

Ricardo Francisco Simoni

Desempenho De Duas Ke0 No Mesmo
Modelo Farmacocinético De Propofol

Estudo da perda e recuperação da consciência

Dissertação apresentada á Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Julio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Anestesiologia.

Orientador: Prof.Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Simoni, Ricardo Francisco.

Desempenho de duas KeO no mesmo modelo farmacocinético de propofol:
estudo da perda e recuperação da consciencia / Ricardo Francisco Simoni. –
Botucatu : [s.n.], 2009.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina de Botucatu, 2009.

Orientador: Pedro Thadeu Galvão Vianna

Assunto CAPES: 40102130

1. Anestesia - Efeitos fisiológicos 2. Propofol

CDD 617.96

Palavras-chave: Anestesia venosa; Índice bispectral; Modelo farmacocinético;
Monitorização

Prof. Dr. Clóvis Duarte Costa (*in memoriam*)

Aquele que antes de todos me iniciou e incentivou na pesquisa científica.
Plantando a semente da dúvida e questionando o saber, foi além,
contribuindo não só para o crescimento do meu conhecimento,
mas na formação de meu caráter.

Agradecimentos

Aos Drs. Luiz Otávio Esteves, Luis Henrique Cangiani e Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara, agradeço ao auxílio prestado na coleta de dados.

Ao Dr Luiz Marciano Cangiani pela revisão gramatical, estrutural e ao Dr Antônio Márcio Sanfim Arantes Pereira pela revisão da versão em inglês.

Aos voluntários do estudo pela confiança, participação espontânea e pontual.

A todos os outros colegas da Clínica Campinense de Anestesiologia (Drs. Alberto Affonso Ferreira, João Lopes Vieira, Luis Fernando Alencar Vanetti, Martin Affonso Ferreira, Eduardo Ren Nakashima, André Moraes Porto, Túlio Martarello Gonçalves, Eduardo Tadeu Moraes Santos, Marcelo Negrão Lutti, Múcio Paranhos Abreu e Luciano Andrade Silva) pelo incentivo e compreensão durante minha ausência no trabalho.

Aos meus pais, Ana e Néelson, pela luta e determinação que tiveram para me contemplar com estudo e formação digna.

Em especial a minha esposa Tatiane e filhas (Sophia e Luiza) pelos momentos de paz e aconchego que me auxiliaram no raciocínio e desenvolvimento da redação científica.

O aumento do conhecimento é como uma esfera dilatando no espaço: quanto maior a nossa compreensão, maior o nosso contato com o desconhecido.

Blaise Pascal

Resumo

Introdução – A constante de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor (ke_0) é utilizada pelos modelos farmacocinéticos para prever a concentração do fármaco em seu local de ação (C_e). Seria interessante que a C_e de propofol fosse semelhante na perda e na recuperação da consciência. O objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho clínico de duas diferentes ke_0 (rápida = $1,21 \text{ min}^{-1}$ e lenta = $0,26 \text{ min}^{-1}$) com relação à concentração de propofol prevista em seu local de ação durante a perda e a recuperação da consciência usando o modelo farmacocinético de Marsh. **Material e Método** – Participaram desse estudo 20 voluntários adultos, sadios e do sexo masculino. Em todos os voluntários foi administrado propofol em regime de infusão alvo-controlada modelo farmacocinético de Marsh ke_0 rápida e em outra oportunidade foi usado, o mesmo modelo farmacocinético com a ke_0 lenta. Inicialmente, o propofol foi infundido em concentração-alvo plasmática de $3,0 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$. A perda da consciência e recuperação da consciência foi baseada na resposta ao estímulo verbal. A concentração de propofol prevista em seu local de ação foi anotada no momento da perda e recuperação da consciência. **Resultados** - Na perda e recuperação da consciência, a concentração média de propofol prevista em seu local de ação pela ke_0 rápida foi diferente ($3,64 \pm 0,78$ e $1,47 \pm 0,29 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente, $p < 0,0001$), enquanto que com a ke_0 lenta a concentração média de propofol prevista em seu local de ação foi semelhante ($2,20 \pm 0,70$ e $2,13 \pm 0,43 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente, $p = 0,5425$). **Conclusão** - Do ponto de vista clínico, a ke_0 lenta ($0,26 \text{ min}^{-1}$) incorporada ao modelo farmacocinético de Marsh apresentou melhor desempenho que a ke_0 rápida ($1,21 \text{ min}^{-1}$), uma vez que a concentração de propofol prevista em seu local de ação na perda e recuperação da consciência foi semelhante. **Palavras-chaves:** Anestesia venosa: propofol, modelo farmacocinético; Monitoração: índice bispectral.

Abstract

Introduction: The ke_0 can be defined as the proportional variation of the gradient of concentration between the plasma and the effect-site in relation to the unit of time. Theoretically, the higher the value of the ke_0 , the faster the drug enters the effect-site. Therefore, drugs with short $T_{1/2}ke_0$ have high ke_0 s and fast onset of action. The aim of this study was to assess the clinical performance of two different ke_0 s (fast and slow) in terms of propofol effect-site concentration (C_e) during the loss and recovery of consciousness, using Marsh's pharmacokinetic model. **Method:** Twenty healthy male adult volunteers participated in this study. Propofol was first administered to the individual volunteer using Marsh's pharmacokinetic target-controlled infusion model with ke_0 of 1.21 min^{-1} and, on another opportunity, with the same pharmacokinetic model but ke_0 of 0.26 min^{-1} . Propofol was infused in plasma target-concentration of $3.0 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$. Loss and recovery of consciousness was defined as response of the volunteer to verbal stimulus. The C_e was registered at the moments of loss and recovery of consciousness. **Results:** At loss and recovery of consciousness, propofol C_e means predicted by the fast ke_0 were different (3.64 ± 0.78 and $1.47 \pm 0.29 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectively, $p < 0.0001$), whereas with the slow ke_0 the predicted C_e means were similar (2.20 ± 0.70 and $2.13 \pm 0.43 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectively, $p = 0.5425$). **Conclusion:** It can be concluded that slow ke_0 (0.26 min^{-1}) incorporated into Marsh's pharmacokinetic model showed better clinical performance than fast ke_0 (1.21 min^{-1}), since the predicted effect-site concentrations of propofol at loss and recovery of consciousness were similar. **Key words:** Intravenous anesthesia: propofol, pharmacokinetic model; Monitoring: bispectral index.

