

# Clinical Evaluation of Two Ke0 in the same Pharmacokinetic Propofol Model: Study on Loss and Recovery of Consciousness

Ricardo Francisco Simoni, TSA <sup>1</sup>, Luis Otávio Esteves, TSA <sup>2</sup>, Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara, TEA <sup>3</sup>, Luiz Marciano Cangiani, TSA <sup>4</sup>, Gustavo Groth Oliveira Alves <sup>5</sup>, André Luz Pereira Romano <sup>5</sup>, Paula Úrica Hansen <sup>5</sup>, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA <sup>6</sup>

**Summary:** Simoni RF, Esteves LO, Miziara LEFG, Cangiani LM, Alves GGO, Romano ALP, Hansen PU, Vianna PTG – Clinical Evaluation of Two Ke0 in the same Pharmacokinetic Propofol Model: Study on Loss and Recovery of Consciousness.

**Background and objective:** The constant equilibrium between the plasma and effect site (ke0) is used by pharmacokinetic models to calculate a drug concentration in its site of action (Ce). It would be interesting if Ce of propofol was similar at loss and recovery of consciousness. The objective of this study was to evaluate the clinical performance of two different ke0 (fast = 1.21 min<sup>-1</sup>, and slow = 0.26 min<sup>-1</sup>) in relation to Ce during loss and recovery of consciousness using Marsh pharmacokinetic model.

**Methods:** Twenty healthy adult male volunteers participated in this study. In all volunteers propofol was administered as target-controlled infusion, Marsh pharmacokinetic model for fast ke0 and, at a different time, the same pharmacokinetic model with slow ke0 was used. Initially, propofol was infused with a serum target-controlled infusion of 3.0 µg.mL<sup>-1</sup>. Loss of consciousness and recovery of consciousness were based on response to verbal stimulus. Ce was recorded at the moment of loss and recovery of consciousness.

**Results:** On loss and recovery of consciousness, the Ce for fast ke0 was different (3.64 ± 0.78 and 1.47 ± 0.29 µg.mL<sup>-1</sup>, respectively, p < 0.0001), while with slow ke0 the Ce was similar (2.20 ± 0.70 and 2.14 ± 0.43 µg.mL<sup>-1</sup>, respectively, p = 0.5425).

**Conclusions:** Clinically, the slow ke0 (0.26 min<sup>-1</sup>) incorporated in the Marsh pharmacokinetic model showed better performance than the fast ke0 (1.21 min<sup>-1</sup>), since the calculated concentration of propofol at the effect site on loss and recovery of consciousness was similar.

**Keywords:** Pharmacokinetics; Propofol, administration and dosage; Intraoperative Awareness; Drug Delivery Systems.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(4): 397-408] ©Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

## INTRODUCTION

The target-controlled system for propofol was developed by Kenny et al. <sup>1</sup>, but its commercial use started only in 1997 <sup>2</sup>. This system uses Marsh pharmacokinetic model, published on the same decade <sup>3</sup>.

The first generation of these systems only showed on its screen the target-dose and estimated plasma concentration

(Cp). A delay in the relationship between Cp and clinical effect became evident. Several authors measured different plasma concentrations of propofol at the moment of loss and recovery of consciousness, with a wide variation between minimal and maximal values (0.8 to 5.4 µg.mL<sup>-1</sup>) <sup>4-11</sup>. This is basically caused by a delay in the balance between Cp and concentration of drug at its site of action located inside the central nervous system known as effect site <sup>6</sup>.

The equilibrium rate between plasma and effect site depends on several factors such as cardiac output, cerebral blood flow, and pharmacologic properties that determine the transference rate through the blood brain barrier (liposolubility and degree of ionization). The time of equilibrium between plasma concentration and effect site can be mathematically described as a first order constant, known as ke0.

In fact, the expression ke0 should be used to describe the rate of drug elimination from its effect site, but it has been estimated that the volume of effect site is insignificant, and, therefore, there is no need to separate the constant that enters and exits the site of action. Ke0 can be defined as the proportional variation of the concentration gradient between plasma and effect site in relation to the unit of time. In theory, the higher the value of Ke0, the higher the rate of entry of a drug at the site of action; therefore, the time taken for this to

Received from the CET Instituto Penido Burnier and Centro Médico de Campinas (CMC), Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brazil.

1. Master's Degree in Anesthesiology from Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP); Co-responsible for the CET Instituto Penido Burnier; CMC

2. Co-responsible for the CET Instituto Penido Burnier; CMC

3. Anesthesiologist of Hospital Santa Sofia Ltda. and Fundação CMC

4. Clinical Director of Fundação Centro Médico de Campinas; Co-responsible for the CET Instituto Penido Burnier; CMC

5. R3 of Instituto Penido Burnier; CMC

6. Post-Doctorate at the Departamento de Anestesiologia da Universidade de Bristol; Professor of Departamento de Anestesiologia of Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP, Júlio de Mesquita Filho

Submitted on November 28, 2010.

Approved on January 04, 2011.

