

Farmacocinética dos Anestésicos Venosos ‡ Influência das Variações da Massa Corporal, Elementos Sanguíneos e Uso de Drogas

Olivia de Sousa Mota ¶, Francisco Carlos Alves do Carmo Ramos §, Renato Angelo Saraiva, EA † & Zairo Eira Garcia Vieira, EA ‡

Mota O S, Ramos F C A C, Saraiva R A, Vieira Z E G – Farmacocinética dos anestésicos venosos. Influência das variações da massa corporal, elementos sanguíneos e uso de drogas. Rev Bras Anest 31: 6: 439 - 443, 1981.

Foram estudados 90 pacientes adultos de ambos os sexos com Estado Físico I (ASA), submetidos à anestesia com os agentes venosos quetamina, tiopental, e Alfatesin. Os pacientes foram divididos em dois grupos A e G. O grupo A recebeu como medicação pré-anestésica ácido acetil salicílico em solução de glicose via oral 2 horas antes do início da anestesia, e o grupo G recebeu apenas glicose. Foram medidos os tempos de sono e indução, e colhido sangue para medida de Hematócrito, Hemoglobina, proteínas totais, e frações. O peso corporal era registrado. Os autores não encontraram qualquer influência das pequenas variações de massa corporal, elementos sanguíneos e uso de moderadas doses de aspirina, sobre o tempo de indução e duração do sono quando são usados estes agentes venosos.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso, alfatesin; ANESTÉSICOS: venoso, quetamina; ANESTÉSICOS: venoso, tiopental; INDUÇÃO: início, duração.

ANESTÉSICOS VENOSOS, dentre outros fármacos de aplicação clínica ligam-se à hemoglobina e proteínas plasmáticas, sobretudo albumina^{7, 13} que funcionam como tampões de primeira linha, influenciando o seu destino no organismo. A fração do anestésico venoso que desenvolve ação no Sistema Nervoso Central (SNC), vis-

ceras e outros órgãos depende também do pKa e solubilidade nos lipídios, havendo ainda a possibilidade de transporte ativo^{7, 13}. Todavia a distribuição é fenômeno passivo, restando ao transporte ativo papel bem menor.

O tiopental depende do tampão da massa corporal, sobretudo o tecido gorduroso onde grandes porções da fração ativa são distribuídas, reduzindo a oferta do plasma ao SNC⁹. O Alfatesin[®], mistura de alfadolona e alfaxolona é metabolizado rapidamente principalmente no fígado e a porção distribuída para os tecidos gorduroso e muscular é insignificante^{4, 5}. A Quetamina não está bem estudada do ponto de vista farmacocinético, Baggot, em experimentos "in vitro"³, observou que a quetamina se liga com as proteínas plasmáticas numa proporção de 53% da dose administrada. Na mesma investigação utilizando gatos domésticos, verificou-se que a vida da droga foi em torno de $66,9 \pm 24$ minutos com uma dose de 25 mg kg^{-1} de peso corporal. Nível máximo de 42% da dose aplicada foi alcançado nos tecidos em 12 - 15 minutos. Sabe-se também que a droga tem ação cumulativa no organismo⁸. Bageant e col² encontraram que a quetamina não se liga em grande extensão a albumina, nem altera significativamente a curva de dissociação da hemoglobina mesmo em concentrações plasmáticas de 0.006 mg ml^{-1} ou concentrações 10 vezes maiores (0.06 mg ml^{-1}).

A ligação de anestésicos venosos com proteínas interfere na sua distribuição para os tecidos. Outras drogas, como sulfonamidas, penicilinas, cumarínicos, sulfonilureias, fenilbutazona e salicilatos que também ligam-se as proteínas plasmáticas podem potencializar a ação de anestésicos⁵.

O percentual de ligação de qualquer fármaco às proteínas mantém relação com a estrutura, biotransformação e arranjo espacial da molécula: 34 a 37% da dose aplicada de morfina¹⁴, 48 a 75% da dose de pentazocina¹¹ unem-se as proteínas.

Aceita-se que a união a proteínas plasmáticas e hemoglobina envolve laços reversíveis dos tipos iônicos, hidrogeniônicos e forças de Van der Waals¹⁰.

Muitos pacientes que se submetem a anestesia estão em uso de drogas que ligam-se extensamente a proteínas, permitindo que os anestésicos fiquem com porção plasmática livre elevada e conseqüentemente possam desenvolver ação mais pronunciada¹⁵. Obviamente isto terá repercussão sobre o tempo de indução, a profundidade da anestesia e a duração do sono⁶.

