

## Artigo Científico

# Método Simplificado para Manutenção da Concentração Plasmática de Sufentanil em Nível Aproximadamente Constante \*

Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA<sup>1</sup>; Guilherme F Fernandes Filho<sup>2</sup>; Pablo Gusman<sup>3</sup>; Yara Marcondes Machado Castiglia TSA<sup>4</sup>; Eliana Marisa Ganem, TSA<sup>5</sup>; Rosa Beatriz Amorim<sup>6</sup>

Vianna PTG, Fernandes Filho GF, Gusman P, Castiglia YMM, Ganem EM, Amorim RB - A Simplified Method for Approximately Maintaining Constant Plasma Levels of Sufentanil

**Background and Objectives** - A simplified method is proposed to calculate intravenous sufentanil infusion rate based on the finite-differences method, also known as Euler method.

**Methods** - Softwares were elaborated for sufentanil, using the Bovill pharmacokinetic attributes (SUFENTIL and SUFENTAV) or the Hudson pharmacokinetic attributes (SUFENHUD and SUFENHUV). SUFENTIL and SUFENTAV were used to calculate the concentration of the drug at each 25" (seconds) after patient's sex, weight and age information followed by "bolus" amount and infusion rate. Such softwares execute only simulation. The other softwares (SUFENTAV and SUFENHUV) were used to calculate the necessary infusion rates to approximately maintain constant plasma levels following bolus injection.

**Results** - The results obtained with these two softwares (SUFENTIL and SUFENHUD) were compared with the STANPUMP software (S. Shafer, Palo Alto-USA) and showed similar results. The infusion rates obtained by SUFENTAV were used in 18 adult patients and those obtained by SUFENHUV were used in 9 adult patients. The doses used in these patients were used in the SUFENTIL and SUFENHUD softwares and also compared with a simulation of sufentanil plasma concentration obtained from STANPUMP. The results obtained with the different methods were similar, except for the initial moments of the infusion, when the sufentanil plasma concentration is more dependent of the bolus administration.

**Conclusions** - The simplified methods (SUFENTAV and SUFENHUV) are as accurate as the CACI method (Computerized Assisted Continuous Infusion).

KEY WORDS: ANALGESICS: sufentanil; ANESTHETIC TECHNIQUES: General, venous

\* Trabalho realizado no CET/SBA da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

1 Prof. Titular do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - CET/SBA

2 Prof. Assistente-Doutor da Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá - UNESP

3 ME2 do CET/SBA da Faculdade de Medicina - UNESP

4 Profa. Adjunta Livre-Docente do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

5 Profa. Assistente Doutora do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

6 Profa. Assistente do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Correspondência para Pedro Thadeu Galvão Vianna  
Departamento de Anestesiologia - FMB - UNESP - Rubião Júnior  
18618-970 - Botucatu - SP

Apresentado em 08 de novembro de 1995

Aceito para publicação em 26 de dezembro de 1995

© 1996, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Krüger - Thiemer<sup>1</sup> equacionou um modo de fornecer o ritmo de infusão de uma droga em função do tempo, com a finalidade de alcançar e manter constante a concentração desta droga no compartimento central, desde que sua farmacocinética possa ser descrita por modelo multicompartmental linear. O trabalho desse autor, desenvolvido na prática clínica para infusão venosa contínua, teve crescimento a partir da década de 70. Entretanto, sua introdução comercial data de 1989<sup>2</sup>.

A liberação de drogas é definida como automática quando um instrumento mecânico ou eletrônico faz os ajustes necessários de doses, independente da intervenção humana (manual). Os microcomputadores, com aceitação cada vez maior em Medicina, possibilitaram a realização desta liberação automática de fármacos. Dessa

maneira, através de modelo farmacocinético de um determinado anestésico, desenvolvido por programa de computação, provê-se recurso para sua administração, de acordo com a concentração desejada no plasma. Da mesma forma, consegue-se determinar em que tempo, após o término do fornecimento do anestésico venoso, pode-se obter a concentração em que há recuperação da consciência.

O sucesso dessa modalidade de administração de agentes anestésicos depende em grande parte do menor custo operacional do procedimento anestésico. Para este tipo de infusão haveria a necessidade de utilização de bombas de infusão controladas por computador ou sistema CACI (*Computerized Assisted Continuous Infusion*)<sup>2-4</sup>, o que encarece o ato anestésico.

Bailey<sup>5</sup> desenvolveu uma aproximação desta infusão, que varia constantemente, através de duas ou mais taxas constantes de administração venosa contínua, que decrescem de modo controlado. Assim, descreveu teoricamente uma técnica para o cálculo do ritmo de infusões seqüenciais necessárias para se aproximar de um nível plasmático constante.

Este método foi adaptado para uso do sufentanil em infusão contínua. Para isto, foram utilizados os atributos farmacocinéticos obtidos por Bovill e col<sup>6</sup> e por Hudson e col<sup>7</sup>, tendo como objetivo evitar-se o emprego dos dispendiosos equipamentos do método CACI e, ao mesmo tempo, manter as concentrações desejadas em níveis aproximadamente constantes.