Correspondence to:

Dr. Ricardo Francisco Simoni  
Rua Alzira de Aguiar Aranha, 552  
13084768 – Campinas, SP, Brazil  
E-mail: ricaboss@gmail.com

occur will be less. Thus, drugs with short  $T_{1/2,ke0}$  have elevated  $ke0$  and fast onset of action.

The value of  $ke0$  is integrated in the target-controlled infusion allowing the insertion on the screen of the target-controlled infusion the estimated concentration of propofol in its effect site ( $C_e$ ).

It has been recommended that the pharmacokinetic model with its pharmacodynamic equivalent that contains the values of  $ke0$  should be validated in studies with continuous infusion and in patient populations in which the models are being tested<sup>12</sup>. All values of  $ke0$  proposed are correct for the method used; however, they have little validation in clinical studies.

Currently, four target-controlled systems are commercialized in Brazil. The values of  $ke0$  for propofol incorporated in these systems (Marsh model) can be  $0.26 \text{ min}^{-1}$  (slow  $ke0$ ) or  $1.21 \text{ min}^{-1}$  (fast  $ke0$ ).

An interesting way to assess these  $ke0$  values proposed for propofol would be to observe the  $C_e$  at the moment of loss and recovery of consciousness. Although there is evidence that the concentration of propofol in its site of action (central nervous system – GABA receptor) is similar at the time of loss and recovery of consciousness, clinically this would allow an interesting individualized titration of the target dose of propofol reducing the possibility of intraoperative awakening episodes.

Recently, a study demonstrating a direct relationship between  $C_e$  on loss and recovery of consciousness with  $ke0$  of  $0.26 \text{ min}^{-1}$  (slow  $ke0$ ;  $T_{1/2,ke0} = 2.60 \text{ min}$ ) was published<sup>13</sup>. However, there is little information in literature on the clinical performance of  $1.21 \text{ min}^{-1}$   $ke0$  (fast  $ke0$ ;  $T_{1/2,ke0} = 0.57 \text{ min}$ ).

The objective of the present study was to evaluate the clinical performance of two different  $ke0$  (slow and fast) regarding the  $C_e$  of propofol during loss and recovery of consciousness using Marsh pharmacokinetic model<sup>3</sup>. The hypothesis tested was that the calculated  $C_e$  of propofol is similar for slow  $ke0$  on loss and recovery of consciousness, which differ from that of fast  $ke0$ .

## METHODS

After approval by the Research Ethics Committee and signing of informed consent, 20 healthy adult male volunteers participated in this study. The sample size was based on a previous pilot study. Considering that the difference in proportionality between the calculated concentration of propofol at the site of action ( $C_e$ ) with slow and fast  $ke0$  ( $0.26 \text{ min}^{-1}$  and  $1.21 \text{ min}^{-1}$ , respectively) was 40% and the strength of analysis with an alpha error of 5% and beta error of 20%, it was demonstrated that 20 volunteers per group would be necessary.

Selected volunteers presented at a predetermined location after a 6-hour fasting period. All volunteers were monitored with electrocardiogram for heart rate (HR) (DII and V1 derivations), peripheral oxygen saturation ( $SpO_2$ ), non-invasive mean arterial pressure (MAP), and bispectral index (BIS). Oxygen under nasal catheter,  $2.0 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ , was administered; the left antecubital vein was punctured and connected to a ve-

nous catheter with propofol (Propovan® – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.). Saline infusion to replace the fasting period or insensible losses was not used.

Propofol was administered as target-controlled infusion using Marsh pharmacokinetic model, slow  $ke0$ , and, at a latter opportunity, using the same pharmacokinetic model with a fast  $ke0$ . An infusion pump (Anesthesia Pilot II® – Fresenius-Kabi) coupled to the infusion management (ANESTFUSOR® – University of Chile, Santiago) was used (Figure 1). The administration sequence of propofol was randomized and computer generated.

Initially, propofol was infused as a target-plasma concentration of  $3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , based on a previous study<sup>13</sup>. The loss of consciousness (LOC) was defined as loss of response to verbal stimulus (calling the volunteer by his name using a normal tone of voice). This verbal stimulus was repeated three times at 30-second interval by another investigator who was unaware of the calculated concentration at the site of action ( $C_e$ ).

If loss of consciousness did not occur after the equilibrium of  $C_e$  and  $C_p$  at  $3.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $C_p$  was increased by  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , and so forth, until the volunteer could not respond to the verbal stimulus. After loss of consciousness, target-controlled infusion was maintained for 15 minutes. After this period,  $C_p$  was decreased to zero until recovery of consciousness (ROC) was observed, defined as response to a verbal stimulus (calling the volunteer by his name using a normal tone). This stimulus was repeated three times at 30-second intervals by another investigator who was unaware of the calculated  $C_e$ . This methodology was similar to that of a prior study<sup>13</sup>.

The calculated concentration at the site of action and BIS were recorded whenever the volunteer lost and recovered his consciousness. The maximum and minimum BIS during infusion and the dose of propofol were also recorded.

