

# Anestesia Venosa Total em Regime de Infusão Alvo-Controlada. Uma Análise Evolutiva

## Total Intravenous Anesthesia as a Target-Controlled Infusion. An Evolutive Analysis

Fernando Squeff Nora, TSA<sup>1</sup>

### RESUMO

Nora FS — Anestesia Venosa Total em Regime de Infusão Alvo-Controlada. Uma Análise Evolutiva.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A anestesia venosa total (AVT) sofreu diversos avanços desde o início da utilização da técnica. Desde a síntese dos primeiros anestésicos venosos, com a introdução dos barbitúricos (1921) e do tiopental (1934), a AVT evoluiu até o desenvolvimento da AVT com auxílio de bombas com infusão alvo-controlada (IAC). O primeiro modelo farmacocinético para uso em IAC foi descrito por Schwilden em 1981. Foi demonstrado, a partir daí, que era possível manter a concentração plasmática desejada de um fármaco utilizando-se bomba de infusão gerenciada por computador.

**CONTEÚDO:** Este artigo visou a descrever as bases teóricas da IAC, a apresentar uma proposta de desenvolvimento de um vocabulário comum em IAC ainda não publicado no Brasil e a fazer uma análise crítica dos aspectos atuais da IAC no mundo e no Brasil.

**CONCLUSÕES:** A chegada de novas bombas de infusão dotadas dos modelos farmacocinéticos do remifentanil, sufentanil e propofol inaugura outro capítulo da AVT e alinha o Brasil com a tendência mundial em IAC. Esses sistemas possibilitarão a IAC de hipnóticos e opióides concomitantemente. A conclusão mais importante, no entanto, refere-se à economia à medida que os fármacos utilizados nessas bombas não ficarão restritos apenas a uma empresa farmacêutica, a exemplo do que ocorreu com o propofol. Hoje já se dispõe de equipamentos para utilização de propofol e opióides, em IAC, que aceitam qualquer apresentação farmacêutica com a vantagem da possibilidade de alteração da concentração do fármaco na seringa, de acordo com a diluição desejada.

**Unitermos:** ANESTHESIA, Geral: venosa.

### SUMMARY

Nora FS — Total Intravenous Anesthesia as a Target-Controlled Infusion. An Evolutive Analysis.

**BACKGROUND AND DOBJECTIVES:** Total intravenous anesthesia (TIVA) has seen several developments since it was first used. Since the synthesis of the first intravenous anesthetics, with the introduction of barbiturates (1921) and thiopental (1934), TIVA has evolved until the development of TIVA with target-controlled infusion pumps (TCI). The first pharmacokinetic model for the use of TCI was described by Schwilden in 1981. From that moment on, it was demonstrated that it is possible to maintain the desired plasma concentration of a drug using an infusion pump managed by a computer.

**CONTENTS:** The objective of this report was to describe the theoretical bases of TCI, propose the development of a common TCI vocabulary, which has not been done in Brazil and make a critical analysis of the current aspects of TCI in the world and in Brazil.

**CONCLUSIONS:** The advent of new infusion pumps with pharmacokinetic models of remifentanil, sufentanil and propofol opens a new chapter in TIVA and aligns Brazil with the world tendency in TCI. Those systems will allow TCI of hypnotics and opioids concomitantly. However, the most important conclusion refers to the economy, since drugs used in those pumps will not be restricted to only one drug company, similar to what happened with propofol. Nowadays, TCI devices for the use of propofol and opioids, which accept any pharmaceutical presentation, with the advantage of changing the concentration of the drug in the syringe according to the dilution desired are available.

**Key Words:** ANESTHESIA, General: intravenous.

1. Presidente da CE/TSA da SBA/2007

Apresentado (**Submitted**) em 26 de fevereiro de 2007  
Aceito (**Accepted**) para publicação em 21 de dezembro de 2007

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)  
Dr. Fernando Squeff Nora  
Rua Almirante Abreu, 235 — Rio Branco  
90420-010 Porto Alegre, RS  
E-mail: fernandosqueff@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

### INTRODUÇÃO

A concepção de injetar medicamentos na corrente sanguínea iniciou-se em meados do século XVII com Christopher Wren e Daniel Johann Major<sup>1</sup>. Wren dissolveu ópio em água e injetou a solução em um cão. Há relatos adicionais de experiências semelhantes, em que os cães corriam e urinavam horas a fio e por vezes faleciam. Em 1845 e 1853 foram inventadas, respectivamente, a agulha por Francis Rynd e a seringa por Charles Gabriel Pravz<sup>2</sup>. Essas ferramentas essenciais abriram caminho para Pierre-Cyprien Oré que, em 1875, descreveu 36 casos envolvendo o uso de hidrato de cloral por via venosa<sup>3</sup>. Estava descrito o primeiro relato de anestesia venosa.

Desde a síntese dos primeiros anestésicos venosos, com a introdução dos barbitúricos em 1921 e do tiopental em 1934, a anestesia venosa passou por diversas etapas. Nessa época, as opções farmacológicas e os conhecimentos a respeito das vias e dos sistemas de administração, a biodisponibilidade, o início e o término de ação, metabolismo e excreção dos fármacos venosos eram escassos. Vários medicamentos para uso por via venosa foram sintetizados desde então, entre eles podemos citar os bloqueadores neuromusculares e os opióides (a morfina foi sintetizada em 1803 por Serturmer)<sup>4</sup>, além de agentes hipnóticos, como o propofol (1970 – Glen), o etomidato (1974 – Doenicke) e o midazolam (1976 – Fryer e Walsler)<sup>4</sup>. O propofol foi utilizado clinicamente na Europa, pela primeira vez, em 1983 por Nigel Kay em Oxford<sup>5-7</sup>.

As descrições do perfil farmacocinético dos fármacos venosos, cujos estudos já tinham se iniciado desde 1950 com Brodie e col., em Nova York e por Kety na Filadélfia, traçaram as bases para a utilização de cada um desses medicamentos<sup>8</sup>.

Em 1960, Price e col. descreveram o modelo fisiológico de distribuição do tiopental<sup>9</sup>. Isso fez surgir as primeiras publicações ressaltando as vantagens da administração contínua dos fármacos venosos quando comparadas com o uso em *bolus* ou em *bolus* intermitente. Entre algumas dessas vantagens está a possibilidade de se evitar flutuações nas concentrações plasmáticas dos fármacos administrados<sup>9</sup>. Em 1968, Bischoff e Dedrick elaboraram um modelo farmacocinético com a inclusão do conceito de que a influência do metabolismo hepático, do fluxo entre os tecidos e da ligação protéica poderia ocasionar alterações importantes no resultado clínico<sup>10</sup>. Surgiram, então, os conceitos de modelo não-compartimental de Yamaoka e col., em 1978<sup>11</sup>. Paralelamente ao surgimento desses novos conceitos, mas sobretudo após 1980 com a síntese do propofol, iniciaram-se as pesquisas visando à utilização contínua de fármacos venosos em anestesia.

O conceito de “efeito compartimento”, que descrevia que um fármaco atuava na sua biofase ou em um local específico de ação e não no plasma, onde era depositado, é de 1978 e foi descrito por Hull e col.<sup>12</sup>. Por meio dessas descobertas é que foram desenvolvidos os primeiros manuais de infusão contínua. Um problema ainda precisava ser resolvido, pois o delineamento de um regime de infusão apropriado dependia do conhecimento da concentração plasmática resultante após o fármaco ser administrado. A observação de que o fármaco administrado em uma veia periférica tinha um retardo até o início de ação gerou o primeiro impasse na administração contínua de fármacos venosos e determinou a descrição de dois conceitos: volume de distribuição e ponto de equilíbrio ou *Steady State*<sup>12</sup>. A solução proposta por Boyes e col., em 1970, foi administrar uma dose de “ataque”<sup>13</sup>. Quase sempre essa dose inicial resultava em concentrações plasmáticas demasiadamente elevadas. Então, em 1974, Wagner sugeriu um regime de infusão duplo<sup>14,15</sup>.

Postulava-se a utilização de uma dose inicial e, após algum tempo, diminuía-se a dose de manutenção. Já em 1969, havia sido proposta por Kruger-Thiemer uma técnica de infusão que utilizava dose em *bolus*, seguida de regime de infusão que variava gradativamente de acordo com a passagem do tempo<sup>16</sup>. Esse modelo foi modificado por diversos outros autores até ser denominado “BET”<sup>17-19</sup>, onde o “B” representava a dose em *bolus*, “E” a quantidade de fármaco eliminado e “T” a quantidade de fármaco transferido para outros tecidos. Esse esquema chegou até a equipar algumas bombas de infusão assistidas por computador, mas necessitava, na maioria das vezes, do auxílio de cálculos manuais que eram realizados pelo anestesiológico.

Ausems e col., em um ensaio clínico de 1980, demonstraram pela primeira vez que a necessidade de alfentanil poderia variar na dependência direta de cada paciente de acordo com a intensidade e tipo de estímulo nociceptivo<sup>20,21</sup>. Esses autores basearam os estudos na anestesia inalatória cuja potência era determinada por múltiplos da CAM, de acordo com a intensidade do estímulo a ser bloqueado. Esse foi o marco para a realização de diversos outros estudos que tentavam mostrar que a necessidade de fármacos durante o ato cirúrgico poderia ser variável e de acordo com a intensidade do estímulo. White, Doze, Sear e col., entre outros, publicaram diversos trabalhos demonstrando que a administração de anestésicos — venosos ou inalatórios — em velocidades variáveis seria mais vantajosa do que fixar uma única velocidade de administração durante todo o tempo<sup>22-26</sup>.

