes CEC, que se estendeu até 18 horas. Adicionalmente a modelagem indicou que a concentração efetiva (EC50) é da ordem de 4 vezes menor no grupo CEC comparado ao CONTROLE. Finalmente, apesar das menores concentrações plasmáticas para o propofol no grupo CEC, consequência da elevada depuração plasmática, o efeito máximo do hipnótico durante a intervenção foi semelhante nos dois grupos, sendo que a principal diferença entre eles reside na sedação residual registrada nos pacientes CEC. Esses resultados podem ser justificados em parte pelo aumento da fração livre de propofol no plasma e provavelmente em função de alteração na interação fármaco-receptor, decorrência da CEC na cirurgia de revascularização do miocárdio. Em

conclusão, a CEC afeta a farmacocinética e a farmacodinâmica do propofol no paciente cirúrgico. Por outro lado o dispositivo (Diprofusor, AstraZeneca) para a administração alvo controlada necessita de ajustes e adaptação para a TCI de propofol neste tipo de cirurgia, incluindo-se ainda no ajuste, a diferenciação para o paciente que possui a CEC associada.

Palavras-chave: cirurgia cardíaca, propofol, modelagem PK-PD, circulação extracorpórea, infusão alvo-controlada.

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

SUMMARY

PEREIRA, V.A. **Propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in patients submitted to cardiac surgery with continuous venous target controlled anesthesia** São Paulo, 2004. 113 p. Tese de Doutorado – Faculdade Ciências Farmacêuticas Universidade de São Paulo.

Propofol is an effective sedative, largely applied in anesthesia and in general it is associated to opioids for analgesia in major surgeries, like the cardiac surgery to coronary artery bypass grafting (CABG) with or without cardiopulmonary bypass (CPB). It is administered by a target controlled infusion system (TCI) to maintain the optimal depth of sedation and anesthesia during the intervention, due to its pharmacokinetic characteristics. The objective of this study was to investigate the influence of CPB in pharmacokinetics and in pharmacodynamics of propofol, applying PK-PD modeling. For drug administration, Diprifusor (AstraZeneca), including pump plus *software* must enter individual data as body weight from the patient, once pharmacokinetic parameters were included previously. To validate this system of infusion, the prediction error by target controlled infusion must be estimated by comparison between obtained and predict concentration plasma ratio. In the present protocol, 20 patients (10 CONTROL and 10 CPB) were selected based on inclusion criteria for the comparative study. Patients were informed in details about the investigation and before the protocol starts, they signed the informed written consent to participate of the study. Protocol was approved by the local ethical committees of all institutions involved. Rate of infusion and the range of obtained plasma propofol concentrations required to reach 2 µg/mL and to maintain the bispectral index (BIS:40) during cardiac surgery were monitored. Subsequently, at the end of surgery, both rate of infusion and range of obtained plasma propofol concentrations required to reach 1 µg/mL were monitored either. Depth of sedation was assessed with BIS during all period reaching maximum effect in 40 at level of sedation in the operative period. At the end of surgery, the Ramsay score achieved sedation level 6, when the target plasma propofol was adjusted to 1 µg/mL; Additionally, at the end of infusion in the postoperative period, BIS and Ramsay were monitored simultaneously up to 18-20 hours for all patients. Blood samples were collected and propofol plasma levels were monitored during (TCI: 2 µg/mL) and after surgery (TCI: 1 µg/mL). Blood samples also were collected at the end of infusion for pharmacokinetics. Volumes of blood lower than 90 mL were necessary for drug monitoring and pharmacokinetic purposes. Plasma levels were determined by a quite simple, selective, sensitive and robustness analytical method HPLC, using fluorescence detector, C18 column, and binary system at low flow rate. Confidence limits were: 0.1-10 µg/mL (linearity, r^2 0.9977), 0.05 µg/mL(LD), 0.1

μg/mL(LQ), 93.9% (absolute recovery), 8.4 and 8.8% (intra and inter day precision), 91.8 and 93.3% (accuracy intra and inter day). Additionally, good stability was shown for the drug and its internal standard (tymol). Plasma levels showed a large fluctuation for the CONTROL compared to CPB in the perioperative period, mainly during the surgical intervention, indicating a higher predicting error for CONTROL group. Pharmacokinetics applying three compartment open model showed significant increases on drug elimination (Cl_T , β , γ) for CPB compared to CONTROL, once plasma levels for CPB Group were lower than CONTROL in the period of study. Depth of sedation reached level 6 Ramsay score and 40 (BIS) during TCI, the maximum effect recorded during this major surgery. A sigmoidal mathematical function was choosed ($r^2>0.9$) after PK-PD modeling. BIS effect *versus* propofol plasma concentration curve indicates that CPB patients are different from CONTROL, once only CONTROL patients recovered to baseline up to 6-8 hours of the starting of surgery, while a prolongation of recovery up to 18 hours, measured by awakening time, was observed in CPB patients; additionally, the effective concentration (EC50) was 4 times lower for CPB compared to CONTROL Group. Finally, in spite of lower plasma concentration in CPB, as a consequence of higher clearance, similar maximum effect were reached in both groups during the intervention and the main difference is based on a residual sedation in CPB patients after surgery. In fact, this data can be justified probably due to changes in free drug plasma levels and in drug-receptor interaction as a result of cardiopulmonary bypass in CABG surgery. In conclusion, cardiopulmonary bypass affects the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in CABG patients and the device for TCI (Diprifusor, AstraZeneca) must be adjusted for cardiac surgery with differences in CPB included.

Key words: cardiac surgery, propofol, PK-PD modeling, cardiopulmonary bypass, target controlled infusion.

1. INTRODUÇÃO

---

1. INTRODUÇÃO

O propofol é um agente hipnótico não barbitúrico usado como anestésico intravenoso para a indução e manutenção da anestesia geral, bem como para a sedação de pacientes durante anestesia local e regional e também nas unidades de terapia intensiva (WHITE, 1988; REVES *et al.*, 2000). Este fármaco pertence a uma série de di-ortofenóis substituídos desenvolvidos no início dos anos 70 e com moderada a elevada ação hipnótica (VUYK, 1993b). Possui peso molecular 178,27, coeficiente de partição octanol:água de 6761:1 para uma faixa de pH de 6 a 8,5 e $pK_a = 11$.

Estrutura química do propofol

Vários métodos tem sido descritos na literatura para a análise das concentrações plasmáticas de propofol utilizando cromatografia líquida de alta eficiência com detecção UV (EMARA *et al.*, 1999; ZHANG *et al.*, 1998), fluorescência (YEGANEH & RAMZAN, 1997; CHAN & SO, 1990; EL-YAZIGI & HUSSEIN, 1996) ou eletroquímica (DOWRIE *et al.*, 1996) e também utilizando cromatografia a gás com detector de massas – CGMS (STETSON *et al.*, 1993).

O propofol, sendo um fármaco altamente lipofílico, quando administrado por via venosa, distribui-se rapidamente do compartimento central para outros tecidos altamente vascularizados, incluindo o cérebro e então, redistribui-se para outros tecidos de menor perfusão, sendo parcialmente captado pelos pulmões e novamente liberado para a circulação (MATOT *et al.*, 1993). A instalação do efeito hipnótico é bastante rápida observando-se perda de consciência dentro de 1-2 minutos (*lag time* 30 segundos) decorrente da rápida distribuição do fármaco do compartimento central para os tecidos. O curto período requerido para o equilíbrio sangue-

cérebro (2,9 minutos) contribui para uma rápida elevação da concentração no sítio de ação (SCHUTTLETER *et al.*, 1986, SHAFER *et al.*, 1988b, VUYK, 1993b).

Desta forma, reporta-se para o fármaco elevado volume de distribuição no *steady-state*, indicando extensa redistribuição do propofol para os músculos, tecido adiposo e outros tecidos menos perfundidos. A rápida redistribuição, associada a extensa eliminação justificam a curta duração do efeito do propofol, 5-8 minutos. (SCHUTTLETER *et al.*, 1986, SHAFER *et al.*, 1988, VUYK, 1993b). O propofol liga-se à albumina plasmática e às hemácias na proporção de 97-98%. As doses utilizadas na clínica usualmente não resultam em saturação dos sítios de ligação (SERVIN *et al.*, 1988, VUYK, 1993a). A meia-vida biológica é curta, devido a sua alta depuração plasmática 1,5-2,0 L/min, equivalente a 20-29 mL/min.kg. Sofre intenso metabolismo hepático, produzindo derivados quinóis inativos conjugados com ácido glicurônico e com sulfato, os quais são eliminados pela urina (SIMONS *et al.*, 1985; GEPTS *et al.*, 1987; SHAFER *et al.*, 1988).

Devido a suas características cinéticas, o propofol é administrado na forma de infusão contínua (*target controlled infusion*, TCI). O sistema de infusão alvo-controlada tem por finalidade administrar o fármaco numa velocidade capaz de produzir concentração plasmática constante para manutenção do efeito anestésico durante toda a intervenção cirúrgica e no pós-operatório imediato.

A utilização desta técnica anestésica prevê indução curta, manutenção adequada e rápida recuperação do paciente após a interrupção da infusão. Diversos *softwares* tem sido desenvolvidos possibilitando o cálculo da dose necessária para manutenção dos níveis plasmáticos para atingir o efeito anestésico desejado. A validação desses *softwares* para administração alvo-controlada pode ser feita através da comparação entre a concentração plasmática do fármaco obtida das amostras de sangue coletadas do paciente durante o procedimento cirúrgico e a concentração plasmática prevista pelo sistema modelo de administração utilizado. Desta

forma, a avaliação da diferença entre as concentrações plasmáticas obtida experimentalmente e alvo prevista é denominada Performance de Erro, sendo expressa na forma percentual (KENNY & SUTCLIFFE, 1997; GLASS *et al.*, 2000). A realização do presente estudo prevê a utilização do sistema de infusão alvo-controlada munido de *software* específico baseado na modelagem cinética para o propofol.

A farmacocinética do propofol tem sido descrita utilizando-se modelo aberto de dois compartimentos (ADAM *et al.*, 1983, SCHUTTLE *et al.*, 1988, COCKSHOT *et al.*, 1992) ou de três compartimentos (GEPTS *et al.*, 1987, SHAFER *et al.*, 1988b, MCMURRAY *et al.*, 1990; BAILEY *et al.*, 1996). A escolha do modelo depende do delineamento experimental e período de coleta das amostras. Um período mais prolongado de coleta permite a observação da fase gama, definida no modelo tricompartmental.

Torna-se ainda relevante neste tipo de estudo a medida do efeito farmacológico pela monitorização do grau de anestesia no paciente recebendo a infusão alvo-controlada. Para tanto, utiliza-se a monitorização da profundidade da anestesia pelo índice bispectral (BIS) através de instrumentação médica específica tanto durante o ato cirúrgico quanto no pós-operatório imediato (VIANNA, 2001).

O propofol é o sedativo mais utilizado nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Sabe-se que no período intra-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) ocorrem perda de sangue, alta mobilização de líquidos com consequências hemodinâmicas relevantes somadas à hipotermia e à hemodiluição. Ocorre ainda redução de 30% no fluxo sanguíneo hepático no período pós-operatório destes pacientes que pode levar a alterações na biotransformação de fármacos de alta extração hepática afetando significativamente a eliminação fluxo-sanguíneo dependente (BUYLAERT *et al.*, 1989. GOUKE, *et al.*, 1982). As alterações produzidas pela CEC na cinética do propofol tem sido pouco estudadas e os resultados obtidos ainda são contraditórios, principalmente com relação à depuração plasmática. LEE

et al., 1995 relataram redução da depuração plasmática nos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, enquanto que BAILEY *et al.*, 1996 obtiveram elevação do parâmetro para o mesmo tipo de paciente. Tendo em vista a necessidade de manutenção dos níveis plasmáticos de propofol para manutenção do paciente adequadamente sedado durante a cirurgia, torna-se importante o ajuste de dose racional para o paciente submetido a cirurgia cardíaca com CEC, com base na caracterização dos parâmetros farmacocinéticos.

É de alta relevância na otimização do procedimento anestésico o estabelecimento de correlação entre dose administrada do propofol (bomba de infusão alvo-controlada), concentração plasmática (obtida *versus* prevista) e efeito farmacológico expresso através do nível de profundidade de anestesia (BIS), isto é, concentração do fármaco *versus* resposta farmacológica no transoperatório de cirurgia cardíaca.

2. OBJETIVOS

---

2. OBJETIVOS

Primário:

- Investigar a existência ou não de influência da circulação extracorpórea na farmacocinética e farmacodinâmica do propofol utilizando a ferramenta da modelagem PK-PD.

Secundários:

- Desenvolver e validar metodologia analítica para a determinação dos níveis plasmáticos de propofol.
- Avaliar a performance de erro através das concentrações obtidas *versus* previstas pelo *software*.
- Investigar a farmacocinética através da escolha do modelo mais adequado para estudar a transferência do propofol no paciente cirúrgico.
- Investigar a farmacodinâmica através da escolha do modelo mais adequado para medir a profundidade da anestesia.

3. REVISÃO DA LITERATURA

---

3. REVISÃO DA LITERATURA

Propofol

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, 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 (UTI) (SEBEL *et al.*, 1989). O propofol tornou-se, rapidamente, o fármaco de escolha para indução anestésica em pacientes submetidos a procedimentos ambulatoriais sendo cada vez mais usado na prática anestésica. As propriedades antieméticas e as modificadoras do humor peculiares ao propofol podem resultar em novas aplicações clínicas no futuro (ZACNY *et al.*, 1989).

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 (AVT), é geralmente administrado na faixa de velocidade de infusão de 75 a 300 $\mu\text{g/kg.min}$, e velocidades de infusão de 25 a 100 $\mu\text{g/kg.min}$ podem manter uma sedação adequada (WHITE, 1988).

O clínico pode definir concentrações plasmáticas “alvo” para a hipnose (2 a 6 $\mu\text{g/mL}$) ou para a sedação (0,5 a 1,5 $\mu\text{g/mL}$) durante as várias condições clínicas. Os sistemas de administração baseados na farmacocinética podem atingir rapidamente as concentrações plasmáticas-alvo (KENNY, 1992). Entretanto, é necessária uma titulação cuidadosa até a obtenção do efeito desejado, devido à variabilidade interindividual na farmacocinética e farmacodinâmica deste agente. Além disso, a

concentração terapêutica do propofol depende do estímulo cirúrgico (GLASS *et al.*, 1989).

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

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 após 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 (2,9 minutos). Por essas características farmacocinéticas, existe uma rápida instalação do efeito hipnótico, com perda da consciência dentro de 1 a 2 minutos (SCHUTTLE *et al.*, 1986; SHAFER *et al.*, 1988, VUYK, 1993b).

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

A farmacocinética do propofol tem sido descrita utilizando os modelos bicompartimental (ADAM *et al.*, 1983, SCHUTTLE *et al.*, 1988,

COCKSHOTT *et al.*, 1992) ou tricompartmental (GEPTS *et al.*, 1987, SHAFER *et al.*, 1988). A escolha do modelo depende do delineamento experimental e período de coleta das amostras. Um período mais prolongado de coleta permite a observação da fase gama, definida no modelo tricompartmental.

O propofol sofre intensa biotransformação hepática, principalmente via CYP2B6, produzindo quinóis (2,6 di-isopropilquinol e 2,6 di-isopropil-1,4-quinol) que são conjugados com ácido glicurônico (quinol-1-glicuronídeo e quinol-4-glicuronídeo) e sulfatos (quinol-4-sulfato) e eliminados pela urina. O fármaco também é eliminado sem oxidação na forma de propofol-1-glicuronídeo (VREE, *et al.*, 1999, ODA *et al.*, 2001). Após dois minutos da administração em *bolus* do propofol marcado com carbono 14, 94% do fármaco encontra-se no sangue, caindo rapidamente para 39% em dez minutos, para 14% em uma hora e para 5% após oito horas. Relativamente à dose total de propofol administrada, 88% é excretado na urina como metabólito e menos de 0,3% é excretado na forma inalterada. (SIMONS *et al.*, 1985, VREE, *et al.*, 1999).

Alguns estudos demonstraram que a depuração plasmática do propofol excede o fluxo sanguíneo hepático, que é de aproximadamente 1,5 L/min, sugerindo a ocorrência de uma eliminação extra-hepática do propofol; entretanto, essa hipótese ainda não foi confirmada em humanos (VUYK, 1993b).

Embora a biotransformação hepática seja importante na eliminação do propofol, não se demonstrou influência de doenças hepáticas na cinética do propofol, uma vez que a depuração plasmática, meia-vida biológica e ligação às proteínas plasmáticas foram semelhantes em pacientes cirróticos quando comparados com indivíduos normais (SERVIN *et al.*, 1988, SHAFER *et al.*, 1988).

A insuficiência renal moderada e a obesidade também não interferem na cinética do propofol (VUYK, 1993b, SERVIN *et al.*, 1993).

O volume do compartimento central e a depuração plasmática do propofol são maiores em crianças que em adultos. Portanto, elas necessitam de maiores dose e velocidade de infusão para manutenção da anestesia relativamente aos adultos (HANNALAH, 1992).

O acúmulo de metabólitos do propofol em pacientes com falência renal, não altera o tempo de despertar o que sugere que tais metabólitos não possuam efeitos clínicos significativos (NATHAN *et al.*, 1993).

Pacientes idosos apresentam volume de propofol no compartimento central bem como depuração plasmática reduzidos relativamente aos adultos (KIKPATRICK *et al.*, 1988). A redução da depuração pode ser devido à redução do fluxo sanguíneo hepático nesses pacientes (VUYK, 1993b).

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. As

infusões alvo-controladas por computador podem facilitar a manutenção anestésica e a sedação com propofol. A relação entre a concentração-alvo e a concentração sangüínea real depende das variáveis farmacocinéticas usadas para programar o sistema de administração (COETZEE *et al.*, 1995; VUYK *et al.*, 1995).

Uma das principais vantagens da utilização da infusão contínua intravenosa de hipnóticos, é a eliminação das oscilações que determinam picos e vales de concentração sangüínea, que refletem, conseqüentemente, na concentração do fármaco na biofase e no efeito terapêutico.

O conceito do programa de infusão contínua controlada por computador na administração de fármacos por via intravascular, conforme modelo farmacocinético guiado por algoritmos, é bastante atrativo. A dose do fármaco administrado é calculada por algoritmo conforme a concentração sangüínea alvo desejada. As informações farmacocinéticas estão contidas no algoritmo, o que significa que a administração da infusão é simplificada e não há necessidade de cálculos para a determinação da dose. 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 obtenção da concentração plasmática previsível e 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. Desse modo, a velocidade da bomba de infusão é comandada pelo computador; este é o sistema mais evoluído para a realização da anestesia venosa contínua (VIANNA *et al.*, 1995).

Para a realização da anestesia intravenosa utilizando a infusão alvo-controlada desenvolveu-se um sistema padronizado para administração de propofol chamado de “Diprifusor” (Astra Zeneca, London, UK) (GLEN, 1998). A tecnologia do “Diprifusor” utiliza modelos farmacocinéticos que controlam a velocidade de infusão da bomba, proporcionando ao clínico o controle direto da concentração plasmática de propofol necessária aos pacientes

submetidos à anestesia. 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 e mantidas ou alteradas dependendo do grau de profundidade de anestesia 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 um modelo farmacocinético de três compartimentos e incorpora os parâmetros farmacocinéticos de MARSH (MARSH *et al.*, 1991).

Anestesia para cirurgia cardíaca

A técnica anestésica ideal para cirurgias cardíacas deve proporcionar (1) hipnose, amnésia e analgesia durante a cirurgia, (2) estabilidade hemodinâmica com depressão direta mínima do miocárdio e (3) recuperação rápida sem a necessidade de suporte inotrópico (WHITE, 2001). As técnicas que utilizam opióides em altas doses são bastante utilizadas, por causa da excelente estabilidade hemodinâmica associada ao fentanil e aos seus análogos mais novos. Entretanto, as técnicas venosas utilizando opióides apenas podem não propiciar um grau ideal de estabilidade hemodinâmica durante a cirurgia (HUG JUNIOR, 1990) e estão mais associadas à consciência durante a cirurgia (GOLDMAN *et al.*, 1987). Quando a anestesia com opióide é suplementada por um agente volátil, há redução da incidência de consciência durante a cirurgia e melhora da estabilidade hemodinâmica, mas pode ocorrer a elevação do potencial para isquemia do miocárdio. O uso de altas doses de opióides também prolonga a duração do suporte respiratório mecânico pós-operatório. Internações prolongadas de pacientes em UTI são dispendiosas e podem aumentar o risco de infecção hospitalar (WHITE, 2001).

O perfil farmacocinético peculiar do propofol favorece a recuperação rápida dos seus efeitos sedativos e hipnóticos. Na prática clínica, o propofol

é administrado como agente isolado ou em combinação com óxido nitroso ou opióide. Diversos esquemas de administração venosa de propofol são descritos na literatura, quer através de técnicas manuais (ROBERTS *et al.*, 1988) ou de sistemas de infusão controlada por computador (VUYK, 1993a, WHITE, 1997, GLASS *et al.*, 2000, REVES *et al.*, 2000).

Circulação extracorpórea (CEC)

O sistema de circulação extracorpórea (CEC) 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 um 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, sendo a drenagem sangüínea proveniente da canulação das veias cavas superior e inferior. No início da CEC, o perfusato cristalóide é administrado ao paciente através da cânula aórtica enquanto o sangue venoso é drenado para o circuito de CEC, onde será oxigenado e esfriado até a obtenção de uma temperatura corporal pré-determinada.

A hemodiluição do sangue com o perfusato resulta em gradual estabilização da mistura sangue/perfusato pela contínua circulação para o paciente. Atingindo-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 é substancialmente reduzido e o ajuste do fluxo do oxigenador permite o ajuste da PaCO₂ (METS, 2000).

Anestésicos gerais inalatórios podem ser administrados no fluxo de gás fresco do oxigenador e fármacos de ação venosa podem ser administrados diretamente no circuito de CEC. Isto se deve ao fato da comprovação, utilizando-se marcadores radioativos, que 95% da dose administrada no oxigenador é liberada na cânula arterial na primeira

circulação e a totalidade em cerca de 2 minutos. Em contraste, a administração através do catéter central resulta em uma liberação imprevisível no mesmo período de tempo (KAMATH *et al.*, 1980).

Ao final do procedimento cirúrgico principal, o paciente é reaquecido, quando a hipotermia for utilizada, e a ventilação pulmonar é reiniciada, permitindo que a CEC seja finalizada. Após a retirada das cânulas vasculares, procede-se à reversão da anticoagulação que foi feita com a heparina, utilizando-se a protamina.

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

A instalação da CEC provoca profundos efeitos na concentração plasmática dos fármacos, em sua distribuição e também na sua eliminação.