Paired Student *t* test was used in the statistical analysis of parametric parameters and results were expressed as mean and standard deviation. Non-parametric parameters were analyzed by Wilcoxon test for paired samples and the results



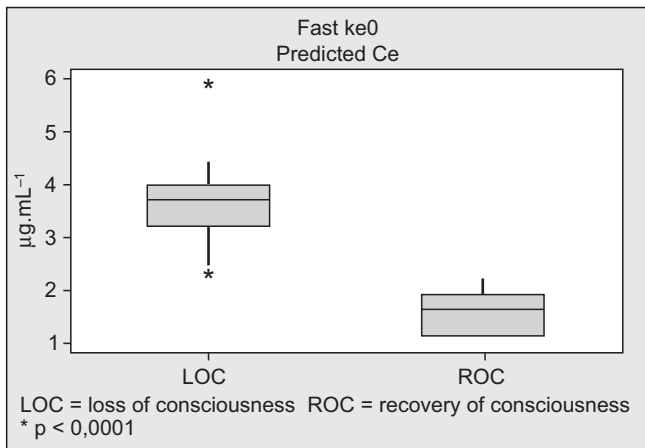
**Figure 1** – Target-Controlled Infusion of Propofol. Infusion pump, RS232 adapter and Anestfusor.

expressed as median. A p lower than 0.05 was considered statistically significant.

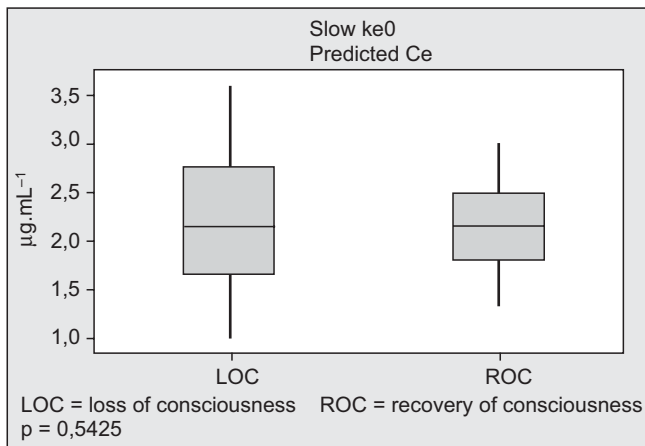
## RESULTS

The age, weight, height, and mean body mass index of volunteers are presented in Table I. The mean Ce calculated for the fast ke0 on loss and recovery of consciousness was different ( $3.64 \pm 0.78$  and  $1.47 \pm 0.29 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $p < 0.0001$ ), while with slow ke0 the calculated mean Ce was similar ( $2.20 \pm 0.70$  and  $2.13 \pm 0.43 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectively,  $p = 0.5425$ ) (Figures 2 and 3).

A correlation between the calculated concentration of propofol in its site of action on loss and recovery of consciousness with slow and fast ke0 ( $p = 0.0249$  and  $p = 0.0023$ , respectively) was observed (Figures 4 and 5).



**Figure 2** – Ce on Loss and Return of Consciousness with Fast ke0. Ce: calculated propofol concentration at the site of action.

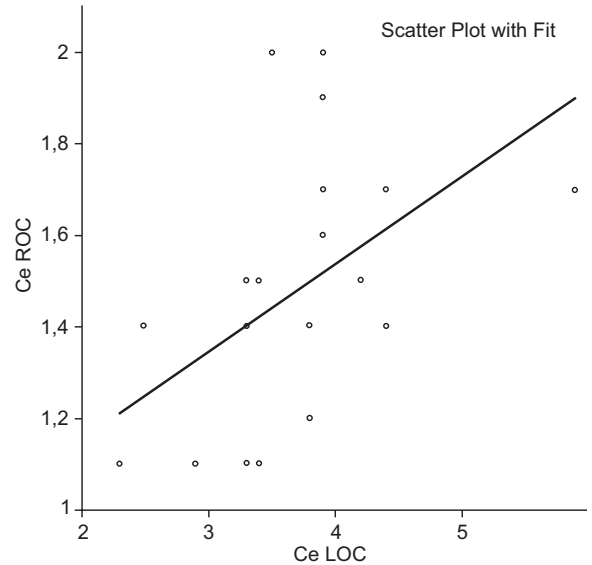


**Figure 3** – Ce at Loss and Return of Consciousness with Slow ke0. Ce: predicted concentration of propofol at the site of action.

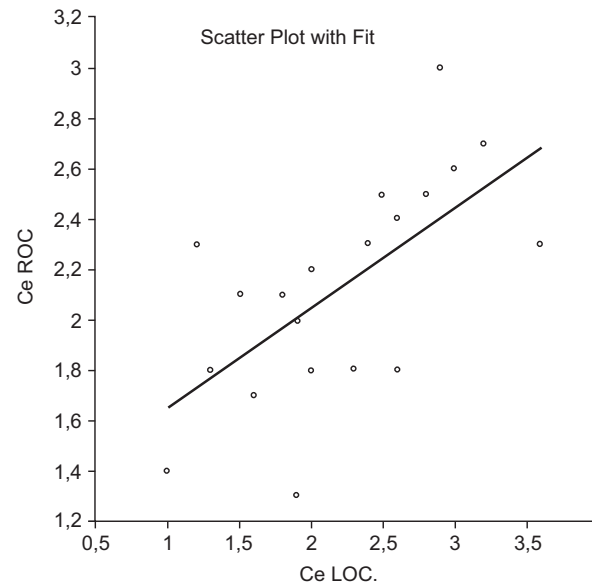
**Table I** – Demographic Data and Body Mass Index

Age (years)	30 (25-41)
Weight (kg)	82 (74-97)
Height (cm)	177 (170-184)
BMI ( $\text{kg.m}^{-2}$ )	26 (23-31)

Results expressed as mean (minimum and maximum).



