

Avaliação Clínica de Duas ke0 no Mesmo Modelo Farmacocinético de Propofol: Estudo da Perda e Recuperação da Consciência

Ricardo Francisco Simoni, TSA¹, Luis Otávio Esteves, TSA², Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara, TEA³, Luiz Marciano Cangiani, TSA⁴, Gustavo Groth Oliveira Alves⁵, André Luz Pereira Romano⁵, Paula Úrica Hansen⁵, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA⁶

Resumo: Simoni RF, Esteves LO, Miziara LEFG, Cangiani LM, Alves GGO, Romano ALP, Hansen PU, Vianna PTG – Avaliação Clínica de Duas ke0 no Mesmo Modelo Farmacocinético de Propofol: Estudo da Perda e Recuperação da Consciência.

Justificativa e objetivos: A constante de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor (ke0) é utilizada pelos modelos farmacocinéticos para prever a concentração do fármaco em seu local de ação (Ce). Seria interessante que a Ce de propofol fosse semelhante na perda e na recuperação da consciência. O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho clínico de duas diferentes ke0 (rápida = 1,21 min⁻¹ e lenta = 0,26 min⁻¹) com relação à Ce durante a perda e a recuperação da consciência, usando o modelo farmacocinético de Marsh.

Método: Participaram deste estudo 20 voluntários adultos saudáveis do sexo masculino. Em todos os voluntários, administrou-se propofol em regime de infusão alvo-controlada, modelo farmacocinético de Marsh ke0 rápida e, em outra oportunidade, usou-se o mesmo modelo farmacocinético com a ke0 lenta. Inicialmente, o propofol foi infundido em concentração-alvo plasmática de 3,0 µg.mL⁻¹. A perda de consciência e a recuperação de consciência basearam-se na resposta ao estímulo verbal. A Ce foi anotada no momento da perda e da recuperação da consciência.

Resultados: Na perda e na recuperação da consciência a Ce pela ke0 rápida foi diferente (3,64 ± 0,78 e 1,47 ± 0,29 µg.mL⁻¹, respectivamente, p < 0,0001), enquanto com a ke0 lenta a Ce foi semelhante (2,20 ± 0,70 e 2,13 ± 0,43 µg.mL⁻¹, respectivamente, p = 0,5425).

Conclusões: Do ponto de vista clínico, a ke0 lenta (0,26 min⁻¹) incorporada ao modelo farmacocinético de Marsh apresentou melhor desempenho que a ke0 rápida (1,21 min⁻¹), uma vez que a concentração de propofol prevista em seu local de ação na perda e recuperação da consciência foi semelhante.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Venoso; FARMACOLOGIA; EQUIPAMENTOS; Bomba de Infusão.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(4): 397-408] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

O sistema infusão alvo-controlada (IAC) de propofol foi desenvolvido por Kenny e col.¹, e seu emprego em escala comercial ocorreu somente em 1997². Esse sistema utiliza o

modelo farmacocinético de Marsh, publicado nessa mesma década³.

A primeira geração desses sistemas apenas informava em sua tela a dose-alvo de propofol e a concentração plasmática estimada (Cp). Ficou evidente que havia um retardo na relação entre Cp e efeito clínico. Vários autores mensuraram diferentes valores de concentração plasmática de propofol no momento da perda e recuperação da consciência, com grande variação entre os valores mínimo e máximo (0,8 a 5,4 µg.mL⁻¹)⁴⁻¹¹. Isso é causado basicamente pelo atraso no equilíbrio entre Cp e concentração do fármaco em seu local de ação, localizado dentro do sistema nervoso central e denominado sítio-efetor⁶.

A taxa de equilíbrio entre o plasma e o sítio-efetor depende de vários fatores, dentre os quais: débito cardíaco, fluxo sanguíneo cerebral e propriedades farmacológicas que determinam sua taxa de transferência através da barreira hematoencefálica (lipossolubilidade e grau de ionização). O tempo de equilíbrio entre o plasma e o sítio-efetor pode ser descrito matematicamente como uma constante de primeira ordem, denominada ke0.

Na verdade, o termo ke0 deveria ser usado para descrever a taxa de eliminação do fármaco de seu sítio-efetor, mas

Recebido da CET Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas (CMC), Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brasil.

1. Mestre em Anestesiologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP); Corresponsável CET Instituto Penido Burnier; CMC

2. Corresponsável CET Instituto Penido Burnier; CMC

3. Médico-anestesiologista do Hospital Santa Sofia Ltda. e Fundação CMC

4. Diretor Clínico da Fundação Centro Médico de Campinas; Corresponsável CET Instituto Penido Burnier; CMC

5. ME3 Instituto Penido Burnier; CMC

6. Pós-doutorado no Departamento de Anestesiologia da Universidade de Bristol; Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP, Júlio de Mesquita Filho

Submetido em 28 de novembro de 2010.