Os principais fatores relacionados a estes efeitos são: hemodiluição e alteração na concentração plasmática dos fármacos, hipotensão e alteração fluxo sanguíneo, hipotermia, isolamento dos pulmões da circulação e sequestro do fármaco anestésico pelo circuito da CEC (METS, 2000). Estes fatores resultam em alteração da concentração plasmática e da ligação protéica do fármaco, que modificam, conseqüentemente, o comportamento farmacocinético do anestésico geral venoso utilizado (METS, 2000).

Os fatores que afetam a farmacocinética durante a CEC são detalhados a seguir.

A-) Hemodiluição e ligação às proteínas plasmáticas: o efeito imediato da hemodiluição aguda durante a CEC é a redução da concentração plasmática total do fármaco. A concentração plasmática do fármaco depende da 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).

É importante considerar a distinção entre a concentração plasmática total do fármaco (somatória das frações ligada a proteínas e livre) e sua fração livre. Apenas a fração livre é capaz de se difundir para os tecidos e

exercer o efeito. Se o fármaco em questão possui alta ligação protéica, a hemodiluição resultará em aumento da fração livre, pois a hemodiluição causa diminuição nos níveis de albumina e alfa-1-glicoproteína ácida, principais ligantes de fármacos no plasma. Este fato, portanto, leva a uma maior transferência do fármaco do compartimento central, causando uma redução na concentração sanguínea (BUYLAERT *et al.*, 1989).

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 a proteínas plasmáticas e promover um deslocamento do fármaco, aumentando sua concentração plasmática. A administração de protamina reverte este efeito (WOOD, 1979).

B-) Hipotensão e alteração do fluxo sanguíneo: A circulação extracorpórea está associada a hipotensão inicial devido a hemodiluição que reduz a resistência vascular sistêmica e proporciona diminuição do fluxo sanguíneo; estas reduções são compensadas pela liberação de catecolaminas no decorrer da CEC (MORI *et al.*, 1988). O fluxo sanguíneo hepático também está alterado durante a CEC (MATHIE, 1993) entretanto, a utilização de fluxo pulsátil ao invés do não pulsátil, promove menor oscilação na perfusão hepática (MORI *et al.*, 1988).

C-) Hipotermia: a hipotermia induzida pela CEC pode afetar a eliminação dos fármacos através da via hepática de três maneiras: pelo efeito direto sobre a biotransformação (McALLISTER *et al.*, 1980); pela alteração da circulação intra-hepática provocada pela hipotermia como demonstrado *in vivo* em gatos (LARSEN, 1971); ou 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 gerar alterações farmacodinâmicas importantes, como a diminuição da afinidade dos receptores opióides (PUIG *et al.*, 1987)

e da concentração alveolar mínima (CAM) de agentes inalatórios (ANTOIGNINI, 1993).

D-) Isolamento dos pulmões: Durante a CEC os pulmões são isolados da circulação de maneira que o fluxo sanguíneo arterial pulmonar 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 (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, conseqüentemente, no efeito farmacológico. Este efeito foi demonstrado para fentanil (BENTLEY *et al.*, 1983) e para o sufentanil (OKUTANI *et al.*, 1988).

E-) Sequestro dos fármacos anestésicos circuito da CEC: Experimentos *in vitro* têm demonstrado que quantidades significativas de fentanil (KOREN *et al.*, 1984; ROSEN *et al.*, 1988) e alfentanil (HYNYNEM *et al.*, 1987; ROSEN *et al.*, 1988) podem ser captados pelo circuito da CEC, enquanto o sufentanil pode ser seqüestrado pelo oxigenador (DURKAN *et al.*, 1988).

Índice Bispectral (BIS)

Há poucos anos atrás, o clínico não possuía uma maneira adequada de monitorizar a ação dos anestésicos sobre o sistema nervoso central em relação à profundidade da anestesia. Esta monitorização era realizada através da observação de respostas autonômicas, como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, que relacionam-se com um adequado grau de anestesia.

Uma vez que acreditava-se que os anestésicos gerais exerciam seu efeito (inconsciência) através da depressão do sistema nervoso central e, tendo em vista que a atividade do córtex cerebral pode ser medida através

do eletroencefalograma (EEG), esperava-se que algum componente do EEG se relacionasse com um grau adequado de anestesia (VIANNA, 2001). Tal relação foi descrita pela primeira vez em 1937 (GIBBS *et.al.*, 1937).

Para a avaliação da intensidade de hipnose, uma opção seria o traçado do EEG, que 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 estes inconvenientes, foi proposto o 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, (VIANNA, 2001).

Após a eliminação dos artefatos, os traçados do EEG foram submetidos ao cálculo espectral chegando-se a vários parâmetros que foram, então, submetidos à análise estatística, resultando no índice bispectral (VIANNA, 2001).

Este equipamento serve-se dos 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 soma destes parâmetros dá origem ao Índice Bispectral ou simplesmente BIS (Aspect Medical Systems, Natick. MA) (FISHER *et al.*, 2000). Este é constituído de escala de 100 a 0. 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 é reduzida, aumentam os níveis de sedação, sendo 70 considerado como sedação leve e, abaixo de 60, níveis profundos de hipnose. O valor 0 representa silêncio elétrico completo no EEG (supressão cortical total). Valores de BIS entre 65 e 85 são recomendados para sedação, de 40 a 65 são utilizados para anestesia geral e valores menores que 40 representam supressão cortical. (SIGL *et al.*, 1994, VIANNA, 1995).

A análise bispectral é uma técnica estatística que permite o estudo dos fenômenos com características não lineares. Ela proporciona a descrição da variação contínua do sinal pseudo-aleatório do EEG que é uma alternativa em relação a outras técnicas convencionais de análise do poder bispectral derivadas da transformação rápida de *Fourier* (ROSENBLATT *et al.*, 1972). A análise bispectral tornou-se viável apenas após o surgimento dos microcomputadores de alta velocidade, pois estes permitem que uma análise bispectral do EEG seja realizada rapidamente durante o procedimento cirúrgico (FISHER *et al.*, 2000).

A escala numérica BIS indica o potencial de despertar e a sobredose 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). Algumas limitações da utilização do BIS, entretanto, devem ser consideradas, como por exemplo, seu uso não é indicado em pacientes que estão em uso de cetamina (MORIOKA *et al.*, 1997) ou que tenham lesões neurológicas (O'CONNOR *et al.*, 1998).

4. MATERIAL E MÉTODOS

---

4. MATERIAL E MÉTODOS

ETAPA CLÍNICA

PROJETO DE PESQUISA

O protocolo de estudo foi submetido à apreciação, sendo 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 esclarecido, encontram-se no APÊNDICE. O presente estudo recebeu, ainda auxílio à pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (processo FAPESP 02/09448-0)

CASUÍSTICA

A coleta de dados realizou-se entre abril de 2003 a agosto de 2003. Foram estudados 20 pacientes coronarianos, adultos, de ambos os sexos, com indicação de revascularização do miocárdio selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão listados a seguir:

Critérios de Inclusão:

- A aceitação voluntária do paciente
- Idade entre 18 e 75 anos
- Sem histórico de abuso de álcool ou drogas
- Portador de função renal, hepática e endócrina dentro dos limites de normalidade, avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina), hematológico.
- Função ventricular dentro dos parâmetros normais (fração de ejeção maior ou igual a 50%) avaliada através do ecocardiograma.
- Capacidade e vontade de ler, entender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido

Crterios de Excluso:

- Com histrico de abuso de lcool ou drogas
- Obeso mrbido (ndice de Massa Corprea maior que 35 Kg/m², dado pela razo entre o peso (Kg) e o quadrado da altura (m²)
- Diagnstico de insuficincia renal, heptica, e/ou endcrina avaliados atravs do perfil bioqumico (sangue e urina) e hematolgico. Disfuno ventricular importante observada pelo ecocardiograma.
- Atividade de protrombina inferior a 80%
- Uso de anticoagulantes orais
- Sorologia positiva para hepatites
- Com histrico de alergias ao propofol

Previamente ao incio do estudo propriamente dito, os pacientes selecionados foram informados em detalhes sobre a investigao, fornecendo o seu consentimento por escrito. Os pacientes selecionados foram distribudos em dois grupos:

GRUPO CONTROLE: Constituido por pacientes com indicao cirrgica submetidos a todos os procedimentos abaixo descritos excluindo-se a circulao extracorprea.

GRUPO CEC: Constituido por pacientes com indicao cirrgica submetidos a todos os procedimentos abaixo descritos incluindo-se a circulao extracorprea.

PROTOCOLO CLNICO

Realizou-se a investigao atravs de estudo prospectivo, rigorosamente controlado, avaliando-se os pacientes, Grupos CEC e CONTROLE, submetidos cirurgia cardaca com e sem circulao extracorprea, realizado nos perodos pr- (Fase 1), transoperatrio (Fase 2) e ps-operatrio (Fases 3 e 4) de cirurgia cardaca, conforme detalhado abaixo. Colheram-se amostras seriadas de sangue (3 mL/coleta) atravs de catter venoso central no perodo do estudo.

FASES DO ESTUDO

O estudo foi realizado em 4 etapas descritas a seguir;

- Fase 1 (período pré-operatório)
- Fase 2 (período intra-operatório, infusão (1) de propofol)
- Fase 3 (período após o final da cirurgia, infusão (2) de propofol)
- Fase 4 (período após a interrupção da infusão do Propofol)

Fase 1 (período pré-operatório)

Iniciou-se o estudo com a entrevista aos pacientes no dia anterior à cirurgia, quando se obteve a autorização para realização do mesmo. Nesta ocasião procedeu-se à avaliação do risco cirúrgico através dos critérios de avaliação de Higgins (HIGGINS *et al.*, 1992).

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

Imediatamente antes do início da cirurgia colheu-se uma amostra de 3 mL de sangue arterial através da artéria radial, chamada de medida basal, nos 2 grupos estudados (Grupos CEC e CONTROLE).

Concomitantemente à coleta de sangue, registraram-se os parâmetros de monitorização do grau de hipnose no período, sendo esses: avaliação do grau de hipnose através do índice bispectral (BIS) medido pelo aparelho de BIS (BIS. Aspect Medical Systems, Natick. MA) e pela escala de sedação de Ramsay (COHEN *et al.*, 2002). A escala de sedação de Ramsay é descrita a seguir:

1. Ansiedade e/ou agitação
2. Tranquilidade, cooperação e orientação
3. Responsividade ao comando verbal
4. Resposta franca à estimulação auditiva intensa ou compressão da glabella
5. Resposta débil à estimulação auditiva intensa ou compressão da glabella
6. Irresponsividade.

Registraram-se também os parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SAT O₂).

Fase 02 (período intra-operatório)

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

Após venóclise periférica com catéter número 16, realizou-se a monitorização invasiva da pressão arterial através da punção da artéria radial com catéter número 20, utilizando-se transdutor de pressão e passagem de catéter venoso central através de punção da veia subclávia direita. Os pacientes foram avaliados quanto ao grau de hipnose durante a cirurgia, através do índice bispectral (BIS) medido pelo aparelho de BIS (BIS, Aspect Medical Systems, Natick, MA).

Após a pré-oxigenação, realizou-se a indução da anestesia com propofol infundido através de bomba de infusão específica (Diprifusor, Astra-Zeneca, USA), com tempo de infusão inicial de 30 segundos e adotando-se 2,0 µg/mL como concentração alvo desejada, durante toda a cirurgia, infusão (1). Utilizou-se, ainda o sufentanil, infundido inicialmente na dose de 0,5 µg/kg, seguido de infusão contínua de 0,5 µg/kg.h, através de bomba de infusão específica (Anne, Abbott, USA) programada com o peso do paciente. A infusão de sufentanil foi mantida durante toda a cirurgia e, quando houve necessidade de doses adicionais, as mesmas foram registradas.

O relaxamento muscular foi obtido com brometo de pancurônio na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg. Aplicou-se ventilação manual sob máscara e intubação traqueal com tubo de diâmetro adequado, instalando-se a seguir ventilação controlada mecânica (respirador Dräger) com volume corrente de 8 mL/kg, frequência respiratória de 10 movimentos por minuto, relação I:E=1:2 e FiO₂= 0,6 (oxigênio e ar comprimido). O posicionamento correto da cânula traqueal foi verificado através da ausculta pulmonar bilateral.

Todos os pacientes do Grupo CEC foram submetidos ao procedimento utilizando oxigenador de membrana (Braile, Brasil) com fluxo não pulsátil.

Após anticoagulação com 500 UI/kg de heparina sódica, iniciou-se a CEC utilizando a bomba de rolete ou bomba centrífuga, com oxigenador de membranas e perfusato inicial de 1600 mL de solução de Ringer Lactato. O fluxo de perfusão foi de 60 a 80 mL/kg.min, utilizando-se hipotermia moderada e controle gasométrico seriado. Durante a CEC, a hipnose foi mantida através da infusão contínua de propofol em sistema de infusão alvo controlada, objetivando-se manutenção de concentração plasmática de 2 µg/mL.

Ao final da cirurgia os pacientes dos dois grupos foram transportados para a Unidade de Recuperação Cardíaca ainda intubados e sob efeito anestésico, sendo submetidos à assistência ventilatória no pós-operatório. A monitorização dos pacientes, tanto no período intra-operatório quanto na admissão na Unidade de Recuperação Cardíaca, incluiu:

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

No grupo CEC, colheram-se amostras de 3 mL de sangue arterial dos pacientes para a determinação das concentrações plasmáticas de propofol durante a cirurgia nos momentos descritos a seguir:

- 1) Antes da indução anestésica (medida basal)
- 2) 5 minutos após a indução com propofol
- 3) 15 minutos após a indução

- 4) 30 minutos após a indução
- 5) 60 minutos após a indução
- 6) 120 minutos após a indução
- 7) imediatamente antes da CEC, anotando-se o tempo desde o início da infusão
- 8) 5 minutos após o início da CEC
- 9) 15 minutos após o início da CEC
- 10) 30 minutos após o início da CEC
- 11) 60 minutos após o início da CEC
- 12) ao final da CEC, anotando-se o tempo desde o início da CEC
- 13) 240 minutos após a indução
- 14) Ao final da cirurgia

Concomitantemente à coleta do sangue, registraram-se os seguintes parâmetros durante a cirurgia: monitorização do grau de hipnose no período através do índice bispectral (BIS) e os dados hemodinâmicos: pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio.

Registraram-se também dados fornecidos pelo Diprifusor (Astra-Zeneca, USA): dose de infusão alvo-controlada ($\mu\text{g/mL}$), dose total infundida (mg), fluxo (mg/kg.h) e tempo de regressão (min). Após o término da cirurgia avaliou-se a escala de sedação de Ramsay já citada anteriormente.

Paralelamente à coleta de sangue, registraram-se informações relevantes, tais como: tempo de CEC, hematócrito (pré-CEC e durante a CEC) e temperatura.

Nos pacientes do Grupo CONTROLE, colheram-se amostras de 3 mL de sangue arterial durante a cirurgia em momentos descritos a seguir:

- 1) antes da indução anestésica (medida basal)
- 2) 5 minutos após a indução com propofol
- 3) 15 minutos após a indução
- 4) 30 minutos após a indução
- 5) 60 minutos após a indução

- 6) 120 minutos após a indução
- 7) 240 minutos após a indução
- 8) Ao final da cirurgia

Concomitantemente à coleta do sangue, registraram-se os seguintes parâmetros durante a cirurgia: monitorização do grau de hipnose no período através do índice bispectral (BIS) e os dados farmacodinâmicos como pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio.

Registraram-se também dados fornecidos pelo Diprifusor (Astra-Zeneca, USA): dose de infusão alvo-controlada ($\mu\text{g/mL}$), dose total infundida (mg), fluxo (mg/kg.h) e tempo de regressão (min). Após o término da cirurgia avaliou-se a escala de sedação de Ramsay já citada anteriormente.

Fase 03 (período após o final da cirurgia)

Ao final da cirurgia, a concentração alvo desejada do propofol foi alterada para $1,0 \mu\text{g/mL}$, infusão (2) e esta concentração de propofol foi mantida constante até o final da infusão. Os pacientes foram transportados para a Unidade de Recuperação Cardíaca ainda intubados e sob efeito anestésico, sendo submetidos à assistência ventilatória no pós-operatório. Nesta fase realizou-se coleta de 3 mL de sangue arterial nos momentos destacados a seguir, nos 2 grupos estudados (Grupos CEC e CONTROLE):

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

Concomitantemente à coleta do sangue, registraram-se os seguintes parâmetros após o final da cirurgia: monitorização do grau de hipnose no período através do índice bispectral (BIS) e da escala de sedação de

Ramsay. Foram anotados os seguintes dados farmacodinâmicos: pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio.

Registraram-se também dados do Diprifusor (Astra-Zeneca, USA) tais como dose de infusão alvo-controlada ($\mu\text{g/mL}$), dose total infundida (mg), fluxo (mg/kg.h) e tempo de regressão (min).

Fase 4 (período após o final da infusão de Propofol)

A infusão de propofol foi interrompida no momento em que os pacientes apresentavam-se hemodinamicamente estáveis e normotérmicos, para que a extubação fosse feita o mais breve possível. Nessa fase realizou-se coleta de 3 mL de sangue arterial nos momentos destacados a seguir, nos 2 grupos estudados (Grupos CEC e CONTROLE):

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

Concomitantemente à coleta do sangue, registraram-se os parâmetros de avaliação do grau de hipnose sendo esses: avaliação da profundidade da anestesia através da escala de sedação de Ramsay e do índice bispectral (BIS). Foram registrados ainda os seguintes dados hemodinâmicos: pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio e temperatura. Foram registrados também as informações fornecidas pelo Diprifusor (Astra-Zeneca, USA): dose de infusão alvo-controlada ($\mu\text{g/mL}$),

dose total infundida (mL), fluxo (mL/kg.h) e tempo de regressão (min). Consideraram-se também o peso, a altura, o índice de massa corpórea, o tempo de cirurgia e o tempo para extubação dos pacientes nos 2 grupos estudados. O tempo de circulação extracorpórea foi anotado para o grupo CEC.

O resumo dos procedimentos realizados nas Fases 1 a 4 do estudo se encontram reunidos no Quadro 1.

QUADRO 1 - ESQUEMA DO PROTOCOLO DE ESTUDO

FASE 1 - PRÉ-OPERATÓRIO	
ETAPA I	Entrevista, avaliação clínico-laboratorial, seleção, assinatura do Termo e inclusão no protocolo. Exame físico, coleta de dados antropométricos, rotina laboratorial bioquímica e hematologia. Internação, realização de procedimentos de rotina incluindo os exames de alta complexidade.
FASE 2 – INTRA-OPERATÓRIO	
ETAPA I	Na sala: preparo do paciente, cateterização de vasos para medicação, acesso e introdução de catéteres, monitores, sensores do BIS, indução da anestesia com propofol administrado através de bomba de infusão alvo-controlada e medicação complementar. Coleta de amostras seriadas no período durante a infusão do propofol, armazenamento do plasma em congelador à 20 ^o C negativos, até o ensaio. Monitorização dos parâmetros farmacodinâmicos.
ETAPA II	Manutenção de função vital, anestesia, medicação, estabilização hemodinâmica, esternotomia e procedimentos para a revascularização do miocárdio; para o grupo de pacientes submetidos a CEC, estão incluídos o preparo para entrada na CEC, CEC-hipotermia, final da CEC e reaquecimento pós-CEC na revascularização. Estão previstos para ambos os grupos os procedimentos envolvidos na finalização da cirurgia. Coleta de amostras seriadas no período durante a infusão do propofol, armazenamento do plasma em congelador à 20 ^o C negativos, até o ensaio. Monitorização dos parâmetros farmacodinâmicos.
FASE 3 - PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO	
ETAPA I	Na Unidade de Recuperação Cardiológica: manutenção de função vital, estabilidade hemodinâmica, medicação, ventilação assistida evoluindo para a extubação. Coleta de amostras seriadas durante a infusão do propofol, armazenamento do plasma em congelador à 20 ^o C negativos, até o ensaio. Monitorização dos parâmetros farmacodinâmicos.

O resumo das coletas de sangue realizadas nas Fases 2, 3 e 4 durante o estudo se encontra esquematizado no Quadro 2.

QUADRO 2 - COLETA SERIADA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS (3mL/COLETA)

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	COLETA NOS PERÍODOS
GRUPO CONTROLE (volume total de sangue coletado 69 mL)	
Infusão (1) de propofol	ZERO, 5, 15, 30 e 60 min 120, 240 min e ao final da cirurgia
Infusão (2) de propofol	5, 15, 30, 60, 120 e 240 min
Interrupção da infusão	ZERO, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720 min
GRUPO CEC (volume total de sangue coletado 87 mL)	
Infusão (1) de propofol	ZERO, 5, 15, 30, 60 min
Durante a CEC	ZERO, 5, 15, 30, 60 min e no final da CEC
Após a CEC	120, 240 min e ao final da cirurgia
Infusão (2) de propofol	5, 15, 30, 60, 120 e 240 min
Interrupção da infusão	ZERO, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720 min

É importante salientar que o volume total de sangue retirado de cada paciente não excedeu 90 mL.

ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

Os pacientes dos dois grupos foram ventilados com o respirador Veolar (Hamilton-Veolar-Hamilton Medical; Rhazuns, Switzerland), com volume corrente de 8 a 10 mL/kg em ventilação controlada a volume, com frequência respiratória de 10 respirações por minuto. Foi utilizada a pressão positiva expiratória final com valor inicial de cinco centímetros de água.

ETAPA ANALÍTICA

Determinaram-se as concentrações do propofol nas amostras de sangue coletadas através do método de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência após otimização e validação desenvolvidas nos Laboratórios de Farmacologia Terapêutica da FCFUSP.

REAGENTES, PADRÕES DE REFERÊNCIA E SOLUÇÕES

Os reagentes utilizados no procedimento analítico apresentaram grau "cromatografia", procedência Merck com exceção do ácido acético glacial, grau PA, Merck. Os padrões de propofol e timol (padrão interno), secundários titulados e com laudo de pureza, utilizados na preparação das curvas de calibração foram gentilmente doados pela Indústria Farmacêutica Cristália. 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. Na preparação da fase móvel e regeneração do sistema cromatográfico utilizou água ultra pura fornecida pelo Sistema Simplicity Millipore.

PROCEDIMENTO ANALÍTICO

Inicialmente, ao tubo eppendorff adicionou-se volume fixo (50 μ L) de padrão interno – solução de timol 5 μ g/mL preparada em metanol, seguido de alíquotas de 500 μ L de plasma (padrões, controles de qualidade ou amostras). A amostra biológica foi purificada pela técnica da precipitação de proteínas com adição 1000 μ L de acetonitrila e agitação em agitador de tubos tipo *Vortex* durante 30 segundos, conforme detalhado no FLUXOGRAMA 1. Após a precipitação e centrifugação a 6000 rpm, 5 °C por 30 min, a fase orgânica remanescente (500 μ L), foi transferida para tubo *eppendorff*. Os extratos foram concentrados até resíduo, isto é, até a secura,

utilizando banho-maria 37 °C, sob corrente de nitrogênio purificado. Dissolveu-se o extrato seco purificado com 100 µL de fase móvel (acetonitrila: água acidificada, 6:4, v/v; pH~4.6) e volumes equivalentes a 50 µL foram injetados no cromatógrafo líquido nas condições instrumentais referidas anteriormente, constantes no FLUXOGRAMA 1.