**Figure 4** – Linear Regression between the Ce of Propofol at LOC and ROC with Fast ke0. Ce: calculated concentration at the site of action; LOC: loss of consciousness; ROC: recovery of consciousness. Statistically significant correlation ( $R^2 = 0.25$ ,  $p = 0.0249$ ) and positive inclination ( $p = 0.0249$ ).



**Figure 5** – Linear Regression between Ce of Propofol at LOC and ROC with Slow ke0. Ce: calculated concentration at the site of action; LOC: loss of consciousness; ROC: recovery of consciousness. Statistically significant correlation ( $R^2 = 0.41$ ,  $p = 0.0023$ ) and positive inclination ( $p = 0.0023$ ).

**Table II** – Initial Hemodynamic Data and after Loss of Consciousness

	Fast ke0	Slow ke0
Mean arterial pressure		
Initial	92.9 ± 8.5	92.2 ± 9.5
5 min after LOC	77.0 ± 6.6	75.3 ± 4.9
10 min after LOC	75.0 ± 6.6	74.4 ± 5.8
15 min after LOC	73.4 ± 6.3	72.4 ± 5.6
Heart rate		
Initial	76.3 ± 11.9	76.4 ± 14.6
5 min after LOC	73.8 ± 8.2	72.1 ± 10.9
10 min after LOC	75.4 ± 8.9	72.5 ± 12.1
15 min after LOC *	75.9 ± 10.3	72.2 ± 10.1
SpO <sub>2</sub>		
Initial	98.5 ± 0.9	98.2 ± 0.7
5 min after LOC	97.8 ± 1.2	97.4 ± 1.1
10 min after LOC	97.8 ± 1.2	97.2 ± 1.1
15 min after LOC	97.2 ± 1.4	97.2 ± 1.7

Results are expressed as mean and standard deviation; LOC: loss of consciousness; SpO<sub>2</sub>: peripheral oxygen saturation; \* p = 0,0084.

**Table III** –Bispectral Index

	Fast ke0	Slow ke0
BIS		
Initial	97 (97-98)	98 (97-98)
LOC	54 (42-70) **	58 (46-72) +
Minimum*	31 (19-44)	36 (24-46)
Maximum+	58 (43-63)	61 (47-65)
ROC	65 (59-79)	66 (54-75)

Results are expressed as median (minimum and maximum); LOC: loss of consciousness; ROC: recovery of consciousness; \*p = 0.0062; +p = 0.0263; \*\*p = 0.0002 vs. ROC; +p < 0.0001 vs. ROC.

**Table IV** – Time of Loss and Recovery of Consciousness, Propofol Dose, Total Infusion Time, and Concentration of Propofol Achieved

	Fast ke0	Slow ke0
Time LOC (min)	5.15 ± 1.73	7.40 ± 5.22*
Time ROC (min)	8.35 ± 2.62	5.60 ± 1.76**
Propofol		
Dose (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	233.85 ± 33.97	187.82 ± 6.17 **
Total infusion time (min)	20.15 ± 1.73	22.40 ± 5.22 *
Cp achieved (µg.mL <sup>-1</sup> )	3.8 ± 0.7	3.1 ± 0.2 **

Results are expressed as mean and standard deviation; Cp: plasma concentration; LOC: loss of consciousness; ROC: recovery of consciousness; \*p = 0.0607; \*\*p < 0.0001.

The variation in MAP, HR, and SpO<sub>2</sub> at the initial period and at 5, 10, and 15 minutes after loss of consciousness, and the initial BIS on loss and recovery of consciousness with the minimum and maximum values during infusion, can be seen in Tables II and III.

Time until loss and recovery of consciousness, dose of propofol used, time of propofol infusion, and mean target-plasma dose achieved with fast and slow ke0 are in Table IV.

Significant respiratory depression (SP < 92%) or any other adverse event was not observed during the study. The use of Guedel airway or any other instrument to maintain patent airways was not necessary.

## DISCUSSION

The objective of the preset study was to evaluate the performance of two equilibrium constants (ke0 = 1.21 min<sup>-1</sup> and ke0 = 0.26 min<sup>-1</sup>) incorporated in the Marsh pharmacokinetic model in relation to the Ce of propofol on loss and recovery of consciousness, assessed by the response to a predefined auditory stimulus.

The first study to determine the ke0 was published by Sheiner et al.<sup>14</sup> in 1979 using a neuromuscular blocker (d-tubocurarine) where it is possible to objectively evaluate its effects. However, to date there is no direct method to estimate the concentration of intravenous anesthetics at the site of action. But the value of ke0 can be estimated by indirect methods, non-parametrically (based on blood samples), or parametrically (based on plasma concentration calculated by a pharmacokinetic model).