## MATERIAL E MÉTODOS

### I - Técnica Anestésica

Foram estudados 27 pacientes de ambos os sexos, com idade e peso variáveis e com bom estado geral (ASA I-II) a serem submetidos à anestesia geral. Este estudo foi autorizado pela comissão de Ética da Instituição e explicado

a todos os pacientes, obtendo-se o consentimento para utilização desta técnica. Os pacientes foram avaliados no pré, intra e pós-operatório, segundo as normas utilizadas no Departamento de Anestesiologia. No período pré-anestésico prescreveu-se jejum de 8 horas e midazolam 15 mg, via oral, uma hora antes da previsão de início da cirurgia. Após a visita pré-anestésica, a sugestão para infusão foi obtida através de programa de computador SUFENTAV (dados farmacocinéticos de Bovill)<sup>6</sup> ou SUFENHUV (segundo atributos farmacocinéticos de Hudson)<sup>7</sup>, abaixo descritos (tabela I e II), para obter-se a concentração plasmática em aproximadamente 0,5 ou 0,75 ng/ml. A indução anestésica foi obtida com sufentanil ( $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de peso corporal). Em seguida, utilizaram-se, por via venosa, doses hipnóticas de etomidato ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e brometo de pancurônio ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) para obtenção do relaxamento muscular.

Ao ser fixado o *bolus* de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ , puderam ser elaborados as tabelas I e II para obtenção das concentrações plasmáticas dos níveis situados entre 0,5 e 2,5 ng/ml e do período de recuperação (PR), ou seja, o tempo em minutos decorrido entre a interrupção da infusão e o atingir da concentração plasmática de 0,25 ng/ml (tabelas III e IV).

Tabela I - Sufentanil - Concentração plasmática prevista (ng/ml)\* (dados farmacocinéticos de Bovill)

	0,5*	0,75	1,0	1,5	2,0	2,5
0,30**	0,2***	0,7	1,1	2,2	3,2	4,2
30-90	0,5	0,9	1,2	1,9	2,5	3,1
150-210	0,5	0,7	1,0	1,5	2,0	2,5
210-270	0,5	0,7	1,0	1,4	1,9	2,3
270-330	0,5	0,7	0,9	1,4	1,8	2,3

*Bolus* =  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$   
 \*\* duração infusão (min)  
 \*\*\*  $\mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{h}$

Tabela II - Sufentanil - Concentração plasmática prevista (ng/ml)\* (dados farmacocinéticos de Hudson)

	0,5*	0,75	1,0	1,5	2,0	2,5
0,30**	0,7***	1,4	2,2	3,7	5,2	6,7
30-90	0,9	1,4	1,9	2,9	3,9	4,9
150-210	0,8	1,2	1,6	2,5	3,3	4,1
210-270	0,8	1,1	1,6	2,3	3,12	3,9
270-330	0,7	1,1	1,4	2,2	2,9	3,7

*Bolus* = 1 µg.kg<sup>-1</sup>

\*\* duração infusão (min)

\*\*\* µg<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>.h

Quando necessário, existindo sinais de superficialização, foram reinjetados *bolus* de sufentanil.

A injeção venosa de sufentanil foi realizada através de bomba de infusão baseada em fórmula idealizada por Vianna e Vane<sup>8</sup>, igualando a massa ao volume da droga, ou seja:

massa      volume

$$\frac{60 * x P x D}{C} = \frac{\text{ml}}{\text{hora}}$$

C = Concentração da droga µg/ml

P = Peso corporal do paciente (kg)

D = Dose a ser infundida µg<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>

\* constante (60 minutos = 1 hora)

Esta bomba facilita a infusão de drogas porque, ao se introduzirem a concentração da droga, o peso do paciente e a dose a ser infundida, o equipamento irá fazer automaticamente a conversão da velocidade em ml/hora.

A monitorização foi realizada com cardioscopia, oximetria de pulso, capnografia, continuamente, sendo que a pressão arterial sistólica e diastólica foram avaliadas pelo método auscultatório a cada 10 minutos. Quando necessário, amostras de sangue arterial foram coletadas para avaliação dos eletrólitos (sódio, potássio, cloro e cálcio), da glicemia, da osmolaridade, do hematócrito e da hemoglobina e dos parâmetros do estado ácido-base. A

hidratação foi feita com a finalidade de repor as perdas volêmicas.

A ventilação foi mantida com óxido nítrico (66%) em oxigênio, monitorizada através de oxícapnógrafo.

II - Metodologia para obtenção da concentração plasmática constante (programa 1) e para cálculo da concentração no plasma de sufentanil (programa 2)

Foram idealizados dois programas de cálculo para o sufentanil.

O primeiro programa calcula as taxas de infusão necessárias para manter a concentração no plasma *aproximadamente* constante a partir de um *bolus*. Os programas foram iniciados a partir do comando de execução SUFENTAV ou SUVENHUV: todas as informações são solicitadas automaticamente pelo programa, isto é, nome do paciente, número do registro, idade, peso, sexo, nome do anestesiológista responsável, etc. Em seguida, informa-se o *bolus* inicial e os resultados das taxas de infusão são apresentados numa única tela.