A análise cromatográfica utilizou coluna ShimPak CLC - ODS C18® 150 X 6,0 mm, partículas de 5 µm; de fase reversa (SHIMADZU), em sistema isocrático de eluição, fluxo de 0,8 mL/min. A monitorização dos picos referentes ao propofol bem como o padrão interno utilizado foi efetuada com o detetor de fluorescência [276 nm (λ_{exc}) e 310 nm (λ_{em})].

FLUXOGRAMA 1

VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA

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

Na análise quantitativa, foram considerados os parâmetros: linearidade, sensibilidade, limite de quantificação, precisão, estabilidade, robustez e exatidão, bem como recuperação absoluta (APÊNDICE) para o

em estudo, seguindo as recomendações, na sua grande maioria, da RE 899 de 29 de maio de 2003. Adicionalmente, realizou-se o estudo da robustez para o método analítico validado. Os resultados obtidos foram expressos através da: média, desvio padrão e coeficiente de variação para a padronização cromatográfica.

ETAPA ESTATÍSTICA

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA

Efetuuou-se a modelagem farmacocinética utilizando o modelo tricompartimental, mais conveniente e que melhor se adaptou ao delineamento experimental previsto no protocolo de coleta.

O modelo de três compartimentos permite prever a distribuição e a eliminação bifásica (decaimento triexponencial) à partir da coleta de no mínimo seis amostras sanguíneas, bem como estimar os parâmetros modelos dependentes (constante de velocidade e a respectiva meia-vida) para a distribuição (fase alfa) e eliminação (fases beta e gama) e os modelo-independentes (depuração plasmática e volume aparente de distribuição). Cumpre ressaltar, neste modelo, a ocorrência de uma eliminação bifásica, caracterizada por eliminação rápida (processo beta: meia-vida biológica) e eliminação lenta (processo gama: meia-vida terminal). Justifica-se o aparecimento de fase gama pela recirculação do fármaco mobilizado em quantidade significativa de compartimentos profundos ou sítios de alta afinidade (fármaco-tecido) também denominados sítio de acúmulo, enquanto a fase beta é definida pela retirada irreversível do fármaco através dos órgãos depuradores, gerando a meia-vida biológica. Finalmente, define-se ainda o volume de distribuição gama ou seja o volume em que o fármaco se encontra distribuído no compartimento profundo. Tal parâmetro está associado à fase gama, ou seja, depende da situação de acúmulo do fármaco. Assim sendo, o $V_d\gamma$ deve ser estimado através da razão depuração

plasmática e gama, constante de velocidade associada ao processo de eliminação lenta.

QUADRO 3 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (RITCHEL, 1992)

MODELAGEM CINÉTICA DO PROPOFOL			
α	Constante de velocidade de distribuição ^a	h^{-1}	$(\ln \Delta C1 - \ln \Delta C2) / \Delta T$
$t_{(1/2)\alpha}$	Meia-vida de distribuição	h	$0,693 / \alpha$
$t_{(1/2)\beta}$	meia-vida biológica	h	$0,693 / \beta$
β	Constante de velocidade de eliminação rápida	h^{-1}	$(\ln C3 - \ln C4) / \Delta T$
$t_{(1/2)\gamma}$	meia-vida terminal	h	$0,693 / \Delta T$
γ	Constante de velocidade de eliminação lenta	h^{-1}	$(\ln C5 - \ln C6) / \Delta T$
AUC_{0-T}	Área sob a curva, integração ponto a ponto no intervalo de tempo de coleta	$\mu g \cdot h / mL$	Trapezóides
$AUC_{T-\infty}$	Área sob a curva determinada por extrapolação matemática	$\mu g \cdot h / mL$	C_n / γ
$AUC_{0-\infty}$	Área sob a curva de zero a infinito	$\mu g \cdot h / mL$	$AUC_{0-T} + AUC_{T-\infty}$
CL_T	Depuração plasmática	$mL / min \cdot kg$	$Dose / AUC_T$
Vd_{β}	Volume aparente de Distribuição fase beta	L / kg	CL_T / β
Vd_{γ}	Volume de distribuição residual fase gama	L / kg	CL_T / γ

^aParâmetro estimado através do método dos resíduos

CÁLCULO DA PERFORMANCE DE ERRO

O cálculo do percentual do erro de previsão foi avaliado através da relação entre a concentração plasmática de propofol obtida e a concentração prevista pelo Diprifusor na infusão alvo-controlada. O erro de previsão do *software* foi calculado pela seguinte fórmula e expresso em percentagem:

$$\text{Percentual de Erro de Previsão} = \frac{\text{Conc. obtida} - \text{Conc. alvo prevista}}{\text{Conc. alvo prevista}} \times 100$$

MODELAGEM FARMACODINÂMICA E PK-PD

Efetuaram-se medidas não invasivas do efeito farmacodinâmico para avaliação da profundidade da anestesia através:

- Índice Bispectral (BIS), através de monitores
- Escala Ramsay (responsividade do paciente)

Complementarmente, efetuaram-se medidas invasivas para avaliação da hemodinâmica através de catéter central conforme referido:

- Pressão arterial média (PAM)
- Frequência cardíaca (FC)
- Pressão venosa central (PVC)
- Saturação de Oxigênio da hemoglobina

Testaram-se os modelos temporais e atemporais na busca daquele que melhor se adequasse aos resultados obtidos. Realizou-se a modelagem farmacodinâmica (PD) e a modelagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD) optando-se pela utilização do modelo temporal (Modelo E_{MAX} Sigmóide). Plotou-se o efeito medido *versus* a concentração plasmática obtida para fármaco, utilizando-se esse modelo, e sua escolha foi baseada na boa correlação obtida.

MODELAGEM CINÉTICA-DINÂMICA

TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Todos os dados foram apresentados através da média, limites inferior e superior da faixa de variação do intervalo de confiança 95%, desvio padrão. A mediana foi apresentada juntamente com os demais parâmetros apenas nas tabelas do APÊNDICE.

Os gráficos foram ilustrados através dos valores médios das populações de pacientes investigados e respectivos intervalos de confiança.

Inicialmente, procedeu-se à avaliação da homogeneidade dos grupos CEC e CONTROLE quanto às informações antropométricas, laboratoriais e momentos de coleta de dados (SACHS, 1984, ROSNER, 1986).

Relativamente a farmacodinâmica, o monitoramento dos parâmetros específicos em função do tempo forneceu a curva de efeito *versus* tempo. A comparação dos grupos CEC e CONTROLE, utilizou a metodologia de

Análise de Variância para Medidas Repetidas (WINER, 1971, SACHS, 1984).

Essa metodologia permite verificar se o comportamento médio das variáveis ao longo das condições de avaliação é semelhante nos dois grupos, ou seja, se os perfis médios dos dois grupos são paralelos. Caso essa hipótese não seja rejeitada, prossegue-se a análise testando efeito “de grupo” e efeito “de condição de avaliação”. Caso contrário, prossegue-se a análise através das comparações dos grupos dentro de cada avaliação e das comparações das avaliações dentro de cada grupo.

A comparações das avaliações durante a CEC também foi feita utilizando-se a Análise de Variância para Medidas Repetidas (WINER, 1971) para somente um grupo.

Utilizaram-se os pacotes estatísticos: *Excel* (OFFICE 97), *PK-Solutions* 2.0 (SUMMIT RESEARCH SERVICES), *GraphPad Prima* (V3.0 GRAHPAD SOFTWARE INC.), *GraphPad Instat*, (V2.01 GRAHPAD SOFTWARE INC.) SAS (SAS INSTITUTE INC), *SPSS* (SPSS INC).

5. RESULTADOS

---

5. RESULTADOS

VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA

A seguir são apresentados, em forma de tabela e gráficos, os resultados obtidos a partir da metodologia desenvolvida para a dosagem do propofol em plasma.

FIGURA 1 - Perfil Cromatográfico - extrato purificado de plasma contendo timol (pico 1: padrão interno, 12 minutos) e o propofol (pico 2, 21 minutos). (A): Branco com padrão interno (timol 250 ng/ensaio); (B) Padrão utilizado na calibração (5µg/mL); (C) amostra de um paciente. Tempo de corrida 25 minutos.

FIGURA 2 - Curva do estudo da Linearidade do propofol (0,10-10 μ g/mL); análise de seis concentrações, incluindo branco de plasma.

TABELA 1 - Limites de confiança do método analítico para análise do propofol plasmático.

PARÂMETRO	PROPOFOL	UNIDADE
Linearidade, n=6 Regressão linear	0,10 – 10 $r^2 = 0,9977$	(μ g/mL)
Limite de Detecção n=5, CV=14,7%	0,05	(μ g/mL)
Limite de Quantificação n=5, CV=9,6%	0,10	(μ g/mL)
Recuperação Absoluta, n=12	93,9	(%)
Precisão Intra-dia, n=18	8,4	(CV%)
Precisão Inter-dias, n=18	8,8	(CV%)
Exatidão Intra-dia, n=18	91,8	(%)
Exatidão Inter-dias, n=18	93,0	(%)
Estabilidade no tempo e condição de análise (bandeja, 24h), n=9	7,1	(%)
Estabilidade das soluções padrão (bancada, 6h), n=9	4,4	(%)
Estabilidade após 3 ciclos de congelamento / descongelamento, n=9	7,1	(%)
Estabilidade longa duração (12 meses), n=9	14,0	(%)
Robustez, n=12 (coluna, fluxo, pH, equipamento)	10	%

POPULAÇÃO ESTUDADA

Os 20 pacientes investigados nesse protocolo controlado foram distribuídos em dois grupos: CEC, constituído por 10 pacientes, (1F,9M), $62,9 \pm 7,6$ anos, $75,2 \pm 10,5$ kg, $1,63 \pm 0,04$ m (altura), superfície corporal $1,81 \pm 0,10$ m²; e índice de massa corpórea $28,1 \pm 4,63$ kg/m² que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea. O grupo CONTROLE também foi constituído por 10 pacientes, (4F e 6M), $68,6 \pm 7,0$ anos, peso $74,9 \pm 8,7$ kg, $1,65 \pm 0,11$ m; superfície corporal $1,82 \pm 0,16$ m² e índice de massa corpórea $27,9 \pm 2,71$ kg/m² que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio SEM circulação extracorpórea. Não houve diferença estatística entre os grupos para os parâmetros idade, peso, altura, superfície corporal e índice de massa corpórea. Os dados populacionais encontram-se reunidos na Tabela 2, a distribuição dos pacientes por sexo (F/M) e a idade dos pacientes nos dois grupos encontram-se ilustrados nas Figura 3 e 4 .

FIGURA 3 - Distribuição dos pacientes investigados por sexo nos grupos CEC e CONTROLE.

FIGURA 4 – Idade dos pacientes investigados. LI e LS: Limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%. Significância estatística, $p < 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre os grupos CEC e CONTROLE

Na semana que antecedeu a cirurgia, os pacientes dos grupos CEC e CONTROLE apresentaram respectivamente, níveis para o colesterol 177 vs 189 mg/dL (VR: 200-239 mg/dL), triglicerídeos 157 vs 189 mg/dL (VR: 150-200 mg/dL), HDL 37 vs 36 mg/dL (VR: >40 mg/dL) e LDL 109 vs 115mg/dL (VR: 130-159 mg/dL), referidos na Tabela 3. Não houve diferença estatística entre os grupos para os parâmetros laboratoriais avaliados. Esses valores de referência considerados são aqueles utilizados pela Clínica no Instituto do Coração HCFMUSP e foram recomendados pela III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, 2001 (SANTOS, R.D., 2001).

TABELA 2 Dados antropométricos dos pacientes investigados. Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS)

CEC						
	sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	SC (m ²)	IMC (kg/m ²)
Média	9M / 1F	62,9	75,2	1,63	1,81	28,14
LI		58,2	68,7	1,61	1,75	25,27
LS		67,6	81,8	1,66	1,87	31,00
CONTROLE						
Média	6M / 4F	68,6	74,9	1,65	1,82	27,86
LI		64,2	69,6	1,58	1,72	26,18
LS		72,9	80,3	1,71	1,92	29,54

LI: Limite inferior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%

LS: Limite superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%

Significância estatística, $p \leq 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre os grupos CEC e CONTROLE

TABELA 3 - Dados laboratoriais dos pacientes investigados. Valores populacionais, média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS)

	Colesterol total (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	HDL colesterol (mg/dL)	LDL colesterol (mg/dL)
VR – Ótimo	<200	<150	>40	<100
VR - Limítrofe	200-239	150-200		130-159
VR - Alto	>240	>200	>60	>160
CEC				
Média	177,2	156,5	37,1	108,8
LI	131,2	123,2	33,2	65,8
LS	223,2	189,8	41,0	151,8
CONTROLE				
Média	188,8	188,6	36,1	115,0
LI	166,2	124,2	31,6	92,9
LS	211,4	252,9	40,6	137,1

LI: Limite inferior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%

LS: Limite superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%

Significância estatística, $p \leq 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre os grupos CEC e CONTROLE

Relativamente a dose e forma de administração, utilizou-se para o propofol sob infusão lenta, para a indução e manutenção da anestesia, de forma atingir as concentrações alvo de 2 e 1 $\mu\text{g/mL}$ durante a cirurgia. A dose total infundida ou acumulada no período foi em média de 1596 mg (1445-1746mg: IC95%) nos pacientes do grupo CEC-H e em média de 1545mg (1299-1791mg: IC95%) no CONTROLE. Não se evidenciou diferença estatística entre os grupos. Figura 5.

FIGURA 5 - Dose total infundida de propofol nos pacientes LI e LS: Limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%. Significância estatística, $p \leq 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre os grupos CEC e CONTROLE

Considerando-se a dose infundida e o peso corporal para os pacientes do grupo CEC, a dose normalizada foi em média equivalente a 21,22 mg propofol /kg e a taxa média de infusão (1) foi de 4,5 mg/kg.h enquanto que a taxa média de infusão (2) foi de 0,9 mg/kg.h. Já o grupo CONTROLE apresentou a dose normalizada equivalente a 20,63 mg propofol /kg, taxa média de infusão (1) de 4,6 mg/kg.h e taxa média de infusão (2) de 0,8 mg/kg.h. Não se evidenciou também diferença significativa entre os grupos relativamente à taxa de infusão. Figura 6.

FIGURA 6 Taxa média de infusão (1) e (2) de propofol nos grupos investigados LI e LS: Limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%. Significância estatística, $p \leq 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE

Monitoramento das Concentrações Plasmáticas do Propofol no Transoperatório de Cirurgia Cardíaca e Avaliação da Performance de Erro

Administrou-se o propofol como infusão lenta na indução e manutenção da anestesia de forma atingir as concentrações alvo de 2 e 1 $\mu\text{g/mL}$ durante a cirurgia. Colheram-se amostras de sangue em momentos pré-definidos já referidos em MATERIAL E MÉTODOS para a determinação das concentrações plasmáticas do propofol no intra-operatório, e exigidas tanto no monitoramento quanto na modelagem. As concentrações plasmáticas do propofol para os pacientes dos grupos CEC e CONTROLE são referidas nas Tabelas 4 e 5, respectivamente e ilustradas na Figura 7.

TABELA 4 – Concentrações plasmáticas do propofol para os pacientes do Grupo CONTROLE, médias e intervalo de confiança 95%.

Períodos	Tempo (h)	Média (IC95%) $\mu\text{g/mL}$
Zero (basal)	0,00	0,00
Infusão (1) Concentração-alvo 2 $\mu\text{g/mL}$		
5 min	0,08	2,21 (1,58 - 2,84)
15 min	0,27	2,31 (1,68 - 2,94)
30 min	0,50	2,55 (1,80 - 3,29)
60 min	0,98	2,43 (1,20 - 3,65)
120 min	1,99	3,32 (2,23 - 4,41)
240 min	3,81	3,24 (1,56 - 4,92)
Infusão (2) Concentração-alvo 1 $\mu\text{g/mL}$		
(final cirurgia)	4,63	1,52 (1,19 - 1,85)
5 min	4,74	1,12 (0,90 - 1,34)
15 min	4,93	0,86 (0,68 - 1,04)
30 min	5,01	1,02 (0,71 - 1,33)
(final infusão)	5,70	0,98 (0,78 - 1,18)
Decaimento modelo dependente		
5 min	5,79	0,82 (0,65 - 1,00)
15 min	5,97	0,68 (0,51 - 0,86)
30 min	6,24	0,55 (0,43 - 0,66)
60 min	6,81	0,48 (0,38 - 0,59)
120 min	7,79	0,40 (0,33 - 0,48)
240 min	9,75	0,31 (0,24 - 0,38)
360 min	11,49	0,27 (0,21 - 0,33)
480 min	13,53	0,23 (0,17 - 0,28)
720 min	17,56	0,18 (0,13 - 0,22)

Nível basal: Pré-medicação

TABELA 5 – Concentrações plasmáticas do propofol para os pacientes do Grupo CEC, médias e intervalo de confiança 95%.

Períodos	Tempo (h)	Média (IC95%) $\mu\text{g/mL}$
Zero (basal)	0,00	0,00
Infusão (1) Concentração-alvo 2 $\mu\text{g/mL}$		
5 min	0,08	1,97 (1,36 - 2,58)
15 min	0,24	1,60 (1,21 - 1,99)
30 min	0,50	2,42 (1,74 - 3,10)
60 min	1,00	2,02 (1,46 - 2,58)
120 min	2,00	2,48 (1,78 - 3,17)
Zero (antes CEC)	1,93	2,25 (1,72 - 2,79)
5 min	2,11	2,28 (1,15 - 3,42)
15 min	2,29	2,30 (1,48 - 3,12)
30 min	2,54	2,19 (1,55 - 2,82)
60 min	2,93	2,50 (1,75 - 3,25)
(final CEC)	3,25	2,17 (1,48 - 2,87)
240 min	3,98	2,23 (0,69 - 3,76)
Infusão (2) Concentração-alvo 1 $\mu\text{g/mL}$		
(final cirurgia)	4,54	1,18 (0,76 - 1,59)
5 min	4,61	0,94 (0,69 - 1,20)
15 min	4,77	0,77 (0,55 - 0,98)
30 min	5,10	0,92 (0,66 - 1,18)
60 min	5,44	0,70 (0,51 - 0,89)
(final infusão)	6,13	0,94 (0,70 - 1,18)
Decaimento modelo dependente		
5 min	6,22	0,83 (0,67 - 1,00)
15 min	6,39	0,66 (0,50 - 0,81)
30 min	6,69	0,51 (0,39 - 0,62)
60 min	7,18	0,40 (0,29 - 0,52)
120 min	8,20	0,29 (0,20 - 0,38)
240 min	10,18	0,23 (0,15 - 0,32)
360 min	12,18	0,19 (0,11 - 0,27)
480 min	14,05	0,15 (0,09 - 0,22)
720 min	17,84	0,10 (0,05 - 0,14)

Nível basal: Pré-medicação

Figura 7 – Concentrações plasmáticas de propofol no transoperatório de cirurgia cardíaca para os Grupos CEC e CONTROLE.

As concentrações obtidas versus as concentrações previstas para o propofol nos dois grupos de pacientes investigados, são ilustradas na Figura 8.

FIGURA 8 Concentrações previstas e obtidas para os Grupos CEC (A) e CONTROLE (B) durante a infusão de propofol, valores médios.

Estimou-se a performance de erro a partir das concentrações obtidas para o propofol nos diversos momentos do intra-operatório para os dois grupos de pacientes investigados. Este parâmetro relaciona o valor obtido e o valor previsto pelo software da bomba de infusão (Diprifusor, AstraZeneca), Figura 9.

FIGURA 9 Performance de Erro nos diversos momentos durante a infusão de propofol expressa através da variação percentual, dado obtido *versus* previsto para os Grupos CEC (A) e CONTROLE (B), valores médios

Os valores médios das concentrações plasmáticas obtidas para o propofol no intra-operatório (infusões 1 e 2) para as duas populações de pacientes investigados (CEC e CONTROLE) são ilustradas na Figura 10.

Figura 10 – Concentrações plasmáticas de propofol durante as infusões (1) e (2) para os Grupos CEC e CONTROLE, valores médios.

Adicionalmente, estimou-se a **performance do erro médio** obtido durante as infusões (1) e (2) para os dois grupos de pacientes investigados, Figura 11.

FIGURA 11 - Performance do Erro obtido durante as infusões (1) e (2) de propofol para os Grupos CEC e CONTROLE. Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS, Limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). *Significância estatística, $p \leq 0,05$, Teste T pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE

É importante salientar que a performance de erro estimado **durante a infusão (1)** evidenciou valores médios (IC95%) equivalentes a 33,8% (18,8 a 48,7%) *versus* 5,9% (-4,1 a 16,0%), $p=0,005$, respectivamente, CEC *versus* CONTROLE indicando que as concentrações do propofol circulante se encontrem muito acima do previsto nos pacientes do CONTROLE; já no Grupo CEC, evidenciou-se performance de erro cinco vezes menor, Figura 11.

Por outro lado, a performance de erro estimado **durante a infusão (2)** evidenciou valores médios (IC95%) equivalentes a -16,9% (-26,5 a -7,3%) *versus* -5,2% (-13,9 a 3,5%), $p=0,003$, respectivamente, CEC *versus* CONTROLE, indicando que as concentrações do propofol circulante se encontrem abaixo do previsto nos dois grupos investigados, Figura 11.

Assim sendo, diferenças significativas entre os dois grupos investigados foram demonstradas utilizando a performance de erro. A Figura 11 indica que durante a infusão (1) ocorreu maior erro de previsão do software no Grupo CONTROLE, enquanto que durante a infusão (2), maior erro de previsão ocorreu no Grupo CEC.

Por outro lado, é possível se estimar a variabilidade ocorrida no erro de previsão do software através do parâmetro coeficiente de variação da performance de erro. O cálculo do coeficiente de variação é baseado na razão percentual entre o desvio padrão e a performance de erro, Figura 12.

FIGURA 12 – Coeficiente de variação do Erro de Previsão do software durante as infusões (1) e (2) de propofol para os Grupos CEC e CONTROLE. Dados populacionais expressos através da razão do desvio padrão e a média (porcentagem).

Adicionalmente, após o desmame da medicação, isto é, pela interrupção da infusão, registrou-se decaimento da concentração plasmática de propofol (modelo dependente) nos dois grupos de pacientes investigados, Figura 13.

FIGURA 13 – Concentrações plasmáticas de propofol após a interrupção da infusão para os Grupos CEC e CONTROLE, valores médios.

Disponibilidade Sistêmica do Propofol Administrado Através de Infusão Alvo-Controlada

A integração ponto a ponto dos dados obtidos (curva de concentração plasmática em função do tempo) permitiu estimar o parâmetro área sob a curva que reforça os resultados obtidos. A Figura 14 ilustra esse parâmetro nos intervalos 0-t (AUC 0-t), t-∞ (AUC t-∞), bem como 0-∞ (AUC 0-∞).