There is no consensus in literature on the ideal method to obtain the value of ke0 for propofol. Thus, as a consequence of the current methodology<sup>15-20</sup>, there is a large variability among proposed values (between 0.20 and 1.21 min<sup>-1</sup>). This difference has a partial relationship with the infusion rate of propofol used. By using electroencephalogram, it has been demonstrated that the equilibrium of propofol in its site of action is faster after a bolus injection than with a continuous infusion<sup>21</sup>. However, with rates up to 60 mg.min<sup>-1</sup> a difference in the value of ke0 was not observed<sup>22</sup>.

The use of a single infusion pump attached to the infusion management program (ANESTFUSOR), in which the ke0 in the same Marsh model varies, eliminated the bias of using two infusion systems with different accuracies.

When the Ce of propofol was correlated with the degree of sedation (OAAS) using BIS values, a better performance was observed with the original Marsh model (ke0 = 0.26 min<sup>-1</sup>) when compared to the Schnider model (ke0 = 0.45 min<sup>-1</sup>)<sup>23</sup>, since while the concentration of propofol on its site of action calculated by the Marsh model increased, the degree of sedation also increased and BIS decreased proportionally. The inverse relationship was also observed.

The results of the present study indicate that by the method used the slow ke0 (0.26 min<sup>-1</sup>) had a better performance, since the Ce of propofol at loss and recovery of consciousness was similar (2.20 and 2.13 µg.mL<sup>-1</sup>, respectively). This result was similar to that of other authors who used the same method<sup>13</sup>, although there is no evidence that this is actually occurring within the central nervous system.

Despite the great difference observed between the Ce at loss and recovery of consciousness (3.64 and 1.47 µg.mL<sup>-1</sup>, respectively) with the fast ke0 there was a positive correlation. This correlation was also observed in another study that evaluated the loss and recovery of consciousness according



to the same criteria<sup>24</sup>. Other authors have alerted about the non-linearity found between the Ce of propofol by fast ke0 and anesthesia induction, highlighting a greater reliability of slow ke0 as a titration guide<sup>25</sup>.

Slow ke0 (0.26 min<sup>-1</sup>) was first used on first generation IAC systems to estimate the effective concentration, which was always associated with the Marsh model. This value was extracted by using auditory evoked potentials (AEPex), but the details of this method are unknown, since this study was published only as a summary<sup>15</sup>. This value of ke0 is very similar to the 0.20 min<sup>-1</sup> proposed by other authors<sup>16,20</sup>.

The fast ke0 (1.21 min<sup>-1</sup>) was suggested later by Struys et al.<sup>19</sup>, using the time to peak effect (TTPE) and BIS. After a bolus dose, the maximum clinical effect will occur when concentration on the site of action reaches its maximal level. Time to peak effect is defined as the time interval between the end of the bolus injection and peak clinical effect. This time is not dependent on the size of bolus. Using a fast ke0 with the Marsh model, the TTPE was approximately 1.6 minutes, which is similar to the result reported by another study<sup>17</sup>. Obtaining a result outside the equilibrium phase of propofol represents a disadvantage of this method<sup>26</sup>, making it difficult to observe a single maximal effect in a real clinical situation due to several factors such as signal interference (BIS),.

The amount of propofol used was significantly greater with the fast ke0 than with slow ke0. This was translated into lower BIS values during infusion and consequently longer awakening time with fast ke0. This can be explained by the fact that when the ke0 of 1.21 min<sup>-1</sup> was used, many volunteers did not lose consciousness after the fast initial equilibrium of Ce and Cp at 3.0 µg.mL, which required a gradual increase in Cp until loss of consciousness. Therefore, with fast ke0, mean Cp during the assay was greater than the Cp of volunteers with slow ke0 (3.8 and 3.1 µg.mL<sup>-1</sup>, respectively).

Despite the greater amount of propofol used with fast ke0, significant hemodynamic repercussions were not observed, as the mean reduction in MAP was no more than 20%, while the HR remained stable during the study. Similar values were obtained with slow ke0. In only one moment (15 minutes after loss of consciousness) the HR was significantly different between groups.

Gender is an important variable in the pharmacokinetic of propofol<sup>27</sup>. A study has demonstrated that female patients recover faster after anesthesia with propofol, alfentanil, and nitrous oxide<sup>28</sup>. The calculated plasma concentration in females tends to be overestimated<sup>29</sup>. Recently, it has been demonstrated that there is the need to correct the depuration and volume of the central compartment of propofol according to gender and age to improve the previsibility of the Marsh model<sup>30</sup>. To decrease bias, this study was conducted with the same gender (males) and within the same age range (young adults).

The better performance with slow ke0 might be partly explained by the method used in the present study of evaluating loss and recovery of consciousness. Most likely, the proposed auditory stimulus had better correlation with the evoked auditory potential (AEPex) than with BIS. Note that the AEPex was the tool used to extract the value of ke0 in the original Marsh model<sup>15</sup>.