O Ácido Acetil Salicílico (AAS), substância do grupo

‡ Trabalho final do curso de Especialização em Anestesiologia da Universidade de Brasília.

¶ Médico Residente do CET - SBA da Universidade de Brasília. Atualmente médico anesthesiologista do HRT, Hospital Regional Taguatinga, Distrito Federal.

§ Médico Residente do CET - SBA da Universidade de Brasília. Atualmente médico anesthesiologista do HRS, Hospital Regional Sobradinho, Distrito Federal.

† Professor Adjunto (Anestesiologia). Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

‡ Professor Titular (Anestesiologia). Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Correspondência para Renato Angelo Saraiva
SQS 107 - Bloco J - apto 202 - 70346 Brasília, DF

Recebido em 23 de abril de 1981

Aceito para publicação em 21 de junho de 1981

© 1981, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Alfatesin[®] – Marca Registrada pelo Laboratório Glaxo do Brasil.

dos salicilatos liga-se as proteínas plasmáticas na proporção de 50 - 80% revelando predileção pela albumina¹³; apenas traços aparecem no eritrócito humano. As principais ações do AAS se passam no eritroplasma, com efeitos despresíveis sobre o aparelho circulatório.

O AAS desloca o pentobarbital e a difenilhidantonina dos seus locais de ligação com a albumina¹². Foi observada menor ligação do AAS com a albumina na insuficiência renal aguda (experimentos "in vitro"), sendo este achado relacionado com baixas taxas de albumina¹.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a influência de variáveis de massa corporal, elementos sanguíneos e uso de drogas, em relação ao tempo de indução e duração do sono, quando usados os agentes venosos tiopental, quetamina e alfatesin.

MÉTODO

Foram estudados noventa pacientes adultos de ambos os sexos com Estado Físico (EF) I (ASA). Destes foram constituídos grupos de 30 pacientes para quetamina, 30 para tiopental e 30 para Alfatesin[®]. Cada grupo foi dividido em dois A e G. No grupo A, 15 pacientes receberam Ácido Acetil Salicílico (AAS) na dose de 30 mg kg⁻¹ de peso corporal, na concentração de 10% em glicose a 50%. O AAS foi administrado por via oral duas horas antes da administração dos agentes venosos estudados. No grupo G, 15 pacientes receberam glicose a 50% na mesma quantidade que seria necessário para diluição do AAS na dose e concentração acima mencionados. Foi o grupo controle.

Estas drogas A e G foram administradas usando o método duplamente cego.

Os agentes estudados foram administrados rapidamente (o mais rápido possível) por via venosa nas seguintes doses, quetamina 2 mg kg⁻¹ de peso corporal, tiopental 4 mg kg⁻¹ e alfatesin 1 mg kg⁻¹. As agulhas foram padronizadas para canulização da veia 40 mm x 12 (18 G x 11/2") e 25 mm x 9 (20 G x 1") para injeção de drogas na borracha do equipo de solução. A seringa foi de 20 ml.

Foram registrados o tempo de indução (tempo decorrido entre o início da injeção e o momento em que o paciente, previamente orientado, interrompe a contagem de números sucessivos) e tempo de sono (tempo medido a partir do fim da indução até o momento em que o paciente recupera a consciência e consegue responder a, no mínimo, duas das seguintes perguntas: "Sabe onde se encontra?", "Que dia da semana é hoje?", "Qual é o seu nome?", etc).

Foram excluídos deste estudo paciente anêmicos e outros que por qualquer razão apresentassem contra-indicação aos agentes usados, ou que tivessem feito uso de medicação pré-anestésica ou qualquer outro medicamento.

Em todos os pacientes foi registrada a massa corporal em kg e obtida amostra de sangue antes da indução da anestesia para medida do hematócrito (Ht) e concentrações de hemoglobina (Hb) proteínas totais (Pt), albumina (alb), e globulina (glob).

Foram feitas análises de regressão para determinar a correlação entre o tempo de indução como variável de-

pendente (Y) e massa corporal, Ht, Hb, proteínas totais e frações como variáveis independentes (X). O mesmo cálculo de regressão foi processado para estabelecer a correlação entre estas variáveis e o tempo de sono. O teste "t" de Student foi usado para comparar o tempo de indução e tempo de sono entre os grupos A e G com os três agentes.