FIGURA 14 – Disponibilidade sistêmica do propofol (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo). Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS, Limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). *Significância estatística, $p \leq 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE

A disponibilidade sistêmica do propofol infundido, expressa através da área sob a curva, indica que as concentrações plasmáticas do fármaco se encontrem de forma geral reduzidas nos pacientes do grupo CEC relativamente aos pacientes do CONTROLE, uma vez que o parâmetro mostrou-se significativamente reduzido nos pacientes CEC nesse intervalo (zero a infinito). Desta forma, a disponibilidade sistêmica do propofol nesse Grupo foi significativamente inferior àquela obtida para o Grupo CONTROLE,

reforçando, portanto, o resultado da performance de erro apresentada anteriormente.

O monitoramento das concentrações plasmáticas de propofol no transoperatório é ilustrado para cada paciente nas Figuras 15 e 16.

FIGURA 15: Grupo CEC - Curvas de decaimento plasmático ($C \times T$), dados individuais de cada paciente investigado comparado a curva das médias, dados populacionais dos grupos CEC e CONTROLE.

FIGURA 16- Grupo CONTROLE: Curvas de decaimento plasmático (C x T), dados individuais de cada paciente investigado comparado a curva das médias, dados populacionais dos grupos CEC e CONTROLE.

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA

A disposição cinética do propofol foi investigada nos dois grupos de pacientes avaliados; após a modelagem farmacocinética evidenciou-se a presença de três fases: alfa ou fase distributiva, beta, eliminação rápida e gama, eliminação lenta. Os dados populacionais foram reunidos na Tabela 6; os dados individuais dos pacientes se encontram reunidos no APENDICE.

TABELA 6 – Disposição cinética do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, dados populacionais, n=20.

Parâmetro	CEC	CONTROLE	Teste T
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	P
Alfa (h^{-1})	4,17 (3,22 – 5,12)	4,77 (2,93 – 6,60)	0,58
t1/2 alfa (h)	0,19 (0,15 – 0,23)	0,21 (0,11 – 0,30)	0,71
Beta (h^{-1})	0,41 (0,34 – 0,48)	0,21 (0,17 – 0,25)	0,0001
t1/2 beta (h)	1,8 (1,5 – 2,1)	3,7 (3,0 – 4,4)	0,0002
Gama (h^{-1})	0,12 (0,10 – 0,13)	0,07 (0,06 – 0,08)	0,0001
t1/2 gama (h)	6,3 (5,5 – 7,1)	10,5 (9,1 – 11,9)	0,0001
CIT (mL/min.kg)	28,4 (21,3 – 35,4)	18,3 (13,5 – 23,0)	0,03
Vd beta (L/kg)	4,4 (3,2 – 5,6)	5,6 (3,9 – 7,3)	0,26
Vd gama (L/kg)	16,0 (10,2 – 21,8)	16,7 (11,4 – 22,1)	0,86

IC95% : LI – LS (limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). Significância estatística. $p \leq 0,05$. Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE

Fase Alfa

Através da análise das médias, a constante de velocidade ou taxa de distribuição (α) mostrou-se semelhante; não se evidenciando diferença estatística entre os dois grupos, 4,17 *versus* 4,77 h⁻¹ p=0,58, CEC *versus* CONTROLE. Por outro lado, o intervalo de confiança 95% (IC95%) estimado para o parâmetro, mostrou variabilidade menor para os pacientes do Grupo CEC (IC95%: 3,22-5,12 h⁻¹) relativamente aos do Grupo CONTROLE (IC95%: 2,93-6,60 h⁻¹). A meia-vida nesta fase, t(1/2) α , apresentou também valores próximos não se evidenciando diferença significativa entre os grupos (0,19 *versus* 0,21 h, média, p=0,71). A menor variabilidade registrada no Grupo CEC (IC95%: 0,15-0,23 h) indica que os dados obtidos para esses pacientes estão contidos no intervalo de confiança do CONTROLE (IC95%: 0,11-0,30 h), Tabela 6. Figura 17.

FIGURA 17 - Fase alfa ou distributiva: (A) velocidade de distribuição, (B) meia-vida de distribuição. Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS, Limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). Significância estatística, $p \leq 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE

Por outro lado, avaliando-se individualmente os pacientes do Grupo CEC relativamente à média da população investigada, registrou-se que 2/10 dos pacientes (#1 e #7) mostraram redução de 40 e 50% na velocidade de distribuição, enquanto que 4/10 pacientes (#9, #11, #13 e #14) mostraram aumento entre 32 e 53%, permanecendo inalterado o parâmetro para os demais pacientes desse grupo (#2, #4, #6 e #10) conforme ilustrado na Figura 18.

Considerando-se agora os pacientes individuais do Grupo CONTROLE relativamente à média obtida na população investigada, registrou-se que 3/10 dos pacientes (#15, #17 e #19) mostraram redução de 37 a 75% na velocidade de distribuição, enquanto que 2/10 pacientes (#5 e #8) mostraram aumento de 147 e 41% respectivamente no parâmetro, permanecendo inalterado para os demais pacientes desse grupo (#3, #12, #16, #18 e #20), conforme ilustrado na Figura 18.

Os dados individuais para os pacientes dos dois grupos são ilustrados a seguir, Figura 18.

FIGURA 18 - Fase alfa ou distributiva VELOCIDADE DE DISTRIBUIÇÃO: (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- -).

Variações inversamente proporcionais foram registradas na meia-vida do fármaco nesta fase, Figura 19

FIGURA 19 - Fase alfa ou distributiva MEIA-VIDA DE DISTRIBUIÇÃO: (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- - -).

Fase Beta - Eliminação rápida:

A constante híbrida de velocidade (β) dessa fase denominada de “eliminação rápida” mostrou-se aumentada em duas vezes no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE (0,41 *versus* 0,21 h⁻¹, médias, $p < 0,0001$). O intervalo de confiança 95% (IC95%) estimado para o parâmetro, mostrou variabilidade maior para os pacientes do Grupo CEC (IC95%: 0.34-0,48 h⁻¹) relativamente aos do Grupo CONTROLE (IC95%: 0,17-0,25 h⁻¹).

A meia vida biológica ou seja meia vida de eliminação rápida ($t_{1/2} \beta$) foi reduzida proporcionalmente à velocidade de eliminação (1,8 *versus* 3,7 h, médias, $p = 0,0002$). A variabilidade registrada foi menor no Grupo CEC (IC95%: 1,5-2,1 h) relativamente ao CONTROLE, (IC95%: 3,0-4,4 h).

Os dados populacionais são ilustrados na Figura 20 e referidos na Tabela 6.

FIGURA 20 - Fase beta ou eliminação rápida (A) velocidade de eliminação rápida, (B) meia-vida biológica. Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). Significância estatística, $p < 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE.

Desta forma, o aumento de beta e o encurtamento da meia-vida biológica no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE sugerem aumento na “eliminação rápida” do fármaco. Os dados populacionais são ilustrados na Figura 20 e referidos na Tabela 6.

Avaliando-se os pacientes individuais do Grupo CEC relativamente à média obtida na população investigada, registrou-se que 2/10 dos pacientes (#10 e #14) mostraram redução de 31 e 35% na velocidade de eliminação, enquanto que 3/10 pacientes (#1, #11, #13) mostraram aumento entre 30 e 36% no parâmetro, permanecendo inalterado para os demais pacientes desse grupo (#2, #4, #6, #7 e #9) conforme ilustrado na Figura 21.

Considerando-se individualmente agora os pacientes do CONTROLE relativamente à média populacional, registrou-se que 2/10 dos pacientes (#5 e #19) mostraram redução de 34 e 39% na velocidade de eliminação rápida, enquanto que 3/10 pacientes (#3, #17 e #18) mostraram aumento de 29 a 47% no parâmetro, permanecendo inalterado para os demais pacientes desse grupo (#8, #12, #15, #16 e #20). conforme ilustrado na Figura 21.

Variações inversamente proporcionais foram registradas na meia-vida do fármaco nesta fase, Figura 22

Os dados individuais para os pacientes dos dois grupos são ilustrados a seguir, Figuras 21 e 22.

FIGURA 21 - Fase beta ou eliminação rápida VELOCIDADE DE ELIMINAÇÃO (β): (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- - -).

FIGURA 22 - Fase beta ou eliminação rápida MEIA-VIDA BIOLÓGICA ($t_{1/2} \beta$): (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- - -).

Fase Gama - Eliminação lenta

Da mesma forma que na fase anterior, a análise das médias para a constante de velocidade (γ) ou velocidade de “eliminação lenta” mostrou-se aumentada em cerca de duas vezes no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE (0,12 *versus* 0,07 h, médias, $p < 0,0001$). O intervalo de confiança 95% (IC95%) estimado para o parâmetro, mostrou variabilidade semelhante para os pacientes do Grupo CEC IC95%:(0,10-0,13 h⁻¹) relativamente ao CONTROLE (0,06-0,08 h⁻¹).

A meia vida de eliminação lenta ($t_{1/2\gamma}$) mostrou-se encurtada no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE (6,3 *versus* 10,5 h), médias, $p < 0,0001$. A variabilidade expressa (IC95%) foi semelhante nos Grupos CEC (5,5-7,1 h) e CONTROLE (9,2-11,9 h), Tabela 6 e Figura 23.

FIGURA 23 - Fase gama ou eliminação lenta (A) velocidade de eliminação lenta, (B) meia-vida gama. Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS). Limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%. Significância estatística, $p < 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE

Avaliando-se individualmente os pacientes do Grupo CEC relativamente à média da população, registrou-se para a velocidade de “eliminação lenta” que 2/10 pacientes (#1 e #6) mostraram aumento entre 31 e 38%, permanecendo o parâmetro inalterado para os demais pacientes desse grupo (#2, #4, #7, #9, #10, #11, #13, e #14) conforme ilustrado na Figura 24.

Considerando-se individualmente agora os pacientes do CONTROLE relativamente à média da população, registrou-se que 1/10 dos pacientes (#3) mostrou redução de 29% na velocidade de eliminação rápida, permanecendo inalterado para os demais pacientes desse grupo (#5, #8, #12, #15, #16, #17, #18, #19 e #20), conforme ilustrado na Figura 24.

FIGURA 24 - Fase gama ou eliminação lenta VELOCIDADE DE ELIMINAÇÃO (γ): (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- - -).

Variações inversamente proporcionais foram registradas na meia-vida do fármaco nesta fase, Figura 25

FIGURA 25 - Fase gama ou eliminação lenta MEIA-VIDA LENTA ($t_{1/2\gamma}$): (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- - -).

PARÂMETROS CINÉTICOS NÃO COMPARTIMENTAIS

Depuração plasmática

A análise farmacocinética não compartimental evidenciou depuração plasmática (Cl_T) aumentada no Grupo CEC (28,4 *versus* 18,3 mL/min.kg, médias, $p=0,03$), relativamente ao CONTROLE. Por outro lado, o intervalo de confiança 95% (IC95%) estimado para o parâmetro, mostrou variabilidade semelhante para os pacientes do Grupo CEC (IC 95%: 21,3-35,4 mL/min.kg) relativamente ao CONTROLE (IC95%: 13,5-23,0 mL/min.kg), Tabela 6, Figura 26.

FIGURA 26 Depuração plasmática. Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). Significância estatística, $p<0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE.

Com base nos resultados obtidos, verificou-se que a depuração plasmática do propofol é maior no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE, se evidenciando portanto influência do procedimento de CEC na eliminação total do fármaco do sistema de compartimentos, ilustrada na Figura 26. Por outro lado, avaliando-se individualmente os pacientes do Grupo CEC relativamente à média dessa população, registrou-se redução em 3/10 dos pacientes (#7, #9 e #10) de 32 a 40%, aumento pronunciado de 99% em 1/10 pacientes (#13), permanecendo na média os demais pacientes desse grupo (#1, #2, #4, #6, #11 e #14) conforme ilustrado na Figura 27.

Considerando-se agora os pacientes individuais no CONTROLE, quanto a média populacional, registrou-se redução em 2/10 dos pacientes (#16 e #19) de 39 e 43% na depuração plasmática, enquanto que 2/10 pacientes (#3 e #12) mostraram aumento de 66 e 80% respectivamente, permanecendo inalterado para os demais pacientes do grupo (#5, #8, #15, #17, #18 e #20) conforme ilustrado na Figura 27.

Os dados individuais para os pacientes dos dois grupos são ilustrados a seguir, Figura 27.

FIGURA 27 Depuração plasmática: (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- - -).

Volume Aparente de Distribuição ($V_d^{ss\beta}$)

O volume aparente de distribuição do fármaco no compartimento periférico, ou a extensão da distribuição do fármaco nos tecidos menos perfundidos ($V_d^{ss\beta}$) mostrou-se semelhante nos dois grupos, não se evidenciando diferença estatística, 4,4 *versus* 5,6 L/kg $p=0,26$, CEC *versus* CONTROLE. O intervalo de confiança 95% (IC95%) estimado para o parâmetro, mostrou variabilidade menor para os pacientes do Grupo CEC (IC 95%: 3,2-5,6 L/kg) relativamente ao CONTROLE (IC95%: 3,9-7,3 L/kg), Tabela 6, Figura 28.

FIGURA 28 – Volume aparente de distribuição beta ($Vd\beta$). Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). Significância estatística, $p < 0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE.

Avaliando-se individualmente os pacientes do Grupo CEC relativamente à média da população, registrou-se que 4/10 dos pacientes (#1, #7, #9, #11) mostraram redução de 34 a 45% no volume aparente de distribuição, enquanto que 3/10 pacientes (#4, #13 e #14) mostraram aumento entre 34 a 87%, permanecendo inalterado o parâmetro para os demais pacientes desse grupo (#2, #6 e #10) conforme ilustrado na Figura 28.

Considerando-se agora os pacientes individuais do Grupo CONTROLE relativamente à média obtida na população investigada, registrou-se que 3/10 dos pacientes (#15, #16 e #18) mostraram redução de 32 a 47% no $Vd^{ss}\beta$, enquanto que 1/10 pacientes (#12) mostrou aumento de 119% no parâmetro, permanecendo inalterado para os demais pacientes desse grupo (#3, #5, #8, #17, #19 e #20). conforme ilustrado na Figura 28.

Com base nos resultados obtidos, verificou-se que os grupos se comportam de forma semelhante relativamente à extensão da distribuição do propofol no compartimento periférico (perfusão).

Os dados individuais para os pacientes dos dois grupos são ilustrados a seguir, Figura 29.

FIGURA 30 Volume aparente de distribuição beta, $Vd\beta$ (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- - -).

Volume Aparente de Distribuição (Vd^{ss}_{γ})

O volume aparente de distribuição do fármaco no compartimento profundo, ou a extensão da distribuição do propofol no sítio específico de acúmulo (Vd^{ss}_{γ}), mostrou-se semelhante; não se evidenciando diferença estatística entre os dois grupos, 16,0 *versus* 16,7 L/kg, $p=0,86$, CEC *versus* CONTROLE. O intervalo de confiança 95% (IC95%) estimado para o parâmetro, mostrou variabilidade semelhante para os pacientes do Grupo CEC (IC 95%: 10,2-21,8 L/kg) relativamente ao CONTROLE (IC95%: 11,4-22,1 L/kg), Tabela 6. Figura 30.

FIGURA 30 Volume aparente de distribuição gama (Vd_{γ}). Valores populacionais expressos através da média e intervalo de confiança (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação, intervalo de confiança 95%). Significância estatística, $p<0,05$, Teste T não pareado pela comparação entre CEC e CONTROLE.

Avaliando-se individualmente os pacientes do Grupo CEC relativamente à média da população, registrou-se que 4/10 dos pacientes (#1, #3, #7 e #9) mostraram redução de 29-54% no volume aparente de gama, enquanto que 2/10 pacientes (#13 e #14) mostraram aumento entre 42 a 148%, permanecendo inalterado o parâmetro para os demais pacientes desse grupo (#2, #4, #10 e #11) conforme ilustrado na Figura 31.

Considerando-se agora os pacientes individuais do Grupo Controle relativamente à média obtida na população, registrou-se que 2/10 dos pacientes (#16 e #19) mostraram redução de 34 e 47% no Vd^{ss}_{γ} , enquanto que 2/10 pacientes (#3 e #12) mostraram aumento de 40 e 126% no parâmetro, permanecendo inalterado para os demais pacientes desse grupo (#5, #8, #15, #17, #18 e #20). conforme ilustrado na Figura 31.

Com base nos resultados obtidos, verificou-se que os dois grupos de pacientes cirúrgicos se comportam de forma semelhante relativamente à extensão da distribuição do propofol no compartimento profundo (sítio de alta afinidade).

Os dados individuais para os pacientes dos dois grupos são ilustrados a seguir, Figura 31.

FIGURA 31 - Volume aparente de distribuição gama, Vd_{γ} (A) Grupo CEC, (B) Grupo CONTROLE. Valores individuais, intervalo de confiança para cada grupo (IC95%, LI-LS, limites inferior e superior da faixa de variação) e valor médio do grupo (- -).

MONITORAMENTO DO EFEITO, MODELAGEM FARMACODINÂMICA E PK-PD

Monitoramento do Efeito

Efetuar-se medidas não invasivas do efeito farmacodinâmico para avaliação da profundidade da anestesia através:

- Índice Bispectral (BIS), através de monitores conectados ao paciente
- Escala Ramsay (responsividade do paciente no pós-operatório)

Efetua-se o monitoramento da hipnose através dos parâmetros BIS (intra e pós-operatório) e Ramsay (pós-operatório). Plotou-se o efeito medido (Ramsay ou BIS) *versus* tempo, conforme gráfico que ilustra o monitoramento do efeito farmacodinâmico no período de estudo, Figura 32. Os dados plotados em gráfico são provenientes das médias obtidas.

FIGURA 32 - Monitoramento do grau de hipnose do propofol nos Grupos CEC e CONTROLE. (A) índice bispectral/BIS e (B) Escala de Ramsay. Valores populacionais expressos através da média obtida.

Registrou-se no tempo zero, isto é, fase pré-medicação, antes da indução da anestesia, o dado obtido para o basal equivalente a 95 para o BIS (0-100) e 2 na escala de Ramsay (0-6), sendo que o monitoramento farmacodinâmico da hipnose foi efetuado para o BIS através de eletrodos conectados ao paciente desde a indução até o final do pós-operatório imediato, enquanto que a escala de Ramsay, que mede a responsividade do paciente, foi aplicada no basal e a partir do final da cirurgia até o pós-operatório imediato.

Relativamente ao parâmetro BIS, uma vez iniciada a infusão, o efeito máximo (média obtida) foi atingido nos dois grupos de pacientes CEC e CONTROLE, desde os primeiros minutos da infusão (1) controlada (alvo de 2 $\mu\text{g/mL}$) até a sutura, garantindo-se efeito máximo satisfatório nos dois grupos durante toda a cirurgia. Nesses dois grupos obteve-se E_{MAX} (médio) da ordem de 40 para o BIS (escala 0-100), atingindo grau de hipnose considerado adequado para esta cirurgia de grande porte.

Na finalização da cirurgia, pela interrupção da infusão (1), as concentrações plasmáticas de propofol decaíram rapidamente, sendo então, imediatamente reiniciados o monitoramento farmacodinâmico e a administração de propofol através de taxa de infusão reduzida para atingir o alvo de 1 $\mu\text{g/mL}$. Conforme ilustrado na Figura 32, registrou-se redução da hipnose com aumento gradativo do BIS no Grupo CONTROLE; o retorno desse índice aos valores basais ocorreu entre a 6ª e a 8ª h, isto é, no final da cirurgia e início do pós-operatório, mantendo-se os dados experimentalmente medidos ao redor de 80-90 até o final do período.

É interessante salientar que o Grupo CEC apesar de mostrar a mesma tendência, registrou diferença importante no retorno desse índice aos valores basais que ocorreu entre a 6ª e a 18ª h, relativamente ao CONTROLE, sugerindo que no Grupo CEC os pacientes mostrem uma hipnose residual mais prolongada no pós-operatório imediato se estendendo até o início do pós-operatório tardio, o que não ocorreu nos pacientes do Grupo CONTROLE, Figura 32.

Quando se empregou o monitoramento do grau de hipnose do propofol, expresso através da escala de Ramsay que mede a responsividade do paciente, tal medida foi efetuada no basal (pré-medicação) e a partir da finalização da cirurgia até o término do pós-operatório imediato. O grau de hipnose pela escala de Ramsay no Grupo CEC registrou E_{MAX} da ordem de 6 (escala 0-6), evidenciando hipnose adequada na finalização da cirurgia. Em contrapartida, no Grupo CONTROLE, o E_{MAX} variou entre 4 e 5 da escala (0-6), evidenciando, portanto, hipnose inferior ao Grupo CEC, Figura 32.

Pela interrupção da infusão (1), as concentrações plasmáticas de propofol decaíram rapidamente, sendo então, imediatamente reiniciada a administração de propofol através de taxa de infusão reduzida para atingir o alvo de 1 $\mu\text{g/mL}$, quando então, o monitoramento farmacodinâmico registrou redução gradativa do índice com retorno do parâmetro ao basal nos dois grupos. É importante destacar que a hipnose mostrou-se superior no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE no final da cirurgia, não se evidenciando diferença entre os grupos a partir da redução da taxa de infusão e desmame do hipnótico, uma vez que, pela escala de Ramsay, os dois grupos evidenciaram valor de 3 ao final do pós-operatório imediato, Figura 32.

Modelagem Farmacodinâmica e PK-PD

A realização da modelagem farmacodinâmica exigiu teste dentre os modelos farmacodinâmicos temporais lineares e não lineares, na busca daquele que melhor se adequasse aos resultados obtidos. Já na modelagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD) testaram-se os modelos farmacodinâmicos temporais lineares e não lineares bem como modelos atemporais, como o do equilíbrio retardado, ou modelo do efeito compartimento.

Efetuuou-se a modelagem farmacodinâmica apenas para o parâmetro índice bispectral. Os dados fornecidos pela escala de Ramsay foram insuficientes para a realização da modelagem, uma vez que foram colhidos

apenas no pós-operatório imediato, enquanto que o BIS foi avaliado durante todo o período.

Optou-se pela utilização do modelo temporal não linear (farmacodinâmico, modelo E_{MAX} Sigmóide), plotando-se o efeito medido *versus* tempo para a modelagem farmacodinâmica, conforme já referido anteriormente no monitoramento da hipnose através do parâmetro BIS, ou então, o efeito *versus* concentração plasmática obtida para fármaco, utilizando-se esse mesmo modelo; esta escolha foi baseada na boa correlação obtida entre os dados plotados durante os testes efetuados para a escolha do modelo.

Desta forma, o modelo farmacodinâmico, curva do E_{MAX} Sigmóide é aquele que melhor representa a variável escolhida na medida da hipnose em todo o período intra e pós-operatório imediato, curva de BIS em função do tempo, Figura 33.