O segundo programa calcula a concentração no plasma a partir de um esquema qualquer de administração da droga. Para sua execução, utiliza-se o comando SUFENTIL ou SUFENHUD. Na verdade, este programa realiza uma simulação. Novamente as informações são solicitadas automaticamente. Após a confirmação das informações é apresentada uma tela com os dados básicos sobre as faixas de dosagens recomendadas. Em seguida, são solicitados, automaticamente, o *bolus* e a infusão a serem aplicados. O programa aceita qualquer dosagem, mesmo que estas estejam fora das faixas de concentrações típicas, combinadas com 66% de N<sub>2</sub>O, para a resposta adequada a cada tipo de estímulo. Num pequeno quadro, aparece a concentração calculada a cada 25 s. A qualquer tempo podem-se promover alterações, ou seja, alterar a infusão e/ou aplicar novo *bolus*. As informações sempre são solicitadas automaticamente. Ao tempo de alguma alteração, não havendo novo *bolus* ou nova in-

fusão, basta informar o valor **zero** quando solicitado. É o que ocorre quando se encerra a administração da droga e se deseja continuar a simulação para avaliar as condições de recuperação. Finalmente, os resultados são armazenados em arquivos de dados para a visualização das curvas com auxílio de qualquer processador gráfico. Também pode ser fornecida uma listagem dos resultados.

Fundamentalmente os programas realizam a solução do sistema de equações diferenciais pelo método das diferenças finitas, também conhecido como método de Euler. Estas equações são:

$$\begin{aligned} \Delta A_1 &= (K_{12} A_2 + K_{31} A_3 - (K_{10} + K_{12} + K_{13}) A_1 + B(t)) \cdot \Delta t \\ \Delta A_2 &= (K_{12} A_2 - K_{21} A_2) \cdot \Delta t \\ \Delta A_3 &= (K_{13} A_1 - K_{31} A_3) \cdot \Delta t \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{e: } A_{1i} &= A_{1\ i-1} + \Delta A_1 \\ A_{2i} &= A_{2\ i-1} + \Delta A_2 \\ A_{3i} &= A_{3\ i-1} + \Delta A_3 \end{aligned}$$

Os programas utilizam  $\Delta t = 1$  s, incremento de tempo plenamente suficiente para a convergência dos resultados.

Maitre e Shafer<sup>9</sup> consideram o *bolus* sendo aplicado num tempo que tende a zero, ou seja, toda a quantidade de *bolus* aplicado no compartimento central é considerada como condição inicial para o conjunto de soluções de continuação. Os programas aqui apresentados buscam solução mais realista, considerando cada *bolus* como uma *infusão rápida*.

Por outro lado, as equações que regem o fenômeno podem ser obtidas pelo princípio da conservação de massa, ou seja, a cada instante a quantidade total de droga que chega a um compartimento menos a quantidade total que sai é igual à variação da quantidade da droga no interior do compartimento. Além disso, as constantes  $K_i, j$  indicam que a taxa de eliminação da droga do compartimento  $j$  é diretamente proporcional em cada instante. Aplicando-se o balanço de massa (droga) para o compartimento 3, têm-se:

$$\frac{dA_3}{dt} = K_{13}A_1 - K_{31}A_3 \quad (1)$$

para o compartimento 2, têm-se:

$$\frac{dA_2}{dt} = K_{12}A_1 - K_{21}A_2 \quad (2)$$

para o compartimento 1, têm-se:

$$\frac{dA_1}{dt} = K_{21}A_2 + K_{31}A_3 - (K_{10} + K_{12} + K_{13})A_1 + B(t) \quad (3)$$

As equações 1, 2 e 3 constituem o sistema de equações diferenciais que representam o modelo farmacocinético de três compartimentos. Via de regra, considera-se que nas condições iniciais ( $t = 0$ ) os compartimentos estão *vazios*, ou seja,  $A_1 = A_2 = A_3 = 0$ , onde  $A_1$  é a quantidade de droga no compartimento 1. Naturalmente, a concentração da droga no plasma a cada instante  $c_p(t)$  será dada por:

$$C_p(t) = \frac{A_1(t)}{V}$$

O algoritmo ou equações para o cálculo das taxas de infusão seguem a proposta de Bailey<sup>5</sup>, devidamente adaptada ao modelo de 3 compartimentos.

A equação recursiva é obtida pelo prolongamento de soluções, ou seja, o resultado ao final de uma etapa é condição inicial para a etapa seguinte. Vale notar que se pretende solução aproximada.

Todos os valores constantes das equações são exatamente os mesmos propostos por Bovill e col<sup>6</sup> ou por Hudson e col<sup>7</sup>.

A linguagem de programação é o BASIC.

### III - Programa STANPUMP

Para as avaliações dos programas de computador propostos neste trabalho, utilizou-se outro programa de computador (método 1) o

STANPUMP (Palo Alto Califórnia, EUA) destinado ao uso do conjunto microcomputador/bomba de infusão e utilizado na técnica CACI. Este programa pode também ser utilizado para simulação da infusão contínua de sufentanil, usando os dois modelos farmacocinéticos existentes no programa, ou seja, de Bovill e col<sup>6</sup> ou de Hudson e col<sup>7</sup>.

No programa STANPUMP (método 1) são simuladas as mesmas condições de injeção de *bolus* e infusão venosa de sufentanil realizadas com o auxílio dos programas SUFENTAV e SUFENTIL - Bovill ou SUFENHUV e SUFENHUD - Hudson (método 2) e utilizadas nas anestésias dos pacientes deste trabalho. Para a comparação entre os dois métodos fez-se uso da concentração plasmática obtida nos períodos: 10(P<sub>10</sub>) 30 (P<sub>30</sub>), 60 (P<sub>60</sub>), 90 (P<sub>90</sub>) 120 (P<sub>120</sub>) minutos da infusão. Fez-se, também, a comparação entre os dois métodos do período de recuperação (PR), ou seja, de 0,25 ng/ml.