RESULTADOS

Os valores médios das variáveis estudadas com os diversos agentes, estão nas tabelas I, II, III.

TABELA I
TIOPENTAL - VALORES MÉDIOS E DESVIO PADRÃO

4 mg kg ⁻¹	GRUPO - A	GRUPO - G
Tempo Indução (seg)	26.53" ± 11.67"	28" ± 6.99
Tempo sono (min)	4.06' ± 1.33'	3.78' ± 2.08
Hemoglobina (mg%)	14.67 ± 1.01	13.29 ± 2.03
Hematócrito (%)	42.80 ± 2.65	39.60 ± 5.60
Proteínas	6.97 ± 0.84	6.30 ± 0.78
albuminas	3.91 ± 0.42	3.49 ± 0.41
globulinas	3.05 ± 0.42	2.81 ± 0.63
Peso (kg)	62.55 ± 17.79	54.50 ± 10.67

TABELA II
ALFATESIN - VALORES MÉDIOS E DESVIO PADRÃO

1 mg kg ⁻¹	GRUPO - A	GRUPO - G
Tempo Indução (seg)	23.20" ± 3.80	26.13" ± 10.36
Tempo sono (min)	16.54' ± 5.15	14.55' ± 5.12
Hemoglobina (mg%)	13.97 ± 2.00	13.31 ± 1.40
Hematócrito (%)	41 ± 5.37	41.93 ± 4.04
Proteínas	6.72 ± 0.57	6.90 ± 0.92
albuminas	3.78 ± 0.51	3.99 ± 0.72
globulinas	2.94 ± 0.64	2.91 ± 0.60
Peso (kg)	59.27 ± 10.88	57.19 ± 12.99

TABELA III
QUETAMINA - VALORES MÉDIOS E DESVIO PADRÃO

2 mg kg ⁻¹	GRUPO - A	GRUPO - G
Tempo Indução (seg)	29.80" ± 7.21	33" ± 5.39
Tempo sono (min)	19.23' ± 7.46	19.16' ± 8.78
Hemoglobina (mg%)	14.17 ± 1.83	14.77 ± 1.68
Hematócrito (%)	41.87 ± 4.75	43.07 ± 4.76
Proteínas	6.32 ± 0.66	6.76 ± 0.62
albuminas	3.72 ± 0.47	3.77 ± 0.66
globulinas	2.60 ± 0.42	2.92 ± 0.40
Peso (kg)	52.18 ± 9.45	55.46 ± 9.35

Foram encontradas correlações significantes entre: 1 - tempo de sono e albumina (inversa) no grupo G (controle) quando usado alfatesin; 2 - tempo de sono e peso corporal quando usado alfatesin grupo G (controle); 3 - tempo de sono e peso corporal com uso de quetamina grupo G (controle). As demais correlações entre tempo de indução e tempo de sono (variáveis dependentes) e hematócrito, hemoglobina, proteínas, albumina, globulina, peso corporal (variáveis independentes) não apresentaram significância estatística.

O teste "t" de Student aplicado para verificar diferença entre os tempos de indução e tempos de sono nos grupos A e G com uso dos três agentes estudados não apresentou significância.

DISCUSSÃO

Pacientes em estado físico I apresentam massa corporal e elementos sangüíneos em valores dentro da normalidade. As pequenas alterações destes valores podem ser facilmente compensadas por aumento da atividade metabólica e enzimática e também por outras variáveis fisiológicas que o organismo do indivíduo normal dispõe, tais como aumento do débito cardíaco, da ventilação alveolar e da excreção renal.

Os resultados obtidos mostram que variações fisiológicas que não alteram a capacidade e atividade física do indivíduo não são relevantes para anestesia, e as repercussões clínicas são semelhantes para todos os pacientes desta mesma faixa de estado físico.

Da mesma forma em pacientes adultos considerados hígidos, saudáveis, apenas apresentando uma patologia cirúrgica sem repercussão sistêmica, o uso de doses moderadas de drogas que se ligam as proteínas plasmáticas não modificam significativamente a distribuição de anestésico venoso a ponto de constituir contra-indicação a administração destes agentes.

É possível que este problema ocorra nos pacientes em piores condições físicas e também os que fazem uso de grandes doses (acima de 4 g ao dia) de drogas que são tamponadas pelas proteínas plasmáticas.