Figura 33 – Modelagem farmacodinâmica do propofol para os Grupos CONTROLE e CEC. Função sigmoidal (modelo E_{MAX} Sigmóide). BIS *versus* Tempo: intra- e pós-operatório imediato. Valores populacionais expressos através da média.

TABELA 7 – ^aModelagem farmacodinâmica do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, dados populacionais, n=20.

Parâmetro estimado BIS	Grupo CONTROLE		Grupo CEC	
	Valor médio	IC95%	Valor médio	IC95%
EMAX:	42,35	35,55-49,16	41,05	38,23-43,88
EMIN:	88,78	81,97-95,58	80,92	76,23-85,61

^a Curva de Efeito *versus* Tempo. Parâmetro índice bispectral: BIS, escala 0-100

A boa correlação obtida indica que o modelo E_{MAX} Sigmóide é o mais adequado para expressar a relação em eixos cartesianos do Efeito em função do Tempo, Figura 33. O parâmetro BIS evidenciou valores médios (IC95%) para o Efeito Máximo de 42,35 (35,55-49,16) para o Grupo CONTROLE e 41,05 (38,23-43,88) para o Grupo CEC. Registrou-se maior variabilidade no parâmetro no Grupo CONTROLE. O Efeito Mínimo registrado foi 88,78 (81,97-95,58) e 80,92 (76,23-85,61) para os Grupo CONTROLE e CEC respectivamente. Os resultados obtidos através da modelagem para os parâmetros E_{MAX} e E_{MIN} mostraram-se semelhantes aos dados obtidos no monitoramento do efeito em todo o período do estudo.

Considerando-se agora a modelagem PK-PD, os resultados obtidos a partir da curva de BIS *versus* concentração do propofol, são ilustrados na Figura 34. Efetuou-se a modelagem PK-PD apenas para o parâmetro índice bispectral. Os dados fornecidos pela escala de Ramsay foram insuficientes para a realização da modelagem, uma vez que foram colhidos apenas no pós-operatório imediato, enquanto que o BIS foi avaliado durante todo o período.

Figura 34 – Modelagem PK-PD do propofol para os Grupos CONTROLE e CEC. Função sigmoidal (modelo E_{MAX} Sigmóide). BIS *versus* Concentração: intra- e pós-operatório imediato. Valores populacionais expressos através da média.

A ótima correlação obtida entre os parâmetros BIS e concentração plasmática obtida para o propofol indica que o modelo E_{MAX} Sigmóide é o mais adequado para expressar essa relação. A Tabela 8 reúne os resultados estimados através da modelagem PK-PD aplicando-se o modelo E_{MAX} Sigmóide. Os dados experimentais forneceram uma curva média que forneceu os dados estimados médios, incluindo seus intervalos de confiança (IC95%).

TABELA 8 – ^aModelagem PK-PD do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, dados populacionais, n=20.

Parâmetro estimado	Grupo CONTROLE		Grupo CEC	
	Valor médio	IC95%	Valor médio	IC95%
BIS				
EMAX:	37,64	32,96-42,32	38,08	35,57-40,60
EMIN:	109,80	96,92-122,60	133,00	102,00-164,80
LogEC50:	0,71-0,10	0,473-0,947	0,136	-0,130-0,403
EC50	5,129	2,973-8,854	1,369	0,741-2,527

^a Curva de Efeito *versus* Concentração.

Parâmetro índice bispectral: BIS, escala 0-100

Figura 34 – Modelagem PK-PD do propofol para os Grupos CONTROLE e CEC. Função sigmoidal (modelo E_{MAX} Sigmóide). BIS *versus* Concentração: intra- e pós-operatório imediato. Valores populacionais expressos através da média.

A ótima correlação obtida entre os parâmetros BIS e concentração plasmática obtida para o propofol indica que o modelo E_{MAX} Sigmóide é o mais adequado para expressar essa relação. A Tabela 8 reúne os resultados estimados através da modelagem PK-PD aplicando-se o modelo E_{MAX} Sigmóide. Os dados experimentais forneceram uma curva média que forneceu os dados estimados médios, incluindo seus intervalos de confiança (IC95%).

TABELA 8 – ^aModelagem PK-PD do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, dados populacionais, n=20.

Parâmetro estimado	Grupo CONTROLE		Grupo CEC	
	Valor médio	IC95%	Valor médio	IC95%
BIS				
EMAX:	37,64	32,96-42,32	38,08	35,57-40,60
EMIN:	109,80	96,92-122,60	133,00	102,00-164,80
LogEC50:	0,71-0,10	0,473-0,947	0,136	-0,130-0,403
EC50	5,129	2,973-8,854	1,369	0,741-2,527

^a Curva de Efeito *versus* Concentração.
Parâmetro índice bispectral: BIS, escala 0-100

O Efeito Máximo (BIS) evidenciou valores estimados, média (IC95%) de 37,64 (32,96-42,32) no Grupo CONTROLE e 38,08 (35,57-40,60) no Grupo CEC. Registrou-se maior variabilidade do parâmetro no Grupo CONTROLE. Apesar disso, não se evidenciaram diferenças significativas no Efeito Máximo entre os grupos de pacientes investigados. Considerando-se agora, o Efeito Mínimo fornecido pela modelagem PK-PD estimaram-se os valores, média (IC95) 109,80 (96,92-122,60) e 133,40 (102,00-164,80) para os Grupos CONTROLE e CEC respectivamente.

Quando se considerou o Log EC50 a modelagem evidenciou valores estimados médios (IC95%) de 0,7101 (0,473-0,947) para o Grupo CONTROLE e 0,136 (-0,130-0,403) para o Grupo CEC. Registrou-se variabilidade semelhante do parâmetro nos dois grupos.

Adicionalmente, quando se avaliou o parâmetro EC50 evidenciaram-se valores estimados médios (IC95%) equivalentes a 5,129 (2,972-8,854) para o Grupo CONTROLE e 1,369 (0,741-2,527) para o Grupo CEC. Tais resultados vem demonstrar que o parâmetro EC50 no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE se encontra reduzido em cerca de 4 vezes. Esses dados estimados e referidos na Tabela 8 vem justificar convenientemente o maior grau de hipnose dos pacientes CEC relativamente ao CONTROLE ao final da cirurgia e até o final do pós-operatório imediato, sugerindo-se que os pacientes submetidos à cirurgia de revascularização com CEC apresentem hipnose residual até a entrada no pós-operatório tardio, o que viria explicar o maior tempo de despertar desses pacientes.

6. DISCUSSÃO

---

6. DISCUSSÃO

Validação da metodologia analítica

A revisão da literatura evidencia alguns métodos para a quantificação de propofol utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência com detectores de fluorescência (F), ultravioleta (UV) ou eletroquímico (EC); as detecções por fluorescência ou eletroquímica destacam-se por apresentarem maior sensibilidade para este fármaco em matrizes biológicas (PLUMMER, 1987, MAZZI *et al.* 1990, ALTMAYER, *et al.*, 1993, DAWIDOWICZ *et al.* 1995, DOWRIE *et al.* 1996, EL-YAZIGI *et al.*, 1996, YEGANEH *et al.*, 1997, KNIBBE *et al.*, 1998, VREE *et al.*, 1999, EMARA *et al.*, 1999; TESHIMA *et al.*, 2001 e SENO *et al.*, 2002).

A quantificação de propofol plasmático através do detector de ultravioleta, após administração das doses terapêuticas usuais, torna-se restrita pela baixa sensibilidade, utilizando-se a cromatografia convencional. Dawidowicz *et al.*, (1995) na purificação da matriz biológica, reportaram metodologia analítica utilizando a precipitação de proteínas (500 µL de plasma) comparada a extração líquido-líquido (1000 µL de sangue) seguida de derivatização com hidróxido de trietilamônio (DAWIDOWICZ *et al.*, 1995). Na análise cromatográfica estes autores utilizaram coluna de fase reversa C18 e fase móvel binária, pH=4, reportando-se linearidade de 0,5 -10 µg/mL, e LD de 0,25 µg/mL, não referindo robustez e os demais parâmetros da validação. Por outro lado, o método descrito no presente trabalho destaca-se relativamente ao anterior pela maior sensibilidade demonstrada através do LD (0,05 µg/mL) e do LQ (0,10 µg/mL) em função da utilização do detector de fluorescência com a vantagem de manter a integridade da molécula do propofol, uma vez que a derivatização não foi exigida.

Adicionalmente, outros métodos analíticos foram reportados através de CLAE-UV e conseguiu-se a melhoria da sensibilidade pela extração em fase sólida (EMARA *et al.*, 1999; TESHIMA *et al.*, 2001). A principal

desvantagem desta técnica é o alto custo do sistema de extração requerido na purificação da matriz biológica quando comparado àquela do presente estudo, que emprega precipitação das proteínas com acetonitrila, com destaque pela simplicidade e baixo custo apresentados.

Considerando-se ainda a sensibilidade da metodologia escolhida, vale a pena destacar a determinação do propofol plasmático pela aplicação do detector eletroquímico. (MAZZI *et al.*, 1990 e DOWRIE *et al.*, 1996). Reportou-se a purificação da amostra em fase sólida ou extração líquido-líquido seguida de cromatografia de fase reversa, atingindo-se alta sensibilidade, da ordem de 20 ng/mL, obtido por Mazzi *et al.*, (1990) e da ordem de 5 ng/mL no trabalho de Dowrie *et al.*, (1996). Por outro lado, deve-se considerar que o alto custo e complexidade tanto na operação quanto na manutenção diária do detector eletroquímico não justifiquem sua utilização na quantificação do propofol, uma vez que nas doses terapêuticas usuais o monitoramento das concentrações plasmáticas prevê níveis entre 2 a 6 µg/mL para manutenção do efeito hipnótico e na profundidade de anestesia exigida nas cirurgias de grande porte. Adicionalmente, pela interrupção da infusão, as concentrações decaem rapidamente para cerca de 0,1 µg/mL ao redor da 12^a hora. Sendo assim a utilização do detector de fluorescência, reportada no presente trabalho, seria uma escolha mais conveniente, pois apresenta custo menor, operação e manutenção mais simples, relativamente ao detector eletroquímico, além de fornecer sensibilidade suficiente para a finalidade proposta (estudos de farmacocinética e monitorização terapêutica).

A cromatografia líquida de alta eficiência com detector de fluorescência (CLAE-F) tem se mostrado uma boa opção na determinação de propofol plasmático relativamente às técnicas anteriores reportando os detectores UV e eletroquímico. Os métodos descritos até o momento (CLAE-F) apresentam de forma geral boa sensibilidade e baixo custo relativo. No primeiro deles, Plummer, (1987) realizou análise de propofol em sangue total utilizando a extração líquido-líquido. Uma das desvantagens dessa metodologia é a

necessidade de derivatização, que pode reduzir a vida útil da coluna cromatográfica, além de gerar picos contaminantes no cromatograma e entupimento da tubulação. Além disso, este autor relata a necessidade de alto fluxo de operação para a fase móvel (1,5 mL/min). As vantagens da técnica aqui apresentada, em relação ao trabalho de Plummer, (1987) são ausência de derivatização e utilização de baixo fluxo da fase móvel (0,8 mL/min).

Altmayer, *et al.*, (1993) utilizaram purificação *on line* (cartuchos de fase sólida acoplados ao sistema cromatográfico) com operação em alto fluxo. Esse método, apesar da boa sensibilidade, da ordem de 5 ng/mL, apresenta a desvantagem de alto custo pelo sistema utilizado, além do comprometimento na seletividade, uma vez que o propofol é eluído precocemente do sistema cromatográfico, isto é, ao redor de 5 minutos. O presente estudo descreve um preparo da amostra eficiente e de menor custo além de garantir tempo de eluição adequado para que não ocorra sobreposição de picos e redução da seletividade.

Por outro lado, El-Yazigi *et al.*, (1996), reportaram a injeção direta da matriz biológica diluída em ácido clorídrico 2M na quantificação de propofol plasmático. As desvantagens desse procedimento estão relacionadas a valores extremos de pH obtidos pela injeção direta da amostra que obviamente vem reduzir a vida útil tanto da coluna analítica como do sistema cromatográfico, com freqüente entupimento. O presente estudo reporta um método simples e eficiente de purificação da matriz biológica, que garante a médio e longo prazos o funcionamento do sistema cromatográfico.

Posteriormente, Yeganeh *et al.*, (1997), Knibbe *et al.*, (1998), Vree *et al.*, (1999) e Seno *et al.*, (2002) descreveram metodologias bastante satisfatórias, simples e de boa sensibilidade para a determinação do propofol em sangue ou plasma utilizando a precipitação de proteínas com acetonitrila na purificação da matriz biológica, como aquela descrita no presente estudo.

Os sistemas cromatográficos de fase reversa empregados por aqueles autores foram basicamente fase móvel binária constituída por metanol: e água (YEGANEH *et al.*, 1997) ou acetonitrila e água (KNIBBE *et*

al., 1998 e SENO *et al.*, 2002) em sistema binário, superiores àquele descrito por Vree *et al.*, (1999), com sistema ternário de eluição.

A limitação dos métodos anteriores foi basicamente a utilização de alto fluxo para a fase móvel (1,0 a 1,5 mL/min) com prejuízo do sistema cromatográfico, contribuindo principalmente para o aumento do volume morto da coluna analítica. (YEGANEH *et al.*, 1997, KNIBBE *et al.*, 1998). Adicionalmente, o procedimento reportado por Seno *et al.*, (2002) além do alto fluxo da fase móvel e ausência de padrão interno, requereu a termostatização da coluna analítica, exigindo separação a 40° C.

No presente estudo, o método desenvolvido e validado utilizou o detector de fluorescência (λ exc=276 nm e λ em= 310 nm), e coluna C18 e fase móvel binária constituída por acetonitrila e água acidificada em sistema isocrático de eluição e separação a temperatura ambiente. Outra vantagem dessa metodologia foi a garantia da seletividade em baixo fluxo 0.8 mL/min para a quantificação do propofol plasmático a partir da utilização do timol como padrão interno.

Finalmente, a purificação do propofol na matriz biológica foi obtida também pela precipitação de proteínas plasmáticas com acetonitrila. Apenas 500 μ L de plasma humano foram requeridos para o ensaio. Este método apresentou boa sensibilidade (LD: 0,05 μ g/mL), ampla linearidade (0,10 a 10,0 μ g/mL) para determinação de propofol plasmático tanto durante a infusão das doses hipnóticas usuais previstas para o paciente cirúrgico para manter o alvo de 2 μ g/mL, bem como suficiente para determinar as concentrações plasmáticas reduzidas após a interrupção da infusão. O método mostrou-se ainda suficiente para monitorar as concentrações de propofol após a interrupção da infusão garantindo detecção até o LQ 0,10 μ g/mL. Evidenciaram-se boa precisão (intra e inter dias com CV 8,4% e 8,8% respectivamente), e exatidão (intra e inter dias de 91,8% e 93% respectivamente) na faixa de concentração estudada.

Complementarmente, o estudo de robustez veio comprovar que esse método analítico é reprodutível, em condições que exijam pequenas

variações no sistema cromatográfico como ligeiras alterações na fase móvel, tanto na proporção dos constituintes como no pH final, ou mesmo substituição por nova coluna C18, ou ainda em situações adversas e não previsíveis na rotina mas que requeiram a utilização de outro instrumento.

Em adição, o estudo de estabilidade de curta, média e longa duração vem garantir a aplicação segura deste método analítico na quantificação do propofol plasmático, uma vez que se realizou a investigação sistemática através dos ciclos de congelamento e descongelamento, tempo e condição de análise (tempo de bandeja), estabilidade das soluções padrão e padrão interno empregadas (propofol e timol) bem como a estabilidade de longa duração.

Sendo assim, o método desenvolvido e validado mostrou-se adequado para a determinação de propofol em plasma humano, sendo de fácil execução, robusto, preciso, exato, e com sensibilidade suficiente para a quantificação dos níveis plasmáticos de propofol durante a intervenção cirúrgica com manutenção da infusão e até 12 horas da sua interrupção, isto é, quando os pacientes já se encontram na recuperação pós-operatória.

Concentração plasmática e disponibilidade sistêmica

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

O propofol liga-se extensamente à albumina plasmática, >95%, em voluntários sadios e parte do fármaco livre do plasma se encontra no interior das hemácias. Estudos anteriores relatam que, em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, a fração livre do fármaco aumenta de 3,5 - 6,6% antes da CEC, sofrendo após o início desse procedimento, acréscimos adicionais em até 3 vezes desse percentual (RUSSEL *et al.*, 1989). Posteriormente, HIRAOKA *et al.*, 2004 confirmaram a redução da ligação do propofol às proteínas plasmáticas com aumento de 1,6 vezes do propofol eritrocitário durante a CEC.

Servin *et al.*, (1988), Vuyk, (1993a) reportaram que as doses utilizadas na clínica-cirúrgica usualmente não geram concentrações plasmáticas suficientes para saturar os sítios de ligação da proteína (SERVIN *et al.*, 1988, VUYK, 1993a).

Quando se administra o propofol através de infusão contínua, fluxo constante e não alvo-controlada, ocorre flutuação na concentração plasmática do fármaco pelo início do procedimento de CEC (RUSSEL *et al.*, 1989). Já, quando se utiliza a infusão contínua programada, o procedimento permite ao clínico titular adequadamente a dose do propofol de forma a atingir mais rapidamente o estado de equilíbrio (*steady state*) e o efeito terapêutico desejado (SHAFFER *et al.*, 1988). Por outro lado, esse sistema, através de seu *software*, deveria prever a concentração plasmática alvo para o fármaco com boa exatidão, ou seja, erro de previsão aceitável (KENNY, 1997).

Diversos parâmetros farmacocinéticos tem sido introduzidos nos *softwares* do sistema de infusão alvo-controlada do propofol, na tentativa de se melhorar a exatidão, ou, que a concentração obtida pela infusão seja idêntica, ou muito próxima, a concentração alvo prevista através do *software* (GEPTS *et al.*, 1987, SCHUTLER *et al.*, 1988, TACKLEY *et al.*, 1989, DICKY *et al.*, 1991 e 1992, MARSH *et al.*, 1991).

No presente estudo, investigou-se o erro de previsão do *software* para a bomba de infusão utilizada, Diprifusor (AstraZeneca), uma vez que se evidenciou diferença entre a concentração prevista e as concentrações obtidas durante a infusão alvo controlada, além da ocorrência de flutuação durante a infusão contínua para ambos os grupos de pacientes investigados.

No Grupo CONTROLE, o monitoramento das concentrações plasmáticas no intra-operatório evidenciou valores muito aumentados relativamente ao alvo previsto (2 µg/mL) Tabela 4, enquanto que no Grupo CEC, os valores se mostraram ligeiramente abaixo do alvo até 30 minutos do início da infusão, se mantendo acima dele após esse período, até a finalização da cirurgia, Tabela 5. Desta forma, os resultados sugerem prejuízo na exatidão fornecida pelo dispositivo de infusão e *software* utilizados apenas para os pacientes do Grupo CONTROLE, Figura 8.

Evidenciou-se diferença entre a concentração obtida e alvo prevista nos dois grupos durante toda a infusão no intra-operatório. Por outro lado, verificou-se que tal diferença não poderia ser quantificada adequadamente a partir do parâmetro concentração obtida. Devido a esse fato, quantificou-se a diferença da concentração obtida relativamente ao alvo através da performance de erro ou erro de previsão.

O erro de previsão foi monitorado durante todo o período de infusão, conforme ilustrado anteriormente, Figura 9. A avaliação da performance de erro médio ilustrada na Figura 11, veio justificar os resultados da diferença entre concentração plasmática e o alvo previsto. Os valores estimados para esse parâmetro foram em média (IC95%): 33,8% (18,8 a 48,7%) para o CONTROLE e 5,9% (-4,1 a 16%), para o CEC, $p=0,005$.

Bailey *et al.*, (1996), em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com CEC, registraram performance de erro equivalente a 18% (mediana) pela utilização de infusão alvo-controlada (3-10 µg/mL, bomba Harvard 22 e *software* Stanpump). Por outro lado, em nosso estudo, os dados obtidos utilizando o Diprifusor (AstraZeneca) indicam erro de previsão superior em cerca de duas vezes para o Grupo CONTROLE (38%) durante a infusão no intra-operatório. Para o caso dos pacientes submetidos a cirurgia com CEC, aqueles autores obtiveram erro de previsão (18%, mediana) que, apesar de aceitável segundo os mesmos, se mostrou superior em três vezes relativamente ao obtido para os pacientes desse estudo. Registrou-se, entretanto, flutuação das concentrações durante a infusão (1) alvo-controlada durante o procedimento de CEC, que vem confirmar os dados obtidos anteriormente por Russel *et al.*, (1989) durante a infusão contínua (não programada) por eles utilizada.

A partir disso, podemos considerar diferente o comportamento dos dois grupos de pacientes aqui investigados frente ao mesmo sistema de infusão alvo-controlada (Diprifusor, AstraZeneca), sugerindo-se portanto, que as variáveis envolvidas na cirurgia cardíaca de revascularização com CEC não sejam as mesmas relacionadas a cirurgia sem esse procedimento, uma vez que erro de previsão no Grupo CEC foi aceitável, sendo seis vezes menor do que aquele registrado no Grupo CONTROLE.

Ao final da cirurgia, a infusão (1) do propofol foi interrompida, com queda rápida da concentração do fármaco de 3,24 para 1,52 µg/mL no Grupo CONTROLE e de 2,23 para 1,18 µg/mL no Grupo CEC, iniciando-se subsequente a infusão (2) controlada alvo de 1 µg/mL.

O monitoramento das concentrações plasmáticas do propofol após a sutura, evidenciou níveis reduzidos para o fármaco relativamente ao alvo previsto nos dois Grupos de pacientes investigados, Tabelas 4 e 5.

A avaliação da performance de erro ilustrada nas Figuras 9 e 11, justifica os resultados da diferença entre as concentrações obtida e alvo prevista. Os valores estimados para esse parâmetro foram em média

(IC95%): 5,2% (-13,9 a 3,5%) para o CONTROLE e -16,9% (-26,5 a -7,3, IC95%), para o CEC. Esses resultados indicam a ocorrência de erro de previsão maior no Grupo CEC (-16,9%) do que 5,2% obtido no Grupo CONTROLE, com diferença estatística entre os grupos, $p=0,003$ para a taxa de infusão menor.

Vuyk (1997) relatou que a performance de erro aumenta em função do acréscimo na taxa de infusão alvo-controlada, uma vez que o aumento nessa taxa não gerou acréscimo proporcional das concentrações plasmáticas do propofol circulante. Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com a afirmação daquele autor, pois a performance de erro acompanhou os acréscimos da taxa de infusão. (VUIK, 1997).