As primeiras AVT com propofol, no Brasil, foram feitas a partir de 1989, por meio do auxílio de dispositivos de infusão que necessitavam de diversos cálculos. Os primeiros resultados foram conflitantes e pouco confiáveis.

Medir ou inferir a concentração final de um fármaco venoso no plasma ou em seu local de ação era um sonho no Brasil e no mundo, embora a partir de 1981 já se soubesse que a ação do medicamento ocorria no local efetor e não no plasma, onde o fármaco é efetivamente depositado.

O primeiro modelo farmacocinético descrito para infusão em regime alvo-controlado foi descrito por Schwilden em 1981. Demonstrou-se, assim, que era possível manter a concentração plasmática desejada de um fármaco utilizando-se uma bomba de infusão gerenciada por um computador<sup>27</sup>. Para isso, foi utilizado um modelo farmacocinético de um fármaco que já havia sido descrito e publicado anteriormente. Surgia, dessa forma, o conceito que gerou a definição do termo Infusão Alvo-Controlada (IAC) como é conhecida atualmente. A partir da utilização da AVT, com auxílio de equipamentos que permitiam a IAC foi que, em 1991, Shafer e Varvel<sup>28</sup> explicaram pela primeira vez que a velocidade de declínio de alfentanil, sufentanil e fentanil, no local efetor, dependia do tempo de infusão. Por meio da análise das curvas de recuperação desses fármacos, eles determinaram que havia uma dependência no declínio das concentrações e que essa diminuição estava relacionada com o tempo em que esses analgésicos eram administrados, além das caracte-

rísticas farmacológicas específicas de cada um deles <sup>28</sup>. Assim, Hugues e col. descreveram o termo “meia-vida contexto-dependente” para diferenciar o término de ação de um fármaco utilizado em infusão contínua daquele utilizado em *bolus* <sup>29</sup>.

Este artigo teve como objetivo relatar as bases teóricas da IAC, descrever uma proposta de desenvolvimento de um vocabulário comum em IAC ainda não publicado no Brasil e fazer uma análise crítica dos aspectos atuais da IAC no mundo e no Brasil.

### CONCEITOS MAIS UTILIZADOS EM IAC

À medida que a técnica de IAC de anestésicos tornou-se mais popular, diversos conceitos foram introduzidos. Por isso, são descritos a seguir os mais utilizados em AVT com IAC. De acordo com a teoria do modelo tricompartmental, o organismo humano pode ser dividido, para fins didáticos, em três compartimentos distintos nos quais os medicamentos são administrados. É a partir desse raciocínio que a maioria dos autores tem descrito a dispersão de um fármaco no organismo. Um dos conceitos mais importantes em AVT é o da concentração.

A definição de concentração pode ser exemplificada pela fórmula: Concentração = Dose ou Massa/Volume.

Para melhor compreensão da definição de concentração basta imaginar um copo de água onde é adicionado um soluto qualquer, como um sal, por exemplo. Quando o sal é diluído dentro de meio copo de água, o número de partículas de sal para cada mililitro de água será maior que a mesma quantidade ou dose de sal em um copo de água cheio. A quantidade de sal é o que se denomina dose ou massa. O número de partículas resultantes, por mililitro de água diluído dentro do copo, determina a concentração. O copo de água é o análogo do volume do compartimento, ou seja, o volume que dilui o fármaco administrado. Como o fármaco é carregado pelo sangue para cada compartimento corporal, o fluxo de entrada e saída do medicamento para cada um desses compartimentos determina a concentração. Portanto, os locais de maior débito cardíaco recebem o medicamento com mais rapidez e em um primeiro momento. Encéfalo, rins, fígado, baço, coração, pulmões e glândulas endócrinas são os primeiros locais a receberem os fármacos administrados e são chamados de compartimento 1 ou central. Desses locais, os fármacos se distribuem para os músculos denominados compartimento 2 e, desses, para a gordura denominada compartimento 3. À medida que ocorre passagem do fármaco entre um compartimento e outro, por diferença de concentração, pode-se determinar constantes de trânsito entre um compartimento e outro.

Quando um fármaco é administrado por meio de uma veia periférica, em uma determinada dose, em  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ou em  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , obtém-se um efeito que será maior ou menor de acordo com o volume que diluir essa massa de medicamento. Um efeito desejado ou indesejado depende muito

mais da concentração final e livre do fármaco do que da dose inicial administrada.

Quando um fármaco é administrado cria-se uma concentração em determinado período de tempo, gerando um efeito. Quando o efeito guarda uma relação estreita com a concentração, pode-se calcular o regime de infusão necessário para obter-se um efeito clínico desejado e previamente programado. Por exemplo, uma concentração plasmática de alfentanil de  $475 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  bloqueia a resposta a intubação traqueal em 50% dos casos (Cp50) <sup>30</sup>. Essa concentração pode ser obtida por um regime de infusão contínuo previamente calculado. Assim, a concentração plasmática do alfentanil necessária para a supressão da resposta nociceptiva está descrita para os diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos. Para intervenção cirúrgica mamária, abdominal baixa, alta e para o retorno da ventilação espontânea as Cp50 de alfentanil descritas são, respectivamente, de 270, 309, 413 e 233  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  <sup>30</sup>. O mesmo ocorre com o propofol e outros opióides, podendo os efeitos decorrentes das diferentes concentrações serem calculados e previstos <sup>31,34-36</sup>. A limitação da técnica depende da intensidade do estímulo gerado pela manipulação de cada cirurgião, distorção farmacológica em manter a concentração prevista próximo da medida real, alterações do volume do compartimento central, erro na entrega do fármaco por parte da bomba de infusão e desconexão ou perda do acesso venoso.

### BIOFASE OU LOCAL DE AÇÃO

É o local onde os fármacos exercem as suas ações, sejam elas desejadas ou não. Esses locais, em geral, são receptores com barreiras biológicas determinadas por membranas protéicas. Isso faz com que os anestésicos venosos, em sua maioria, sejam lipoprotéicos a fim de ultrapassarem essas barreiras com mais rapidez para exercer a ação. Há, portanto, um retardo ou uma latência entre a administração inicial de um fármaco e o aparecimento dos primeiros efeitos. Isso ocorre porque o fármaco precisa sair do plasma, local onde é depositado por meio de uma veia periférica e chegar até a molécula do receptor. Esse tempo será maior quanto menor a velocidade de passagem do medicamento do plasma para o receptor. Daí o termo: Ke0.

De todas as variáveis de velocidade de passagens entre um compartimento e outro, o Ke0 é o mais importante, pois ele determina a velocidade na qual um fármaco deixa o compartimento central, onde foi administrado, e entra no compartimento de ação.

Quanto maior o Ke0, maior a velocidade de entrada de um fármaco no compartimento de ação. Por conseguinte, menor será o tempo gasto para que isso ocorra. Assim, fármacos com T1/2 Ke0 curtos possuem Ke0 altos e início de ação rápido.

Por meio da manipulação do valor de Ke0 atribuído a um modelo farmacocinético de um medicamento é possível alterar o tempo de início de ação deste. Por exemplo, quan-

do se utiliza uma bomba de IAC que tem um  $Ke_0$  alto na descrição do modelo utilizado, o início de ação do fármaco será mais rápido porque essa variável é utilizada no cálculo da dose em *bolus* que a bomba vai administrar. Em consequência, esse sistema fará uma indução mais rápida, mas utilizará uma dose maior de medicamento, durante a indução. A probabilidade de hipotensão arterial, quando se utiliza esse sistema com o propofol, por exemplo, será maior. Se o *software* que gerencia o modelo tiver um  $Ke_0$  mais baixo, o cálculo da dose em *bolus* será menor e a indução, mais lenta, diminuindo a intensidade e a probabilidade de efeitos colaterais, como a hipotensão arterial <sup>32</sup>.

A maioria dos modelos farmacocinéticos de fármacos venosos busca descrever um  $Ke_0$  dentro do limite da razoabilidade, ou seja, algo que ofereça indução rápida associada a menor incidência possível de efeitos colaterais resultantes da dose de indução calculada.

## HISTERESE

É o tempo para que um fármaco atinja o equilíbrio entre a concentração plasmática e o local efetor ou biofase. Por definição farmacológica, o equilíbrio entre os compartimentos plasmático e o local efetor, para fármacos venosos, corresponde a 4,32 meias-vidas do fármaco. Assim, o produto  $T_{1/2Ke_0} \times 4,32$  corresponde ao tempo de equilíbrio entre o compartimento plasmático e o local efetor. O tempo de histerese do propofol pode ser calculado de acordo com a  $T_{1/2Ke_0}$  (meia-vida de equilíbrio) que é de 2,4 minutos. Significa que as concentrações plasmáticas e no local efetor de propofol estarão em equilíbrio, após um regime de administração contínuo, em torno de 12 minutos. Uma bomba de infusão dotada de um mecanismo de gerenciamento de IAC de propofol, regulada para manter um alvo plasmático de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , somente alcançará essa mesma concentração no local efetor, após decorrido um tempo em torno de 12 minutos após o início da infusão. Esse tempo será menor para os fármacos cujo  $T_{1/2Ke_0}$  for menor. Por exemplo, alfentanil e remifentanil possuem  $T_{1/2Ke_0}$  de apenas 1 minuto. São exemplos de opióides adequados para indução rápida. Uma forma de diminuir o tempo de equilíbrio entre os compartimentos plasmático e efetor é aumentar a dose de indução utilizada em *bolus* quando a bomba inicia a infusão. Toda bomba de IAC utiliza um cálculo inicial para administrar a primeira dose de ataque. Essa dose é obtida pelo produto entre o volume de distribuição do medicamento, no compartimento central ( $V_{dss}$ ), e o alvo plasmático escolhido pelo anestesiológista. Assim, quando é determinada uma IAC de propofol, com um alvo inicial de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , a dose inicial a ser administrada pelo sistema será  $4 \times V_{dss}$  do propofol. Ou seja:  $4 \times 17$  ou  $20 = 68$  a  $80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . O  $V_{dss}$  do propofol varia de acordo com o modelo descrito, entre 17 e 20 litros. A dose de manutenção é estabelecida por meio de cálculos mais complexos <sup>33,37-39</sup>.