As regressões encontradas entre massa corporal e tempo de sono com uso de Alfatesin e quetamina no grupo G (controle) confirmam que estes agentes não são distribuídos em grande quantidade para os músculos e as gorduras. São metabolizados rapidamente. Os indivíduos com maior massa corporal recebem uma maior dose total destas drogas que sendo pouco distribuídas para os maiores compartimentos do corpo humano ficam mais concentradas no sangue facilitando a passagem de grandes quantidades para o Sistema Nervoso Central (SNC)

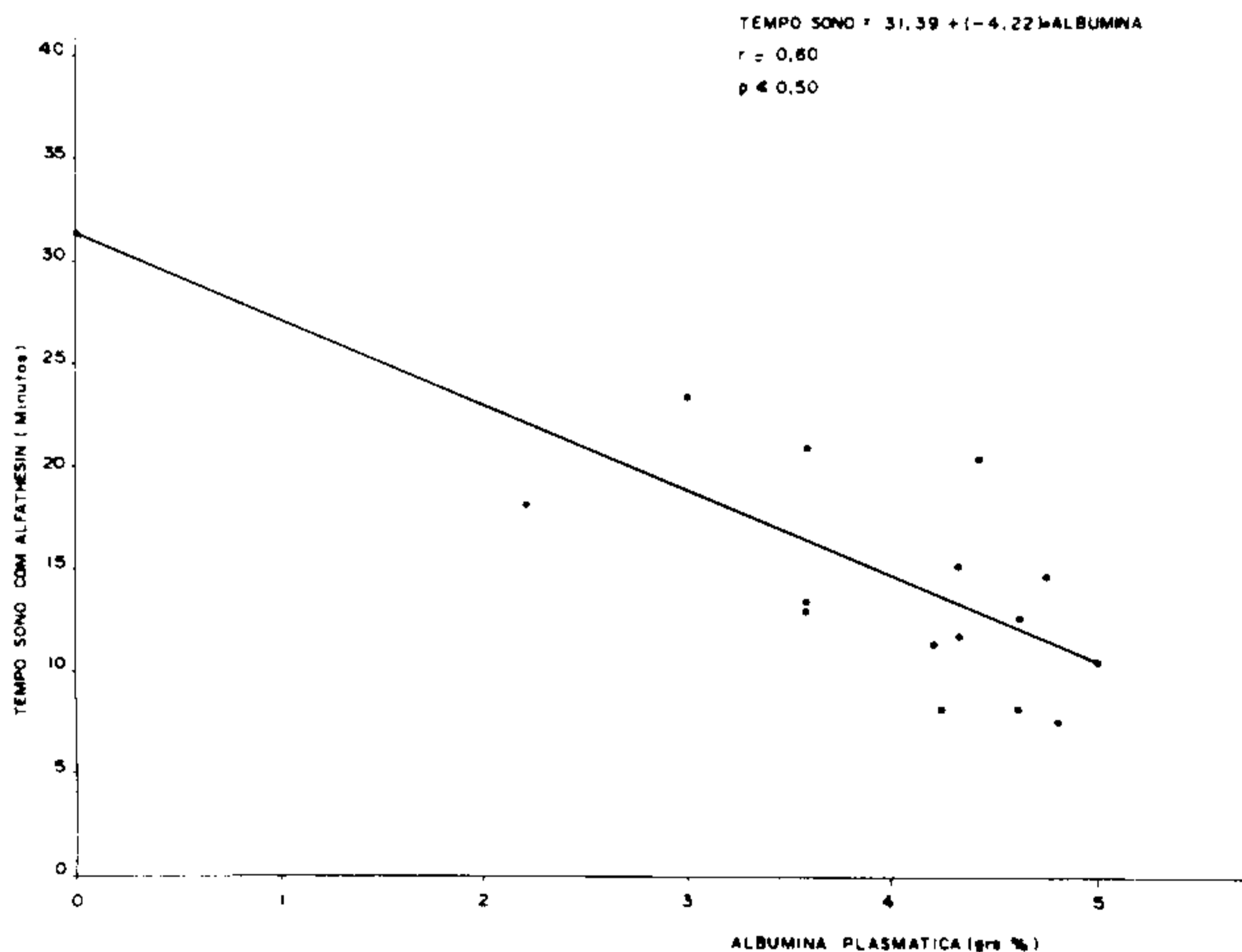


Fig 1 - Linha de Regressão entre os valores Albumina Plasmática, variável independente (X), e tempo de sono variável dependente (Y). Com uso de Alfatesin.