Aprovado para publicação em 04 de janeiro de 2011.

Correspondência para:

Dr. Ricardo Francisco Simoni

Rua Alzira de Aguiar Aranha, 552

13084768 – Campinas, SP, Brasil

E-mail: ricaboss@gmail.com

estima-se que o volume do sítio-efetor seja insignificante, não havendo necessidade de separar a constante que entra e aquela que sai do local de ação. O k_{e0} pode ser definido como a variação proporcional do gradiente de concentração entre o plasma e o sítio-efetor em relação à unidade de tempo.

Teoricamente, quanto maior o valor de k_{e0} , maior é a velocidade de entrada de um fármaco no local de ação, por conseguinte, menor será o tempo gasto para que isso ocorra. Assim, fármacos com $T_{1/2}k_{e0}$ curtos possuem k_{e0} altos e início de ação rápido.

O valor da constante k_{e0} foi incorporado à infusão alvo-controlada, permitindo que se inserisse na tela da bomba de infusão alvo-controlada a concentração estimada do propofol em seu sítio efetor (C_e).

Recomenda-se que o modelo farmacocinético, com a respectiva equivalência farmacodinâmica que contém um valor de k_{e0} , seja validado em estudos realizados com infusão contínua e nas populações de pacientes em que os modelos estão sendo testados¹². Todos os valores de k_{e0} propostos são corretos para o método utilizado, porém pouco validados em uma experiência clínica.

Atualmente, existem em comercialização no Brasil quatro sistemas de infusão alvo-controlada. Os valores de k_{e0} incorporados nesses sistemas para o propofol (modelo de Marsh) podem ser $0,26 \text{ min}^{-1}$ (k_{e0} lenta) ou $1,21 \text{ min}^{-1}$ (k_{e0} rápida).

Uma forma interessante de avaliar esses valores de k_{e0} propostos para o propofol seria observar a C_e nos momentos de perda e de recuperação da consciência. Embora não existam evidências de que a concentração de propofol no local de ação (sistema nervoso central – receptor GABA) seja realmente semelhante na perda e na recuperação da consciência, do ponto de vista clínico isso permitiria uma titulação interessante da dose-alvo de propofol de maneira individual, reduzindo a probabilidade de episódios de despertar intraoperatório.

Recentemente, publicou-se um estudo demonstrando estreita relação da C_e na perda e recuperação da consciência com a k_{e0} de $0,26 \text{ min}^{-1}$ (k_{e0} lenta; $T_{1/2}k_{e0} = 2,60 \text{ min}$)¹³. Entretanto, existe pouca informação na literatura sobre o desempenho clínico da k_{e0} de $1,21 \text{ min}^{-1}$ (k_{e0} rápida; $T_{1/2}k_{e0} = 0,57 \text{ min}$).

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho clínico de duas diferentes k_{e0} (rápida e lenta) com relação ao C_e de propofol durante a perda e a recuperação da consciência usando o modelo farmacocinético de Marsh³. A hipótese a ser testada é de que a C_e de propofol prevista pela k_{e0} lenta na perda e recuperação da consciência é semelhante, diferentemente da k_{e0} rápida.

MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e assinatura prévia do termo de consentimento livre e esclarecido, 20 voluntários adultos sadios do sexo masculino participaram deste estudo. O tamanho da amostra baseou-se em estudo-

piloto prévio. Considerando que a diferença de proporcionalidade entre a concentração de propofol prevista no local de ação (C_e) com as k_{e0} lenta e rápida ($0,26 \text{ min}^{-1}$ e $1,21 \text{ min}^{-1}$, respectivamente) foi de 40%, a força de análise com alfa de 5% e beta de 20% mostrou que seriam necessários 20 voluntários por grupo.

Os voluntários selecionados se apresentaram em local predeterminedo com seis horas de jejum. Todos os voluntários foram monitorados com eletrocardiograma para frequência cardíaca (FC) (derivação DII e V1), saturação periférica de oxigênio (SpO_2), pressão arterial média não invasiva (PAM) e índice bispectral (BIS). Foi usado oxigênio sob cateter nasal $2,0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, fazendo-se punção na veia antecubital esquerda e conectando-se cateter venoso preenchido com propofol (Propovan® – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.). Em nenhum momento houve infusão de solução salina para reposição de jejum ou perdas insensíveis.

No indivíduo voluntário, foi administrado propofol em regime de infusão alvo-controlada modelo farmacocinético de Marsh k_{e0} lenta e, em outra oportunidade, foi usado o mesmo modelo farmacocinético, porém com a k_{e0} rápida. Para isso, utilizou-se uma bomba de infusão (Anaesthesia Pilot II® – Fresenius-Kabi) acoplada ao programa de gerenciamento de infusão (ANESTFUSOR® – Universidade do Chile, Santiago) (Figura 1). A sequência da administração de propofol foi aleatória e gerada por computador.