It has been demonstrated in literature that the auditory evoked potential index (AEP index), BIS, and entropy have a positive correlation with the Ce of propofol<sup>31-34</sup>. They are all able to assess the degree of sedation and separate the state of being awake from being anesthetized. However, studies have demonstrated that the AEP index and entropy are more accurate in distinguishing the transition from the individual condition of unconsciousness to the state of consciousness<sup>31,34,35</sup>.

In the present study BIS values were statistically different at loss and recovery of consciousness in both ke0 investigated. This difference could be explained by a delay in processing the BIS signal, and the value seen on the screen refers to a previous moment. This delay can vary from 5 to 60 seconds according to the context and its changing tendencies<sup>36</sup>. However, intergroup results were similar (Table III).

Limiting factors of this study include the type of model used and the lack of measurements of the plasma concentration of propofol. The model with volunteers did not resemble a real surgical situation as the volunteers only received an auditory stimulus. It is known that the Ce of propofol necessary for loss of consciousness is greater in the presence of pain or surgical stimulation<sup>32,37</sup>. Thus, this model simulates only procedures with little nociceptive stimulus or in case of painful stimulus is blocked by regional anesthesia. The lack of measurement of plasma propofol concentration did not allow a more detailed interpretation of the results.

Recently, the task force of the American Society of Anesthesiologists included total intravenous anesthesia as a risk factor for intraoperative awakening<sup>38</sup>. Note that in the United States the target-controlled infusion was not approved by the FDA for clinical use. As demonstrated in another study<sup>13</sup>, conducting total intravenous anesthesia with propofol based in populational means (Cp50 or Ce50) can predispose the patient to intraoperative awakening and to retain memory of the procedure, since there is a wide pharmacodynamic variability. Even with slow ke0, which showed similar Ce of propofol at loss and recovery of consciousness, the variation of Ce at loss of consciousness was from 1.0 to 3.6 µg.mL<sup>-1</sup>, while with the fast ke0, this variation ranged from 2.3 to 5.9 µg.mL<sup>-1</sup>. Note that the present study was undertaken with a very homogeneous group of volunteers.

In agreement with other authors<sup>33</sup>, we suggest that to reduce the incidence of intraoperative awakening slow ke0 associated with the Marsh model and titration of the maintenance target dose based on the calculated dose-effect for loss of consciousness should be used. Most likely, this target dose will need small adjustments to correct the inherent mathematical error of the pharmacokinetic model, and in situations in which the nociceptive stimulus is not completely blocked.

Corroborating the initial hypothesis, we conclude that the slow ke0 (0.26 min<sup>-1</sup>) incorporated in the Marsh pharmacodynamic model showed better clinical performance than the fast ke0 (1.21 min<sup>-1</sup>), as the calculated effect concentration at loss and recovery of consciousness was similar, although there is no evidence that this actually occurs in the central nervous system.

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

Ricardo Francisco Simoni, TSA<sup>1</sup>, Luis Otávio Esteves, TSA<sup>2</sup>, Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara, TEA<sup>3</sup>, Luiz Marciano Cangiani, TSA<sup>4</sup>, Gustavo Groth Oliveira Alves<sup>5</sup>, André Luz Pereira Romano<sup>5</sup>, Paula Úrica Hansen<sup>5</sup>, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA<sup>6</sup>

**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<sup>-1</sup> e lenta = 0,26 min<sup>-1</sup>) 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<sup>-1</sup>. 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<sup>-1</sup>, respectivamente, p < 0,0001), enquanto com a ke0 lenta a Ce foi semelhante (2,20 ± 0,70 e 2,13 ± 0,43 µg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente, p = 0,5425).

**Conclusões:** Do ponto de vista clínico, a ke0 lenta (0,26 min<sup>-1</sup>) incorporada ao modelo farmacocinético de Marsh apresentou melhor desempenho que a ke0 rápida (1,21 min<sup>-1</sup>), 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. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

## INTRODUÇÃO

O sistema infusão alvo-controlada (IAC) de propofol foi desenvolvido por Kenny e col.<sup>1</sup>, e seu emprego em escala comercial ocorreu somente em 1997<sup>2</sup>. Esse sistema utiliza o

modelo farmacocinético de Marsh, publicado nessa mesma década<sup>3</sup>.

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<sup>-1</sup>)<sup>4-11</sup>. 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-efetor<sup>6</sup>.

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 testados<sup>12</sup>. 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;  $T_{1/2}k_{e0} = 2,60 \text{ min}$ )<sup>13</sup>. 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 Marsh<sup>3</sup>. 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 ( $\text{SpO}_2$ ), 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 prévio<sup>13</sup>. 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 Cp 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 Ce. Essa metodologia foi semelhante a estudo prévio<sup>13</sup>.

A Ce 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 Ce média predita pela ke0 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 ke0 lenta a Ce predita 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 ke0 rápida e lenta ( $p = 0,0249$  e  $p = 0,0023$ , respectivamente) (Figuras 4 e 5).

A variação da PAM, FC, SpO<sub>2</sub> 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 Ke0 rápida e lenta estão expressos na Tabela IV.