Lista de Figuras

- Figura 1:** Sistema de infusão alvo-controlada Base Primea Orchestra – Fresenius-Kabi ke_0 $1,21 \text{ min}^{-1}$ (a) e Alaris Asena PK – CardinalHealth ke_0 $0,26 \text{ min}^{-1}$ (b).....15
- Figura 2:** Concentração efeito prevista na perda e recuperação da consciência com a ke_0 rápida.....17
- Figura 3:** Concentração efeito prevista na perda e recuperação da consciência com a ke_0 lenta.....18
- Figura 4:** Regressão linear entre a concentração efeito prevista de propofol na perda da consciência e recuperação da consciência com a ke_0 rápida.....19
- Figura 5:** Regressão linear entre a concentração efeito prevista de propofol na perda da consciência e recuperação da consciência com a ke_0 lenta.....20

Lista de Tabelas

Tabela I: Dados hemodinâmicos dos valores da pressão arterial média, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio no período inicial e de 5, 10 e 15 minutos de perda da consciência.....21

Tabela II: Índice bispectral inicial, na perda e recuperação da consciência, valores mínimo e máximo durante infusão.....21

Tabela III: Tempo da perda da consciência, tempo da recuperação da consciência, dose de propofol, tempo de infusão total e concentração plasmática de propofol atingida.....22

Sumário

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	Introdução.....	11
2	Objetivo.....	14
3	Material e Método.....	15
3.1	Voluntários.....	15
3.2	Monitoração.....	15
3.3	Sistemas de infusão alvo-controlada.....	16
3.4	Fases do experimento.....	16
4	Resultados.....	17
5	Discussão.....	23
6	Conclusões.....	27
7	Referências.....	28
8	Anexo.....	33

I) INTRODUÇÃO

O primeiro modelo farmacocinético descrito para infusão em regime alvo-controlado foi descrito por Schwilden em 1981, demonstrando ser possível manter constante a concentração plasmática de um fármaco utilizando uma bomba de infusão gerenciada por um computador¹. O objetivo desse novo método de infusão de fármacos era manter a concentração plasmática do fármaco estável durante todo o período da infusão, variando a taxa de vazão da bomba conforme a dose-alvo desejada. Para isso, utilizava cálculos matemáticos advindos do modelo farmacocinético.

Em 1991, Shafer e Varvel utilizando equipamentos que permitiam a infusão alvo-controlada explicaram pela primeira vez que a velocidade de declínio de alfentanil, sufentanil e fentanil, no local efetor, dependia do tempo de infusão ².

O sistema infusão alvo-controlada de propofol começou a ser desenvolvido por Kenny et al³ e o seu emprego em escala comercial aconteceu somente em 1997^{3, 4}. Esse sistema utiliza o modelo farmacocinético de Marsh publicado nessa mesma década ⁵.

No modelo farmacocinético de Marsh, os volumes compartimentais são proporcionais ao peso do paciente, ao passo que as constantes de redistribuição rápida e lenta são fixas. Para muitos isto é uma adaptação do modelo tricompartimental de Gepts ⁶, pois o modelo de Marsh é idêntico em todos aspectos, exceto no volume do compartimento central, que foi aumentado para 0,228 L.kg⁻¹. Não se sabe a razão desta alteração.

A precisão de um sistema de infusão alvo-controlada é avaliada por critérios propostos por Varvel et al ⁷. São eles: mediana do erro do desempenho (MED; medida do viés), mediana absoluta do erro do desempenho (MAED; mediana da imprecisão), *wobble* (medida da variabilidade interpessoal) e divergência (medida do erro no decorrer do tempo). Um modelo farmacocinético é clinicamente aceitável quando o valor da MED encontra-se entre 10 e 20% e a MAED entre 20 a 40%. O desempenho do modelo farmacocinético de Marsh em prever a concentração plasmática do propofol já foi avaliada em obesos mórbidos, cirurgias de grande porte, cirurgia cardíaca, cirurgias ortopédicas e

ginecológicas⁸⁻¹². Em cirurgia geral a MED e a MAED ficaram com 16% e 24%, respectivamente¹². Esses valores positivos indicam que a concentração plasmática de propofol mensurada tende a ser maior que a concentração prevista (viés positivo).

A primeira geração desses sistemas apenas informava em sua tela a dose-alvo de propofol e sua concentração plasmática estimada (C_p). Ficou evidente que havia um retardo na relação entre a C_p e o 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 $5,4 \mu\text{g.mL}^{-1}$)¹³⁻²⁰. Isso é causado basicamente pelo atraso no equilíbrio entre a C_p e a concentração do fármaco em seu local de ação, localizado dentro do sistema nervoso central e denominado sítio-efetor¹⁵.

A taxa de equilíbrio entre o plasma e o sítio-efetor depende de vários fatores, dentre eles são citados: débito cardíaco, fluxo sanguíneo cerebral e propriedades farmacológicas que determinam sua taxa de transferência através da barreira hemato-encefálica (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 de ke_0 .

Na verdade, o termo ke_0 deveria ser usado para descrever a taxa de eliminação do fármaco de seu sítio-efetor, entretanto estima-se que o volume do sítio-efetor é insignificante, não havendo necessidade de separar a constante que entra e a que sai do local de ação. O ke_0 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 ke_0 , 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 $T_{1/2ke_0}$ curtos possuem ke_0 altos e início de ação rápido.

O valor da constante ke_0 foi incorporado a infusão alvo-controlada, permitindo que fosse inserido na tela da bomba de infusão alvo-controlada a concentração estimada do propofol em seu sítio efetor (C_e).

O primeiro estudo para determinação do ke_0 foi publicado por Sheiner et al²¹ em 1979 utilizando bloqueador neuromuscular (d-tubocuranina), onde é possível avaliar o efeito de maneira bastante objetiva. Assim como, a concentração cerebral de isoflurano pode ser estimada de maneira razoavelmente acurada por meio da espectroscopia de ressonância magnética^{22, 23}. 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 paramétrica (baseado em amostras sanguíneas) ou paramétrica (baseado na concentração plasmática prevista por modelo farmacocinético).

Não existe consenso na literatura sobre o método ideal para se obter o valor de ke_0 para o propofol. Desse modo, como consequência da atual metodologia empregada²⁴⁻²⁹ existe 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 numa infusão contínua³⁰. Entretanto, com taxas de até 60 $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$ não houve diferença no valor de ke_0 ³¹.

É recomendado que o modelo farmacocinético, com a respectiva equivalência farmacodinâmica que contém um valor de ke_0 , seja validado em estudos realizados com infusão contínua e nas populações de pacientes nas quais os modelos estão sendo testados³². Todos esses valores de ke_0 propostos são corretos para o método utilizado, porém pouco validados em uma experiência clínica. Do ponto de vista clínico, seria importante que a C_e fosse semelhante na perda e na recuperação da consciência do paciente, podendo assim, ser feita uma titulação da dose-alvo de propofol de maneira individual, diminuindo a probabilidade de episódios de despertar intra-operatório.

Recentemente, foi publicado um estudo demonstrando estreita relação da C_e na perda e recuperação da consciência com a ke_0 de 0,26 min^{-1} (ke_0 lenta ; $T_{1/2}ke_0 = 2,60 \text{ min}$)³³. Entretanto, existe pouca informação na literatura sobre o desempenho clínico da ke_0 de 1,21 min^{-1} (ke_0 rápida ; $T_{1/2}ke_0 = 0,57 \text{ min}$).

II) OBJETIVO

O objetivo desse 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 ⁵. A hipótese a ser testada é que a C_e de propofol prevista pela k_{e0} lenta na perda e recuperação da consciência é semelhante, diferentemente da k_{e0} rápida.