Inicialmente, o propofol foi infundido em concentração-alvo plasmática de $3,0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, com base em estudo prévio¹³. A perda de consciência (PDC) foi definida como perda de resposta ao estímulo verbal (chamar o voluntário pelo nome em tom de voz normal). Esse estímulo verbal foi repetido três vezes em intervalos de 30 segundos por outro investigador que ignorava qual era a concentração prevista no local de ação (C_e).

Caso a perda de consciência não ocorresse após equilíbrio da C_e com a C_p em $3,0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, a C_p era aumentada em $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, e assim sucessivamente até que o voluntário não



Figura 1 – Sistema de Infusão Alvo-Controlada de Propofol. Bomba de infusão, adaptador RS232 e Anestfusor.

pudesse responder a esse estímulo verbal. Após a perda de consciência, a infusão alvo-controlada foi mantida pelo período de 15 minutos. Após esse período, a C_p foi reduzida para o nível zero e observava-se a recuperação da consciência (RDC) definida como resposta do voluntário a estímulo verbal (chamar o voluntário pelo nome em tom de voz alto). Esse estímulo foi repetido três vezes em intervalos de 30 segundos por outro investigador que ignorava qual era a C_e . Essa metodologia foi semelhante a estudo prévio¹³.

A C_e e o valor de BIS foram anotados nos momentos de perda e recuperação da consciência. Também foram anotados os valores de BIS máximo e mínimo durante a infusão e a dose de propofol utilizada durante o estudo.

A análise estatística dos atributos paramétricos foi realizada usando-se o teste *t* de Student pareado e expressos em média e desvio-padrão. Os atributos não paramétricos foram analisados pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas e os resultados expressos em mediana. A diferença estatística significativa foi considerada quando o valor de *p* foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

Idade, peso, altura e índice de massa corpórea médio dos voluntários estudados estão expressos na Tabela I.

Na perda e recuperação da consciência, a C_e média prevista pela ke_0 rápida foi diferente ($3,64 \pm 0,78$ e $1,47 \pm 0,29 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivamente, $p < 0,0001$), enquanto com a ke_0 lenta a C_e prevista média foi semelhante ($2,20 \pm 0,70$ e $2,13 \pm 0,43 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivamente, $p = 0,5425$) (Figuras 2 e 3).

Houve correlação entre a concentração de propofol prevista em seu local de ação na perda e recuperação da consciência com a ke_0 rápida e lenta ($p = 0,0249$ e $p = 0,0023$, respectivamente) (Figuras 4 e 5).

A variação da PAM, FC, SpO_2 no período inicial e de 5, 10 e 15 minutos de perda da consciência e BIS inicial, na perda e recuperação da consciência com os valores mínimo e máximo durante infusão, estão expressos nas Tabelas II e III.

O tempo para perda e recuperação da consciência, a dose de propofol utilizada, o tempo de infusão de propofol e a dose-alvo plasmática média atingida pela ke_0 rápida e lenta estão expressos na Tabela IV.

Nenhum voluntário apresentou depressão respiratória importante ($\text{SP} < 92\%$) ou qualquer outro evento adverso durante o estudo. Não houve necessidade de se utilizar cânula de Guedel ou outro instrumento para manter a via aérea patente.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho de duas constantes de equilíbrio ($ke_0 = 1,21 \text{ min}^{-1}$ e $ke_0 = 0,26 \text{ min}^{-1}$) incorporadas ao modelo farmacocinético de Marsh em relação à C_e de propofol na perda e na recuperação da consciência, avaliadas pela resposta ao estímulo auditivo predefinido.

O primeiro estudo para determinação do ke_0 foi publicado por Sheiner e col.¹⁴ em 1979, utilizando bloqueador neuro-

Tabela I – Dados Demográficos e Índice de Massa Corpórea

Idade (anos)	30 (25-41)
Peso (kg)	82 (74-97)
Altura (cm)	177 (170-184)
IMC ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	26 (23-31)

Valores expressos em médias (mínimo e máximo)

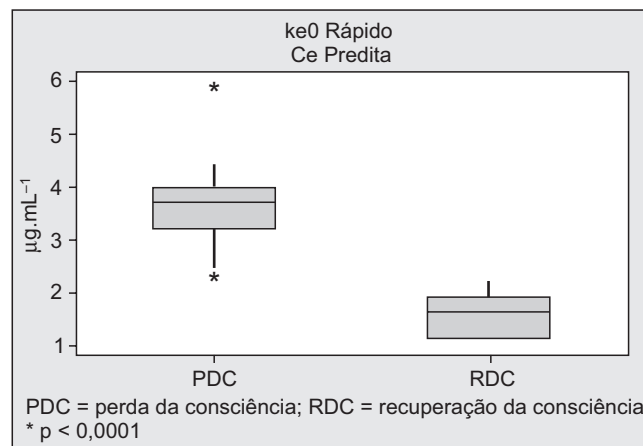


Figura 2 – C_e na Perda e Recuperação da Consciência com a ke_0 Rápida.