Este nível é classicamente considerado como a concentração de sufentanil em que a maioria dos pacientes está consciente e sem depressão respiratória ou, em outras palavras, recuperada dos efeitos depressores do sistema nervoso central causados pelo opióide de curta duração.

#### IV - Método Estatístico

Utilizou-se o método estatístico de Bland e Altman<sup>10</sup> para avaliação da concordância entre duas medidas simultâneas: método 1 - programa STANPUMP e método 2 - SUFENTAV e SUFENTIL ou SUFENHUV e SUFENHUD.

O estudo comparativo entre as concentrações plasmáticas de sufentanil nos períodos 10, 30, 60, 90 e 120 minutos e PR é apresentado sob a forma de gráficos. Nestes gráficos elaborou-se figura bidimensional onde  $x$  = a média entre os dois métodos e  $y$  = a diferença entre os dois métodos utilizados. Consta, também, o intervalo de inclusão. O limite inferior (LI) é igual à média ( $d$ ) dos resultados menos 2 vezes

o desvio padrão ( $LI = d - 2 dp$ ) e o limite superior (LS) igual à média dos resultados mais 2 vezes o desvio padrão ( $LS = d + 2 dp$ ). Para avaliar-se a precisão em atingir a concentração de 0,75 ng/ml dos programas SUFENTAV ou SUFENHUV, elaboraram-se gráficos similares aos anteriores. Nestes, avaliou-se a concordância entre a concentração fixa de 0,75 ng/ml (método 1) e as concentrações calculadas através das infusões de sufentanil sugeridas pelos programas SUFENTAV ou SUFENHUV. Optou-se por esta concentração, por ser a mais utilizada nos pacientes deste estudo.

#### RESULTADOS

As figuras 1 e 2 mostram existir uma concordância entre os dois métodos, ou seja, o programa STANPUMP (método 1 = M1) e SUFENTAV ou SUFENHUV (método 2 = M2).

Com relação ao tempo de recuperação (figuras 3 e 4) houve também concordância entre os dois métodos, ficando todos os pontos dentro dos limites superiores (LS) e inferiores(LI) de concordância.

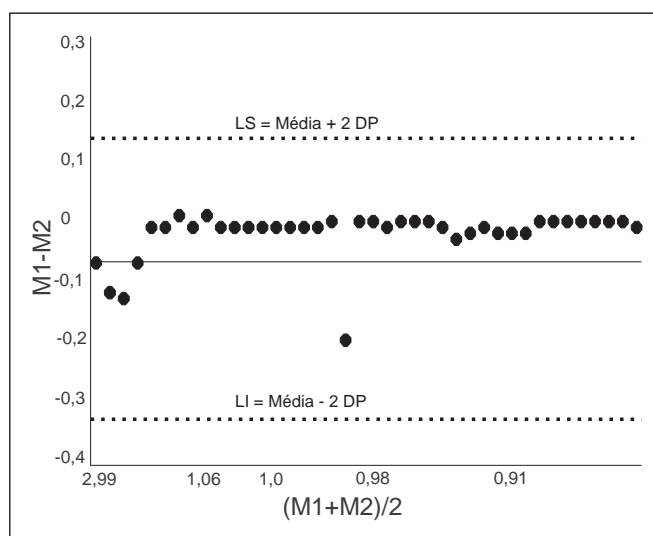


Fig 1 - Concentração plasmática de sufentanil em 18 pacientes, utilizando-se os dados farmacocinéticos de Bovill;  $x = (M1+M2)/2$  = média entre o método 1 (STANPUMP) e o método 2 (SUFENTIL e SUFENTAV) e  $y = M1-M2$  = diferença entre os métodos 1 e 2. LS = limite superior (média dos resultados + 2 x o desvio padrão = DP) e LI = limite inferior (média dos resultados - 2 x o desvio padrão = DP)

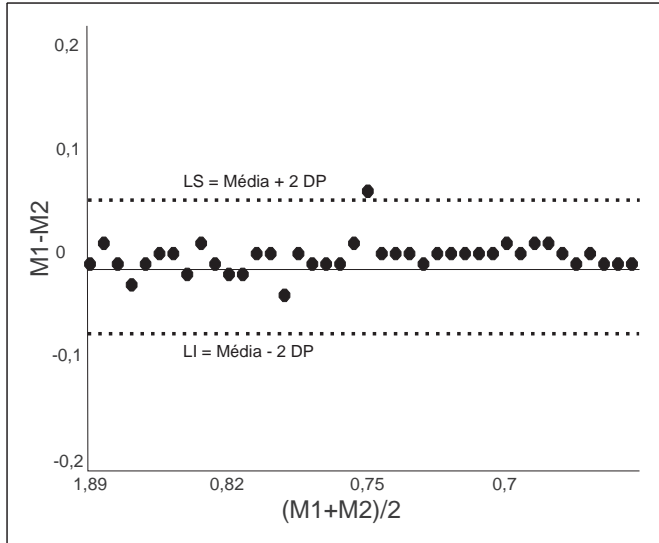


Fig 2 - Concentração plasmática de sufentanil em 9 pacientes, utilizando-se os dados farmacocinéticos de Hudson;  $x=(M1+m2)/2$  = média entre o método 1 (STANPUMP) e o método 2 (SUFENHUD e SUFENHUV) e  $y = M1-M2$  = diferença entre os métodos 1 e 2. LS = limite superior (média dos resultados + 2 x o desvio padrão = DP) e LI = limite inferior (média dos resultados - 2 x o desvio padrão = DP)