Sabe-se que no período intra-operatório de cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea ocorre diferente perda de sangue, hemodiluição, mobilização de líquidos com conseqüências hemodinâmicas relevantes, além de hipotermia moderada. No período pós-operatório ocorre ainda redução no fluxo sanguíneo hepático e renal nestes pacientes levando a alterações de eliminação do propofol. Além disso, pouca consideração tem sido feita relativamente as alterações produzidas pela CEC no desempenho da infusão alvo-controlada, sendo importante o conhecimento dessas alterações, uma vez que se demonstrou diferente comportamento dos pacientes cirúrgicos com e sem CEC.

Assim, sugere-se que o atual sistema de infusão alvo-controlada necessite de ajustes complementares, incluindo-se no *software* da bomba as variáveis dependentes de fatores acima mencionados. Uma vez que o sistema de infusão alvo-controlada não se mostrou suficiente para manter a concentração-alvo prevista durante o procedimento cirúrgico, que exige concentrações definidas do hipnótico para garantir segurança e eficácia, recomenda-se o estudo dos fatores que poderiam influir na programação da dose de forma a reduzir a performance de erro.

Finalmente, devido às suas características farmacocinéticas, observa-se rápida distribuição do fármaco do compartimento central para os tecidos; desta forma, independentemente do modelo compartimental escolhido,

considera-se que a distribuição do propofol para o sítio de ação seja “instantânea” e que a fração livre do fármaco circulante gerencie a intensidade do efeito farmacológico.

Em estudos anteriores, reporta-se aumento da fração livre do fármaco circulante na cirurgia cardíaca com CEC em 2-3 vezes (RUSSEL *et al.*, 1989 e HIRAOKA *et al.*, 2004); é de se esperar, portanto, que a oferta aumentada do fármaco livre em cerca de 300% garanta uma rápida elevação da concentração do fármaco no sítio de ação com consequência relevante na farmacodinâmica desse hipnótico de administração venosa contínua.

Sabe-se que para os fármacos biotransformados pelo fígado que possuem baixa extração hepática, a ligação às proteínas determina a velocidade de eliminação; este processo é denominado de eliminação restritiva, no qual o aumento da fração livre gera um aumento na depuração plasmática, reduzindo, portanto a concentração do fármaco total (formas livre e ligada) no estado de equilíbrio.

Por outro lado, para os fármacos que possuem alta depuração hepática, a extração é bastante eficiente e a ligação às proteínas não se torna limitante; este processo é conhecido como eliminação não restritiva e espera-se que, para este tipo de fármaco, um aumento na fração livre não afete a depuração total.

Entretanto, apesar de ser altamente ligado às proteínas plasmáticas e possuir alta extração hepática, o propofol demonstrou no presente estudo, alteração da depuração plasmática em consequência da CEC, diferindo, portanto, do resultado obtido por Hiraoka *et al.*, (2004). Tal fato pode ser explicado devido às diferenças metodológicas e no protocolo de estudo, uma vez que estes autores estimaram a depuração plasmática durante a infusão através da razão entre a taxa de infusão constante e a concentração média obtida no estado de equilíbrio; além disso os pacientes receberam o propofol em associação ao opióide fentanil. Apesar desses autores confirmarem que o estado de equilíbrio não é atingido durante a infusão, devido à meia-vida terminal (gama) do propofol ser relativamente longa, o erro de cálculo foi considerado desprezível (HIRAOKA *et al.*, 2004). Além disso, naquele

estudo, os autores monitoraram o fluxo sanguíneo hepático que se manteve constante durante todo o procedimento (avaliado através do método verde de indocianina) as custas de medicação complementar, o que não ocorre usualmente durante a cirurgia cardíaca com CEC.

Por outro lado, sabe-se que a utilização concomitante de fentanil altera a farmacocinética do propofol às custas de aumentos no volume do compartimento central e na depuração plasmática do hipnótico, o mesmo não ocorrendo pela associação desse fármaco ao sufentanil (VUYK, 1997). Vuyk, (1997) reporta ainda que o propofol apresenta características de reduzir o próprio metabolismo em decorrência da diminuição do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo hepático.

Desta forma, o pseudo estado de equilíbrio, obtido pela infusão constante do hipnótico, reportado por Hiraoka *et al.*, (2004) para a justificativa da depuração plasmática se manter inalterada é insuficiente uma vez que o opióide utilizado por esses autores foi o fentanil, que aumenta significativamente a depuração plasmática do propofol (VUYK, 1997). Assim sendo, considera-se que a associação do propofol ao fentanil nas doses utilizadas por Hiraoka *et al.*, (2004) proporcione respectivamente as alterações na mesma extensão, de redução e de aumento na depuração plasmática, permanecendo portanto, inalterado o parâmetro. É devido a esse fato que os resultados aqui apresentados, aparentemente em discordância daqueles obtidos por Hiraoka *et al.*, 2004, são apoiados por Vuyk, (1997), uma vez que o sufentanil foi o opióide de associação ao propofol, justificando os dados de depuração plasmática obtidos no grupo CONTROLE.

Relativamente aos dados obtidos para o Grupo CEC, os resultados do presente estudo estão de acordo com o aqueles obtidos por Bailey *et al.*, (1996) que demonstraram a alteração do volume do compartimento central e da depuração plasmática, com aumento desses parâmetros pela instituição da CEC. Finalmente, os resultados aqui apresentados sustentados por estudos anteriores, justificam as menores concentrações plasmáticas para o propofol obtidas no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE.

Devido a série de fatores apresentados, e apesar da característica de alta extração hepática do propofol, os resultados aqui obtidos sugerem que a ligação do propofol às proteínas plasmáticas seja alterada pela CEC contribuindo para o aumento na depuração plasmática desse fármaco.

Sendo assim, com base nos resultados obtidos no presente estudo, sugere-se como de contribuição na clínica-cirúrgica, a realização de estudo complementar para avaliação das concentrações plasmáticas do fármaco, frações ligada e livre, nesses dois tipos de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Modelagem Farmacocinética

De forma geral, o propofol apresenta cinética linear ou de primeira ordem nas doses terapêuticas usuais, tanto nas cirurgias de grande como nas de pequeno porte, uma vez que diferentes taxas de infusão foram utilizadas na sedação sem alteração dos parâmetros cinéticos reportados anteriormente (GEPTS *et al.*, 1987 e SHAFER *et al.*, 1988).

Os modelos de 2 e 3 compartimentos mostraram-se adequados na investigação da distribuição e da eliminação do propofol (GEPTS *et al.*, 1987; SHAFER *et al.*, 1988; MCMURRAY *et al.*, 1990 e BAILEY *et al.*, 1996).

No presente estudo, após a interrupção da infusão, o delineamento de coleta permitiu a escolha do modelo aberto de 3 compartimentos para a estimativa dos parâmetros cinéticos modelo-dependentes relativos as fases alfa, beta e gama; os parâmetros depuração e volume aparente de distribuição também foram estimados.

Na fase alfa, a velocidade de distribuição média foi $4,77 \text{ h}^{-1}$ para os pacientes do Grupo CONTROLE; tal resultado está de acordo com aquele ($3,2 \text{ h}^{-1}$) obtido por McMurray *et al.*, (1990). Adicionalmente, com relação ao volume aparente de distribuição, Shafer *et al.*, 1988 reportaram valor de $3,4 \text{ L/kg}$, semelhante àqueles obtidos no presente estudo ($4,4 \text{ versus } 5,6 \text{ L/kg}$), para o propofol nos Grupos CEC e CONTROLE.

Na fase beta, obteve-se para o Grupo CONTROLE, velocidade de eliminação de $0,21 \text{ h}^{-1}$ e meia-vida biológica de $3,7 \text{ h}$. Dado semelhante relativamente a meia-vida biológica equivalente a $3,9 \text{ h}$, foi reportado anteriormente (SHAFER *et al.*, 1988).

Na fase gama, obtiveram-se para os pacientes do Grupo CONTROLE, velocidade de transferência ($0,07 \text{ h}^{-1}$) e meia-vida de eliminação lenta ($10,5 \text{ h}$) semelhantes àquelas reportadas por McMurray *et al.*, (1990). Esses autores relataram meia-vida de $7,8 \text{ h}$ e $0,09 \text{ h}^{-1}$ para a velocidade de transferência, após

a utilização de *bolus* inicial de 50 mg, seguido de infusão de manutenção variável para manter sedação nível 3 (escala de Ramsay).

A depuração plasmática obtida no presente estudo foi de 18,3 mL/min.kg para os pacientes do Grupo CONTROLE, estando esses dados de acordo com aqueles reportados previamente (MCMURRAY et al., 1990); esses autores relataram depuração plasmática de 19 mL/min.kg. É importante ressaltar que em nosso estudo, o parâmetro foi estimado após a interrupção da infusão no final da cirurgia em ambos os grupos, e as coletas de sangue seriadas foram efetuadas no pós-operatório imediato dos pacientes em monitoramento hemodinâmico e, portanto, com manutenção das taxas de biotransformação do propofol. Acrescenta-se a isto, o fato dos pacientes apresentarem função renal dentro dos valores limítrofes de normalidade que foram monitorados durante todo o período de investigação.

A alta variabilidade (20 e 30 mL/min.kg) na depuração plasmática registrada por Gepts et al., (1987), em pacientes cardíacos pós-cirúrgicos e não cardíacos (UTI), sugere uma superestimativa no cálculo do parâmetro efetuado por esses autores em decorrência da forma de administração utilizada, uma vez que a dose 2 mg/kg i.v. *bolus* seguida de infusão contínua (taxa de infusão variável de 0-20 mg/min) foi combinada a injeção de *bolus* sucessivos de 10 a 20 mg i.v. durante a intervenção cirúrgica. Considera-se desta forma que, devido à meia-vida extremamente curta do fármaco, a dose total administrada na forma combinada não tenha gerado incremento proporcional no parâmetro área sob a curva integrada, justificando-se assim o alto valor obtido para a depuração plasmática nos pacientes investigados naqueles dois estudos.

Por outro lado, Shafer et al., (1988), sugerem ainda que a medicação associada e o delineamento de coleta possam afetar os níveis plasmáticos de propofol e, conseqüentemente, sua farmacocinética. Esses autores investigaram a farmacocinética do propofol em pacientes idosos e não idosos

sugerindo que a depuração plasmática normalizada com o peso corporal esteja reduzida nos idosos.

Sabe-se ainda, que o propofol altera a função hemodinâmica com redução do débito e diminuição do fluxo sanguíneo hepático sugerindo-se que a sua distribuição e eliminação possam estar alteradas em função do aumento na dose administrada (VUYK, 1997).

No presente estudo, uma vez que as concentrações plasmáticas obtidas encontram-se muito acima do previsto; a alteração hemodinâmica anteriormente relatada viria justificar a depuração plasmática do propofol obtido para o grupo CONTROLE. Adicionalmente, as maiores concentrações atingidas nesse grupo pela infusão alvo-controlada de 2 µg/mL) evidenciaram maior erro de previsão médio (33,8%), reforçando o resultado reportado por Coetzee *et al.*, (1995) equivalente à 29%.

Relativamente aos dados obtidos para o Grupo CEC, nossos resultados são sustentados pelo estudo de Bailey *et al.*, (1996) que demonstraram a alteração do volume do compartimento central e aumento da depuração plasmática do propofol pela instituição da CEC, justificando-se as menores concentrações plasmáticas, a velocidade de eliminação aumentada e a meia vida biológica reduzida para o propofol no Grupo CEC relativamente ao CONTROLE. Bailey *et al.*, (1996) reportaram infusão alvo-controlada utilizando a bomba Harvard 22 (South Natick, MA) e o *software* Stanpump.

É interessante salientar que esses autores obtiveram depuração plasmática equivalente a 26,9 mL/min.kg, semelhante portanto ao valor obtido no presente estudo (28,4 mL/min.kg) para os pacientes do Grupo CEC. Da mesma forma, eles registraram aumentos de 40% e 50% nas velocidades de eliminação beta e gama, respectivamente, pela estimativa dos parâmetros em 11 pacientes avaliados no período antes da CEC e durante a CEC. Reportou-se ainda a triplicação da depuração plasmática estimada durante a CEC

relativamente ao valor do parâmetro estimado antes da CEC nos mesmos pacientes (BAILEY *et al.*, 1996).

A maior limitação desse estudo é a estimativa dos parâmetros farmacocinéticos durante a intervenção cirúrgica nos pacientes recebendo infusão contínua alvo-controlada variável (3-10 µg/mL). Apesar disso, os dados aqui apresentados também indicam um aumento nas velocidades de eliminação beta e gama para o propofol no Grupo CEC relativamente ao Grupo CONTROLE, uma vez que depuração plasmática, beta e gama mostraram acréscimos significativos nos pacientes CEC. Desta forma, os dados obtidos sugerem que o procedimento de CEC aumente de forma geral, a eliminação do propofol nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.

Entretanto, apesar das diferenças farmacocinéticas registradas entre os Grupos CEC e CONTROLE relativamente a eliminação do propofol, salienta-se que, todos os pacientes mantiveram boa hipnose no período, evidenciada pelo nível 6 na Escala de Ramsay e 40 de BIS, utilizando a infusão alvo-controlada (2 µg/mL) durante a intervenção cirúrgica referida no presente protocolo.

A CEC poderia alterar a concentração plasmática e a ligação protéica do fármaco, modificando, conseqüentemente, o comportamento farmacocinético do anestésico geral venoso utilizado (METS, 2000).

O efeito imediato da hemodiluição aguda durante a CEC resultaria da redução da concentração plasmática do fármaco total, uma vez que a concentração plasmática do fármaco depende da extensão da ligação à proteína, do volume de distribuição, bem como do equilíbrio entre a concentração tecidual e a plasmática no início da CEC (ROSEN *et al.*, 1997). Uma vez que o propofol possui alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiluição pode resultar em grande aumento da fração livre, causando uma diminuição nos níveis de albumina e alfa-1-ácido glicoproteína, principais ligantes de fármaco no plasma. Este fato, portanto, leva a uma maior

transferência do fármaco do compartimento central, promovendo uma redução na concentração sanguínea total (BUYLAERT *et al.*, 1989).

Além da CEC, a idade é outro fator que pode alterar a cinética do propofol. Reporta-se que o volume do compartimento central e a depuração plasmática do propofol são maiores em crianças que em adultos, necessitando de uma dose maior na indução e de velocidade de infusão superior para manutenção da anestesia relativamente aos adultos (HANNALAH, 1992). Considerando-se pacientes idosos, o volume do compartimento central e a depuração plasmática estão reduzidos relativamente aos adultos (KIKPATRICK *et al.*, 1988). A redução da depuração pode ser devido à redução do fluxo sanguíneo hepático nesses pacientes (VUYK, 1993b).

Finalmente, os pacientes investigados no presente estudo, apresentaram distribuição bastante homogênea relativamente à idade: CEC: $63 \pm 7,6$ anos e CONTROLE: $69 \pm 7,0$ anos, e sendo assim, considera-se que a idade não contribuiu significativamente para as diferenças registradas na farmacocinética dos dois grupos.

Modelagem Farmacodinâmica e PK-PD

Os resultados obtidos mostram diferente comportamento para os dois grupos quanto a hipnose produzida pelo propofol e o retorno aos valores basais após a interrupção da infusão alvo controlada. Encontram-se diferenças ainda quanto a concentração plasmática do fármaco requerida para atingir determinado grau de hipnose medido através do BIS para o grupo CEC, em comparação ao CONTROLE. As diferenças entre os dois grupos foram registradas em relação a reversão da hipnose e tempo de despertar dos pacientes.

Avaliação da farmacodinâmica - Grau de hipnose

O índice bispectral (BIS) está relacionado ao componente hipnótico da anestesia e indica o potencial de despertar e a dose dos fármacos anestésicos, sem considerar a movimentação do paciente ou resposta hemodinâmica à estimulação dolorosa. O equipamento BIS serve-se dos sinais originários da região frontal do paciente e é constituído de escala de 100 a 0. A escala próxima de 100 mostra um indivíduo acordado, e à medida que a escala é reduzida, aumentam os níveis de sedação, sendo 70 considerado como sedação leve e, abaixo de 60, níveis profundos de hipnose e o valor zero representa o silêncio elétrico completo no EEG (supressão cortical total). Valores de BIS entre 65 e 85 são recomendados para sedação, de 40 a 65 são utilizados para anestesia geral e valores menores que 40 representam supressão cortical (SIGL *et al.*, 1994, VIANNA, 1995).

Os resultados da monitoramento farmacodinâmico demonstraram que os valores de BIS diminuíram logo após a indução da anestesia nos dois grupos de pacientes investigados, fato esse explicado pelo curto *lag time* e rápida distribuição do hipnótico para o sistema nervoso central. Os valores

do parâmetro se mantiveram ao redor de 40, que representa supressão total cortical requerida nessa cirurgia de grande porte. A taxa de infusão média de 4,5 mg/kg.h (75 µg/kg.min), gerando hipnose profunda nos pacientes dos dois grupos, está de acordo com as doses recomendadas anteriormente, faixa de velocidade de infusão de 75 a 300 µg/kg.min, para manter uma sedação adequada (WHITE, 1988).

De forma geral o clínico pode definir concentrações plasmáticas “alvo” para a hipnose entre 2 a 6 µg/mL, ou para a sedação entre 0,5 a 1,5 µg/mL, durante as várias condições clínicas. Os sistemas de administração baseados na farmacocinética podem atingir rapidamente as concentrações plasmáticas-alvo (KENNY, 1992). Entretanto, é necessária uma titulação cuidadosa até a obtenção do efeito desejado, devido à variabilidade interindividual na farmacocinética e farmacodinâmica deste agente. Além disso, a concentração terapêutica do propofol depende do estímulo cirúrgico (GLASS *et al.*, 1989).

Os resultados obtidos mostraram valores médios de concentração plasmática de propofol no intraoperatório variando entre 2,21 a 3,24 µg/mL no grupo CONTROLE e entre 1,97 a 2,23 µg/mL no grupo CEC, evidenciando grau de hipnose adequado e semelhante nos dois grupos, uma vez que o efeito máximo atingiu 40 na escala de BIS

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). Recomenda-se entretanto que estes dados devam ser revisados para cirurgia cardíaca com e sem a CEC.

A curta duração do efeito do propofol, cerca de 5 a 8 minutos, pode ser explicada pela elevada depuração plasmática, além da 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

inferior a 3 minutos. Por essas características farmacocinéticas, existe uma rápida instalação do efeito hipnótico, com perda da consciência.

Desta forma, independentemente do modelo compartimental escolhido, considera-se que a distribuição do propofol para o sítio de ação seja “instantânea” e que a fração livre do fármaco circulante gerencie a intensidade do efeito farmacológico. Em estudos anteriores, reporta-se aumento da fração livre do fármaco circulante na cirurgia cardíaca com CEC em até 3 vezes (RUSSEL *et al.*, 1989 e HIRAOKA *et al.*, 2004). Espera-se que a oferta aumentada do fármaco livre em cerca de 300% garanta uma rápida elevação da concentração do fármaco no sítio de ação com consequência relevante na farmacodinâmica desse hipnótico de administração venosa contínua.

Os resultados da modelagem PK-PD mostraram Efeito Máximo (BIS) semelhantes de 37,64 no Grupo CONTROLE e 38,08 no Grupo CEC. Adicionalmente, quando se avaliou o parâmetro EC50 mostraram-se valores reduzidos em cerca de 4 vezes para o Grupo CEC em comparação ao CONTROLE. Tais resultados vem demonstrar que o parâmetro EC50 reduzido no Grupo CEC, explica as menores concentrações plasmáticas requeridas do propofol para promover equivalente grau de hipnose no grupo CEC com relação ao CONTROLE. Esses dados justificam no maior grau de hipnose remanescente nos pacientes CEC ao final da cirurgia, e até o final do pós-operatório imediato, sugerindo-se que os pacientes submetidos à cirurgia de revascularização com CEC apresentem uma hipnose residual equivalente ao nível de sedação com 70 de BIS, até sua entrada no pós-operatório tardio, o que viria explicar o maior tempo de despertar desses pacientes. Recentemente, YOSHITANI *et al.*, (2003) também reportaram maior efeito hipnótico do propofol por influência da CEC.

Lysakowki *et al.*, (2001) estudaram a possível interação farmacodinâmica entre o propofol e opióides (alfentanil, fentanil, remifentanil e sufentanil) em estudo duplo cego controlado na fase de indução da anestesia, onde o grupo placebo recebeu apenas infusão alvo-controlada de propofol e o grupo dos opióides recebeu associação de um desses ao

propofol. Utilizou-se o Diprifusor programado com a cinética de Marsh (MARSH *et al.*, 1991) nas concentrações-alvo de 1, 2 e 4 µg/mL. Os autores observaram que não houve aumento no efeito hipnótico medido pelo BIS entre os grupos que utilizaram opióides relativamente ao grupo placebo. Sendo assim, eles concluíram que a contribuição dos opióides em concentrações analgésicas produzem alterações eletrofisiológicas mínimas no córtex cerebral, incapazes de induzir alterações no EEG. Outra possível razão pela qual o BIS não revelou interação entre o propofol e opióides pode ser devido ao envolvimento de estruturas não corticais, que não são detectáveis pelo EEG, no mecanismo do efeito desses opióides (ROSOW, *et al.*, 1997). Os resultados obtidos por Lysakowski *et al.*, (2001) comprovam que o sufentanil, nas baixas concentrações utilizadas, não interfere no efeito do propofol medido pelo BIS.

7. CONCLUSÃO

---

7. CONCLUSÃO

- O método analítico desenvolvido e validado mostrou-se simples, seguro, adequado a determinação do propofol plasmático para o monitoramento do fármaco no transoperatório da cirurgia de grande porte como a cirurgia cardíaca.
- As concentrações plasmáticas do fármaco variaram durante a infusão alvo-controlada no intra-operatório de cirurgia cardíaca. As concentrações plasmáticas do fármaco variaram durante a infusão alvo-controlada no intra-operatório de cirurgia cardíaca.
- O erro de previsão registrado (Diprifusor) evidenciou necessidade de ajustes complementares, incluindo os fatores relacionados à cirurgia cardíaca sem circulação extracorpórea.
- O modelo tricompartimental evidenciou aumento da eliminação do propofol pela CEC.
- O modelo PK-PD do EMAX Sigmóide permitiu estabelecer boa correlação (BIS vs C_p) para os 2 grupos.
- Com base na ferramenta utilizada, registrou-se hipnose adequada durante a cirurgia nos dois grupos.
- Após a suspensão do propofol, o tempo de despertar e o tempo de extubação relacionados à hipnose residual foi superior no Grupo CEC.
- A CEC influencia a farmacocinética e a farmacodinâmica do propofol.
- Finalmente, com base nos dados obtidos, deve-se considerar nesses pacientes a hipótese de alteração do propofol livre e da afinidade da ligação fármaco-receptor, ambos contribuindo na hipnose residual.
- Novos estudos são necessários para a aceitação ou rejeição dessa hipótese.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.55, p.97-102, 1983.
- ALTMAYER, P., BUCH, U., BUCH, H.P., LARSEN, R. Rapid and sensitive pre-column extraction high-performance liquid chromatographic assay for propofol in biological fluids. *J. Chromatogr. B.*, Amsterdam, v.612, p. 326-330, 1993.
- ANTOGNINI, J. Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20 degrees Celsius. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 78, p. 1152-1156, 1993.
- BAILEY, J.M. A technique for approximately maintaining constant plasma levels of intravenous drugs. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.78, p.116-123, 1993.
- BAILEY, J.M., MORA, C.T., SHAFER, S.L. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.84, p.1288-1297, 1996.
- BENTLEY, J., CONAHAN, T., CORK, R. Fentanyl sequestration in lungs during cardiopulmonary bypass. *Clin. Pharmacol. Ther.*, Saint Louis, v.34, p 703-706, 1983.
- BUYLAERT, W.A., HERREGODS, L.L., MORTIER, E.P., BOGAERT, M.G. Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.17, p. 10-26, 1989.
- CHAN, K., SO, A.P. The measurement of propofol in human blood samples by liquid chromatography. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, Baltimore, v.12, p.135-139, 1990.
- COHEN, I.L., GALLAGHER, T.J., POHLMAN, A.S. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit. care med.*, Baltimore, v.30, p. 97-123, 2002.