## COMPARTIMENTO CENTRAL

É o local onde o fármaco é depositado inicialmente. É responsável pela determinação da concentração plasmática, quando uma dose ou massa de um anestésico é utilizada. Quanto maior o compartimento central, menor a concentração final, desde que mantida a mesma dose. Crianças têm compartimento central maior que adultos e maior ainda que idosos. Esse é o motivo pelo qual se recomenda a utilização de doses maiores na criança, quando comparadas com o adulto e com o idoso.

## TERCEIRO COMPARTIMENTO

Responsável pela captação do anestésico, em geral lipossolúvel, pois esse compartimento é representado pela gordura. Esse compartimento é o responsável por elevar a probabilidade de acúmulo de fármacos, após infusão contínua. O propofol possui um elevado volume de distribuição no terceiro compartimento e tem forte tendência a acumular-se durante infusão contínua. Esse problema é minimizado pela alta velocidade de metabolismo que o propofol apresenta. O fármaco ideal para infusão contínua, entre outras características, deve ter um pequeno volume no terceiro compartimento.

## MEIA-VIDA CONTEXTO-DEPENDENTE

Determina o tempo para que ocorra a diminuição da concentração plasmática de um fármaco, para a metade do valor em que este se encontrava durante a infusão, a partir do momento em que a administração for interrompida. A partir do ponto de equilíbrio entre concentração plasmática e no local efetor, é possível determinar em quanto tempo um fármaco deverá alcançar a metade da concentração plasmática que ele mantinha, quando a administração foi interrompida. Esse conceito é muito importante em IAC, pois faz com que um sistema dotado das variáveis farmacológicas necessárias para esse cálculo possa inferir o tempo de despertar ou de retorno à ventilação espontânea, de acordo com o cálculo da concentração prevista a cada momento. As limitações desse cálculo variam diretamente com a margem de erro do modelo, uma vez que este não mede a concentração diretamente no plasma, apenas faz uma inferência com base em cálculos matemáticos. Ainda, características do fármaco e do paciente, bem como a associação com outros fármacos, podem alterar o resultado clínico observado ou esperado.

## JANELA TERAPÊUTICA

É a concentração plasmática em que o fármaco que está sendo administrado situa-se entre  $Cp_{50}$  (concentração plasmática onde o fármaco exerce a sua função em 50% dos casos) e  $Cp_{95}$  (concentração plasmática onde o fármaco exerce a sua função em 95% dos casos). O conceito de ja-

nela terapêutica foi introduzido para explicar que a dose de fármacos administrados, em anestesia, não deve ser tão elevada ao ponto dos efeitos colaterais serem tão intensos e nem tão baixa a ponto de aumentar o risco de não serem suficientes para a ação a que foram propostos. É o conceito de *Q.S.P. (quantum satis per)*, ou seja, um medicamento, preferencialmente, deve ser administrado em dose suficiente para exercer o efeito desejado, nem mais nem menos. Uma anestesia geral com hipnóticos e opióides poderá ser realizada por meio de uma grande variedade de combinações, entre elas: 1) concentração elevada de hipnótico + concentração baixa de opióide; 2) concentração média de hipnótico e de opióide (efeito sinérgico máximo entre ambos); e 3) concentração baixa de hipnótico + concentração elevada de opióide<sup>40</sup>. Diversos trabalhos descreveram a janela terapêutica para o propofol, quando associado aos diversos opióides<sup>41,42</sup>. O pioneiro, talvez, tenha sido um estudo de Vuyk J e col., de 1997, que descreveram a janela terapêutica do propofol, quando associado ao fentanil, alfentanil ou sufentanil<sup>42</sup>. A concentração de propofol, em  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , no local efector, onde foram descritos os melhores tempos de recuperação quando ele foi administrado junto com o fentanil ou alfentanil ou sufentanil foram, respectivamente, 3,7, 3,5 e 3,3. As concentrações, em  $\text{ng.mL}^{-1}$ , de fentanil, alfentanil e sufentanil foram mantidas, respectivamente, em 2,1, 85 e 0,15<sup>42</sup>.

Estudos envolvendo a utilização de propofol e remifentanil foram descritos mais tarde<sup>43,44</sup>. Durante procedimento cirúrgico-abdominal em pacientes recebendo propofol e óxido nítrico, associado ao remifentanil, a concentração sanguínea necessária de remifentanil para a obtenção de bloqueio da resposta somática, em 50% dos pacientes, variou entre 4,1 e 7,5  $\text{ng.mL}^{-1}$ . A recuperação ocorria quando a concentração de remifentanil alcançava 0,86  $\text{ng.mL}^{-1}$ <sup>43,44</sup>. Já as concentrações ideais de propofol e remifentanil, descritas por Vuyk J, foram, respectivamente, de 2,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e 4,8  $\text{ng.mL}^{-1}$ <sup>43</sup>.

## FORMAS DE INFUSÃO DOS FÁRMACOS VENOSOS

### **Bolus**

Quando um fármaco é administrado em *bolus*, cria-se, em curto espaço de tempo, uma concentração acima da necessária para gerar o efeito desejado. Após, segue-se um período em que a concentração declina com rapidez até alcançar concentrações plasmáticas abaixo das quais não há mais efeito clínico. Um fármaco administrado em *bolus* tem o início e o término de ação igualmente rápidos. Isso ocorre, sobretudo, pela redistribuição do fármaco para compartimentos corporais onde não exercem o efeito desejado. Por exemplo, o propofol administrado em *bolus*, na dose de 2,5  $\text{mg.kg}^{-1}$ , atinge uma concentração plasmática quatro a cinco vezes maior que a necessária para induzir hipnose em paciente adulto. A concentração no local efector de propofol, necessária para indução de inconsciência, tem sido descrita por diversos autores e varia entre 1,1 e 4,7  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ <sup>45-47</sup>. Da mesma forma que a hipnose ocorre com rapidez, os efeitos

colaterais também aparecem como consequência da sobre-dose inicial a que o paciente foi submetido. Assim, dentre as desvantagens da administração de fármacos venosos em *bolus*, pode-se citar o aumento da incidência de efeitos colaterais gerados pela elevada concentração. Após a administração de medicamento na corrente circulatória há duas fases de distribuição e uma fase de eliminação, para fármacos administrados em *bolus*. As duas fases de distribuição são a inicial e a tardia, denominadas, respectivamente, de distribuição rápida e lenta. A fase de eliminação é responsável pela depuração do fármaco do organismo e ela depende dos processos fisiológicos de depuração, metabolismo e excreção. Cada uma das fases de distribuição determina, respectivamente, uma meia-vida. Assim, estão descritas três meias-vidas para os fármacos venosos: meia-vida de distribuição rápida, lenta e de eliminação. A meia-vida de eliminação é calculada a partir do momento em que o fármaco começa a ser metabolizado. Como o efeito clínico depende da redistribuição para outros tecidos que não exercem ação, a correlação da meia-vida de eliminação com o tempo de ação do fármaco, observado na clínica diária, não coincide com o que está descrito pela literatura. Por isto, atualmente, recomenda-se a utilização da meia-vida de eliminação apenas para fármacos utilizados em dose única ou *bolus*.

### **Infusão Contínua**

Quando o fármaco é administrado em infusão contínua, obtém-se concentração plasmática constante, pois à medida que o fármaco sofre redistribuição e metabolização, nova oferta de fármaco está sendo realizada, mantendo-se, assim, a concentração plasmática desejada ou próxima dela. A infusão contínua de fármacos venosos pode ser realizada de duas formas. A primeira, com auxílio de bomba de infusão manual. Nessa situação, as doses a serem utilizadas são calculadas pelo anestesiológista que regula a bomba de acordo com a necessidade. As limitações dessa técnica são as variações geradas nas concentrações plasmáticas dos fármacos e a tendência, caso a infusão não seja alterada, ao acúmulo de fármacos, podendo levar a resultados menos previsíveis. A segunda, com auxílio de bomba de infusão dotada de um sistema de IAC. Nesse caso, apenas a concentração-alvo desejada é informada à bomba que, por meio de sistema computadorizado contendo o modelo farmacocinético do fármaco, controla a dose a ser administrada de acordo com as mudanças de alvo informadas pelo anestesiológista. Um modelo farmacocinético é a descrição da identidade do fármaco, pois é ele quem descreve quais as velocidades de passagem entre os compartimentos corporais, metabolismo e  $\text{Ke}_0$ , entre outras informações. As principais limitações da técnica são: a necessidade de estar familiarizado com as concentrações plasmáticas e no local efector, necessárias para cada fármaco; a margem de erro do modelo farmacocinético incorporado na bomba e o monopólio de empresas que produzem apresentações comerciais de fármacos para uso exclusivo.