III) MATERIAL E MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e assinatura prévia do termo de consentimento livre e esclarecido, vinte voluntários adultos saudáveis do sexo masculino participaram desse estudo. Os voluntários selecionados se apresentaram em local predeterminado com seis horas de jejum.

Todos os voluntários foram monitorados com eletrocardiograma (derivação DII e V1), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), pressão arterial média não-invasiva (PAM) e o índice bispectral (BIS). Foi usado oxigênio sob cateter nasal 2,0 L.min⁻¹ e feita a punção na veia antecubital esquerda, conectando-se cateter venoso preenchido com propofol (Propovan[®] – Cristália Laboratório Ltda, Itapira, Brasil). 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 (Base Primea Orchestra[®] - Fresenius-Kabi, Alemanha) e em outra oportunidade foi usado, o mesmo modelo farmacocinético (Asena PK[®] - Cardinal Health, Suécia) (figura 1). A sequência da administração de propofol foi aleatória e gerada por computador.



Base Primea Orchestra[®]
Fresenius-Kabi
($k_{e0} = 1,21 \text{ min}^{-1}$)



Alaris Asena PK[®]
CardinalHealth
($k_{e0} = 0,26 \text{ min}^{-1}$)

Figura 1 – Sistemas de infusão alvo-controlado de propofol

Inicialmente, o propofol foi infundido em concentração-alvo plasmática de $3,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ baseado em estudo prévio³³. A perda da consciência (PDC) foi definida como perda da 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 (Ce).

Caso a perda da consciência não ocorresse após equilíbrio da Ce com a Cp em $3,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$, a Cp era aumentada em $0,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, e assim sucessivamente até que o voluntário não pudesse responder a este estímulo verbal. Após a perda da consciência, a infusão alvo-controlada foi mantida pelo período de 15 minutos. Após este período, a Cp foi reduzida para o nível zero e observava-se a recuperação da consciência (RDC), a qual foi 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.

A Ce e o valor de BIS foram anotadas nos momentos da perda e recuperação da consciência. Também foi anotado o valor 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 menor que 0,05.

IV) RESULTADOS

A idade, peso, altura e índice de massa corpórea médio dos voluntários estudados foi de 30 anos (25 - 41), 82 kg (74 - 97), 177 cm (170 - 184) e 26 kg/m² (23 - 31), respectivamente.

Na perda e recuperação da consciência, a Ce média predita pela ke0 rápida foi diferente ($3,64 \pm 0,78$ e $1,47 \pm 0,29$ µg.mL⁻¹, respectivamente, $p < 0,0001$), enquanto que com a ke0 lenta a Ce predita média foi semelhante ($2,20 \pm 0,70$ e $2,13 \pm 0,43$ µg.mL⁻¹, respectivamente, $p = 0,5425$). Figuras 2 e 3.

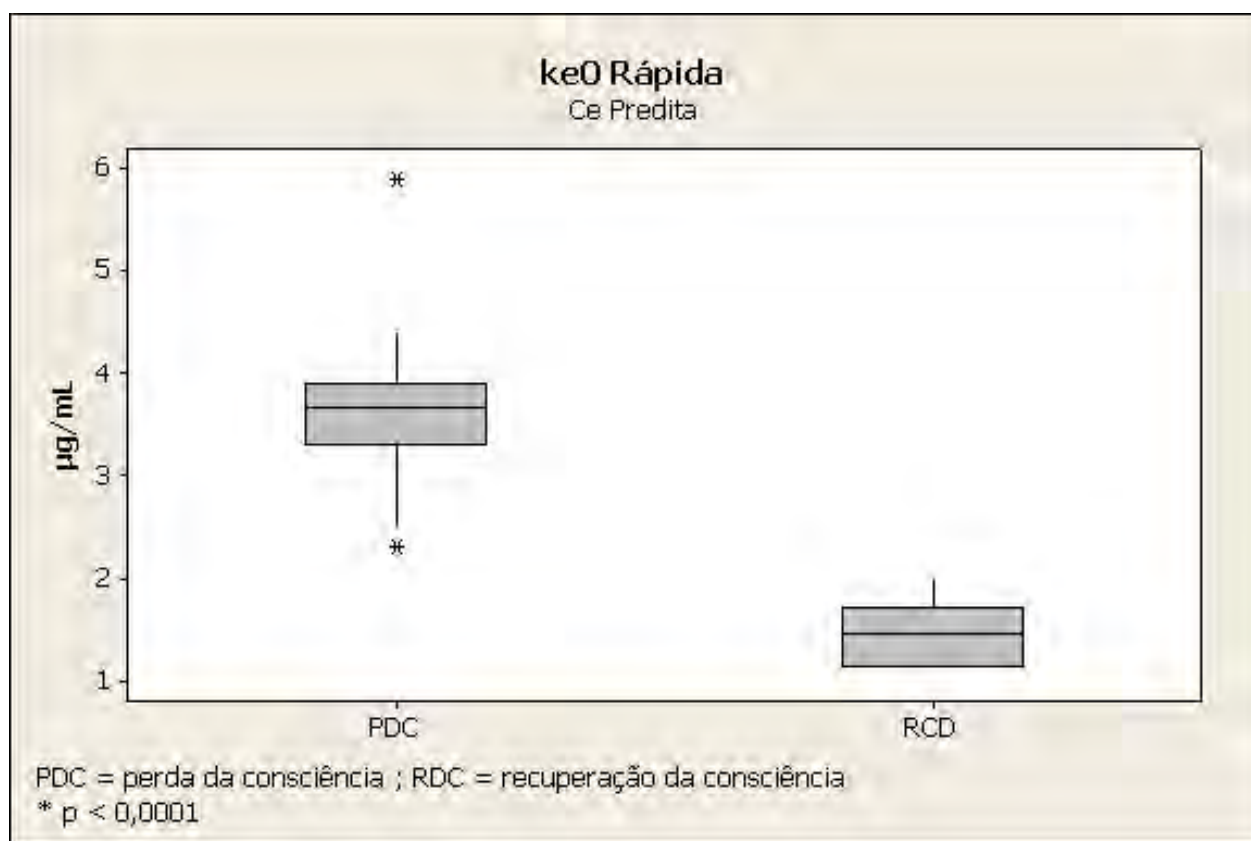


Figura 2 - Ce (concentração efeito) prevista na perda e recuperação da consciência com a ke0 rápida.