Ce: concentração de propofol prevista no local de ação.

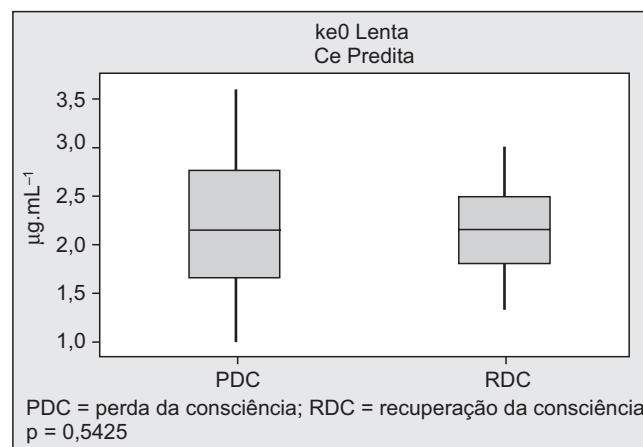


Figura 3 – C_e na Perda e Recuperação da Consciência com a ke_0 Lenta.

Ce: concentração de propofol prevista no local de ação.

muscular (d-tubocuranina), onde é possível avaliar o efeito de maneira bastante objetiva. Entretanto, até o momento não existe um método direto para estimar a concentração dos anestésicos venosos no local de ação. Mas o valor de ke_0 pode ser estimado por métodos indiretos, de forma não

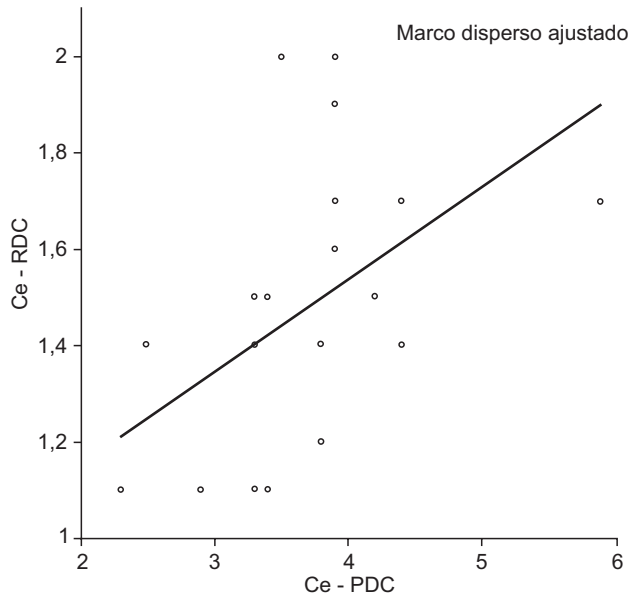


Figura 4 – Regressão Linear entre a Ce de Propofol na PDC e RDC com a ke0 Rápida.
Ce: concentração prevista no local de ação; PDC: perda da consciência; RDC: recuperação da consciência. Correlação estatisticamente significativa ($R^2 = 0,25$, $p = 0,0249$) e inclinação positiva ($p = 0,0249$).

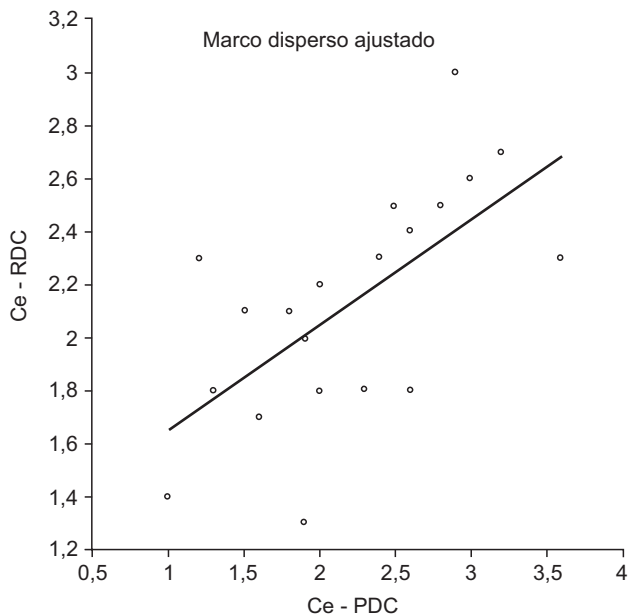


Figura 5 – Regressão Linear entre a Ce de Propofol na PDC e RDC com a ke0 Lenta.
Ce: concentração prevista no local de ação; PDC: perda da consciência; RDC: recuperação da consciência. Correlação estatisticamente significativa ($R^2 = 0,41$, $p = 0,0023$) e inclinação positiva ($p = 0,0023$).