Atualmente, já estão disponíveis no Brasil, bombas de IAC de propofol (com dois modelos disponíveis: Marsh e Schnider), sufentanil e remifentanil que trabalham com qualquer preparação comercial desses medicamentos, além de permitir alterações nas concentrações dos mesmos de acordo com a diluição preferida pelo anestesiológico.

### CRITÉRIOS PARA A DESCRIÇÃO DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO

Modelo farmacocinético é a descrição dos atributos farmacocinéticos de um fármaco. É descrito de acordo com uma variável farmacocinética que esteja intimamente relacionada com um desfecho clínico. Por exemplo, relação entre Ke0 e início de ação. Por meio dessas características são apresentados os padrões de comportamento de um fármaco no corpo humano. Se o Ke0 for rápido, o início de ação terá o mesmo comportamento. Atualmente, conforme descrito por Servin F e col. existem seis critérios recomendados e que devem ser publicados para que um modelo seja considerado confiável e, assim, possa ser incorporado a uma bomba de IAC para uso clínico. São eles: 1) critérios utilizados para a seleção do modelo farmacocinético; 2) critérios para a definição da população de pacientes; 3) critérios para a definição de um modelo de local de efeito; 4) critérios para a seleção da concentração-alvo a ser utilizada com cada fármaco; 5) critérios para a seleção do tempo para alcançar a concentração-alvo desejada e 6) critérios para a seleção da concentração de despertar <sup>48</sup>. O comportamento farmacocinético do fármaco deve ser linear com a faixa terapêutica, deñida por doses que foram aprovadas para uso clínico.

#### 1. Critérios para a seleção do modelo farmacocinético

O modelo, adaptado para representar uma amostra da população (adulto ou pediátrico), deve ser publicado em revista reconhecida no meio. Idealmente, o modelo deve surgir de estudos que representem a população de forma caracterizada (idade, peso, sexo, altura, índice de massa corporal). O modelo deve ser validado para estudos específicos de infusão venosa contínua, com índices de desempenho aceitáveis (viés < 30%), mostrando elementos objetivos para a manutenção de determinado alvo.

#### 2. Critérios para definição da população de pacientes

Características dos pacientes (idade, peso, índice de massa corporal, altura, sexo). Forma de comportamento da infusão com insuficiência hepática, renal e cardíaca. Como será o comportamento da IAC com fatores associados, como a medicação pré-anestésica, outros fármacos administrados em conjunto e tratamentos paralelos que possam interferir (opióides, inibidores ou aceleradores enzimáticos). Tipo de aplicabilidade do anestésico: determinar a duração de infusão permitida e uso ou não em sedação e em unidades de terapia intensiva.

#### 3. Critérios para definição de um modelo e local de efeito

O Ke0 deve ser validado simultaneamente com o correspondente modelo farmacocinético. Ke0 pode ser determinado a partir de um efeito farmacodinâmico mensurável de um anestésico, como, por exemplo, a resposta eletroencefalográfica cortical (índice bispectral, frequência média, potencial evocado, etc.). É recomendável que o modelo farmacocinético, com a respectiva equivalência farmacodinâmica que contém um valor de Ke0, seja validado em estudos realizados com infusão contínua e nas populações de pacientes nas quais os modelos estão sendo testados.

#### 4. Critérios para seleção das concentrações-alvo

As faixas de concentrações utilizadas devem ser estabelecidas por meio de estudos feitos em vários campos da anestesia: anestesia profunda ou superficial, sedação com ventilação espontânea ou controlada, etc. Tipo de paciente: jovem, idoso, debilitado, tipo de intervenção cirúrgica (variabilidade de estímulos cirúrgicos). Momento do procedimento cirúrgico: incisão, intubação, fechamento da pele, manutenção, esternotomia, tração peritoneal.

#### 5. Critérios para seleção do tempo para alcançar a concentração-alvo

O tempo necessário para obter a concentração-alvo desejada pode ser escolhido de acordo com o tipo de paciente. O alcance da concentração-alvo deve possibilitar o controle gradual, para que ela possa ser obtida mais lentamente em pacientes idosos ou debilitados.

#### 6. Critérios para seleção da concentração de despertar

A concentração de despertar deve possibilitar a regulação na bomba de infusão de acordo com os valores obtidos pela média populacional nos trabalhos publicados, levando-se em conta a interação farmacológica utilizada em cada um. Assim, deve ser possível alterar esse valor de acordo com o comportamento de cada paciente.

### MARGENS DE SEGURANÇA DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO PARA IAC DE ANESTÉSICOS

Para determinar a segurança dos modelos farmacocinéticos incorporados nas bombas de IAC, diversos estudos clínicos foram realizados <sup>49</sup>. Nesses estudos, foram medidas e publicadas três variáveis: MDAPE — média de *performance* absoluta de erro — representa o percentual de erro existente entre a concentração prevista e a medida no plasma; MDPE — média de *performance* de erro — que mede se a concentração prevista pelo sistema de infusão está superestimando ou subestimando a concentração medida ou real; e o Wobble — que mede se o sistema é capaz de manter a concentração-alvo de forma estável <sup>49</sup>. O ideal seria um MDAPE = 0, pois significaria uma *performance* perfeita. Nenhum modelo comercialmente disponível para IAC alcançou essa meta até o momento. A MDPE informa apenas se está ha-

vendo uma tendência do modelo farmacocinético em gerar concentrações maiores ou menores que as previstas, podendo ser:  $-MDPE$  ou  $+MDPE$  <sup>49</sup>.

Estudos individualizando cada modelo para cada medicamento foram realizados. Com as bombas de IAC de propofol (utiliza o modelo farmacocinético descrito por Marsh <sup>54</sup>), a maioria dos trabalhos aponta para erros em torno de 25% a 30% <sup>50-58</sup>. Quando outros modelos de propofol em IAC foram testados, os resultados não foram tão bons. Para os modelos descritos por Gepts <sup>52</sup>, Tackley <sup>56</sup> e Dyck <sup>57</sup>, as margens de erro foram, respectivamente, de 29%, 49% e 20%. Um novo modelo de IAC para o propofol, descrito por Schnider e col., já disponível no Brasil, apresentou uma *performance* de erro que variou entre 7% e 19%, em pacientes adultos <sup>50</sup>.

Modelos de IAC para sufentanil e remifentanil já estão disponíveis no Brasil. Diversos estudos foram publicados descrevendo os desempenhos dos dois anestésicos em IAC, durante a utilização de vários modelos farmacocinéticos <sup>59-64</sup>. Para o sufentanil, em pacientes adultos, <sup>60-62</sup> e alguns em intervenção cirúrgica cardíaca <sup>61,63</sup>, a média da *performance* de erro situou-se entre 11% e 30% e para pacientes obesos ficou entre 18% e 29% <sup>56,64</sup>. As concentrações-alvo mais utilizadas de sufentanil, em procedimento cirúrgico cardíaco, variaram entre 0,4 e 2 ng.mL<sup>-1</sup>, enquanto em procedimento cirúrgico não-cardíaco variaram entre 0,15 e 0,6 ng.mL<sup>-1</sup> <sup>65</sup>. Da mesma forma, concentrações plasmáticas ao redor de 0,2 ng.mL<sup>-1</sup> possibilitaram o retorno da ventilação espontânea na maioria dos pacientes <sup>65</sup>.

Para o remifentanil, diversos estudos têm descrito a *performance* de erro do modelo descrito por Minto <sup>66-68</sup>. Ela tem variado entre 18% e 37%. As concentrações-alvo recomendadas variam entre 3 e 9 ng.mL<sup>-1</sup> e de acordo com a intensidade do estímulo proposto.

## CONCLUSÕES

Desde a síntese dos primeiros medicamentos para uso em anestesia venosa, quando os conhecimentos eram escassos e o anestesiológista era um expectador, passou-se por diversas etapas. A síntese do propofol foi, sem dúvida, um marco para o início do desenvolvimento da AVT que descreve, nos dias atuais, conceitos tão importantes como: local efector, compartimentalização dos componentes da anestesia, concentração no local efector e meia-vida contexto-dependente, todos bem estabelecidos e arraigados ao dia-a-dia do anestesiológista. Até o aparecimento da IAC, as bombas de infusão eram manuais e necessitavam de cálculos e cuidados adicionais durante todo o ato anestésico. Após o surgimento de AVT com IAC, vários problemas foram solucionados, mas outros apareceram ou ainda persistem. Muito embora as margens de erro dos modelos farmacocinéticos, incorporados nas bombas de IAC, sejam aceitos no mundo todo, eles ainda são relativamente elevados. A não-possibilidade de medir diretamente a concentração dos fármacos

no local efector representa outro problema a ser vencido, bem como a variabilidade farmacológica apresentada pelos medicamentos.

A chegada das novas bombas de infusão dotadas dos modelos farmacocinéticos do remifentanil, sufentanil e propofol inaugura outro capítulo da AVT e alinha o Brasil com a tendência mundial em IAC. Esses sistemas possibilitam a IAC de hipnóticos e opióides concomitantemente. Hoje, equipamentos estão disponíveis para a utilização de propofol e opióides, em IAC, que aceitam qualquer apresentação farmacêutica com a vantagem da possibilidade de alteração da concentração do fármaco na seringa, de acordo com a diluição desejada.