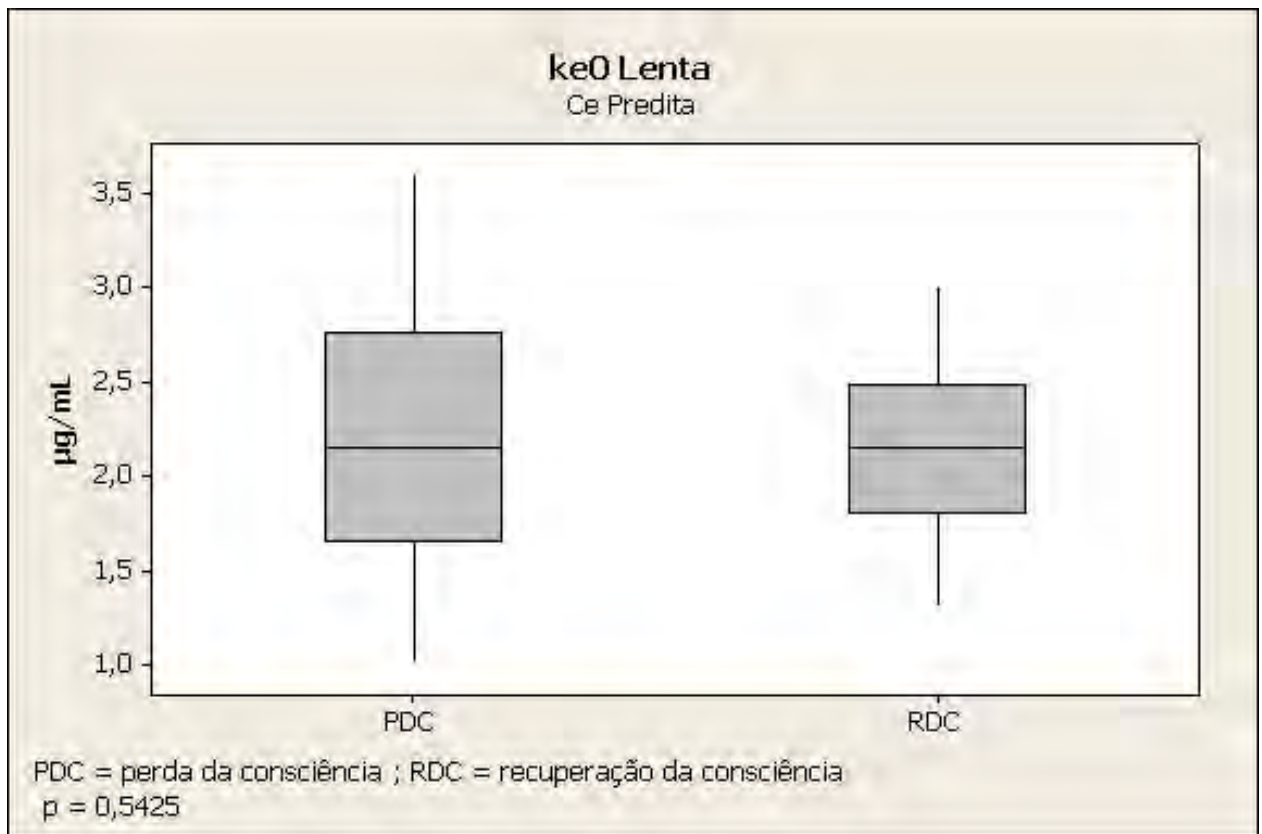


Figura 3 - Ce (concentração efeito) prevista na perda e recuperação da consciência com a ke0 lenta.

Houve uma 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). Figura 4 e 5.

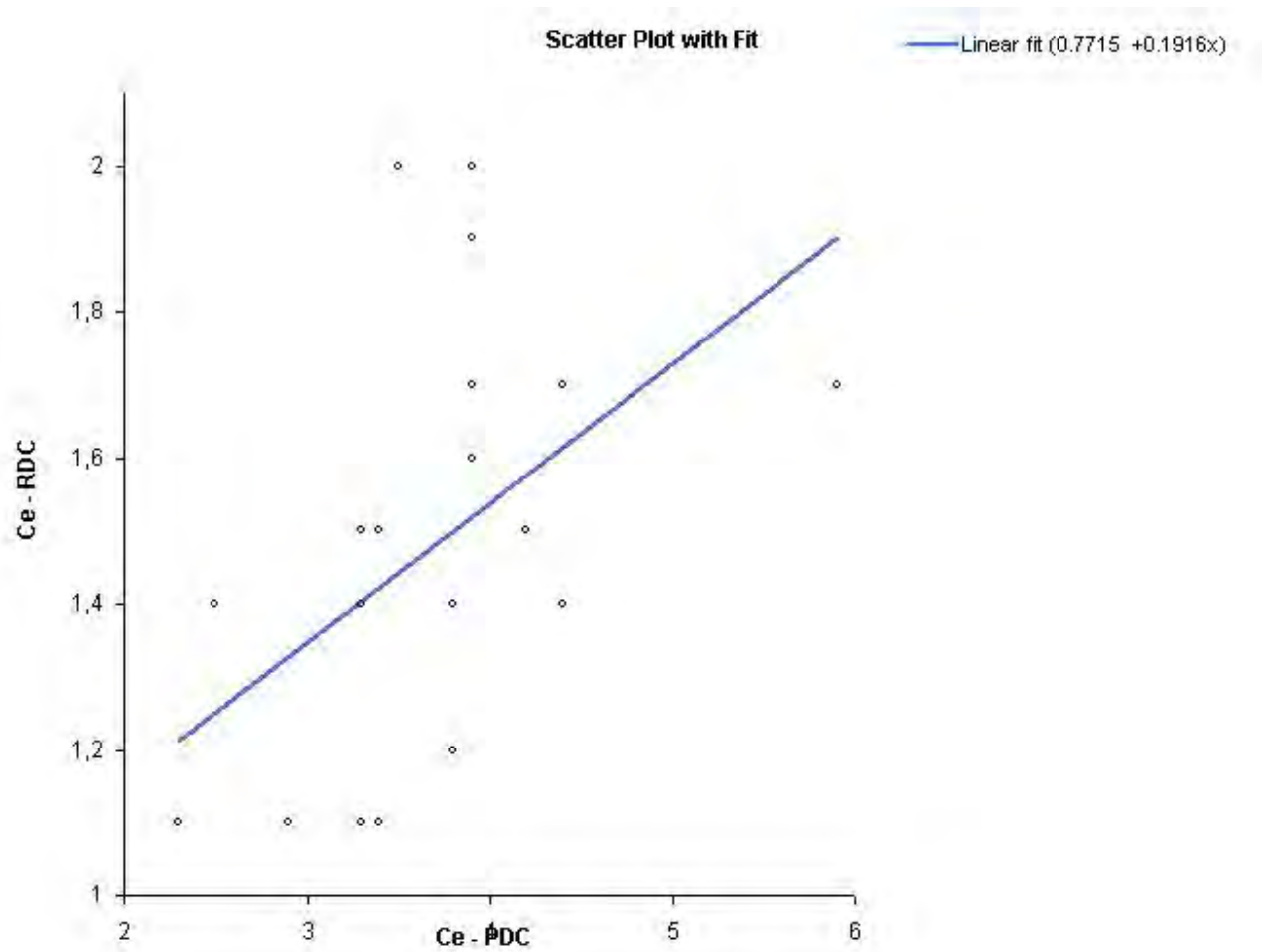


Figura 4 – Regressão linear entre a Ce (concentração efeito) prevista de propofol na perda da consciência (PDC) e recuperação da consciência (RDC) com a ke0 rápida. Correlação estatisticamente significativa ($R^2 = 0,25$, $p = 0,0249$) e inclinação positiva ($p = 0,0249$).