Nenhum voluntário apresentou depressão respiratória importante (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

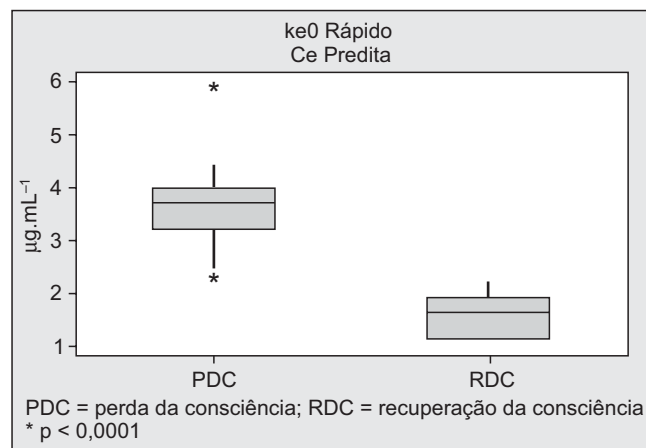
O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho de duas constantes de equilíbrio ( $ke0 = 1,21 \text{ min}^{-1}$  e  $ke0 = 0,26 \text{ min}^{-1}$ ) incorporadas ao modelo farmacocinético de Marsh em relação à Ce de propofol na perda e na recuperação da consciência, avaliadas pela resposta ao estímulo auditivo predefinido.

O primeiro estudo para determinação do ke0 foi publicado por Sheiner e col.<sup>14</sup> em 1979, utilizando bloqueador neuro-

**Tabela I** – Dados Demográficos e Índice de Massa Corpórea

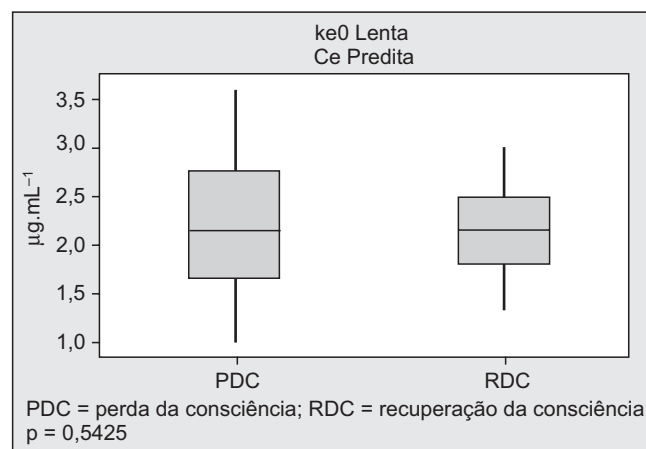
Idade (anos)	30 (25-41)
Peso (kg)	82 (74-97)
Altura (cm)	177 (170-184)
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26 (23-31)

Valores expressos em médias (mínimo e máximo)



**Figura 2** – Ce na Perda e Recuperação da Consciência com a ke0 Rápida.

Ce: concentração de propofol prevista no local de ação.

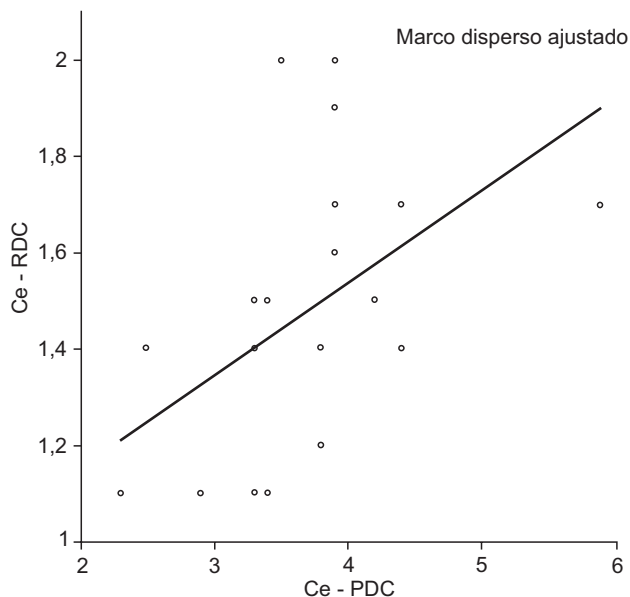


**Figura 3** – Ce na Perda e Recuperação da Consciência com a ke0 Lenta.

Ce: concentração de propofol prevista no local de ação.

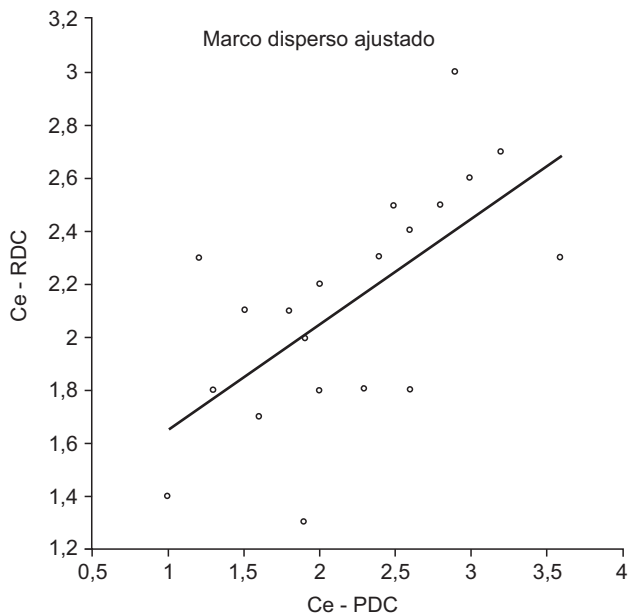
muscular (d-tubocuranina), onde é possível avaliar o efeito de maneira bastante objetiva. Entretanto, até o momento não existe um método direto para estimar a concentração dos anestésicos venosos no local de ação. Mas o valor de ke0 pode ser estimado por métodos indiretos, de forma não