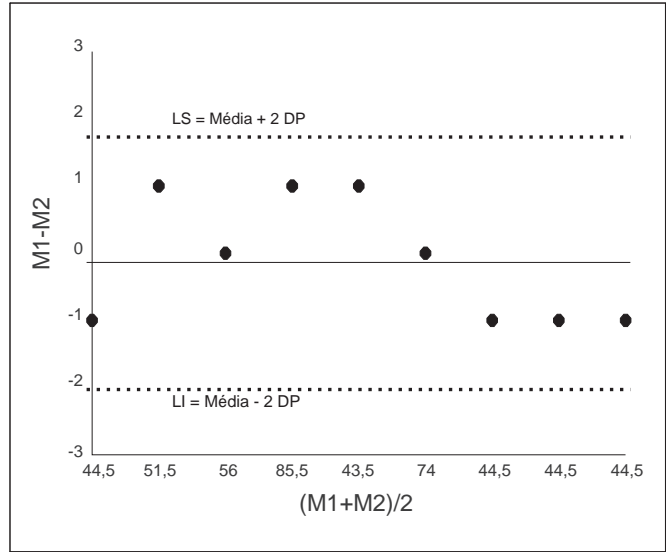


Fig 4 - Período de recuperação de sufentanil em 9 pacientes, utilizando-se os dados farmacocinéticos de Hudson;  $x = (M1+M2)/2$  = a média entre o método 1 (STANPUMP) e o método 2 (SUFENTIL e SUFENTAV) e  $y = M1-M2$  = diferença entre os métodos 1 e 2. LS = limite superior (média dos resultados + 2 x o desvio padrão = DP) e LI = limite inferior (média dos resultados - 2 x o desvio padrão = DP)

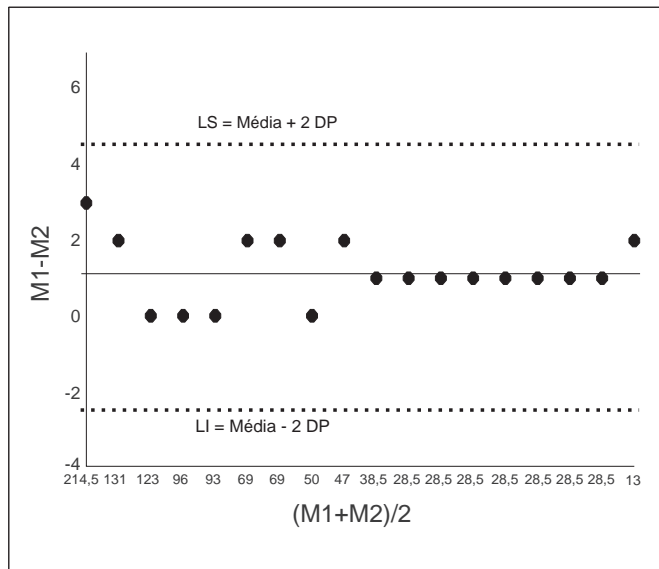


Fig 3 - Período de recuperação de sufentanil em 18 pacientes, utilizando-se os dados farmacocinéticos de Bovill (concentração plasmática de 0,25 ng/ml);  $x = (M1+M2)/2$  = a média entre o método 1 (STANPUMP) e o método 2 (SUFENTIL e SUFENTAV) e  $y = M1-M2$  = diferença entre os métodos 1 e 2. LS = limite superior (média dos resultados + 2 x o desvio padrão = DP) e LI = limite inferior (média dos resultados - 2 x o desvio padrão = DP)

As figuras 5 e 6 mostraram, também, que a maioria dos pontos está dentro dos limites de concordância, com exceção dos primeiros que ficaram fora. Isto é facilmente previsível porque nos minutos iniciais da infusão a concentração plasmática é muito mais dependente do *bolus* administrado do que da taxa de infusão.

## DISCUSSÃO

O objetivo de calcular a concentração das drogas no plasma por meio de modelos farmacocinéticos é a obtenção de esquema racional de administração destes fármacos.

As duas principais técnicas para a formulação de modelos farmacocinéticos são: modelo de compartimentos e equações exponenciais. Segundo Glass e cols<sup>4</sup>, esta última é uma simplificação grosseira para a maioria das drogas, enquanto a primeira é mais utilizada, entre outras razões, por oferecer compreensão mais intuitiva do fenômeno farmacocinético.

MÉTODO SIMPLIFICADO PARA MANUTENÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE SUFENTANIL EM NÍVEL APROXIMADAMENTE CONSTANTE