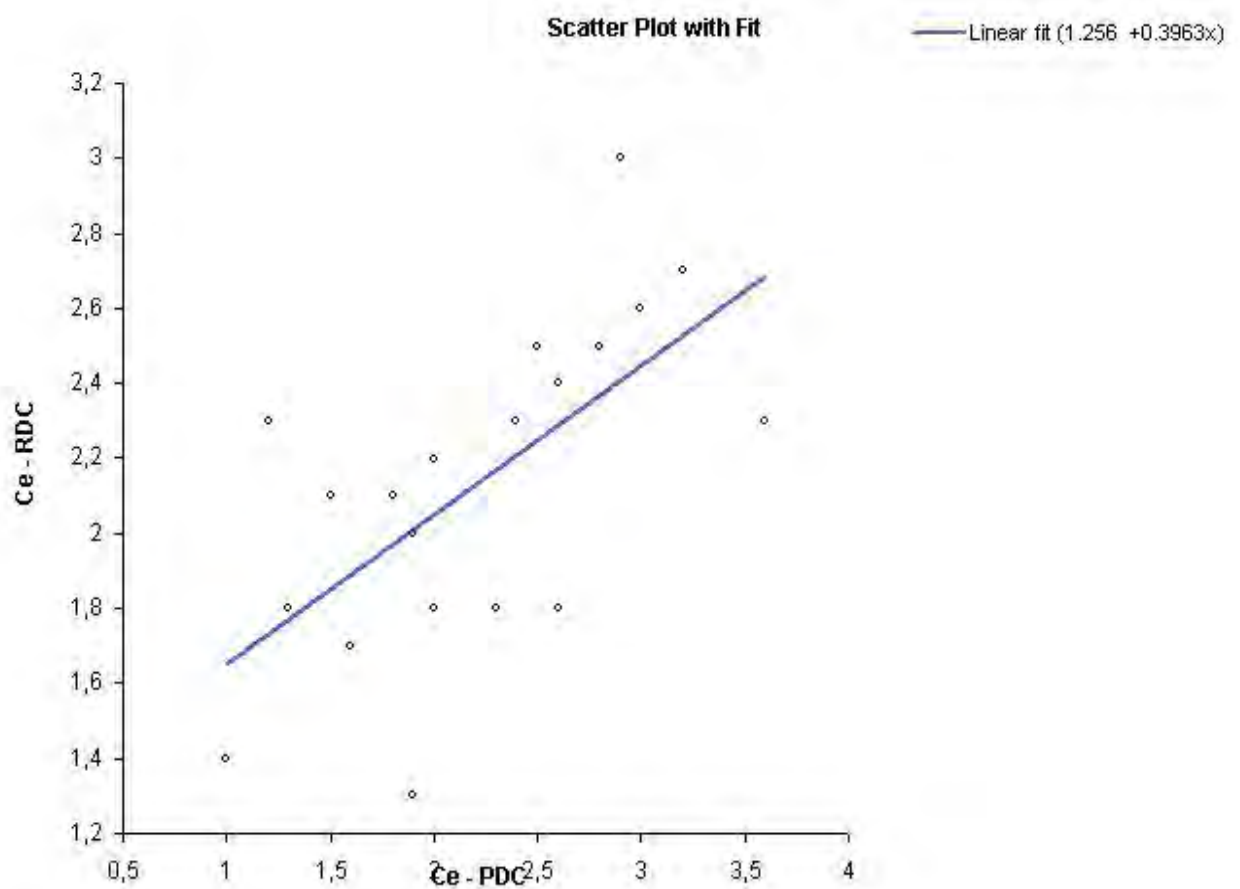


Figura 5 - Regressão linear entre a Ce (concentração efeito) prevista de propofol na perda da consciência (PDC) e recuperação da consciência (RDC) com a ke0 lenta. Correlação estatisticamente significativa ($R^2 = 0,41$, $p = 0,0023$) e inclinação positiva ($p = 0,0023$).

A variação da PAM, FC, SpO_2 e BIS estão expressos na tabela I e II.

Tabela I – Dados hemodinâmicos dos valores da PAM, FC, SpO₂ no período inicial e de 5, 10 e 15 minutos de PDC (PAM = pressão arterial média , FC = frequência cardíaca, SpO₂ = saturação periférica de oxigênio e PDC = perda da consciência).

	Inicial			5 min após PDC			10 min após PDC			15 min após PDC		
	PAM	FC	SpO ₂	PAM	FC	SpO ₂	PAM	FC	SpO ₂	PAM	FC*	SpO ₂
Ke0 rápida	92,9	76,3	98,5	77,0	73,8	97,8	75,0	75,4	97,8	73,4	75,9	97,2
Ke0 lenta	92,2	76,4	98,2	75,3	72,1	97,4	74,4	72,5	97,2	72,4	72,2	97,2

* p = 0,0084

PDC = perda da consciência

RDC = recuperação da consciência

Os valores estão expressos em médias.

Tabela II – Índice bispectral (BIS) inicial, na perda e recuperação da consciência, valores mínimo e máximo durante infusão.

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

* p = 0,0062

† p = 0,0263

** p = 0,0002 vs RDC

‡ p < 0,0001 vs RDC

PDC = perda da consciência

RDC = recuperação da consciência

Os valores estão expressos em mediana (mínimo e máximo)

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 expressas na tabela III.

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

Tabela III – Tempo PDC (perda da consciência), tempo RDC (recuperação da consciência), dose de propofol, tempo de infusão total e Cp (concentração plasmática) de propofol atingida.

	ke0 Rápida	Ke0 Lenta	<i>P</i>
Tempo PDC (min)	5,15 ± 1,73	7,40 ± 5,22	0,0607
Tempo RDC (min)	8,35 ± 2,62	5,60 ± 1,76	< 0,0001
Dose Propofol ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	233,85 ± 33,97	187,82 ± 6,17	< 0,0001
Tempo infusão total (min)	20,15 ± 1,73	22,40 ± 5,22	0,0607
Cp propofol atingida ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	3,8 ± 0,7	3,1 ± 0,2	< 0,0001

PDC = perda da consciência

RDC = recuperação da consciência

Os valores estão expressos em média e desvio padrão

V) DISCUSSÃO

O objetivo desse 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 a C_e de propofol na perda e recuperação da consciência, avaliada pela resposta ao estímulo auditivo predefinido.

Quando se correlacionou a C_e de propofol com grau de sedação (OAAS) e BIS, o modelo de Marsh original ($ke_0 = 0,26 \text{ min}^{-1}$) obteve melhor desempenho em relação ao modelo de Schnider ($ke_0 = 0,45 \text{ min}^{-1}$)³⁴.

Os resultados deste estudo indicam que o melhor desempenho foi com a ke_0 lenta ($0,26 \text{ min}^{-1}$), pois a C_e de propofol foi semelhante na perda e recuperação da consciência ($2,20$ e $2,13 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente). Esse resultado encontrado foi semelhante a de outros autores que empregaram o mesmo método³³.