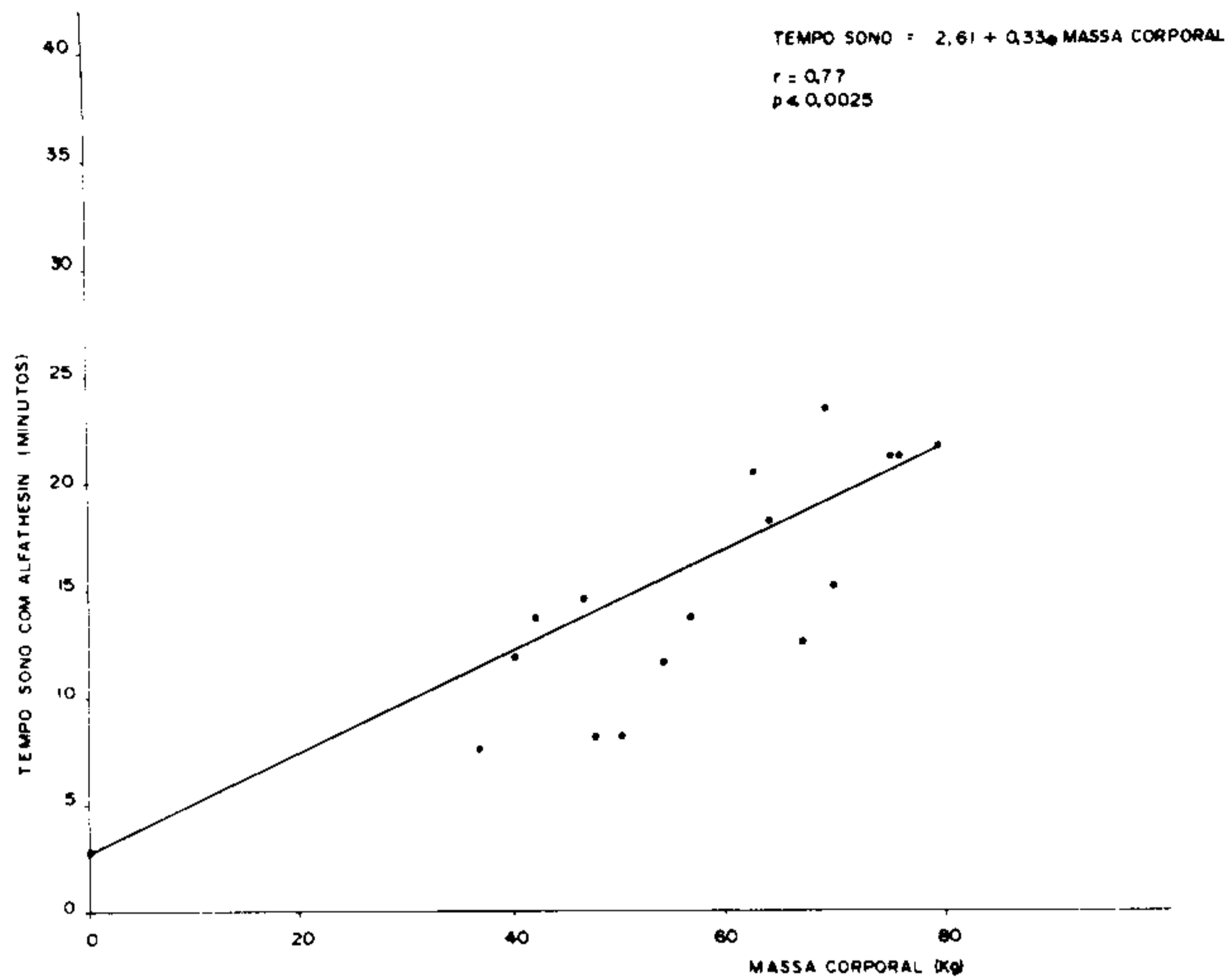


Fig 2 – Linha de Regressão entre os valores Massa Corporal, variável independente (X), e tempo de sono variável dependente (Y). Com uso de Alfathesin.