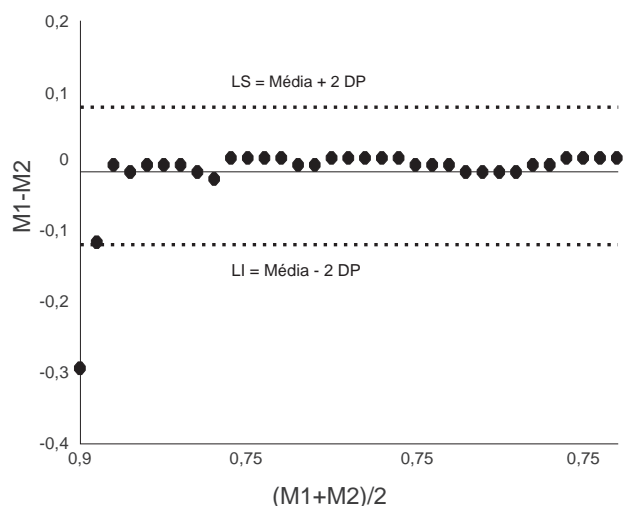


Fig 5 - Concentração plasmática de sufentanil obtida através da previsibilidade (0,75 ng/ml) do programa SUFENTAV (utilizando-se os dados farmacocinéticos de Bovill = M1 e M2 = a concentração fixa de 0,75 ng/ml;  $x = (M1+M2)/2$  = média entre o método 1 e o método 2 e  $y = M1-M2$  = diferença entre os métodos 1 e 2. LS = limite superior (média dos resultados + 2 x o desvio padrão = DP) e LI = limite inferior (média dos resultados - 2 x o desvio padrão = DP)

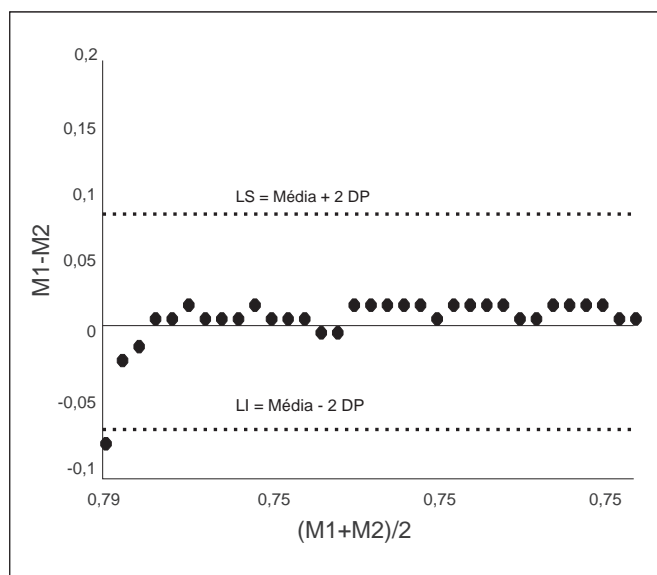


Fig 6 - Concentração plasmática de sufentanil obtida através da previsibilidade (0,75 ng/ml) do programa SUFENHUD (utilizando-se os dados farmacocinéticos de Hudson) = M1 e M2 = concentração fixa de 0,75 ng/ml;  $x = (M1+M2)/2$  = média entre os métodos 1 e 2 e  $y = M1-M2$  = diferença entre os métodos 1 e 2. LS = limite superior (média dos resultados + 2 x o desvio padrão = DP) e LI = limite inferior (média dos resultados - 2 x o desvio padrão = DP)

Para a maioria das drogas, este fenômeno pode ser visualizado sob o ponto de vista matemático pelo modelo de três compartimentos. O primeiro compartimento, ou compartimento central, é definido como o compartimento do qual a droga é amostrada, isto é, o sangue. A droga deixa o compartimento central através de eliminação, principalmente pelos rins e fígado, e é distribuída a outros tecidos, segundo Maitre e Shafer<sup>9</sup>.

Recente trabalho de Bailey<sup>5</sup> mostra que é possível a obtenção de nível aproximadamente constante da concentração da droga no plasma, utilizando as formas convencionais de infusão. Isto permite ao anestesologista que não disponha de sistemas de infusão controlados por microprocessador, maioria absoluta no nosso meio, realizar procedimentos muito próximos daqueles feitos automaticamente.

Seguindo a sugestão feita por Krüger - Thieme<sup>1</sup> e por Glass e col<sup>4</sup>, denomina-se este esquema anestésico de BET: um *bolus* (B) preenche todo o compartimento central em concentração desejada, seguido de uma infusão constante para substituir a droga eliminada (E) do compartimento central por excreção ou metabolismo. Superposto a isto, existe uma infusão que declina exponencialmente para substituir a droga transferida (T) para os compartimentos periféricos.

Através das equações do modelo de 3 compartimentos, é muito fácil deduzir que, no regime estacionário, uma infusão contínua variável leva à obtenção de concentração constante no plasma, dada por:

$$I = C_{po} - V_1 \cdot K_{10}$$

onde:

- I regime de infusão constante [ $\mu\text{g}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ]
- $C_{po}$  concentração desejada [ng/ml]
- $V_1$  volume do compartimento central [l]
- $K_{10}$  constante de eliminação [min]

Na tentativa de se evitar a queda na curva de concentração x tempo, Bailey<sup>5</sup> propõe que sejam administrados o *bolus* inicial e uma infusão contínua por 30 min, em seguida ajustar-se-ia a infusão a cada hora, ou seja, nos intervalos 30-90 min, 90-150 min, 150-210 min e assim por diante.

A rigor, é executado programa de cálculo numérico baseado no método de 3 compartimentos que calcula as taxas de infusão necessárias para que as concentrações atinjam o valor pré-estabelecido nos tempos de 30, 90, 150, 210 e 270 min (tabelas I e II). Em geral, as taxas de infusão são reduzidas em cada etapa. Entretanto, dependendo da quantidade do *bolus* inicial, é possível que ocorra necessidade de aumentar a infusão da primeira para a segunda etapa.