Apesar da grande diferença entre a C_e na perda e recuperação com a ke_0 rápida ($3,64$ e $1,47 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente), houve uma correlação positiva. Essa correlação também foi encontrada em outro estudo, que avaliou a perda e recuperação da consciência seguindo o mesmo critério³⁵. Outros autores alertaram sobre a não linearidade encontrada entre a C_e de propofol pela ke_0 rápida e o processo de indução da anestesia, ressaltando maior confiabilidade da ke_0 lenta como guia de titulação³⁶.

A ke_0 lenta ($0,26 \text{ min}^{-1}$) começou a ser utilizada na primeira geração dos sistemas de IAC para estimar a concentração efeito, estando sempre associada ao modelo de Marsh. Esse valor foi extraído utilizando potenciais evocados auditivos (AEPex), entretanto não se conhece os detalhes desse método, pois tal estudo foi publicado somente em forma de resumo²⁴. Esse valor de ke_0 é muito similar ao valor de $0,20 \text{ min}^{-1}$ proposto por outros autores^{25, 29}.

A ke_0 rápida ($1,21 \text{ min}^{-1}$) foi sugerida posteriormente por Struys et al²⁸ utilizando o tempo de efeito máximo (TTPE) e o BIS. Após uma dose em *bolus*, o efeito clínico máximo irá ocorrer quando a concentração no local de ação atingiu 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 é

independente do tamanho do *bolus*. Utilizando da ke_0 rápida com o modelo de Marsh, o TTPE foi de aproximadamente 1,6 minutos, resultado semelhante a outro estudo²⁶. A desvantagem desse método é que se obtém um resultado de efeito fora da fase de equilíbrio do propofol, tornando 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)³⁷.

A quantidade de propofol utilizada nos voluntários foi significativamente maior com a ke_0 rápida em relação à ke_0 lenta. Isso se traduziu com menores valores de BIS durante a infusão e, conseqüentemente, maior tempo de despertar com a ke_0 rápida. A explicação para isso é que quando se utilizou a ke_0 de $1,21 \text{ min}^{-1}$, muitos voluntários não perdiam a consciência após o rápido equilíbrio da C_e com a C_p inicial de $3,0 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, havendo necessidade de aumentar a C_p paulatinamente até haver a perda da consciência conforme preconizava o método deste estudo. Então, com a ke_0 rápida, a C_p média durante o ensaio foi maior em relação à C_p dos voluntários com a ke_0 lenta ($3,8$ e $3,1 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente).

Apesar da maior quantidade de propofol utilizada com a ke_0 rápida, não houve repercussão hemodinâmica importante, pois a diminuição média da PAM foi de no máximo de 20% e a FC permaneceu estável durante todo o estudo. Valores semelhantes foram obtidos com a ke_0 lenta. Em apenas um momento (15 minutos após perda da consciência), a FC foi significativamente diferente entre os grupos.

O sexo é importante variável na farmacocinética do propofol³⁸. Um estudo demonstrou que pacientes do sexo feminino recuperaram mais rapidamente após anestesia com propofol, alfentanil e óxido nitroso³⁹. A concentração plasmática prevista na mulher tende a ser superestimada⁴⁰. Recentemente, foi demonstrado que para melhorar a previsibilidade do modelo de Marsh há necessidade de corrigir a depuração e o volume do compartimento central do propofol conforme o sexo e a idade do paciente⁴¹. 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 avaliação da perda e recuperação da consciência. Provavelmente, o estímulo auditivo proposto se correlacione melhor com potencial auditivo evocado (AEPex) do que com o BIS. Lembrando que o AEPex foi a ferramenta utilizada para extrair o valor de ke0 no modelo original de Marsh²⁴.

Foi demonstrado na literatura que o índice do potencial evocado auditivo (*AEP index*), o BIS e a entropia se correlacionam positivamente com a Ce de propofol⁴²⁻⁴⁵. Todos são capazes 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^{42, 45, 46}.

No presente estudo, os valores de BIS foram estaticamente diferentes das duas ke0 estudadas, quando houve a perda e a recuperação da consciência. Essa diferença pode ser explicada pelo retardo do processamento do sinal do BIS, sendo que 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 mudança⁴⁷. Entretanto, os resultados intergrupos foram semelhantes (tabela II).

Os fatores limitantes deste estudo foi 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 foram estimulados apenas com estímulo auditivo. Sabe-se a Ce de propofol necessária para perda da consciência é maior na presença de dor ou estimulação cirúrgica^{43, 48}. Então, esse modelo utilizado simula somente procedimentos com pouco estímulo nociceptivo ou que o estímulo doloroso esteja 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 despertar intra-operatório⁴⁹. Vale a pena lembrar, que nos EUA a infusão alvo-controlada não foi aprovada pelo FDA para uso clínico. Como foi ressaltado em outro estudo³³,

conduzir uma anestesia venosa total com propofol baseando-se em médias populacionais (Cp50 ou Ce50), pode predispor o paciente a eventos de despertar e memória no intra-operatório, uma vez que a variabilidade farmacodinâmica é muito grande. Mesmo com a ke0 lenta que obteve Ce de propofol semelhantes na perda e recuperação da consciência, a variação da Ce na perda da consciência foi de 1,0 a 3,6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, enquanto que com a ke0 rápida essa variação foi de 2,3 a 5,9 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Lembrando que este estudo foi realizado com um grupo de voluntário bastante homogêneo.

VI) CONCLUSÕES

Corroborando com a hipótese inicial, conclui-se que do ponto de vista clínico, a ke_0 lenta ($0,26 \text{ min}^{-1}$) incorporada ao modelo farmacocinético de Marsh apresentou melhor desempenho que a ke_0 rápida ($1,21 \text{ min}^{-1}$), uma vez que a concentração efeito prevista na perda e recuperação da consciência foi semelhante. Em concordância com outros autores³³, como proposta para diminuir a incidência de despertar intra-operatório, sugere-se, utilizar a ke_0 lenta acoplada ao modelo de Marsh e fazer a titulação da dose-alvo de manutenção baseada 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 que o estímulo nociceptivo não esteja completamente bloqueado.

VII) REFERÊNCIAS

1. Schwilden H - A general method for calculation the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*, 1981; 20:379-386.
2. Shafer SL, Varvel JR - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991; 74:53-63.
3. Kenny GN, White M - Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia*, 1991; 46:156-157.
4. Glen JB - The development of "Diprifusor: a TCI system for propofol. *Anaesthesia*, 1998; 53:13-21.
5. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN - Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991; 67:41-48.
6. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ - Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg*, 1987; 66:1256-1263.
7. Varvel JR, Donoho PL, Shafer SL - Measuring the predictive performance of computer-controlled infusions pumps. *J Phamacokinet*, 1992; 20:63-94.
8. Albertini A, Poli D, Colla LL - Predictive performance of Servin's formula during BIS-guided propofol-remifentanil target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth*, 2007; 98:66-75.
9. Davidson JA, McLeod AD, Howie JC, White M, Kenny GN - The effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993; 37:458-464.
10. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L - Pharmacokinetics model selection for target controlled infusions of propofol: assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*, 1995; 82:1328-1345.
11. Barvais L, Rausin I, Glen JB, Hunter SC, D'Hustel D, Cantriane F, D'Holander A - Administration of propofol by target-controlled infusion in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996; 10:877-883.
12. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS - Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia*, 1998; 53 Suppl 1:61-67.