---

## **Total Intravenous Anesthesia as a Target-Controlled Infusion. An Evolutive Analysis**

Fernando Squeff Nora, TSA, M.D.

### INTRODUCTION

The concept of injecting drugs in the blood stream dates back to the mid XVII Century with Christopher Wren and Daniel Johann Major <sup>1</sup>. Wren dissolved opium in water and injected the solution in a dog. There are additional reports on similar experiments in which the dogs ran and urinated for several hours and at times died. In 1845 and 1853, the needle was invented by Francis Rynd and the syringe by Charles Gabriel Pravz <sup>2</sup>, respectively. Those essential tools opened the way for Pierre-Cyprien Oré who, in 1875, described 36 cases involving the intravenous use of chloral hydrate <sup>3</sup>. This was the first report of intravenous anesthesia.

Since the synthesis of the first intravenous anesthetics, with the introduction of barbiturates in 1921 and thiopental in 1934, intravenous anesthesia has gone through several steps. At that time, pharmacological options and the knowledge of administration routes and systems, bioavailability, beginning and end of action, metabolism and excretion of intravenous drugs were scarce. Several drugs for intravenous administration have been synthesized since then and neuromuscular blockers and opioids (morphine was synthesized in 1803 by Serturner) <sup>4</sup> besides hypnotic agents like propofol (1970 – Glen), etomidate (1974 – Doenicke) and midazolam (1976 – Fryer and Walser<sup>4</sup>) are among them. Propofol was used clinically in Europe for the first time in 1983 by Nigel Kay, in Oxford <sup>5-7</sup>.

The description of the pharmacological profile of intravenous drugs, whose studies started in 1950 with Brodie et al. in New York and with Kety in Philadelphia, formed the basis for the use of each one of those drugs <sup>8</sup>.

In 1960, Price et al. described the physiological model of the distribution of thiopental<sup>9</sup>. This led to the first reports on the advantages of continuous intravenous administration of drugs when compared to bolus or intermittent bolus administration. The possibility to avoid fluctuations in plasma level of drugs is among those advantages<sup>9</sup>.

In 1968, Bischoff and Dedrick elaborated a pharmacokinetic model, which included the concept that the influence of hepatic metabolism, flow between tissues and protein binding could cause important changes in the clinical result<sup>10</sup>. The concept of non-compartmental model of Yamaoka et al. arose in 1978<sup>11</sup>. In parallel to those new concepts, but especially after 1980 with the synthesis of propofol, studies aiming at the continuous administration of intravenous agents in anesthesia were initiated.

The concept of "compartmental effect", which stated that a drug acted on its biophase or in a specific location and not in the plasma where it was deposited, was described by Hull et al. in 1978<sup>12</sup>. The first manuals on continuous infusion were developed as a consequence of those discoveries. One problem was still left to be solved, since the delineation of a proper infusion regimen depended on the knowledge of the resulting plasma concentration after administration of the drug. The observation that the onset of action of a drug administered in a peripheral vein presented a lag period generated the first obstacle to the continuous administration of intravenous drugs and led to the description of two concepts: distribution volume and steady state<sup>12</sup>. The solution proposed by Boyes et al. in 1970 was to administer an "attack" dose<sup>13</sup>. Frequently, this initial dose resulted in extremely elevated plasma levels. In 1974, Wagner suggested a double infusion regimen<sup>14,15</sup>. It postulated the use of an initial dose and after a while the maintenance dose should be decreased. In 1969, Kruger-Thiemer had already proposed an infusion technique that used a bolus dose followed by a continuous infusion that varied gradually with time<sup>16</sup>. This model was modified by several authors, until it was named "BET"<sup>17-19</sup>, where "B" represented the bolus dose, "E" the amount of drug eliminated and "T" the amount of the drug transferred to other tissues. This scheme was even incorporated into some computer-assisted infusion pumps but, most of the time, it needed manual calculations done by the anesthesiologist.

A clinical assay by Ausems et al. in 1980 demonstrated for the first time that the need of alfentanil could vary among patients depending on the intensity and type of nociceptive stimulus<sup>20,21</sup>. The authors based their study on inhalational anesthesia, whose potency was determined by multiples of the MAC according to the stimulus to be blocked. This was a landmark for several other studies that tried to demonstrate that the need of drugs during surgeries could vary according to the intensity of the stimulus. White, Doze, Sear et al., among others, reported several studies demonstrating that the administration of anesthetics, intravenous or inhalational,

in varying rates would be more advantageous than fixing only one rate of administration during the surgery<sup>22-26</sup>.

The first TIVA with propofol, in Brazil, date back to 1989, using infusion devices that need several calculations. The first results were conflicting and not reliable.

Measuring or inferring the final concentration of an intravenous drug in the plasma or in its site of action was a dream in Brazil and in the rest of the world, although, from 1981 on, it was already known that the action of the drug was at the effector site and not in the plasma, where the drug was deposited.

The first pharmacokinetic model for target-controlled infusion was described by Schwilden, in 1981. It was demonstrated that it was possible to maintain the desired plasma concentration of a drug using an infusion pump managed by a computer<sup>27</sup>. For such, the pharmacokinetic model of a drug already described and published was used. This led to the creation of the concept that generated the current definition of the expression Target-Controlled Infusion (TCI). It was after the implementation of the TIVA, with the help of devices that allowed TCI that, in 1991, Shafer and Varvel<sup>28</sup> explained for the first time that the rate of decline of alfentanil, sufentanil and fentanyl at the effector site depended on the duration of the infusion. Through analysis of the recovery curves of those drugs they determined that there was a dependency on the decline of the concentrations and that this reduction was related with the length of time those drugs were administered for, besides the specific pharmacological characteristics of each one<sup>28</sup>. Thus, Hugues et al. described the term "context-sensitive half-life" to differentiate the end of action of a drug used in continuous infusion from that used in bolus<sup>29</sup>.

The objective of this report was to describe the theoretical basis of TCI, describe a proposal for the development of a common TCI vocabulary, which has not been done in Brazil and to make a critical analysis of the current aspects of TCI in the world and in Brazil.

## CONCEPTS USED MORE OFTEN IN TCI

As TCI became more popular, several concepts were introduced. Thus, the ones used more often in TIVA with TCI will be described below.

According to the tricompartamental theory, the human body can be divided, for didactic purposes, in three separate compartments in which drugs are administered. Most authors have described the dispersion of a drug in the body based on this model. Concentration is one of the most important concepts in TIVA.

Concentration can be defined by the formula: Concentration = Dose or Mass / Volume.

To better understand the definition of concentration, just imagine a glass of water to which a solute, such as salt, is added. When salt is diluted in half a glass of water, the number of salt particles for each milliliter of water will be greater than



the same amount of salt in a glass full of water. The amount of salt is called dose or mass. The number of particles per milliliter of water in the glass determines the concentration. The glass of water is analogue to the volume of the compartment, i.e., the volume that dilutes the drug administered. Since the drug is carried by the blood to each body compartment, the entry and exit flow of a drug for each compartment determines the concentration. Therefore, the places with greater cardiac output receive the drug faster. Brain, kidneys, liver, spleen, heart, lungs and endocrine glands are the first places to receive the drugs, and are known as compartment 1 or central compartment. From those places, drugs are distributed to the muscles, called compartment 2 and from those to the adipose tissue, called compartment 3. As the drug goes from one compartment to another, driven by differences in concentration, one can determine the transit constants between compartments.

When a certain dose, in  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  or  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , of a drug is administered in a peripheral vein the effect obtained is greater or smaller according to the volume diluting this mass of drug. A desired or undesired effect depends more on the final concentration of free drug than the dose administered initially. When a drug is administered, a concentration is created during a determined period of time, generating an effect. When the effect is closely linked with the concentration, one can calculate the infusion regimen necessary to obtain a desired clinical effect and program it beforehand. For example, a plasma concentration of alfentanil of  $475 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  blocks the response to tracheal intubation in 50% of the cases (Cp50)<sup>30</sup>. This concentration can be achieved using a continuous infusion regimen calculated beforehand. Thus, the plasma concentration of alfentanil necessary to suppress the nociceptive response has been described for different types of surgeries. For breast, and low and upper abdominal surgeries, and return of spontaneous ventilation, the Cp50 of alfentanil described are 270, 309, 413, and 233  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ <sup>30</sup>, respectively. The same is true for propofol and other opioids and the effects of the different concentrations are calculated and expected<sup>31,34-36</sup>. The technical limitation depends on the intensity of the stimulus generated by the manipulation of each surgeon, pharmacological distortion to maintain the expected concentration closed to the real measurement, changes in the volume of the central compartment, infusion pump error on delivering the drug and disconnection or loss of venous access.

### BIOPHASE OR SITE OF ACTION

It is the site where the drugs exert their action, may they be desired or not. Those places usually include receptors with biological barriers determined by protein membranes. For this reason, most intravenous anesthetics are lipoproteins in order to cross those barriers faster to exert their actions. Therefore, there is a delay or latency between the initial administration of a drug and the initial effects. This occurs because

the drug has to leave the plasma, where it is introduced through a peripheral vein, until it reaches the receptor molecule. This time will be greater with a decreased rate of passage of the drug from the plasma to the receptor. Therefore the term:  $\text{Ke}_0$ .