Em verdade, os tempos em que são fixados o valor da concentração desejada poderiam ser quaisquer, e se o tempo das etapas fosse reduzido, a concentração iria se desviar cada vez menos do alvo.

Pela utilização de microcomputador obtêm-se resultados tão *precisos* quanto aqueles obtidos por Bovill e col<sup>6</sup> e Hudson e col<sup>7</sup>.

Os resultados obtidos devem ser vistos com alguma crítica, dadas as limitações do próprio modelo de 3 compartimentos. A concentração da droga no plasma obtida por cálculo nunca irá concordar exatamente com a real concentração no plasma do paciente. Isso se deve em primeiro lugar aos valores dos parâmetros farmacocinéticos que são obtidos a partir de medições sobre uma pequena população de pacientes. Sob o ponto de vista estatístico, não se pode garantir que estas amostras sejam plenamente representativas do universo. Ainda que os parâmetros sejam normalizados pelo peso e sexo e pela idade do paciente, os estados clínicos e as diferenças fisiológicas podem variar. Além disso, mesmo que a concentração da droga no plasma fosse exatamente igual àquela calculada, a concentração necessária para a resposta a um dado estímulo é diferente para cada paciente. Por outro lado, esta técnica se justifica

porque os eventuais desvios da concentração plasmática estariam situados dentro dos limites da janela terapêutica da droga<sup>11-14</sup>.

Por fim, para um paciente sob efeito anestésico, os valores dos atributos farmacocinéticos (tabela V), particularmente de  $K_{10}$ , variam no decorrer do tempo, devido às alterações nas funções hepática, renal e cardíaca, afetando tanto a distribuição quanto a eliminação.

Os compartimentos periféricos são os órgãos e tecidos que apresentam taxas de acumulação ou eliminação das drogas diferentes daquelas apresentadas pelo compartimento central. Grosseiramente, estes dois outros compartimentos podem corresponder aos tecidos gordurosos e aos tecidos musculares, segundo Glass e col<sup>4</sup>.

A comparação entre os atributos obtidos por Bovill e col<sup>6</sup> e por Hudson e col<sup>7</sup> ultrapassa os objetivos deste trabalho e seria necessário, também, que concentrações plasmáticas de sufentanil fossem determinadas em laboratório.

Finalmente, ao ser fixado o *bolus* em 1  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  puderam ser elaboradas as tabelas anexas (I e II, III e IV), prescindindo-se o uso de microcomputador mas com manutenção da previsibilidade das concentrações plasmáticas em níveis aproximadamente constantes.

Tabela III - Período de recuperação (concentração plasmática 0,25 ng/ml) (dados farmacocinéticos de Bovill)

	0,5*	0,75	1,0	1,5	2,0	2,5
30*	15***	31	46	77	122	160
60	19	40	65	129	187	230
90	23	52	88	166	226	270
120	26	63	110	190	250	296
150	30	74	126	208	265	313
180	33	82	137	219	278	324

\* duração da infusão (min)

\*\* concentração plasmática durante a infusão (ng/ml)

\*\*\* recuperação (min)



MÉTODO SIMPLIFICADO PARA MANUTENÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE SUFENTANIL EM NÍVEL APROXIMADAMENTE CONSTANTE

Tabela IV - Período de recuperação (concentração plasmática 0,25 ng/ml) (dados farmacocinéticos de Hudson)

	0,5**	0,75	1,0	1,5	2,0	2,5
30*	15***	31	44	65	84	101
60	16	36	51	80	112	175
90	20	40	59	98	177	344
120	21	45	67	135	312	494
150	23	49	78	208	433	>500
180	25	55	92	300	>500	

\* duração da infusão (min)

\*\* concentração plasmática durante a infusão (ng/ml)

\*\*\* recuperação (min)

Tabela V - Parâmetros Farmacocinéticos

	Bovill	Hudson
V <sub>C</sub> (L)	9,84	15,24
K <sub>10</sub> (min)	0,089	0,0635
K <sub>12</sub> (min)	0,35	0,2722
K <sub>13</sub> (min)	0,077	0,0723
K <sub>21</sub> (min)	0,161	0,1023
K <sub>31</sub> (min)	0,01	0,027

Vianna PTG, Fernandes Filho GF, Gusman P, Castiglia YMM, Ganem EM, Amorrin RB - Método Simplificado para Manutenção da Concentração Plasmática de Sufentanil em Nível Aproximadamente Constante

**Justificativa e Objetivos** - Foi proposto um método simplificado para calcular a taxa de infusão de sufentanil, administrado por via venosa, baseado na solução do sistema de equações diferenciais pelo método das diferenças-finitas, também conhecido como método Euler.

**Método** - Foram elaborados programas para o sufentanil utilizando-se os atributos farmacocinéticos de Bovill (SUFENTIL e SUFENTAV) ou os atributos farmacocinéticos de Hudson (SUFENHUD e SUFENHUV). Os programas (Sufentil ou Sufenhud) calculam a concentração da droga a cada 25 s após informações sobre o paciente (sexo, peso e idade) acompanhadas da quantidade do bolus e da taxa de infusão. Na

realidade, estes programas executam uma simulação. Os outros programas (SUFENTAV e SUFENHUV) calculam as taxas de infusão necessárias para manter a concentração no plasma aproximadamente constante, a partir de um bolus.