Tabela II – Dados Hemodinâmicos Inicial e após Perda da Consciência

	ke0 rápida	Ke0 lenta
Pressão Arterial Média		
Inicial	92,9 ± 8,5	92,2 ± 9,5
5 min após PDC	77,0 ± 6,6	75,3 ± 4,9
10 min após PDC	75,0 ± 6,6	74,4 ± 5,8
15 min após PDC	73,4 ± 6,3	72,4 ± 5,6
Frequência Cardíaca		
Inicial	76,3 ± 11,9	76,4 ± 14,6
5 min após PDC	73,8 ± 8,2	72,1 ± 10,9
10 min após PDC	75,4 ± 8,9	72,5 ± 12,1
15 min após PDC *	75,9 ± 10,3	72,2 ± 10,1
SpO₂		
Inicial	98,5 ± 0,9	98,2 ± 0,7
5 min após PDC	97,8 ± 1,2	97,4 ± 1,1
10 min após PDC	97,8 ± 1,2	97,2 ± 1,1
15 min após PDC	97,2 ± 1,4	97,2 ± 1,7

Os valores estão expressos em médias e desvio-padrão; PDC: perda da consciência; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; * $p = 0,0084$.

Tabela III – Índice Bispectral

	ke0 rápida	Ke0 lenta
BIS		
Inicial	97 (97-98)	98 (97-98)
PDC	54 (42-70) **	58 (46-72) +
Mínimo *	31 (19-44)	36 (24-46)
Máximo +	58 (43-63)	61 (47-65)
RDC	65 (59-79)	66 (54-75)

Os valores estão expressos em mediana (mínimo e máximo); PDC: perda da consciência; RDC: recuperação da consciência; * $p = 0,0062$; + $p = 0,0263$; ** $p = 0,0002$ vs RDC; + $p < 0,0001$ vs RDC.

Tabela IV – Tempo de Perda e Recuperação da Consciência, Dose de Propofol, Tempo de Infusão Total e Concentração Plasmática de Propofol Atingida

	ke0 Rápida	ke0 Lenta
Tempo PDC (min)	5,15 ± 1,73	7,40 ± 5,22 *
Tempo RDC (min)	8,35 ± 2,62	5,60 ± 1,76 **
Propofol		
Dose ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	233,85 ± 33,97	187,82 ± 6,17 **
Tempo infusão total (min)	20,15 ± 1,73	22,40 ± 5,22 *
Cp atingida ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	3,8 ± 0,7	3,1 ± 0,2 **

Os valores estão expressos em média e desvio-padrão; Cp: concentração plasmática; PDC: perda da consciência; RDC: recuperação da consciência; * $p = 0,0607$; ** $p < 0,0001$.

paramétrica (com base em amostras sanguíneas) ou paramétrica (com base na concentração plasmática prevista por modelo farmacocinético).

Não existe consenso na literatura sobre o método ideal para se obter o valor de ke0 para o propofol. Desse modo, como consequência da atual metodologia empregada¹⁵⁻²⁰, há grande variabilidade entre os valores propostos (entre 0,20 e 1,21 min⁻¹). Em parte, essa diferença tem relação com a taxa

de infusão do propofol empregada no estudo. Foi demonstrado com eletroencefalograma que o equilíbrio do propofol em seu local de ação ocorre mais rapidamente após uma injeção *bolus* do que em uma infusão contínua²¹. Entretanto, com taxas de até 60 mg.min⁻¹ não houve diferença no valor de ke0²².

A utilização de uma única bomba de infusão acoplada ao programa de gerenciamento de infusão (ANESTFUSOR), no qual se variaram as ke0 no mesmo modelo de Marsh, eliminou o viés de se utilizarem dois sistemas de infusão com acurácias diferentes.

Quando se correlacionou Ce de propofol com grau de sedação (OAAS) pelo BIS, o modelo de Marsh original (ke0 = 0,26 min⁻¹) obteve melhor desempenho em relação ao modelo de Schnider (ke0 = 0,45 min⁻¹)²³, pois, à medida que a concentração de propofol no local de ação prevista pelo modelo de Marsh ia subindo, o grau de sedação aumentava e o BIS diminuía de maneira proporcional. A situação inversa também foi verdadeira.

Os resultados deste estudo indicam que, pelo método empregado, o melhor desempenho foi com a ke0 lenta (0,26 min⁻¹), pois a Ce de propofol foi semelhante na perda e recuperação da consciência (2,20 e 2,13 µg.mL⁻¹, respectivamente). Esse resultado encontrado foi semelhante ao obtido por outros autores que empregaram o mesmo método¹³, embora não se tenha evidência de que seja realmente isso que ocorra dentro do sistema nervoso central.