Of all the speed rate variables between two compartments,  $\text{Ke}_0$  is the most important, since it determines the rate that a drug leaves the central compartment, where it was administered and enters the compartment in which it exerts its effect.

The greater the  $\text{Ke}_0$ , the higher the rate of entry of a drug in the action compartment. Consequently, the time needed for this to happen will be shorter. Thus, drugs with short  $T_{1/2}$   $\text{Ke}_0$  have high  $\text{Ke}_0$  and fast onset of action.

Manipulating the value of  $\text{Ke}_0$  attributed to the pharmacokinetic model of a drug, it is possible to change the time of its onset of action. For example, when a TCI pump with a high  $\text{Ke}_0$  on the description of its model is used, the onset of action of the drug will be faster because this variable is used in the calculation of the bolus dose that the pump will administer. Consequently, this system will achieve faster induction, but it will use a higher dose of the drug. The probability of hypotension, when using this system with propofol, for example, will be higher. If the software that manages the model has a lower  $\text{Ke}_0$ , the calculated bolus dose will be smaller and the induction slower, decreasing the intensity and probability of side effects, such as hypotension<sup>32</sup>.

Most pharmacokinetic models of intravenous drugs describe a  $\text{Ke}_0$  within the limit of reasonability, i.e., something that offers rapid induction associated with the lowest incidence possible of side effects resulting from the calculated induction dose.

### HYSTERESIS

Hysteresis is the time it takes a drug to achieve a balance between the plasma concentration and the effector site or biophase. By definition, the balance between the plasma compartment and the effector site, for intravenous drugs, corresponds to 4.32 half-lives of the drug. Thus, the product  $T_{1/2}\text{Ke}_0 \times 4.32$  corresponds to the equilibrium time between the plasma compartment and effector site. The hysteresis time of propofol, which is 2.4 minutes, can be calculated according to the  $T_{1/2}\text{Ke}_0$  (equilibrium half-life). It means that the concentrations of propofol in the plasma and effector site will be in equilibrium, using a continuous infusion regimen, after approximately 12 minutes. An infusion pump with a propofol TCI management mechanism adjusted to maintain a plasma level of  $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  will achieve this same concentration at the effector site approximately 12 minutes after the beginning of the infusion. This time will be shorter for drugs with lower  $T_{1/2}\text{Ke}_0$ . For example, alfentanil and remifentanil have a  $T_{1/2}\text{Ke}_0$  of only 1 minute. They are examples of opioids suitable for fast induction. A way of decreasing the equilibrium time between the plasma and the effector

site is to increase the induction dose used in bolus when the infusion is initiated. Every TCI pump uses an initial calculation to administer the first dose. This dose is obtained by the product of the volume of distribution of the drug in the central compartment ( $V_{dss}$ ) and the plasma target concentration chosen by the Anesthesiologist. Therefore, when the TCI of propofol is determined, with an initial target of  $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , the initial dose to be administered by the system will be  $4 \times V_{dss}$  of propofol, i.e.,  $4 \times 17$  or  $20 = 68$  to  $80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . The  $V_{dss}$  of propofol varies, according to the model described, from 17 to 20 liters. The maintenance dose is established through more complex calculations<sup>33,37-39</sup>.

### CENTRAL COMPARTMENT

Central compartment is the place the drug is deposited initially. It is responsible for the determination of the plasma concentration when a dose or mass of an anesthetic is used. The larger the central compartment, the lower the final concentration, as long as the same dose is maintained. The central compartment of children is larger than that of adults, and even greater than the elderly. This is the reason why higher doses are recommended for children when compared to adults and the elderly.

### THIRD COMPARTMENT

The third compartment is responsible for the uptake of the anesthetic, usually liposoluble, since this compartment is represented by the adipose tissue. The third compartment is responsible for elevating the probability of drug accumulation after continuous infusion. Propofol has a high volume of distribution in the third compartment and a high tendency to accumulate during continuous infusion. This problem is minimized by its high metabolism rate. The ideal drug for continuous infusion must have, among other characteristics, a small volume in the third compartment.

### CONTEXT-DEPENDENT HALF-LIFE

Context-dependent half-life determines the time needed for reduction in the plasma concentration of a drug to half of its concentration during the infusion once the administration is discontinued. From the equilibrium between the plasma concentration and at the effector site, it is possible to determine how long it will take a drug to reach half of the plasma concentration once the administration is interrupted. This concept is extremely important in TCI, since it makes that a system with several pharmacological parameters necessary for this calculation can infer the time of awakening or return of spontaneous ventilation, according to the calculated concentration at each moment. The limitations of this calculation vary directly with the margin of error of the model, since it does not measure plasma concentration directly, only infers this concentration based on mathematical calculations.

Characteristics of the drug, of the patient, and association with other drugs can alter the clinical result observed or expected.

### THERAPEUTIC WINDOW

Therapeutic window is the plasma concentration between  $C_{p50}$  (plasma concentration in which the drug exerts its action in 50% of the cases) and  $C_{p95}$  (plasma concentration in which the drug exerts its function in 95% of the cases). The concept of therapeutic window was introduced to explain that the dose of the drug administered, in anesthesiology, should not be too high, causing intense side effects, or too low, increasing the risk of not being enough to exert its action. It is the concept of *Q.S.P.* (*quantum satis per*), i.e., a drug should preferentially be administered at a dose that produces the desired effect, not more or less than that. General anesthesia with hypnotics and opioids can be done with a wide variety of combinations, including: 1) elevated concentration of hypnotic + low concentration of opioid; 2) middle concentration of hypnotic and opioid (maximal synergistic effect between both drugs); and 3) low concentration of hypnotic + high concentration of opioid<sup>40</sup>. Several studies have described the therapeutic window of propofol in association with different opioids<sup>41,42</sup>. The pioneer was probably a study by Vuyk J et al. in 1997 that described the therapeutic window of propofol when it is associated with fentanyl, alfentanil, or sufentanil<sup>42</sup>. The concentration of propofol, in  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , at the effector site described for the best recovery times when it was administered with fentanyl, or alfentanil, or sufentanil were 3.7, 3.5, and 3.3, respectively. The concentrations, in  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , of fentanyl, alfentanil and sufentanil were maintained at 2.1, 85 and 0.15, respectively<sup>42</sup>.

Studies involving the use of propofol and remifentanil were done at a later date<sup>43,44</sup>. During abdominal surgery in patients receiving propofol and nitrous oxide associated with remifentanil, the blood concentration of remifentanil necessary to block the somatic response in 50% of the patients varied between 4.1 and 7.5  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Recovery occurred when the concentration of alfentanil reached 0.86  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ . But the ideal concentrations of propofol and remifentanil described by Vuyk J were 2.5 and 4.8  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectively<sup>43</sup>.

### TYPES OF INTRAVENOUS INFUSION OF DRUGS

#### **Bolus**

When a *bolus* dose of a drug is administered in a short period of time a concentration above that necessary to generate the desired effect is achieved. This is followed by a period during which the concentration declines rapidly until reaching plasma concentrations without clinical effect. The onset and end of action of a drug administered in bolus are equally fast. This occurs mainly by redistribution of the drug to body compartments where it does not have the desired effect. For example, a bolus dose of propofol of  $2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  leads to a plasma concentration 4 to 5 times greater than necessary to

induce hypnosis in adults. Several authors have described the concentration AT the effector site necessary to induce unconsciousness as varying between 1.1 and 4.7  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Side effects, like hypnosis, as a consequence of the initial overdose also appear rapidly. Thus, among the disadvantages of the administration of bolus doses of intravenous drugs, we could mention the increase in the incidence of side effects caused by the increased concentration. The administration of a bolus dose of a drug in the blood stream is followed by two distribution phases and one elimination phase. The distribution phases include the early and late, known as fast and slow elimination, respectively. The elimination phase is responsible for the depuration of the drug from the body and it depends on physiological processes of depuration, metabolism and excretion. Each elimination phase determines a half-life. Thus, 3 half-lives are described for intravenous drugs: half-life of fast and slow distribution and elimination half-life. Elimination half-life is calculated from the moment the metabolism of the drug is initiated on. Since the clinical effect depends on redistribution to other tissues that do not exert action, the correlation of elimination half-life with the time of action, observed in the daily practice, does not coincide with what is reported in the literature. Therefore, it is recommended the use of elimination half-life only for drugs used in a single dose or in bolus.

### Continuous Infusion

When the drug is administered as a continuous infusion, a constant plasma concentration is achieved because, at the same time the drug is redistributed and metabolized, more drug is being administered and thus maintaining the desired plasma concentration or close to it. Continuous infusion of intravenous drugs can be done in one of two ways. First, with a manual infusion pump in which the doses are calculated by the anesthesiologist who regulates the pump as needed. Limitations of this technique include variations in plasma concentration and a tendency of the drug to accumulate, if the infusion is not changed, leading to less predictable results. The second uses an infusion pump with a TCI system. In this case, only the desired target concentration is informed to the pump, which, through a computerized system containing the pharmacokinetic model of the drug, controls the dose to be administered according to the changes in target informed by the anesthesiologist. Pharmacokinetic model is the description of the identity of the drug, since it describes the rates of passage among body compartments, metabolism and  $\text{Ke}_0$ , among other information. The main limitations of the technique include: the need to be familiarized with the plasma concentration and concentration at the effector site necessary for each drug, the margin of error of the pharmacokinetic model in the pump and the monopoly of companies that produce exclusive commercial presentations of the drugs.