**Resultados** - Os resultados obtidos com os programas SUFENTAV e SUFENHUV foram comparados aos de outro programa (software) denominado STANPUMP (Palo Alto, EUA), havendo concordância entre os dois métodos. Em seguida, as taxas de infusões sugeridas pelo programa SUFENTAV foram utilizadas em 18 pacientes adultos de ambos os sexos e pelo SUFENHUV em nove indivíduos. As dosagens utilizadas nestes pacientes alimentaram os programas SUFENTIL ou SUFENHUD, com a finalidade de simulação e obtenção da previsibilidade das concentrações plasmáticas de sufentanil; estes resultados também foram comparados com os obtidos por STANPUMP. O resultado de um método versus o do outro também foi concordante, com exceção dos primeiros minutos de infusão, quando a concentração plasmática é mais dependente do bolus administrado.

**Conclusões** - Deste modo, ficou demonstrado que o emprego do método simplificado para manutenção da concentração plasmática em nível aproximadamente constante é similar (SUFENTAV E SUFENHUV) aos métodos sofisticados que se utilizam de bombas de infusão, controladas por computador, ou seja, o denominado sistema CACI (Computerized Assisted Continuous Infusion).

UNITERMOS - ANALGÉSICOS: sufentanil;  
TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Geral, venosa

Vianna PTG, Fernandes Filho GF, Gusman P, Castiglia YMM, Ganem EM, Amorrin RB - Método Simplificado para Manutenção de la Concentración Plasmática de Sufentanil en Nível Aproximadamente Constante

**Justificativa y Objetivos** - Fue propuesto un método simplificado para calcular la tasa de infusión de sufentanil, administrado por via

venosa, basada en la solución del sistema de ecuaciones diferenciadas por el método de las diferencias-finitas, también conocido como método Euler.

**Método** - Fueron elaborados programas para el sufentanil utilizándose los atributos farmacocinéticos de Bovill (SUFENTIL y SUFENTAV) o los atributos farmacocinéticos de Hudson (SUFENHUD y SUFENHUV). Los programas (Sufentil o Sufenhud) calculan la concentración de la droga a cada 25 s. después de las informaciones sobre el paciente (sexo, peso y edad) acompañadas de la cantidad de bolus y de la tasa de infusión. En la realidad estos programas ejecutan una simulación. Los otros programas (SUFENTAV y SUFENHUV) calculan las tasas de infusión necesarias para mantener la concentración en el plasma aproximadamente constante, a partir de un bolus.

**Resultados** - Los resultados obtenidos con los SUFENTAV y SUFENHUV fueron comparados a los de otro programa (software) denominado STANPUMP (Palo Alto, EUA), habiendo concordancia entre los dos métodos. En seguida, las tasas de infusiones sugeridas por el programa SUFENTAV fueron utilizadas en 18 pacientes adultos de ambos sexos y por el SUFENHUV en nueve individuos. Las dosagens utilizadas en estos pacientes alimentaron los programas SUFENTIL o SUFENHUD, con la finalidad de simulación y obtención de la previsibilidad de las concentraciones plasmáticas de sufentanil; estos resultados también fueron comparados con los obtenidos por STANPUMP. El resultado de un método versus el de otro también fue concordante, con excepción de los primeros minutos de la infusión, cuando la concentración plasmática es más dependiente del bolus administrado.

**Conclusiones** - De esta forma quedó demostrado que el empleo del método simplificado para manutención de la concentración plasmática en un nivel aproximadamente constante es similar (SUFENTAV y SUFENHUV) a los métodos sofisticados que se utilizan de bombas de infusión, controladas por computadora, o sea, el denominado sistema CACI (Computerized Assisted Continuous Infusion).

## REFERÊNCIAS

01. Kruger-Thiemer E - Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol, 1968;4:317-324.
02. Jacobs JR, Reves JG, Glass PSA - Rationale and technique for continuous infusions in anesthesia. Intern Anesthesiol, 1991;29:23-38.
03. Reves JG, Jacobs J, Glass PSA - Automated drug delivery in anesthesia. ASA Refresher Course, 1991;19:127-137.
04. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG - Intravenous drug delivery systems, in: Miller RD. Anesthesia. 4 ed. New York, Churchill Livingstone, 1994;389-416.
05. Bailey JM - A technique for approximately maintaining constant plasma levels of intravenous drugs. Anesthesiology, 1993;78:116-123.
06. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL - The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. Anesthesiology, 1984;61:502-506.
07. Hudson Rj, Bergstrom RG, Thomson IR et al - Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. Anesthesiology, 1989;70:426-431.
08. Vianna PTG, Vane LA - Anestesia venosa total contínua - método simplificado de quantificação de doses. Rev Bras Anesthesiol, 1990;40:343-345.
09. Maitre PO, Shafer SL - A simple pocket calculator approach to predict anesthetic drug concentrations from pharmacokinetic data. Anesthesiology, 1990;73:332-336.
10. Bland JM, Altman DG - Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet, 1986;i:307-310.
11. Shafer SL, Toward S - Optimal intravenous dosing strategies. Semin Anesth, 1993;12:222-234
12. Shafer SL, Varvel JR - Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. Anesthesiology, 1991;74:53-63.
13. Twersky R - The pharmacology of anesthetics used for ambulatory surgery. ASA Refresher Course, 1993;21:159-175.
14. Youngs EJ, Shafer SL - Pharmacokinetics parameters relevant to recovery from opioids. Anesthesiology, 1994;81:833-842.