13. Vuyk J, Englbers FH, Lemmens HJ - Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology*, 1992; 77:3-9.
14. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R - The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, 1994; 81:820-828.
15. Wakeling H, Zimmerman J, Howell S, Glass P - Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness. *Anesthesiology*, 1999; 90:92-97.
16. Struys MM, 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.
17. Milne SE, Troy A, Irwin MG, Kenny GN - Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth*, 2003; 90:127-131.
18. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR - Automated responsiveness test (ART) predicts loss of consciousness and adverse physiologic responses during propofol conscious sedation. *Anesthesiology*, 2001; 94:585-592.
19. Chortkoff BS, Eger EI, Crankshaw DP - Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans *Anesth Analg*, 1995; 81:737-743.
20. Wessen A, Persson PM, Nilsson A, Hartvig P - Concentration-effect relationships of propofol after total intravenous anesthesia. *Anesth Analg*, 1993; 77:1000-1007.
21. Scheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J - Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application for d-tubocurarine. *Clin Pharm Ther*, 1979; 25:358-371.
22. Lockwood GG, Dob DP, Bryant DJ - Magnetic resonance spectroscopy of isoflurane kinetics in humans. Part I: Elimination from the head. *Br J Anaesth*, 1997; 79:581-585.
23. Lockwood GG, Dob DP, Bryant DJ - Magnetic resonance spectroscopy of isoflurane kinetics in humans. Part II: Functional localization. *Br J Anaesth*, 1997; 79:586-589.

24. Kenny GN - Ke0 of propofol evaluated with AEPex. Abstract World Congress Book, 1996;
25. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL - 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.
26. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ - The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology, 1998; 88:1170-1182.
27. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ - The influence of age on propofol pharmacodynamic. Anesthesiology, 1999; 90:1502-1516.
28. Struys MM, DeSmet T, Depoorter B - Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. Anesthesiology, 2000; 92:399-406.
29. White M, Schenkels MJ, Engbers FHM, Vletter A, Burm AGL, Bovill JG, Kenny GNC - Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. Br J Anaesth, 1999; 82:333-339.
30. Struys MMRF, Coppens MJ, DeNeve N, Mortier EP, Doufas AG, VanBocxlaer JFP, Shafer SL - Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. Anesthesiology, 2007; 107:386-396.
31. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SL, Sessler DI - Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. Anesthesiology, 2004; 101:1112-1121.
32. Nora FS - Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: uma análise evolutiva. Rev Bras Anesthesiol, 2008; 58:179-192.
33. Iwakiri H, Nishihara N, Nagata O, Matsukawa T, Ozaki M, Sessler DI - Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening. Anesth Analg, 2005; 100:101-110.

34. Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M - Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedação score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*, 2007; 62:661-666.
35. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L, Lobo F, Santos IA, Amorim P - 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.
36. Sepúlveda P, Nunez G, Recart A - Induction TCI a sitio efector de propofol: evaluación clínica de dos diferentes ke_0 . *Rev Argent Anesthesiol*, 2007; 65:89-95.
37. Absalom AR, Mani V, De-Smet T, Struys MMRF - Pharmacokinetics models for propofol - defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*, 2009; 103:26-37.
38. Schuttler J, Ihmsen H - Population pharmacokinetics of propofol. *Anesthesiology*, 2000; 92:727-738.
39. Gan TJ, Glass PS, Sigl J, Sebel PMB, Payne F, Rosow C, Embree P - Women emerge from general anesthesia with propofol / alfentanil / nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*, 1999; 90:1283-1287.
40. Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A, Koyama K, Miyao H - Gender differences between predicted and measured propofol Cp_{50} for loss of consciousness. *J Clin Anesth*, 2006; 18:486-489.
41. 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.
42. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC - Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999; 82:672-678.
43. Irwin MG, Hui TWC, Milne SE, Kenny GNC - Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia*, 2002; 57:242-248.

44. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, Dumont L, Haller G, Combescure C, Tramèr MR - Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth*, 2009; 103:387-393.
45. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M - Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth*, 2005; 94:613-616.
46. Schraag S, Bothner U, Gajraj RJ, Kenny GNC, Georgieff M - 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.
47. Pilge L - Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral and narcotrend indices. *Anesthesiology*, 2006; 104:488-494.
48. Iwakiri H, Nagata O, Matsukawa T, Ozaki M, Sessler DI - Effect-site concentration of propofol for recovery of consciousness is virtually independent of fentanyl effect-site concentration. *Anesth Analg*, 2003; 96:1651-1655.
49. American Society of Anesthesiologists - Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring. *Anesthesiology*, 2006; 104:847-864.

Anexo I:
Resultados Individuais

ESTUDO Ke0

ke0 Rápida						LOC			ROC		TEMPO	0'							
VOLUNTÁRIO	ID	SEX	PESO	ALT	BIS	Ce	BIS	Cp	Ce	BIS	DESP	PAM	FC	SpO2					
1	OTAVIO	33	M	75	181	97	3,40	49	3,50	1,50	68	7,0	84	51	98				
2	GUTÃO	27	M	97	178	98	3,50	58	4,00	2,00	65	5,0	97	72	97				
3	RICARDO	36	M	88	178	98	2,50	68	3,00	1,40	74	8,0	99	65	97				
4	L. EDUARDO	33	M	90	183	97	3,90	43	4,00	1,80	62	6,0	92	78	99				
5	RALPH	31	M	80	180	97	3,30	66	3,50	1,40	59	7,0	84	79	98				
6	VITOR	28	M	92	182	94	2,30	42	3,00	1,10	62	10,0	85	61	97				
7	GUGA	34	M	75	178	94	3,30	52	3,50	1,10	74	11,0	89	81	99				
8	FLAVIO	30	M	76	173	95	3,40	59	3,50	1,10	75	11,0	93	84	99				
9	FERRÃO	34	M	83	173	95	3,30	42	3,50	1,50	62	6,0	99	67	98				
10	RAFAEL	25	M	86	183	98	4,20	44	4,30	1,50	61	8,0	98	88	99				
11	PELOTAS	29	M	75	175	97	4,40	42	4,50	1,70	62	6,0	86	67	99				
12	CADU	27	M	92	178	97	3,80	69	4,00	1,20	60	10,0	90	89	99				
13	E. TADEU	41	M	74	170	97	2,90	70	3,00	1,10	75	10,0	80	72	97				
14	JULIÃO	26	M	93	183	98	3,90	60	4,00	2,00	65	5,0	95	93	100				
15	CEREBELO	28	M	80	184	98	3,80	67	4,00	1,40	70	9,0	110	80	100				
16	ARROZ	27	M	70	173	98	3,90	47	4,00	1,70	62	6,0	100	77	99				
17	ANDRE	26	M	70	173	96	5,90	54	6,00	1,70	63	14,0	76	92	100				
18	GROTH	26	M	83	183	97	3,90	53	4,00	1,90	76	6,0	100	67	99				
19	IÊ	29	M	87	170	97	2,90	59	3,00	1,10	79	9,0	102	96	99				
20	FRALDA	25	M	70	171	97	4,40	51	4,50	1,40	75	13,0	99	67	98				
MEDIA						30	M	82	177	97	3,65	55	3,84	1,47	67	8,4	93	76	99