Currently, TCI pumps are available for propofol (two models available: Marsh and Schnider), sufentanil and remifentanil

that work with any commercial presentation of those drugs, besides allowing changes in their concentration according to the dilution preferred by the anesthesiologist.

### CRITERIA FOR THE DESCRIPTION OF A PHARMACOKINETIC MODEL

Pharmacokinetic model is the description of the pharmacokinetic attributes of a drug. It is described according to a pharmacokinetic variable closely related with a clinical outcome as, for example, the relationship between  $\text{Ke}_0$  and onset of action. Behavior patterns of a drug in the human body are presented through those characteristics. If it has a fast  $\text{Ke}_0$ , the onset of action will have the same behavior. Currently, according to Servin F et al, six criteria are recommended, which should be published, for a model to be considered reliable and thus able to be incorporated in a TCI for clinical use. Those criteria include: 1) criteria for the selection of the pharmacokinetic model; 2) criteria to define the patient population; 3) criteria to define a model and site of action; 4) criteria for the selection of the target-concentration to be used with each drug; 5) criteria to select the time to achieve the desired target-concentration; and 6) criteria to select the awakening concentration<sup>48</sup>. The pharmacokinetic behavior should be linear with the therapeutic band defined by doses approved for clinical use.

#### 1. Criteria for the selection of the pharmacokinetic model

The model, adapted to represent a sample of the population (adult or pediatric), should be published in a renown journal. Ideally, the model should arise from studies representing the population (age, weight, gender, height, body mass index). It should be validated by specific studies of continuous intravenous infusion with acceptable performance indexes (bias < 30%), showing objective elements for maintenance of a certain target.

#### 2. Criteria to define the patient population

Characteristics of the patients (age, weight, body mass index, height, and gender). Behavior of the infusion in patients with liver, kidney and cardiac failure. How TCI will behave with associated factors, such as pre-anesthetic medication, other drugs administered concomitantly and parallel treatments that might interfere (opioids, enzyme inhibitors or accelerators). Type of anesthetic applicability: determine the duration of the infusion and if it can be used in sedation and in intensive care units.

#### 3. Criteria to define a model and site of action

$\text{Ke}_0$  should be validated simultaneously with the corresponding pharmacokinetic model.  $\text{Ke}_0$  can be determined from a measurable pharmacodynamic effect of an anesthetic, such as the cortical electroencephalographic response (bispectral index, mean frequency, evoked potential, etc.). The pharmacokinetic model, along with the respective phar-

macodynamic equivalence that has a  $Ke_0$  value, should be validated in studies of continuous infusion and in patient populations in which the models are being tested.

#### 4. Criteria for the selection of the target-concentration

Concentration bands used should be established by studies done in several areas of anesthesia: Deep or superficial sedation with spontaneous or controlled ventilation, etc.; Type of patient: young, old, debilitated; type of surgery (variability of surgical stimuli); moment of the surgery: incision, intubation, skin closure, maintenance, sternotomy, peritoneal traction.

#### 5. Criteria to select the time to achieve the desired target-concentration

The time necessary to achieve the desired target-concentration should be chosen according to the type of patient. Achievement of the target-concentration should allow gradual control so it can be obtained more slowly in the elderly and debilitated patients.

#### 6. Criteria to select the awakening concentration

The awakening concentration should allow regulation of the infusion pump according to the values obtained by the mean population of published studies, taking into consideration the pharmacological interaction used in each one. Thus, it should be possible to change this value according to the behavior of each patient.

### SAFETY MARGINS OF A PHARMACOKINETIC MODEL FOR TCI OF ANESTHETICS

To determine the safety of pharmacokinetic models incorporated in TCI pumps, several studies were undertaken<sup>49</sup>. In those studies, 3 variables were measured and reported: MDAPE – Median absolute performance error – represents the percentage of error between the expected concentration and the concentration measured in the plasma, MDPE – Median performance error – measures whether the concentration predicted by the infusion system is over- or underestimating the measured or real concentration, and the Wobble – measures whether the system is capable of maintaining the target concentration stable<sup>49</sup>. The ideal would be a MDAPE = 0, which means perfect performance. Currently, a model for TCI commercially available that has achieved this goal does not exist. Mean absolute error performance just informs if there is a tendency of the pharmacokinetic model to generate higher or lower concentrations than predicted, and it can be: -MDPE or +MDPE<sup>49</sup>.

Studies individualizing a model for each drug have been undertaken. With the TCI propofol pumps (use the pharmacokinetic model described by Marsh<sup>54</sup>), most studies indicate an error around 25% to 30%<sup>50-58</sup>. When other models of

propofol in TCI were tested, the results were not as good. For the models described by Gepts<sup>52</sup>, Tackley<sup>49</sup>, and Dyck<sup>49</sup>, the margins of error were 29%, 49%, and 20%, respectively. A new TCI model for propofol, described by Schneider et al., available in Brazil, has a performance error between 7% and 19% in adults<sup>50</sup>.

Target-controlled infusion models for sufentanil and remifentanil are available in Brazil. Several studies reported on the performance of both anesthetics in TCI using several pharmacokinetic models<sup>59,64</sup>.

For sufentanil, in adults<sup>60-62</sup> and in some types of cardiac surgeries<sup>61,63</sup>, the mean error performance was between 11% and 30%, and for overweight patients, between 18% and 29%. Target-concentrations of sufentanil used more often, in cardiac surgeries, vary between 0.4 and 2 ng.mL<sup>-1</sup><sup>65</sup>, while in non-cardiac surgeries they varied between 0.15 and 0.6 ng.mL<sup>-1</sup><sup>65</sup>. Similarly, plasma concentrations around 0.2 ng.mL<sup>-1</sup> allowed return of spontaneous ventilation in most patients<sup>65</sup>.

For remifentanil, several studies have described an error performance of the model described by Minto<sup>66-68</sup>, which has varied from 18% to 37%. Recommended target-concentrations vary between 3 and 9 ng.mL<sup>-1</sup> and according to the intensity of the stimulus proposed.

### CONCLUSIONS

Since the synthesis of the first drugs for intravenous use in anesthesia, when the knowledge was scarce and the anesthesiologist was a spectator, we went through several phases. Undoubtedly, the synthesis of propofol was a landmark in the development of TIVA with important concepts such as: effector site, compartmentalization of anesthesia components, concentration at the effector site and context-dependent half-life, all well established and ingrained on the daily routine of the anesthesiologist. Until the development of TCI, infusion pumps were manual and needed calculations and additional care during anesthesia. After the advent of TIVA with TCI several problems were solved, but others arose or persist. Although the margins of error of pharmacokinetic models incorporated in TCI pumps are accepted worldwide, they are still relatively high. The impossibility to measure directly the concentration of the drugs at the effector site represents another obstacle to be overcome, as well as the pharmacological variability of the drugs.

The arrival of the new infusion pumps with the pharmacokinetic models of remifentanil, sufentanil and propofol inaugurates another chapter on TIVA and aligns Brazil with the world tendency in TCI. Those systems allow the concomitant TCI of hypnotics and opioids. Nowadays, equipment for the use of propofol and opioids in TCI that use any pharmaceutical presentation with the advantage of allowing change in drug concentration in the syringe according to the desired dilution are available.

## REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Major DJ — *Chirurgia Infusora Placidis CL: Vivorium Dubiis Impugnata, cum Modesta, ad Eadem, Responsione*. Kiloni, 1667, apud Vandam LD — *History of Anesthetic Practice*, em: Miller RD — *Anesthesia*, 5<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2000; 1-11.
02. Wood A — A new method of treating neuralgia by the direct application of opiates to the painful points. *Edinburgh Med Surg J*, 1855;82:265-281.
03. Ore PC — *Etudes, Cliniques sur l'Anesthésie Chirurgicale par la Methode des Injection de Chloral dans le Veines*. Paris, JB Balliere, 1875, apud Vandam LD — *History of Anesthetic Practice*, em: Miller RD — *Anesthesia*, 5<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;1-11.
04. Jan Van Hemelrijck, Kissin I — *History of Intravenous Anesthesia*, em: White PF — *Textbook of Intravenous Anesthesia*, 1<sup>st</sup> Ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997;1-9.
05. White PF — Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth*, 1988;7:4-20
06. Sebel PS, Lowdon JD — Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1989;71:260-277.
07. Smith I, White PF, Nathanson M et al. — Propofol: an update on its clinical uses. *Anesthesiology*, 1994;81:1005-1043.
08. Brodie BB, Mark L, Papper EM et al. — The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *J Pharmacol Exp Ther* 1950; 98: 85-96.
09. Price HL, Kovnat PJ, Safer JN et al. — The uptake of thiopental by body tissues and its relations to duration of narcosis. *Clin Pharmacol Ther*, 1960;1:16-22.
10. Bischoff KB, Dedrick RL — Thiopental pharmacokinetics. *J Pharmacol Sci*, 1968;57:1346-1351.
11. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T — Statistical moments in pharmacokinetics. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 1978;6:547-558.
12. Hull CJ, vanBeem HBH, McLeon K et al. — A pharmacodynamic model for pancuronium. *Br J Anaesth*, 1978;50:1113-1123.
13. Boyes RN, Scott DB, Jebson PJ et al. — Pharmacokinetics of lidocaine in man. *Clin Pharmacol Ther*, 1971;12:105-115.
14. Wagner JG — A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. *Clin Pharmacol Ther*, 1974;16:691-700.
15. Wagner JG — Linear pharmacokinetic equations allowing direct calculation of many needed pharmacokinetic parameters from the coefficients and exponents of polyexponential equations which have been fitted to the data. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 1976;4:443-467.
16. Kruger-Thiemer E — Continuous intravenous infusion and multi-compartment accumulation. *Eur J Pharmacol*, 1968;4:317-334.
17. Vaughan DP, Tucker GT — General theory for rapid establishing steady-state drug concentrations using two consecutive constant rate intravenous infusion. *Eur J Clin Pharmacol*, 1975; 9:235-238.
18. Rigg JRA, Wong TY — A method for achieving rapidly steady-state blood concentrations for i.v. drugs. *Br J Anaesth*, 1981; 53:1247-1257.
19. Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J et al. — Pharmacological models and their use in clinical anaesthesia. *Eur J Anesthesiol*, 1986;3:175-208.
20. Ausems ME, Hug CC Jr — Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for lower abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1983;55:191s-197s.
21. Ausems ME, Hug CC Jr, Stanski DR et al. — Plasma concentrations of alfentanil required supplementing nitrous oxide anaesthesia for general surgery. *Anesthesiology*, 1986;65:362-73.
22. White PF, Dworsky WA, Horai Y et al. — Comparison of continuous infusion fentanyl or ketamine versus thiopental: determining the mean effective serum concentrations for outpatient surgery. *Anesthesiology*, 1983;59:564-569.
23. White PF — Continuous infusion of thiopental, methohexital or etomidate as adjuvants to nitrous oxide for outpatient anaesthesia. *Anesth Analg*, 1984;63:282-287.
24. Doze VA, Westphal LM, White PF — Comparison of propofol with methohexital for outpatient anaesthesia. *Anesth Analg*, 1986;65: 1189-1195.
25. Shafer A, Doze VA, White PF — Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anaesthesia. *Anesthesiology*, 1988;69:348-356.
26. Sear JR, Shaw I, Wolf A et al. — Infusion of propofol to supplement nitrous oxide for maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia*, 1988;43:18-22.
27. Schwilden H — A general method for calculation the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*, 1981; 20:379.
28. Shafer SL, Varvel JR — Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991;74:53-63.
29. Hugues MA, Glass PSA, Jacobs JR — Context-sensitive half-time in multicompartmental pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992;76:334-341.
30. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr et al. — Comparison of computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1988;68:851-61.
31. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R et al. — The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, 1994;81:820-828.
32. Coetzee JF, Glen JB, Wuim CA et al. — Pharmacokinetic model selection for target-controlled infusions of propofol. *Anesthesiology*, 1995;82:1328-1345
33. Shafer SL, Gregg K — Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer controlled infusion pump. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1992;20:147-169.
34. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM et al. — The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology*, 1995;83:8-22.
35. McClain DA, Hug CC Jr — Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1980;28:106-114.
36. Jacobs JR, Glass PSA, Reves JG — *Opioid Administration by Continuous Infusion*, em: Estafanos FG — *Opioids in Anesthesia*, 2<sup>nd</sup> Ed, Boston, Butterworth Heinemann, 1990;241-253.
37. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR et al. — *Intravenous Drug Delivery Systems in Anesthesia*, em: Miller RD — *Anesthesia*, 4<sup>th</sup> Ed, New York, Churchill Livingstone, 1994;389-416.
38. Shafer SL, Schiwin DA — *Basic Principles of Pharmacology Related to Anesthesia*, em: Miller RD — *Miller's Anesthesia*, 6<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Elsevier, 2005;67-104.
39. Shafer SL, Youngs EJ — *Basic of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Principles*, em: White PF — *Textbook of Intravenous Anesthesia*, 1<sup>st</sup> Ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997;10.
40. Billard V, Joacqmin S — Comment conduire l'analgesie peroperatoire. *Cah Anesthesiol*, 2001;49:103-111.
41. Vuyk J, Engbers FHM, Burn AG et al. — Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil given for induction of anaesthesia. *Anesthesiology*, 1996;4:288-99.
42. Vuyk J, Mertens MJ, Oolfsen E et al. — Proposal anaesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anaesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*, 1997;87: 1549-62.
43. Hoymork SC, Reader J, Grimsom B et al. — Bispectral index, predicted and measured drug levels of target controlled infusions

- of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:1138-1144.
44. Drover DR, Lemmens HJ — Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1998;89:869-877.
  45. Macquaire V, Cantraine F, Schmartz D et al. — Target-controlled infusion of propofol induction with or without plasma concentration constraint in high-risk adult patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46:1010-1016.
  46. White M, Schenkels MJ, Engbers FH et al. — Effect-site modeling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1999; 82:333-339.
  47. Struys MM, D Smet T, Depoorter B et al. — Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*, 2000;92: 399-406.
  48. Servin F, Cazalá JB, Levron JC — Propofol, sufentanil, remifentanil in TCI: Bibliographical study of anesthetic agents used in the Base Primea, Fresenius Vial, 2003.
  49. Glass PSA, Shafer SL, Reves JG — Intravenous drug delivery systems, em: Miller RD — *Miller's Anesthesia*, 6<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Elsevier, 2005;439-480.
  50. Schnider TW, Minto CF, Gambus et al. — The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, 1998;88:1170-1182.
  51. Cockshott ID — Propofol (Diprivan) pharmacokinetics and metabolism — an overview. *Postgrad Med J*, 1995;61(suppl 3):45-50.
  52. Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al. — Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg*, 1987; 66:1256-1263.
  53. Gepts E, Jonckheer K, Maes V et al. — Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia*, 1988;43:8-13.
  54. Marsh B, White M, Morton N et al. — Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991;67:41-48.
  55. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ et al. — Pharmacokinetics of propofol in elderly patients. *Br J Anaesth*, 1988;60:146-150.
  56. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C et al. — Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anesth*, 1989;62:46-53.
  57. Dyck JB, Shafer SL — Effects of age on propofol pharmacokinetic. *Sem Anesth*, 1992;11:2-4.
  58. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R et al. — The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, 1994;81:820-828.
  59. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B et al. — Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003;98:65-73.
  60. Pandin PC, Contrain F, Ewalenko P et al. — Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanil coinfusion in long-lasting surgery. *Anesthesiology*, 2000;93:653-661.
  61. Bailey JM, Schweieger IM, Hug CC Jr — Evaluation of sufentanil anesthesia obtained by a computer-controlled infusion for cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1993;76:247-252.
  62. Schraag S, Mohl U, Bothner U et al. — Interaction modeling of propofol and sufentanil on loss of consciousness. *J Clin Anesth*, 1999;11:391-396.
  63. Barvais L, Heitz D, Schmartz D et al. — Pharmacokinetic model driven infusion of sufentanil and midazolam during cardiac surgery: assessment of the prospective predictive accuracy and the quality of anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000; 14:402-408.
  64. Hudson RJ, Henderson BT, Thomson IR et al. — Pharmacokinetics of sufentanil patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001;15:693-699.
  65. Greely WJ, de Bruijn NP, Davis DP — Sufentanil pharmacokinetics in pediatric cardiovascular patients. *Anesth Analg*, 1987; 66:1067-1072.
  66. Drover DR, Lemmens HJ — Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1996;84:812-820.
  67. Egan TD, Huizinga B, Guota SK et al. — Remifentanil pharmacokinetics in obese patients versus lean patients. *Anesthesiology*, 1998;89:562-573.
  68. Dershwitz M, Hoke, JF, Rosow CE et al. — Pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*, 1996;84:812-820.

## RESUMEN

Nora FS — Anestesia Venosa Total en Régimen de Infusión Objeto Controlada. Un análisis Evolutivo.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *La anestesia venosa total (AVT) tuvo diversos avances desde el inicio de la utilización de la técnica. Desde la síntesis de los primeros anestésicos venosos, con la introducción de los barbitúricos (1921) y del tiopental (1934), la AVT evolucionó hasta el desarrollo de la AVT con el auxilio de bombas con infusión objeto controlada (IOC). El primer modelo farmacocinético descrito para uso en IOC, fue descrito por Schwiiden en 1981. Quedó demostrado a partir de entonces, que era posible mantener la concentración plasmática deseada de un fármaco utilizando bomba de infusión por computador.*

**CONTENIDO:** *Este artículo quiso dejar sentadas las bases teóricas de la IOC, presentar una propuesta de desarrollo de un vocabulario común en IOC todavía no publicado en Brasil y hacer un análisis crítico de los aspectos actuales de la IOC en el mundo y en Brasil.*

**CONCLUSIONES:** *La llegada de nuevas bombas de infusión dotadas de los modelos farmacocinéticos del remifentanil, sufentanil y propofol inaugura otro capítulo de la AVT y coloca a Brasil a tono con la tendencia mundial en IOC. Esos sistemas facilitarán la IOC de hipnóticos y opioides concomitantemente. La conclusión más importante, sin embargo, se refiere a la economía en la medida en que los fármacos utilizados en esas bombas no quedarán restringidos a solamente una empresa farmacéutica, como por ejemplo lo que ocurrió con el propofol. Hoy ya disponemos de equipos para la utilización de propofol y opioides en IOC, que aceptan cualquier presentación farmacéutica con la ventaja de poder alterar la concentración del fármaco en la jeringuilla de acuerdo con la dilución que se desee.*