Apesar da grande diferença entre a Ce na perda e recuperação com a ke0 rápida (3,64 e 1,47 µg.mL⁻¹, respectivamente), houve correlação positiva. Essa correlação também foi encontrada em outro estudo que avaliou a perda e recuperação da consciência segundo o mesmo critério²⁴. Outros autores alertaram sobre a não linearidade encontrada entre a Ce de propofol pela ke0 rápida e o processo de indução da anestesia, ressaltando maior confiabilidade da ke0 lenta como guia de titulação²⁵.

A ke0 lenta (0,26 min⁻¹) começou a ser utilizada na primeira geração dos sistemas de IAC para estimar a concentração de efeito, estando sempre associada ao modelo de Marsh. Esse valor foi extraído com a utilização de potenciais evocados auditivos (AEPex), mas não se conhecem os detalhes desse método, pois tal estudo foi publicado apenas em forma de resumo¹⁵. Esse valor de ke0 é muito similar ao de 0,20 min⁻¹ proposto por outros autores^{16, 20}.

A ke0 rápida (1,21 min⁻¹) foi sugerida posteriormente por Struys e col.¹⁹ utilizando o tempo de efeito máximo (TTPE) e o BIS. Após uma dose em *bolus*, o efeito clínico máximo ocorrerá quando a concentração no local de ação tiver atingido seu valor máximo. O TTPE é definido como o intervalo de tempo entre o término da injeção em *bolus* e o pico do efeito clínico. Esse tempo independe do tamanho do *bolus*. Utilizando a ke0 rápida com o modelo de Marsh, o TTPE foi de aproximadamente 1,6 minutos, resultado semelhante a outro estudo¹⁷. A desvantagem desse método é que se obtém um resultado de efeito fora da fase de equilíbrio do propofol, o que torna a observação de um único efeito máximo difícil dentro de uma situação clínica real devido a inúmeros fatores como, por exemplo, a interferência de sinal (BIS)²⁶.

A quantidade de propofol utilizada nos voluntários foi significativamente maior com a ke0 rápida em relação à ke0 lenta. Isso se traduziu em menores valores de BIS durante a infusão e, conseqüentemente, maior tempo de despertar com a ke0 rápida. A explicação para isso é que, quando se utilizou a ke0 de 1,21 min⁻¹, muitos voluntários não perdiam a consciência após o rápido equilíbrio da Ce com a Cp inicial de 3,0 µg.mL⁻¹, havendo necessidade de aumentar a Cp paulatinamente até a perda da consciência, conforme preconizava o método deste estudo. Então, com a ke0 rápida, a Cp média durante o ensaio foi maior em relação à Cp dos voluntários com a ke0 lenta (3,8 e 3,1 µg.mL⁻¹, respectivamente).

Apesar da maior quantidade de propofol utilizada com a ke0 rápida, não houve repercussão hemodinâmica importante, pois a diminuição média da PAM foi, no máximo, de 20%, enquanto a FC permaneceu estável durante todo o estudo. Valores semelhantes foram obtidos com a ke0 lenta. Em apenas um momento (15 minutos após perda da consciência), a FC foi significativamente diferente entre os grupos.

O sexo é uma variável importante na farmacocinética do propofol²⁷. Um estudo demonstrou que pacientes do sexo feminino se recuperaram mais rapidamente após anestesia com propofol, alfentanil e óxido nítrico²⁸. A concentração plasmática prevista na mulher tende a ser superestimada²⁹. Recentemente, demonstrou-se que para melhorar a previsibilidade do modelo de Marsh há necessidade de se corrigirem a depuração e o volume do compartimento central do propofol conforme o sexo e a idade do paciente³⁰. Com a finalidade de diminuir o viés, este estudo foi conduzido em voluntários do mesmo sexo (masculino) e dentro da mesma faixa etária (adultos jovens).

Esse melhor desempenho com a ke0 lenta talvez seja explicado, em parte, pelo método utilizado neste estudo para a avaliação da perda e recuperação da consciência. Provavelmente, o estímulo auditivo proposto se correlacione melhor com o potencial auditivo evocado (AEPex) do que com o BIS. Lembramos que o AEPex foi a ferramenta utilizada para extrair o valor de ke0 no modelo original de Marsh¹⁵.

Já se demonstrou na literatura que o índice do potencial evocado auditivo (*AEP index*), o BIS e a entropia se correlacionam positivamente com a Ce de propofol³¹⁻³⁴. Todos são capazes de aferir o grau de sedação e separar o estado acordado do estado anestesiado. Entretanto, os estudos sugerem que o *AEP index* e a entropia são mais precisos em distinguir a transição da condição de inconsciência do indivíduo para estado de consciência^{31,34,35}.