- COCKSHOTT, I.D. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism – an overview. *Postgrad. Med. J.*, Bombay, v.1, p. 45-50, 1985.
- COCKSHOTT, I.D., DOUGLAS, E.J., PLUMMER, G.F., SIMONS, P.J. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica*, London, v. 22, p.369-375, 1992.
- COETZEE, J.F., GLEN, J.B., WIUM, C.A., BOSHOFF, L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameters sets. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 82, p. 1328-1345, 1995.
- DAWIDIWICZ, A.L., FIJALKOWSKA, A. Determination of propofol in blood by HPLC. Comparison of the extraction and precipitation methods. *J. Chromatogr. Sci.*, Niles, v. 33, p. 377-382, 1995.
- DYCK, J.B., SHAFER, S.L. Effects of age on propofol pharmacokinetics. *Semin. Anesth.*, Orlando, v.11, p.2-4, 1992.
- DOWRIE, R.H., EBLING, W.F., MANDEMA, J.W., STANSKI, D.R. High-performance liquid chromatographic assay of propofol in human and rat plasma and fourteen rat tissues using electrochemical detection. *J. Chromatogr. B.*, Amsterdam, v. 678, p.279-288, 1996.
- DURKAN, W., LONERGAN, M., SCHWARTZ, S. Effect of membrane oxygenators on sufentanil blood levels during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 67, p.54, 1988.
- EL-YAZIGI, A., HUSSEIN, R.F. Microdetermination of propofol in plasma by a rapid and sensitive liquid chromatographic method. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Amsterdam, v.15, p.99-104, 1996.
- EMARA, S., SALCH, G., FATHY, M., BAKR, M.A. Chromatographic assay and pharmacokinetic studies of propofol in human serum. *Biomed. Chromatogr.*, Chinchester, v.13, p.299-303, 1999.
- FAN, S.Z., YU, H.Y., CHEN, Y.L., LIU, C.C. Propofol concentration monitoring in plasma or whole blood by gas chromatography and high-performance liquid chromatography. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 81, p. 175-178, 1995.

- FISHER, D.M. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, Philadelphia, 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. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v.66, p.1256-1263, 1987.
- GIBALDI. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 4 ed. Philadelphia: Lea&Ferbiger, 1991.
- GIBBS, F.A., GIBBS, E.L., LENNOX, W.G. Effect of electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 60, p. 154-166, 1937.
- GLASS, P.S.A., MARKHAN, K., GINSBERG, B., HAWKINS, E.D. Propofol concentrations required for surgery. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 71, p. A273, 1989.
- GLASS, P.S.A., SHAFER, S.L., REVES, J.G. Intravenous Drug Delivery Systems. In Miller, R.D. *Anesthesia*, 5th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, v.1, Chap.11, p.377-411.
- GLEN, J.B. The development of "Diprifusor": a TCI system for propofol. *Anaesthesia*, London, v. 53, p. 13-21, 1998.
- GOLDMAN, L., SHAH, M.V., HEBDEN, M.W. Memory of cardiac anesthesia. *Anaesthesia*, London, v. 42, p. 596-603, 1987.
- GOUKE, C.R., KEAVENY, J.P., KAY, B., HEALY, T.E., RYAN, M. The effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.7, p. 234-251, 1982.
- GRAY, J.M., KENNY, G.N.C. Development of the technology for "Diprifusor" TCI systems. *Anaesthesia*, London, v. 53, p. 22-27, 1998.
- HALL, R. The pharmacokinetic behavior of opioids administered during cardiac surgery. *Can. J. Anaesth.*, Ontario, v. 38, p. 747-756, 1991.
- HANNALLAH, R.S. Induction dose of propofol in unpremedicated children. *Semin. Anesth.*, Orlando, v. 11, p. 48-49, 1992.

- HAMMAREN, E., YLI-HANKALA, A., ROSENBERG, P.H., HYNYNEN, M. Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations of propofol and in auditory evoked potentials. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.77, p.360-364, 1996.
- HARA, M., KAI, Y., IKEMOTO, Y. Propofol activates GABA_a receptor-chloride inophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.79, p. 781-788, 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 severity score. *Jama*, Chicago, v. 267, p. 2344-2348, 1992.
- HIRAOKA, H., YAMAMOTO, K., OKANO, M., MORITA, T., GOTO, F., HORIUCHI, R. Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clin. Pharmacol. Ther.*, Saint Louis, v. 75, p. 324-330, 2004.
- HYNYNEN, M. Binding of fentanyl and alfentanil to the extracorporeal circuit. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, Copenhagen, v. 31, p. 706-710, 1987.
- HOLLEY, F., PONGANIS, K., STANSKI, D. Effect of cardiopulmonary bypass on pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokin.*, Auckland, v. 7, p. 234-251, 1982.
- HUG JUNIOR, C. Does opioid anesthesia exist? *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 73, p. 1-4, 1990.
- KAMATH, B.F., THOMSON, D., JONSTON, B. Administration of drugs during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, London, v. 35, p. 908-913, 1980.
- KENNY, G.N.C., SUTCLIFFE, N. European Perspective. In: White, P.F. *Textbook of Intravenous Anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p.527-537.

- KENNY, G.N.C. Practical experience with computer-controlled infusion. *Semin. Anesth.*, Orlando, v. 11, p. 12-13, 1992.
- KNIBBE, C.A.J., KOSTER, V.S., DENEER, V.H.M., STUURMAN, R.M., KUKS, P.F.M., LANGE, R. Determination of propofol in low-volume samples by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B.*, Amsterdam, v.706, p.305-310, 1998.
- KIRKPATRICK, T., COCKSHOTT, I.D., DOUGLAS, E.J., NIMMO, W.S. Pharmacokinetics of propofol in elderly patients. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.60, p.146-150, 1988.
- KOREN, G., CREAN P., KLEIN, J., GORESKY, G., VILLAMATER, J., MacLEOD, S. Sequestration of fentanyl by the cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, New York, v. 27, p.51-56, 1984
- LARSEN, J. The effects of cooling on liver function in cats. *Acta. Physiol. Scand*, Copenhagen, v. 81, p. 197-207, 1971.
- LEE, H.S., KHOO, Y.M., CHUA, B.C., NG, A.S., TAN, S.S., CHEW, S.L. Pharmacokinetics of propofol infusion in Asian patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.17, p.336-341, 1995.
- LYSAKOWSKI, C. DUMMONT, L., PELLÉGRINI, M., CLERGUE, F., TASSONYI, E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v. 86, p. 523-527, 2001.
- McALLISTER, RG., JUNIOR, TTG. Effect of hypothermia on drug metabolism. In vitro studies with propranolol and verapamil. *Pharmacology*, Basel, v. 20, p. 95-100, 1980.
- MCMURRAY, T.J., COLLIER, P.S., CARSON, I.W., LYONS, S.M., ELLIOTT, P. Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia*, London, v.45, p.322-326, 1990.
- MARSH. B., WHITE, M., MORTON, N., KENNY, G.N. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.67, p.41-48, 1991.

- MASSEY, N.J., SHERRY, K.M., OLDROYD, S., PEACOCK, J.E. Pharmacokinetics of an infusion of propofol during cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.65, p.475-479, 1990.
- MATHIE.R.T. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med.*, Baltimore, v. 21, p. S 72, 1993.
- MATOT, I., NEELY, C.F., KATZ, R.Y., NEUFELD, G.R. Pulmonary uptake of propofol in cats. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.78, p. 1157-1165, 1993.
- MAZZI, G., SCHINELLA, M. Simple and practical high-performance liquid chromatographic assay of propofol in human blood by phenyl column chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatogr. B.*, Amsterdam, v.528, p. 537-541, 1990.
- METS, B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, Copenhagen, 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. *Japan. Circ. J.*, Tokio, 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*, Philadelphia, v. 87. p. A502, 1997.
- NATHAN, N., DEBORD, J., NARCISE, F. Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and in renal failure patients: a preliminary study. *Acta. Anaesthesiol. Belg.*, Bruxelles, 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*, Philadelphia, v. 89, p. A461, 1998.

- ODA, Y., HAMAOKA, N., HIROI, T., IMAOKA, S., HASE, I., TANAKA, K., FUNAE, Y., ISHIZAKI, T., ASADA, A. Involvement of human liver cytochrome P4502B6 in the metabolism of propofol. *Br. J. Clin. Pharmacol., Oxford*, v. 51, p. 281-285, 2001.
- OKUTANI, R., PHILBIN, D., RSOW, C. Effect of hypothermic hemodilutional cardiopulmonary bypass on plasma sufentanil and catecholamine concentrations in humans. *Clin. Pharmacol. Anesth. Analg.*, Baltimore, v.67, p 667-670, 1988.
- PAVAN, I., BUGLIONE, E., MASSICCIO, M. GREGORETTI, C., BURBI, L., BERARDINO, M. Monitoring propofol serum levels by rapid and sensitive reversed-phase high-performance liquid chromatography during prolonged sedation in ICU patients. *J. Chromatogr. Sci.*, Amsterdam, v.30, p. 164-166, 1992.
- PLUMMER, G.F. Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B*, Amsterdam, v.421, p. 171-176, 1987.
- PUIG, M., WARNER, W., TANG, C. Effects of temperature on the interaction of morphine with opioid receptors. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v. 59, p. 1459-1464, 1987.
- REVES, J.G., GLASS, P.S.A., LUBARSKY, D. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller, R.D. *Anesthesia*. 5th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000, v.1, Chap.9, p.228-272.
- RITCHEL. *Handbook of basic pharmacokinetics-including clinical applications*. 4 ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1992.
- ROBERTS, F.L., DIXON, J., LEWIS, G.T.R., TACKLEY, R.M., PRYSE-ROBERTS, C. Induction and maintenance of propofol anesthesia. *Anaesthesia*, London, v.43, p. 14S-17S, 1988.
- ROSEN, D., ROSEN K., DAVIDSON, B. Fentanyl uptake by the scimed membrane oxygenator. *J. Cardiothoracic. Anesth.*, New York, v. 21, p. 619-626. 1988.

- ROSEN, D., ROSEN K. Elimination of drugs and toxins during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothoracic Vasc. Anesth.*, New York, v. 11, p. 337-340, 1997.
- ROSENBLATT, M., VAN NESS, J.W. Estimation of the bispectrum. *Ann. Math. Stat.*, Auckland, v. 36, p. 1120-1136, 1972.
- ROSNER, B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2nd Edition, Massachusetts: PWS Publishers, 1986.
- ROSOW, C.E. Anesthetic drug interaction: an overview. *J. Clin. Anesth.*, Stoneham, v. 9, p. 27-37, 1997.
- ROTH, R., WIERSMA, D. Role of the lung in total body clearance of circulating drugs. *Clin. Pharmacokinetic.*, Auckland, v. 4, p. 355-367, 1979.
- SACHS, L. *Applied statistics*, 2nd Ed., Springer, New York, 1984.
- SANTOS, R.D. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de prevenção da aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.77, suppl. 3, p.1-48, 2001.
- SCHUTLER, L., SCHWILDEN, H., STOECKEL, H. Pharmacokinetic-dynamic modeling of diprivan. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.65, p.A549, 1986.
- SCHUTLER, J., KLOOS, S., SCHWILDEN, H., STOECKEL, H. Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia*, London, v.43, p.2-7, 1988.
- SEAR, J.W., GLEN, J.B. Propofol administered by a manual infusion regime. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.74, p.362-367, 1995.
- SEBEL, P.S., LOWDON, J.D. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.71, p.260-277, 1989.
- SENO, H., HE, Y.L., TASHIRO, C., UYAMA, H., MASHIMO, T. Simple high-performance liquid chromatographic assay of propofol in human and rat plasma and various rat tissues. *J. Anesth.*, Baltimore, v.16, p. 87-89, 2002.

- 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*, Philadelphia, v.69, p.887-891, 1988.
- SHAHER, A., DOZE, V.A., SHAHER, S.L., WHITE, P.F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.69, p. 348-356, 1988.
- SHARGEL, L: *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 3 ed. London. Prentice-Hall International, 1993.
- 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. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v. 72, p. 302-306, 1994.
- SIGL, J., CHAMOUN, N. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J. Clin. Monit.*, Boston, v. 10, p. 392-404, 1994.
- SIMONS, P.J., COCKSHOTT, I.D., DOUGLAS, E.J., GORDON, E.A., HOPKINS, K. Blood concentrations metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of ¹⁴C-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad. Med.*, Bombay, v.61, p.64, 1985.
- STETSON, P.L., DOMINO, E.F., SNEYD, J.R. Determination of plasma propofol levels using gas chromatography-mass spectrometry with selected-ion monitoring. *J. Chromatogr. B*, Amsterdam, v.620, p.260-267. 1993.
- STRUYS, M., DESMET, T., AUDENAERT, S. Development of a closed loop system for propofol using bispectral analysis and a patient-individual pharmacokinetic-dynamic (PK-PD) model: preliminary results. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.78, p.23, 1997.
- TACKLEY, R.M., LEWIS, G.T.R., PRYS-ROBERTS, C., BOADEN, R.W., DIXON, J., HARVEY, J.T. Computer controlled infusion of propofol. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.62, p.46-53, 1989.

- TESHIMA, D., NAGAHAMA, H., MAKINO, K., KATAOKA, Y., OISHI, R. Microanalysis of propofol in human serum by semi-microcolumn high-performance liquid chromatography with UV detection and solid-phase extraction. *J. Clin. Pharm. Ther.*, Amsterdam, v.26, p. 381-385, 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. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Rio de Janeiro, v. 45, p. 72, 1995.
- VIANNA, P.T.G. Monitor de profundidade da hipnose. A eletroencefalografia bispectral. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Rio de Janeiro, v.51, p.418-425, 2001.
- VREE, T.B., LAGERWERF, A.J., BLEEKER, C.P., de 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.*, Amsterdam, v. 721, p. 217-228, 1999.
- VUYK, J. The Clinical Pharmacology of Propofol. An Overview. In: Vuyk, J. *The Pharmacodynamic Interaction of Propofol and Alfentanil in surgical patients. A Basis for Computer Controlled Intravenous Anaesthesia.* Ridderkerk, Pasmans Offsetdrukkerij B. V. Den Haag, 1993b. p.11-34.
- 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*, Philadelphia, v.78, p.1036-1045, 1993a.
- 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. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 81, p. 1275-1282, 1995.
- VUYK, J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. *J. Clin. Anesth.*, Stoneham, v. 9, p. 23S-26S, 1997.

- WINER, B. J. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2nd edition, New York: McGraw-Hill, p. 123-140, 1971.
- WHITE, P. F. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin. Anesth.*, Orlando, v.7, p.4-20, 1988.
- WHITE, P. F. *Propofol*. In: White, P.F. Textbook of intravenous anesthesia, Baltimore: Williams & Wihins, 1997, p,111-152.
- WHITE, P. F. Tratado de anestesia venosa.. 1^a ed., Rio de Janeiro: Artmed Editora, 2001.
- WOOD, M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 65, p. 786-804, 1979.
- YEGANEH, M.H.. RAMZAN, I. Determination of propofol in rat whole blood and plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B. Amsterdam*, v.691, p.478-482, 1997.
- YOSHITANI, K., KAWAGUCHI, M., TAKAHASHI, M., KITAGUCHI, K., FURUYA, H. Plasma propofol concentration and EEG burst suppression ratio during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v.90, p.122-126, 2003.
- ZACNY, J.P., LICHTOR, J.L., COALSON, D.W. Subjective and physicomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology*, London, v. 76, p. 696-702, 1992.
- ZHANG. H.. WANG P., BARTLETT, M.G., STEWART, J.T. HPLC determination of cisatracurium besylate and propofol mixtures with LC-MS identification of degradation products. *J. Biomed. Anal.*, v.16, p.1241-1249, 1998.

Considerações Éticas

Cartas de aprovação
Comitês de Ética

Ofício CEP nº 76

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

São Paulo, 03 de setembro de 2002.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião de 02 do corrente, **aprovou** o projeto "Modelagem PK-PD do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com anestesia venosa contínua alvo-controlada", apresentado por Vossa Senhoria, devendo apenas manifestar-se sobre:

1. Tratar-se ou não de estudo como multicêntrico, uma vez que estes são conduzidos em dois ou mais centros, sempre com um protocolo comum, mas com a administração central e um centro único para receber e processar os dados. (conforme Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa)
2. Exclusão dos itens 4 e 5, do tópico IV do Termo de consentimento livre e esclarecido, pois recomenda-se que a pesquisadora não assuma a responsabilidade de indenização ao indivíduo.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Dukinéia Saes Parra Abdalla
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP

Ilmo(a) Sr(a).

Valéria Adriana Pereira

Orientador: Prof. Sílvia Regina Cavani Jorge Santos

FBF

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL. 8091
SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.11.01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa *nº 802/01*, intitulado: "Modelagem PK-PD do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com anestesia venosa contínua alvo-controlada", do Departamento de Córdio-Pneumologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador Responsável: Dra. Maria José Carvalho Carmona

Pesquisadores Executantes: Dr. Ricardo Antônio Guimarães Barbosa

Dra. Valéria Adriana Pereira

CAPPesq, 16 de novembro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

INSTITUTO DO CORAÇÃO
(Fundação E. J. Zerbin)

Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Mem.CC.1012/01

São Paulo, 16 de outubro de 2001.

Ilma. Sra.
Dra. Maria José Carvalho Carmona

A Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração, apreciou e aprovou na sessão 396/01/18 de 16/10/01, Protocolo de Pesquisa SDC – 1944/01/132 - **“Modelagem PK-PD do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com anestesia venosa contínua alvo-controlada”**, e foi o seguinte o parecer do Relator: **“Aprovado com total aceitação do paciente”**.

Atenciosamente,

Maria do Carmo C. Barreto
Secretária da Comissão Científica e de Ética
InCor/HC/FMUSP

MCCB/mva

*Modelo do Termo de Consentimento
Livre e Esclarecido*

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

Em caso de intercorrências clínicas e reações adversas relacionadas ao estudo atual, entrar em contato com:

Dra. Maria José Carvalho Carmona (orientadora do Doutorado FMUSP)

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44

Fone: 3069-5232 (Anestesiologia InCor HCFMUSP)

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo,   de   de 2002 .

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

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

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

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

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

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Modelagem PK-PD do propofol em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com anestesia venosa contínua alvo-controlada.

PESQUISADORES EXECUTANTES: Ricardo Antônio Guimarães Barbosa / Valéria Adriana Pereira.

CARGO/FUNÇÃO. Médico Anestesiologista Doutorando FMUSP, CRM nº 65594 / Farmacêutico Bioquímico, Doutorando FCFUSP, CRF nº 26.663

UNIDADE DO HCFMUSP QUE FORNECERÁ OS PACIENTES PARA O ESTUDO: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

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

1. *justificativa e os objetivos da pesquisa. Para que o senhor(a) possa ser submetido a cirurgia cardíaca, há necessidade de realização de anestesia geral. Para a execução da anestesia geral, utilizam-se diversos medicamentos específicos, podendo um deles ser o propofol, que é uma medicação potente para a abolição da consciência durante a cirurgia. Por outro lado, para a realização de uma cirurgia há necessidade também de utilização de circulação extracorpórea, que substitui temporariamente a função de seu coração e de seu pulmão. O objetivo desta pesquisa é avaliar as alterações promovidas pela circulação extracorpórea na quantidade do anestésico propofol em seu organismo.*
2. *procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: O senhor(a) será anestesiado conforme a rotina para os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, recebendo dentre outros o anestésico propofol. Serão colhidas amostras de sangue para dosagem desse medicamento em seu sangue durante a cirurgia e no período pós-operatório.*
3. *desconfortos e riscos esperados: Como procedimentos alheios à rotina tem-se a necessidade de coleta de amostras sanguíneas de 5mL cada. Durante e após a cirurgia as coletas de sangue serão feitas através de cateteres venosos, não havendo necessidade de punção venosa.*
4. *benefícios que poderão ser obtidos: Como benefícios tem-se o conhecimento da interferência da circulação extracorpórea na quantidade de anestésicos presentes no sangue. Esse procedimento pode otimizar a técnica anestésica, permitindo uma anestesia mais adequada.*
5. *Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Neste caso, não há procedimentos alternativos.*

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

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

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

Em caso de intercorrências clínicas e reações adversas relacionadas ao estudo atual, entrar em contato com:

Dra. Maria José Carvalho Carmona (orientadora do Doutorado FMUSP)

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44

Fone: 3069-5232 (Anestesiologia InCor HCFMUSP)

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo,   de   de 2002 .

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

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

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

Considerações relativas à
Validação de *Método Bioanalítico*

Para realização do estudo de validação do método para quantificação do propranolol em plasma, seguiu a Resolução RDC no 899 de 29 de maio de 2003. Os parâmetros avaliados são descritos a seguir:

1 PARÂMETROS AVALIADOS E PROCEDIMENTOS

ESPECIFICIDADE: neste ensaio é realizada a análise da solução padrão do fármaco em questão, em presença de quantidades conhecidas de possíveis interferentes (impurezas/excipientes/produtos de degradação), demonstrando-se que os resultados não são afetados pela presença de tais componentes.

RECUPERAÇÃO ABSOLUTA: Recuperação do fármaco inalterado ou biotransformado após purificação do material biológico através de extração seguido da análise quantitativa, em três concentrações, n=04 replicatas por concentração, comparando alíquotas não extraídas (100%) e extraídas (X%). O resultado obtido é expresso em percentagem.

LIMITE DE DETECÇÃO (LD): Refere-se a menor concentração determinada na razão de sinal 3:1 relativamente ao ruído da linha de base, replicatas, n=05. O resultado obtido é expresso em concentração.

LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO (LQ): Refere-se a menor concentração determinada com coeficiente de variação inferior a 10% e razão de sinal 5:1 relativamente ao ruído da linha de base, replicatas (n=05). O resultado obtido é expresso em concentração.