**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
SpO <sub>2</sub>		
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; SpO<sub>2</sub>: 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 empregada<sup>15-20</sup>, há grande variabilidade entre os valores propostos (entre 0,20 e 1,21 min<sup>-1</sup>). 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 contínua<sup>21</sup>. Entretanto, com taxas de até 60 mg.min<sup>-1</sup> não houve diferença no valor de ke0<sup>22</sup>.

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<sup>-1</sup>) obteve melhor desempenho em relação ao modelo de Schnider (ke0 = 0,45 min<sup>-1</sup>)<sup>23</sup>, 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<sup>-1</sup>), pois a Ce de propofol foi semelhante na perda e recuperação da consciência (2,20 e 2,13 µg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente). Esse resultado encontrado foi semelhante ao obtido por outros autores que empregaram o mesmo método<sup>13</sup>, 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<sup>-1</sup>, respectivamente), houve correlação positiva. Essa correlação também foi encontrada em outro estudo que avaliou a perda e recuperação da consciência segundo o mesmo critério<sup>24</sup>. 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 titulação<sup>25</sup>.

A ke0 lenta (0,26 min<sup>-1</sup>) 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 resumo<sup>15</sup>. Esse valor de ke0 é muito similar ao de 0,20 min<sup>-1</sup> proposto por outros autores<sup>16,20</sup>.

A ke0 rápida (1,21 min<sup>-1</sup>) foi sugerida posteriormente por Struys e col.<sup>19</sup> 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 estudo<sup>17</sup>. 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)<sup>26</sup>.

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<sup>-1</sup>, muitos voluntários não perdiam a consciência após o rápido equilíbrio da Ce com a Cp inicial de 3,0 µg.mL<sup>-1</sup>, 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<sup>-1</sup>, 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 propofol<sup>27</sup>. Um estudo demonstrou que pacientes do sexo feminino se recuperaram mais rapidamente após anestesia com propofol, alfentanil e óxido nítrico<sup>28</sup>. A concentração plasmática prevista na mulher tende a ser superestimada<sup>29</sup>. 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 paciente<sup>30</sup>. 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 Marsh<sup>15</sup>.

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 propofol<sup>31-34</sup>. 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<sup>31,34,35</sup>.

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 mudança<sup>36</sup>. 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<sup>32,37</sup>. 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 intraoperatório<sup>38</sup>. Importante lembrar que nos Estados Unidos a infusão alvo-controlada não foi aprovada pela FDA para uso clínico. Como já ressaltado em outro estudo<sup>13</sup>, 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 autores<sup>33</sup>, 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  $\text{min}^{-1}$ ) incorporada ao modelo farmacocinético de Marsh apresentou melhor desempenho clínico que a  $ke_0$  rápida (1,21  $\text{min}^{-1}$ ), 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

- Kenny GN, White M – Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia*, 1991;46:156-157.
- Glen JB – The development of “Diprifusor: a TCI system for propofol. *Anaesthesia*, 1998;53(Suppl):13-21.
- Marsh B, White M, Morton N et al. – Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991;67:41-48.
- Vuyk J, Engbers FH, Lemmens HJ et al. – Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology*, 1992;77:3-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wessen A, Persson PM, Nilsson A et al. – Concentration-effect relationships of propofol after total intravenous anesthesia. *Anesth Analg*, 1993;77:1000-1007.
- Nora FS – Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: uma análise evolutiva. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008; 58:179-192.
- 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.
- 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.
- Kenny GN –  $Ke_0$  of propofol evaluated with AEPex. *Abstract World Congress Book*, 1996.
- 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.
- 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.
- Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. – The influence of age on propofol pharmacodynamic. *Anesthesiology*, 1999;90:1502-1516.
- 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.
- White M, Schenkels MJ, Engbers FHM et al. – Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1999;82:333-339.
- Struys MM, Coppens MJ, De Neve N et al. – Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology*, 2007;107:386-396.
- Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR et al. – Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 2004;101:1112-1121.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schuttler J, Ihmsen H – Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*, 2000;92:727-738.
- 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 LEFG, 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<sup>-1</sup> y lenta = 0,26 min<sup>-1</sup>), 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<sup>-1</sup>. 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<sup>-1</sup>, 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<sup>-1</sup>, respectivamente, p = 0,5425).

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

**Descriptor:** ANESTÉSICO, Venoso: propofol; COMPLICACIONES: despertar intraoperatorio.