No presente estudo, os valores de BIS foram estatisticamente diferentes das duas ke0 estudadas quando houve perda e recuperação da consciência. Essa diferença pode ser explicada pelo retardo do processamento do sinal do BIS e o valor apresentado na tela refere-se a um momento anterior. Esse atraso pode variar de 5 até 60 segundos, de acordo com o contexto vigente e suas tendências de mudança³⁶. Entretanto, os resultados intergrupos foram semelhantes (Tabela III).

Os fatores limitantes deste estudo foram o tipo de modelo utilizado e a não mensuração da concentração plasmática

de propofol. O modelo com voluntários não mimetizou uma situação cirúrgica real, pois os voluntários estudados receberam apenas estímulo auditivo. Sabe-se a C_e de propofol necessária para perda da consciência é maior na presença de dor ou estimulação cirúrgica^{32,37}. Então, esse modelo simula apenas procedimentos com pouco estímulo nociceptivo ou no caso de o estímulo doloroso estar bloqueado por anestesia regional. A ausência da mensuração da concentração plasmática de propofol não permitiu uma interpretação mais profunda dos resultados obtidos.

Recentemente, a Sociedade Americana de Anestesiologia em sua força-tarefa incluiu a anestesia venosa total como fator de risco para o despertar intraoperatório³⁸. Importante lembrar que nos Estados Unidos a infusão alvo-controlada não foi aprovada pela FDA para uso clínico. Como já ressaltado em outro estudo¹³, conduzir uma anestesia venosa total com propofol com base em médias populacionais (Cp_{50} ou Ce_{50}) pode predispor o paciente a eventos de despertar e memória no intraoperatório, uma vez que a variabilidade farmacodinâmica é muito grande. Mesmo com a ke_0 lenta que obteve C_e de propofol semelhante na perda e recuperação da consciência, a variação da C_e na perda da consciência foi de 1,0 a 3,6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, enquanto com a ke_0 rápida essa variação foi de 2,3 a 5,9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Lembramos que o presente estudo foi realizado com um grupo bastante homogêneo de voluntários.

Em consonância com outros autores³³, sugere-se, para reduzir a incidência do despertar intraoperatório, a utilização da ke_0 lenta acoplada ao modelo de Marsh e a realização da titulação da dose-alvo de manutenção com base na dose-efeito prevista na perda da consciência. Certamente, essa dose-alvo irá necessitar de pequenos ajustes, tanto para corrigir o erro matemático inerente ao modelo farmacocinético como em situações em que o estímulo nociceptivo não esteja completamente bloqueado.

Corroborando com a hipótese inicial, conclui-se que a ke_0 lenta (0,26 min^{-1}) incorporada ao modelo farmacocinético de Marsh apresentou melhor desempenho clínico que a ke_0 rápida (1,21 min^{-1}), uma vez que a concentração de efeito prevista na perda e recuperação da consciência foi semelhante, embora não se tenha evidência de que realmente isso ocorra no sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. Kenny GN, White M – Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia*, 1991;46:156-157.
02. Glen JB – The development of "Diprifusor": a TCI system for propofol. *Anaesthesia*, 1998;53(Suppl):13-21.
03. Marsh B, White M, Morton N et al. – Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991;67:41-48.
04. Vuyk J, Engbers FH, Lemmens HJ et al. – Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology*, 1992;77:3-9.
05. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R et al. – The interaction of fentanyl on the Cp_{50} of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, 1994;81:820-828.
06. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S et al – Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness? *Anesthesiology*, 1999;90:92-97.
07. Struys M, Versichelen L, Rolly G – Influence of pre-anaesthetic medication on target propofol concentration using a "Diprifusor" TCI system during ambulatory surgery. *Anaesthesia*, 1998;53(Suppl 1):68-71.
08. Milne SE, Troy A, Irwin MG et al. – Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC_{50} for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth*, 2003;90:127-131.
09. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR et al. – Automated responsiveness test (ART) predicts loss of consciousness and adverse physiologic responses during propofol conscious sedation. *Anesthesiology*, 2001;94:585-592.
10. Chortkoff BS, Eger EI, Crankshaw DP et al. – Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. *Anesth Analg*, 1995;81:737-743.
11. Wessen A, Persson PM, Nilsson A et al. – Concentration-effect relationships of propofol after total intravenous anesthesia. *Anesth Analg*, 1993;77:1000-1007.
12. Nora FS – Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: uma análise evolutiva. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008; 58:179-192.
13. Iwakiri H, Nishihara N, Nagata O et al. – Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening. *Anesth Analg*, 2005;100:107-110.
14. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S et al. – Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*, 1979;25:358-371.
15. Kenny GN – Ke_0 of propofol evaluated with AEPex. *Abstract World Congress Book*, 1996.
16. Billard V, Gambus PL, Chamoun N et al. – A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharm Ther*, 1997;61:45-58.
17. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al. – The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, 1998;88:1170-1182.
18. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. – The influence of age on propofol pharmacodynamic. *Anesthesiology*, 1999;90:1502-1516.
19. Struys MM, De Smet T, Depoorter B et al. – Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*, 2000;92:399-406.
20. White M, Schenkels MJ, Engbers FHM et al. – Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1999;82:333-339.
21. Struys MM, Coppens MJ, De Neve N et al. – Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology*, 2007;107:386-396.
22. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR et al. – Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 2004;101:1112-1121.
23. Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M – Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*, 2007;62:661-666.
24. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L et al. – Individual effect-site concentrations of propofol at return of consciousness are related to the concentrations at loss of consciousness and age in neurosurgical patients. *J Clin Anesth*, 2009;21:3-8.
25. Sepúlveda P, Nunez G, Recart A – Induction TCI a sitio efector de propofol: evaluación clínica de dos diferentes ke_0 . *Rev Argent Anestesiol*, 2007;65:89-95.
26. Absalom AR, Mani V, De Smet T et al. – Pharmacokinetic models for propofol - defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anesth*, 2009;103:26-37.
27. Schuttler J, Ihmsen H – Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*, 2000;92:727-738.
28. Gan TJ, Glass PS, Sigl J et al. – Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*, 1999;90:1283-1287.

29. Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A et al. – Gender differences between predicted and measured propofol Cp50 for loss of consciousness. *J Clin Anesth*, 2006; 18:486-489.
30. White M, Kenny GNC, Schraag S – Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. *Clin Pharmacokinet*, 2008;47:119-127.
31. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H et al. – Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999;82:672-678.
32. Irwin MG, Hui TWC, Milne SE et al. – Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia*, 2002;57:242-248.
33. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C et al. – Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth*, 2009;103:387-393.
34. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F et al. – Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth*, 2005;94:613-616.
35. Schraag S, Bothner U, Gajraj RJ et al. – The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg*, 1999;89:1311-1315.
36. Pilge S, Zanner R, Schneider G et al. – Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral and narcotrend indices. *Anesthesiology*, 2006;104:488-494.
37. Iwakiri H, Nagata O, Matsukawa T et al. – Effect-site concentration of propofol for recovery of consciousness is virtually independent of fentanyl effect-site concentration. *Anesth Analg*, 2003;96:1651-1655.
38. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness - Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring. *Anesthesiology*, 2006;104:847-864.

Resumen: Simoni RF, Esteves LO, Miziara LEPE, Cangiani LM, Alves GGO, Romano ALP, Hansen PU, Vianna PTG – Evaluación Clínica de Dos ke0 en el Mismo Modelo Farmacocinético de Propofol: Estudio de la Pérdida y de la Recuperación de la Conciencia.

Justificativa y objetivos: La constante de equilibrio entre el plasma y el sitio efector (ke0), se usa por los modelos farmacocinéticos para prever la concentración del fármaco en su región de acción (Ce). Sería interesante que el Ce de propofol fuese similar en la pérdida y en la recuperación de la conciencia. El objetivo de este estudio, fue evaluar el desempeño clínico de dos diferentes ke0 (rápida = 1,21 min⁻¹ y lenta = 0,26 min⁻¹), con relación a la Ce durante la pérdida y la recuperación de la conciencia, usando el modelo farmacocinético de Marsh.

Método: Participaron en este estudio, 20 voluntarios adultos sanos del sexo masculino. A todos los voluntarios se les administró propofol en régimen de infusión objeto controlada, modelo farmacocinético de Marsh ke0 rápida y en otro momento, se usó el mismo modelo farmacocinético con a ke0 lenta. Inicialmente, el propofol se infundió en concentración-objeto plasmática de 3,0 µg.mL⁻¹. La pérdida de la conciencia y la recuperación de la conciencia estuvieron basadas en la respuesta al estímulo verbal. La Ce fue anotada en el momento de la pérdida y de la recuperación de la conciencia.

Resultados: En la pérdida y en la recuperación de la conciencia, la Ce por la ke0 rápida, fue diferente (3,64 ± 0,78 y 1,47 ± 0,29 µg.mL⁻¹, respectivamente, p < 0,0001), mientras que con la ke0 lenta la Ce fue parecida (2,20 ± 0,70 y 2,13 ± 0,43 µg.mL⁻¹, respectivamente, p = 0,5425).

Conclusiones: Desde el punto de vista clínico, la ke0 lenta (0,26 min⁻¹) incorporada al modelo farmacocinético de Marsh, presentó un mejor desempeño que la ke0 rápida (1,21 min⁻¹), pues la concentración de propofol prevista en su región de acción en la pérdida y en la recuperación de la conciencia fue similar.

Descriptores: ANESTÉSICO, Venoso: propofol; COMPLICACIONES: despertar intraoperatorio.