ke0 lenta							LOC			ROC		TEMPO	0'		
VOLUNTARIO		ID	SEX	PESO	ALT	BIS	Ce	BIS	Cp	Ce	BIS	DESP	PAM	FC	SpO2
1	OTAVIO	33	M	75	181	98	1,80	55	3,00	2,10	64	5,0	80	60	97
2	GUTÃO	27	M	97	178	98	2,90	63	3,50	3,00	70	3,0	97	86	97
3	RICARDO	36	M	88	178	98	1,50	65	3,00	2,10	68	5,0	100	65	97
4	L. EDUARDO	33	M	90	183	97	3,20	49	3,50	2,70	64	4,0	93	75	94
5	RALPH	31	M	80	180	97	1,60	61	3,00	1,70	68	6,0	75	62	96
6	VITOR	28	M	92	182	98	1,00	52	3,00	1,40	65	9,0	89	58	98
7	GUGA	34	M	75	176	97	1,90	62	3,00	2,00	66	5,0	84	83	97
8	FLAVIO	30	M	76	173	97	2,60	65	3,00	2,40	65	4,0	95	90	98
9	FERRÃO	34	M	83	173	98	1,30	56	3,00	1,80	64	6,0	97	60	98
10	RAFAEL	25	M	86	183	97	2,60	55	3,00	1,80	66	7,0	93	94	98
11	PELOTAS	29	M	75	175	98	2,80	46	3,00	2,50	60	4,0	88	81	98
12	CADU	27	M	92	178	97	1,90	48	3,00	1,30	54	9,0	80	62	97
13	E. TADEU	41	M	74	170	98	1,20	65	3,00	2,30	72	4,0	101	80	96
14	JULIÃO	26	M	93	183	98	3,00	54	3,50	2,60	58	5,0	87	86	98
15	CEREBELO	28	M	80	184	98	2,30	61	3,00	1,80	75	7,0	113	72	100
16	ARROZ	27	M	70	173	98	2,50	47	3,00	2,50	64	5,0	93	70	97
17	ANDRE	26	M	70	173	97	3,60	60	4,00	2,30	56	8,0	96	96	98
18	GROTH	26	M	83	183	98	2,40	65	3,00	2,30	69	5,0	89	68	99
19	IÊ	29	M	87	170	97	2,00	72	3,00	2,20	70	5,0	109	112	98
20	FRALDA	26	M	70	171	98	2,00	54	3,00	1,80	67	6,0	85	67	96
MEDIA		30	M	82	177	98	2,21	58	3,13	2,13	65	5,6	92	76	97

5'			10'			15'			PROPOFOL	TEMPO	DOSE	BIS	
PAM	FC	SpO2	PAM	FC	SpO2	PAM	FC	SpO2				MIN	MAX
76	62	95	70	67	96	69	70	95	312,0	20,0	208,0	34	55
89	89	96	88	98	96	90	100	95	408,0	17,0	247,4	47	63
79	76	97	79	76	96	74	76	94	356,0	17,0	238,0	39	69
89	76	98	86	80	95	81	75	97	442,0	20,0	245,6	27	63
77	74	97	74	75	95	75	75	97	331,0	19,0	217,8	24	60
68	65	96	66	65	98	67	65	95	365,0	23,0	172,5	33	56
74	78	99	76	79	99	70	83	98	313,0	19,0	219,6	23	55
78	86	99	77	88	98	77	92	98	333,0	20,0	219,1	24	55
85	69	98	77	73	98	74	77	98	346,0	20,0	208,4	23	43
71	61	99	68	65	99	68	63	98	430,0	21,0	238,1	36	49
79	68	99	76	72	99	74	75	99	366,0	20,0	244,0	29	47
74	80	99	70	77	99	70	75	98	431,0	20,0	234,2	22	43
67	76	97	68	78	97	64	79	98	296,0	18,0	222,2	44	58
80	77	99	77	76	99	76	74	99	467,0	21,0	239,1	25	57
76	61	99	75	61	98	73	59	98	393,0	21,0	233,9	25	58
78	67	98	80	63	98	76	66	97	340,0	20,0	242,9	19	58
63	76	98	61	75	99	61	79	99	569,0	24,0	338,7	39	52
80	77	97	80	75	98	75	71	98	423,0	21,0	242,7	35	62
76	86	99	71	87	96	78	94	96	323,0	20,0	185,6	49	66
80	71	98	80	78	98	76	70	97	430,0	22,0	279,2	41	60
77	74	98	75	75	98	73	76	97	383,7	20,2	232,8	32	56

5'			10'			15'			PROPOFOL	TEMPO	DOSE	BIS	
PAM	FC	SpO2	PAM	FC	SpO2	PAM	FC	SpO2				MIN	MAX
71	65	98	69	66	98	70	73	98	274,0	19,0	192,28	36	63
84	100	94	83	105	94	83	101	93	537,0	30,0	184,54	51	67
75	71	97	79	73	98	75	66	98	309,0	18,0	195,08	37	61
84	69	97	89	70	96	82	69	93	498,0	30,0	184,44	40	53
77	68	97	67	65	97	64	69	97	258,0	17,0	189,71	25	63
73	56	99	79	55	99	72	53	99	303,0	17,0	193,73	37	55
74	82	98	75	81	98	65	79	98	278,0	19,0	195,09	41	68
79	81	96	75	83	95	74	85	95	319,0	23,0	182,49	27	65
79	66	98	74	69	97	71	71	98	285,0	18,0	190,76	24	47
70	64	98	63	61	98	62	66	97	362,0	23,0	183,01	32	60
78	72	98	75	70	98	70	73	98	349,0	27,0	172,35	34	57
72	65	98	72	65	98	73	72	98	329,0	19,0	188,22	24	51
78	75	97	77	77	97	77	75	97	256,0	18,0	192,19	53	63
71	74	99	71	76	97	71	76	99	501,0	28,0	192,40	29	58
78	63	99	74	62	98	80	57	99	311,0	21,0	185,12	30	56
72	71	97	69	67	97	68	70	97	297,0	23,0	184,47	32	56
72	76	98	73	79	98	71	81	99	497,0	36,0	197,22	41	58
84	69	96	78	69	97	74	68	97	330,0	21,0	189,33	35	61
67	95	97	75	96	97	76	75	97	327,0	21,0	178,98	41	65
74	60	98	70	61	98	69	64	98	259,0	20,0	185,00	46	63
76	72	97	74	73	97	72	72	97	344,0	22,4	187,71	36	60