LINEARIDADE: Faixa de concentração (8 pontos) que evidencia boa correlação linear entre resposta mensurada: Y, a área do pico ou razão das áreas do fármaco e o padrão interno através do instrumento analítico, e a respectiva concentração plasmática do fármaco inalterado ou biotransformado, X. A equação da reta: $Y=aX+b$ evidenciando boa correlação linear entre Y e X, $r^2 \cong 1$, representa a curva de calibração construída diariamente.

PRECISÃO INTRA-ENSAIO: Reprodutibilidade dos resultados obtidos pela análise quantitativa de replicatas (n=18) de três concentrações (baixa, média e alta) em replicatas (n=6) através da mesma calibração. O resultado obtido é expresso em coeficiente de variação (%).

PRECISÃO INTER-ENSAIOS: Reprodutibilidade dos resultados obtidos pela análise quantitativa de replicatas (n=18) de três concentrações (baixa, média e alta) em replicatas (n=6) através da calibração em três diferentes dias. O resultado obtido é expresso em coeficiente de variação (%).

EXATIDÃO INTRA-DIAS: Deve ser estabelecida após o estudo da linearidade e especificidade. É avaliada pelo desvio entre o valor real da concentração do fármaco na amostra e o valor obtido pelo método analítico, de três concentrações (baixa, média e alta) em 06 replicatas cada, através da calibração. O resultado obtido é expresso em percentagem (%) de inexatidão.

EXATIDÃO INTER-DIAS: Deve ser estabelecida após o estudo da linearidade e especificidade. É avaliada pelo desvio entre o valor real da concentração do fármaco na amostra e o valor obtido pelo método analítico, de três concentrações (baixa, média e alta) em 06 replicatas cada por três dias (n=18), através da calibração. O resultado obtido é expresso em percentagem (%) de inexatidão.

ESTABILIDADE

Estabilidade em fluídos biológicos

Curta duração – 3 Ciclos de Congelamento e Descongelamento, para duas concentrações em 3 replicatas cada por ciclo. O resultado obtido é expresso em percentagem (%).

No tempo e condição da análise - Amostras extraídas (no mínimo três concentrações em replicatas, n=3) e mantidas a temperatura ambiente na bandeja do auto injetor, durante o tempo máximo ao qual a amostra poderá ficar sob esta condição. O resultado obtido é expresso em percentagem (%).

Longa duração – estabilidade de três concentrações em replicatas (n=3) em diferentes periodos de tempo, garantindo a estabilidade durante o cronograma do estudo. O resultado obtido é expresso em percentagem (%).

Estabilidade das soluções padrões

Deve-se avaliar a estabilidade das soluções padrões sob as seguintes situações:

Temperatura ambiente: três concentrações em replicatas (n=3), por no mínimo seis horas após a sua preparação. O resultado obtido é expresso em percentagem (%).

Refrigeradas ou congeladas: : três concentrações em replicatas (n=3), por sete a quatorze dias. O resultado obtido é expresso em percentagem (%).

ROBUSTEZ: É avaliada durante a fase de desenvolvimento do método, constatando a variação na faixa analítica, sendo são avaliados:

- Influência na variação do pH (determina-se então a faixa em que o método é “robusto”)
- Influência na variação da composição de fase móvel (diferentes proporções)
- Diferentes colunas (diferentes lotes e/ou fabricantes)
- Temperatura (não se aplica uma vez que os laboratórios são climatizados e não há variação na temperatura ambiente)
- Velocidade de fluxo (faixa de variação no fluxo)

No caso da utilização de diferentes equipamentos (marca, modelo, ou tempo de uso) para realização de um único estudo, avaliar na etapa da validação se parâmetros como área relativa, tempo de retenção relativo, sofrem variação de um equipamento para o outro, desta forma nesta etapa ficará configurado e registrada a possibilidade da utilização ou da não utilização de diferentes equipamentos.

CURVA DE CALIBRAÇÃO: Realizada diariamente deve incluir:

- AMOSTRA BRANCO (MATRIZ BIOLÓGICA ISENTA DE PADRÃO DO FÁRMACO)
- CINCO A OITO CONCENTRAÇÕES CONTENDO PADRÃO DO FÁRMACO, CONTEMPLANDO O LIMITE DE VARIAÇÃO ESPERADO (80% DA CONCENTRAÇÃO MAIS BAIXA E 120% DA CONCENTRAÇÃO MAIS ALTA QUE SE PRETENDE ANALISAR), INCLUSIVE O LQ.

CONTROLE DE QUALIDADE: São realizados para monitorar continuamente o método analítico validado e assim, assegurar seu desempenho satisfatório. Sendo eles:

- CQ do Limite de quantificação (CQ-LQ): mesma concentração de LQ
- CQ de baixa concentração (CQB): menor ou igual a 3 vezes o LQ
- CQ de média concentração (CQM): aproximadamente a média entre CQB e CQA
- CQ de alta concentração (CQA): 75 a 90% da maior concentração da curva de calibração

2 – CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

São considerados valores que devem ser mantidos como aceitáveis para garantir a eficiência em uma análise cromatográfica:

- Desvio menor ou igual a 20% em relação a concentração nominal para o LQ
- Desvio menor ou igual a 15% em relação a concentração nominal para as outras concentrações da curva (baixa, média e alta)
- No mínimo quatro a seis concentrações da curva de calibração devem cumprir com os critérios anteriores, incluindo o LQ e a maior concentração da curva de calibração
- O coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,95
- Para precisão não são admitidos valores de coeficiente de variação superiores a 15%.
- Para exatidão são recomendados valores de mais ou menos 15% para as concentrações baixa, média e alta e 20% para o LQ.

- Para recuperação são recomendados valores entre 80-100%, porém valores entre 50-60% são aceitos desde que devidamente justificados
- Especificidade: a resposta dos picos interferentes no tempo de retenção do fármaco deve ser inferior a 20% da resposta do LQ. A resposta dos picos interferentes no tempo de retenção do fármaco e do padrão interno devem ser inferiores, respectivamente a 20 e 5% da resposta na concentração utilizada deve ser inferior a 20% da resposta do LQ.
- Os controles de qualidade devem estar em sua maioria com desvio de mais ou menos 15% do seu respectivo valor nominal, não podendo existir dois controles rejeitados da mesma concentração (por exemplo ao analisar seis CQ, duas replicatas de três concentrações, dois podem ultrapassar 15% de variação, mas não para a mesma concentração).

Dados individuais e populacionais
dos pacientes investigados

Tabela I - Grupo CEC - Dados antropométricos individuais dos pacientes investigados

Paciente	sexo	idade (anos)	peso (kg)	altura (m)	SC (m2)	IMC (kg/m2)
#1 VSS	M	67	66,0	1,66	1,73	23,9
#2 RG	M	64	92,5	1,64	1,98	34,4
#4 BAS	M	56	84,0	1,60	1,87	32,8
#6 EFF	M	59	65,0	1,69	1,75	22,8
#7 OAS	M	74	65,0	1,67	1,73	23,3
#9 JCP	F	69	76,0	1,65	1,83	26,5
#10 TK	M	67	72,6	1,57	1,73	29,5
#11 FRN	M	68	76,2	1,66	1,84	27,7
#13 FSC	M	56	65,0	1,60	1,68	25,4
#14 MGO	M	49	90,0	1,60	1,93	35,2
Média	9M / 1F	63	75,2	1,63	1,81	28,1
Mediana		66	74,3	1,65	1,79	27,1
DP		7,6	10,5	0,04	0,10	4,63
IC95%		4,7	6,5	0,02	0,06	2,87
LIFVIC95%		58	68,7	1,61	1,75	25,3
LSFVIC95%		68	81,8	1,66	1,87	31,0

Tabela II - Grupo CONTROLE - Dados antropométricos individuais dos pacientes investigados

Paciente	sexo	idade (anos)	peso (kg)	altura (m)	SC (m2)	IMC (kg/m2)
#03 FPL	F	74	63,0	1,50	1,58	28,00
#05 TSM	F	67	78,0	1,69	1,89	27,36
#08 JSM	F	52	71,0	1,46	1,63	33,33
#12 WPR	M	66	90,0	1,80	2,10	29,32
#15 JJG	M	72	73,7	1,64	1,80	27,50
#16 FFP	M	70	64,8	1,66	1,72	23,56
#17 FCS	M	73	81,0	1,69	1,92	28,42
#18 LBS	M	68	82,0	1,71	1,94	28,08
#19 RWPS	M	75	71,0	1,68	1,81	25,15
#20 MCRG	F	68	74,2	1,72	1,87	25,08
Média	6M / 4F	69	74,9	1,65	1,82	27,86
Mediana		70	73,7	1,68	1,81	28,00
DP		7,0	8,7	0,11	0,16	2,71
IC95%		4,3	5,4	0,07	0,10	1,68
LIFVIC95%		64	69,6	1,58	1,72	26,18
LSFVIC95%		73	80,3	1,71	1,92	29,54

abela III- Grupo CEC - Dados laboratoriais individuais dos pacientes investigados

Paciente	Colesterol total (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)
#1 VSS	174	80	34	124
#2 RG	163	204	44	78
#4 BAS	154	136	39	88
#6 EFF	173	131	39	108
#7 OAS	196	218	39	113
#9 JCP	149	173	39	75
#10 TK	378	246	35	294
#11 FRN	128	111	32	74
#13 FSC	139	105	24	94
#14 MGO	118	161	46	40
Média	177	157	37	109
Mediana	159	149	39	91
DP	74	54	6	69
IC95%	46	33	4	43
LIFVIC95%	131	123	33	66
LSFVIC95%	223	190	41	152

abela IV - Grupo CONTROLE - Dados laboratoriais individuais dos pacientes investigados

Paciente	Colesterol total (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)
#03 FPL	165	140	30	107
#05 TSM	208	163	39	136
#08 JSM	255	282	32	167
#12 WPR	232	170	44	154
#15 JJG	147	395	24	44
#16 FFP	194	255	37	106
#17 FCS	159	76	43	101
#18 LBS	166	80	45	104
#19 RWPS	173	136	31	116
#20 MCRG	171	140	29	114
Média	189	189	36	115
Mediana	173	163	37	107
DP	36	104	7	36
IC95%	23	64	5	22
LIFVIC95%	166	124	32	93
LSFVIC95%	211	253	41	137

Tabela V - Grupo CEC - Farmacocinética do propofol, dados individuais

Paciente	dose (mg)	alfa (h-1)	t1/2 alfa (h)	beta (h-1)	t1/2 beta (h)	gamma (h-1)	t1/2 gamma (h)	AUC 0-t (ug h/mL)	AUC 0-inf (ug h/mL)	CIT (mL/min.kg)	Vd beta (L/kg)	Vd gamma (L/kg)
#1-VSS	1385	2,202	0,31	0,533	1,30	0,151	4,58	13,26	14,40	24,30	2,70	9,70
#2-RG	1840	2,985	0,23	0,384	1,80	0,120	5,78	11,01	11,28	29,40	4,60	14,70
#4-BAS	1893	3,560	0,19	0,300	2,31	0,110	6,32	11,42	12,63	29,70	5,90	16,20
#6-EFF	1300	3,209	0,22	0,347	2,00	0,159	4,36	12,88	12,88	25,90	4,50	9,80
#7-OAS	1540	2,563	0,27	0,408	1,70	0,138	5,03	22,60	23,26	17,00	2,50	7,40
#9-JCP	1480	5,494	0,13	0,476	1,46	0,102	6,81	16,02	16,92	19,20	2,40	11,30
#10-TK	1940	3,779	0,18	0,283	2,45	0,093	7,44	20,24	22,97	19,40	4,10	12,50
#11-FRN	1780	5,832	0,12	0,530	1,31	0,098	7,09	14,49	14,96	26,00	2,90	15,90
#13-FSC	1359	6,372	0,11	0,553	1,25	0,085	8,13	5,54	6,19	56,30	6,10	39,70
#14-MGO	1438	5,719	0,12	0,266	2,61	0,096	7,18	6,23	7,32	36,40	8,20	22,70
Média	1596	4,172	0,19	0,408	1,82	0,115	6,27	13,37	14,28	28,36	4,39	15,99
Mediana	1510	3,670	0,19	0,396	1,75	0,106	6,57	13,07	13,64	25,95	4,30	13,60
DP	243	1,530	0,07	0,109	0,50	0,026	1,29	5,40	5,69	11,40	1,90	9,40
IC95%	150	0,948	0,04	0,068	0,31	0,016	0,80	3,35	3,53	7,07	1,18	5,82
LIFVIC95%	1445	3,223	0,15	0,340	1,51	0,099	5,47	10,02	10,76	21,29	3,21	10,17
LSFVIC95%	1746	5,120	0,23	0,476	2,13	0,131	7,07	16,72	17,81	35,43	5,57	21,81

Tabela VI - Grupo CONTROLE - Farmacocinética do propofol, dados individuais

Paciente	dose (mg)	alfa (h-1)	t1/2 alfa (h)	beta (h-1)	t1/2 beta (h)	gamma (h-1)	t1/2 gamma (h)	AUC 0-t (ug h/mL)	AUC 0-inf (ug h/mL)	CIT (mL/min.kg)	Vd beta (L/kg)	Vd gamma (L/kg)
#3-FPL	1328	4,671	0,15	0,269	2,58	0,048	14,51	9,86	11,61	30,30	6,70	37,80
#5-TSM	1774	11,793	0,06	0,136	5,10	0,067	10,28	23,78	27,87	13,60	6,00	12,20
#8-JSM	1361	6,741	0,10	0,155	4,48	0,086	8,01	16,99	18,20	17,50	6,80	12,20
#12-WPR	1533	4,862	0,14	0,160	4,33	0,084	8,20	7,38	8,64	32,90	12,30	23,50
#15-JJG	1389	1,179	0,59	0,256	2,71	0,063	11,01	17,29	20,82	15,10	3,50	14,40
#16-FFP	933	3,910	0,18	0,207	3,35	0,056	12,29	20,63	23,17	10,40	3,00	11,10
#17-FCS	2437	2,096	0,33	0,267	2,59	0,054	12,83	21,04	26,24	19,10	4,30	21,20
#18-LBS	1570	3,750	0,18	0,305	2,27	0,083	8,37	14,83	16,41	19,40	3,80	14,10
#19-RWPS	1357	3,015	0,23	0,126	5,51	0,076	9,18	25,54	28,65	11,10	5,30	8,80
#20-MORG	1770	5,663	0,12	0,186	3,73	0,067	10,33	26,48	29,44	13,50	4,40	12,10
Média	1545	4,768	0,21	0,207	3,67	0,068	10,50	18,38	21,11	18,29	5,61	16,74
Mediana	1461	4,291	0,17	0,197	3,54	0,067	10,31	18,96	22,00	16,30	4,85	13,15
DP	396	2,961	0,15	0,064	1,15	0,013	2,18	6,39	7,29	7,67	2,69	8,69
IC95%	246	1,835	0,10	0,039	0,71	0,008	1,35	3,96	4,52	4,75	1,67	5,38
LIFVIC95%	1299	2,933	0,11	0,167	2,95	0,060	9,15	14,42	16,58	13,54	3,94	11,36
LSFVIC95%	1791	6,603	0,30	0,246	4,38	0,077	11,85	22,34	25,63	23,04	7,28	22,12

Tabela VII - Grupo CEC - Farmacodinâmica do propofol, escala de Ramsay, dados individuais

Tabela VII - Cálculo da quantidade de proporção, escape de ramagem, dados individuais															
Tempo	basal	5 min	15 min	30 min	60 min	final inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
#1-VSS	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	2	2	2	
#2-RG	2					6	6	4	4	4	4	4	3	3	3
#4-BAS	2	6	6	6	6	6	6	4	4	4	3	3	3	3	3
#6-EFF	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	2	2	2
#7-OAS	2	6	6	6	6	6	6	6	6	3	3	3	3	3	2
#9-JCP	2	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4	3
#10-TK	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5
#11-FRN	3						5	4	4	4	4	4	3		
#13-FSC	2	6	6	6	6	6	6	6	5	5	4	5	3	3	3
#14-MGO	2						6	4	3	3	3	3	2	2	2
Media	2,1	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,9	5,1	4,9	4,6	4,1	4,0	3,0	3,0	2,9
Mediana	2,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,5	5,0	4,5	4,0	4,0	3,0	3,0	3,0
DP	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,0	1,1	1,2	1,2	1,3	0,9	1,0	1,0
CV%	15,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,4	19,5	22,5	25,5	29,2	33,3	31,4	33,3	34,5
IC95%	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,6	0,6	0,6
LILIFVIC95%	1,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,7	4,5	4,2	3,9	3,4	3,2	2,4	2,4	2,3
LSFVIC95%	2,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,1	5,7	5,6	5,3	4,8	4,8	3,6	3,6	3,5

Tabela VIII - Grupo CONTROLE - Farmacodinâmica do propofol, escala de Ramsay, dados individuais

Tabela vñi - Grpe CONRMOL - 1 unitacemññ														

Tabela IX - Grupo CEC - Farmacodinâmica do propofol, índice bispectral, dados individuais

Tempo	basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	antes CEC	5 min	15 min	30 min	60 min	final CEC	240 min	final cir.
#1-VSS	82	34	24	20	36	25	25	22	24	20	20	39	24	23
#2-RG	90	55	46	34	49	44	44	34	40	37	40	31	31	47
#4-BAS	97	53	54	40	40	53	52	51	48	50		45	57	53
#6-EFF	92	50	48	40	41	45	42	40	40	40		40		41
#7-OAS	84	52	44	46	44	45	43	42	41	39	38	53	39	45
#9-JCP	98	38	35	36	35	30	40	40	40	39	41	40		57
#10-TK	97	35	35	25	35	35	37	40	32	38	33	34		32
#11-FRN	94	38	34	35	31	30	30	34	28	25	28	34		36
#13-FSC	98	60	40	45	36		28	28	30	39		38		36
#14-MGO	98	61	54	62	64		53	44	41	38	40	48		48
Média	93	48	41	38	41	39	39	38	36	37	34	40	38	42
Mediana	96	51	42	38	38	40	41	40	40	39	38	40	35	43
DP	6	10	10	12	10	11	10	8	7	8	8	7	14	10
CV%	6	22	23	30	23	27	24	22	20	23	23	17	38	25
IC95%	4	6	6	7	6	7	6	5	5	5	5	4	9	6
LIFVIC95%	89	41	35	31	35	32	33	32	32	31	29	36	29	35
-SFVIC95%	97	54	47	46	47	45	45	43	41	42	39	44	47	48

Tempo	5 min (1,0)	15 min	30 min	60 min	final inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
#1-VSS	23	32	42	39	32	33	35	37	42	52	78	78	80	17,8
#2-RG	60	46	51	54	54	55	80	80	69	76	78	80	77	85
#4-BAS	66	46	62	64	65	60	77	63	84	90	96	97	98	98
#6-EFF	39	40	41	40	58	58	61	60	58	61	60	90	88	89
#7-OAS	50	51	59	54	54	54	66	66	80	80	80	80	80	98
#9-JCP	47	47	72	71	61	74	80	84	83	83	73	84	84	87
#10-TK	38	37	42	42	42	41	41	30	46	61	62	71	79	72
#11-FRN	36	40	53	38	68	62	66	68	68	70	69	97		
#13-FSC	49	66	58	58	58	66	84	87	88	80	68	94	94	90
#14-MGO	62	67	74	80	81	81	86	91	97	85	94	94	94	95
Média	47	47	55	55	57	58	68	67	72	74	76	87	86	89
Mediana	48	46	56	54	58	59	72	67	75	78	76	87	84	90
DP	13	12	12	15	14	14	18	20	18	12	12	9	8	9
CV%	28	24	21	27	24	24	26	31	26	17	16	11	9	10
IC95%	8	7	7	9	8	9	11	13	11	8	8	6	5	5
LIFVIC95%	39	40	48	46	49	50	57	54	60	66	68	81	81	84
LSFVIC95%	55	54	63	64	66	67	79	79	83	81	83	92	91	95

Grupo 1: 1.000.000.000 de propulsores, 1.000.000.000 de propulsores, 1.000.000.000 de propulsores, 1.000.000.000 de propulsores													
Tempo	basal	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	final cir.	5 min (1,0)				
	0,0	0,1	0,3	0,5	1,0	2,0	3,8	4,6	4,7				
#3-FPL	98	58	49	47	45	45	41	41	48				
#5-TSM	86	35	35	29	39	45	36	46	48				
#8-JSM	94	34	34	34	32	38	41	31	47				
#12-WPR	98	57	41	42	57	46	46	46	37				
#15-JUG	95	39	37	41	31	38	64	43	60				
#16-FFP	96	36	48	40	50	39	68	68	59				
#17-FCS	93	33	27	31	48	35	31	35	38				
#18-LBS	84	40	35	37	32	33	39	33	40				
#19-RWPS	96	40	36	36	36	36	32	36	41				
#20-MCRG	98	42	38	36	30	35	32	36	40				
Média	94	41	38	37	40	39	43	42	46				
Mediana	96	40	37	37	38	38	39	39	44				
DP	5	9	7	5	9	5	14	11	8				
CV%	5	22	17	14	24	12	32	26	18				
IC95%	3	6	4	3	6	3	9	7	5				
LIFVIC95%	91	36	34	34	34	36	34	35	41				
LSFVIC95%	97	47	42	41	46	42	51	48	51				

Grupo 2: 1.000.000.000 de propulsores, 1.000.000.000 de propulsores, 1.000.000.000 de propulsores, 1.000.000.000 de propulsores													
Tempo	15 min	30 min	60 min	final inf.	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
	4,9	5,0	4,3	5,7	5,8	6,0	6,2	6,8	7,8	9,8	11,5	13,5	17,6
#3-FPL	60	74		90	93	92	90	89	84	90		84	94
#5-TSM	49	64		64	71	75	74	74	81	82	82	84	86
#8-JSM	67	80		80	81	82	81	82	76	84	83	95	94
#12-WPR	57	63	75	75	66	97	67	96	97	93	94	96	98
#15-JUG	63	78		87	89	97	78	83	83	84	97	95	98
#16-FFP	78	70	77	80	80	62	91	98	95	92	88	95	96
#17-FCS	36			36	51	74	82	97	82	79		86	97
#18-LBS	55	54		54	54	56	63	63	70	90		94	95
#19-RWPS	50	60		61	83	84	85	86	90	92	96	96	96
#20-MCRG	51	58		62	87	87	88	88	95	98	98	98	98
Média	57	67	76	69	76	81	80	86	85	88	91	92	95
Mediana	56	64	76	70	81	83	82	87	84	90	94	95	96
DP	11	9	1	17	15	14	10	11	9	6	7	5	4
CV%	20	14	2	24	19	17	12	13	10	7	7	6	4
IC95%	7	6	1	10	9	9	6	7	5	4	4	3	2
LIFVIC95%	50	61	75	59	66	72	74	79	80	85	87	89	93
LSFVIC95%	64	72	77	79	85	89	86	92	91	92	95	96	97