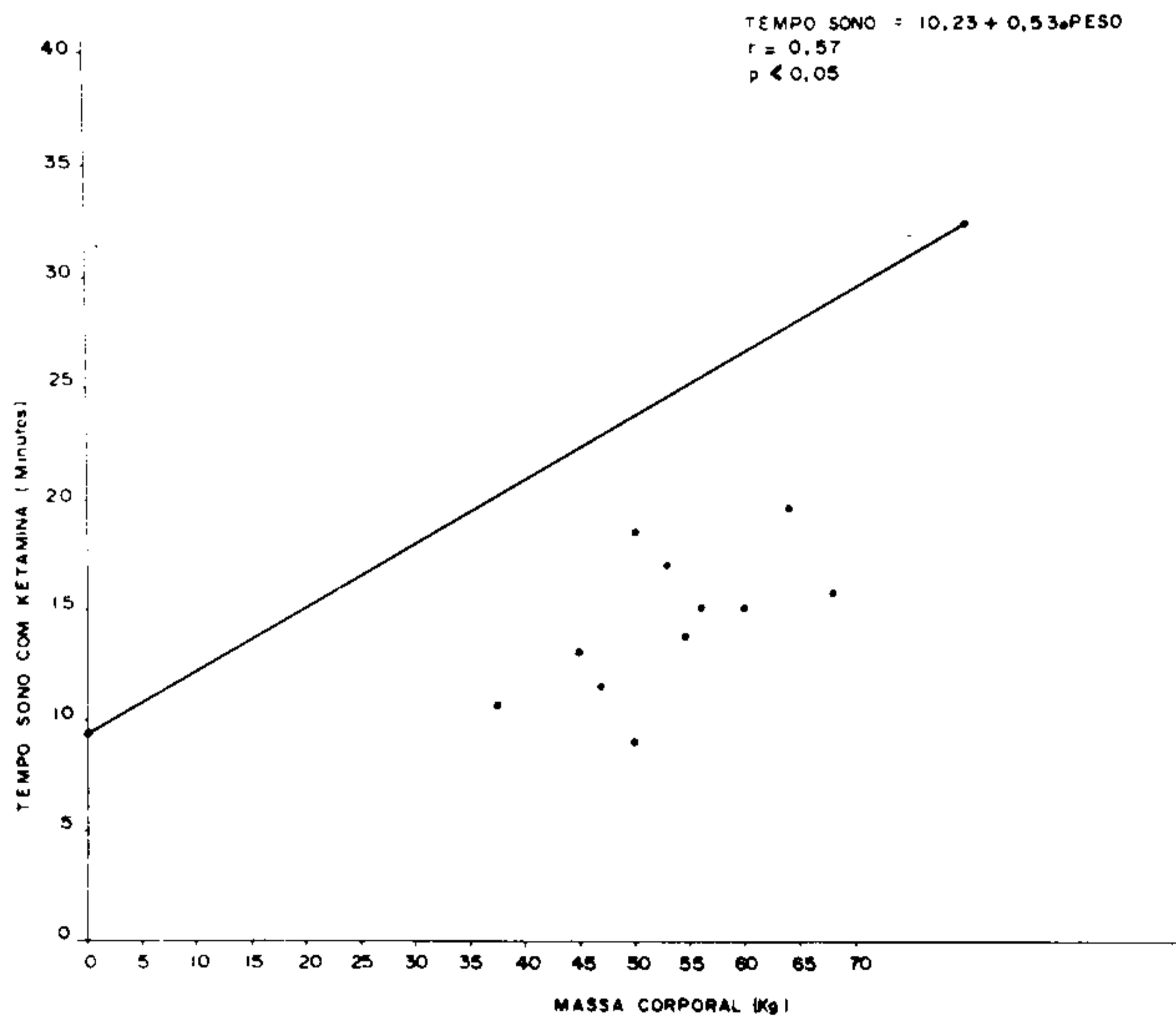


Fig 3 – Linha de Regressão entre os valores Massa Corporal, variável independente (X), e tempo de sono variável dependente (Y). Com uso de Quetamina.

prolongando o tempo de sono.

A regressão inversa entre albumina plasmática e tempo de sono quando usado o Alfatesin no grupo controle sugere esta droga mesmo ligando-se em pequenas quantidades com os componentes sanguíneos tem uma maior

afinidade por esta proteína⁵.

Investigações posteriores em pacientes com estado físico II e III com grandes variações de massa corporal e elementos sanguíneos serão objetos de novos estudos.

Mota O S, Ramos F C A C, Saraiva R A, Vieira Z E G – Pharmacokinetics of Intravenous Anesthetics. Influence of body mass, blood components variations and use of drugs. Rev Bras Anest 31: 6: 439 - 443, 1981.

There were studied 90 adult patients of both sex with physical State I (ASA) underwent to intravenous anesthesia with ketamine, thiopental, and althesin. The patients were divided in two groups A and G. The group A received as pre anesthetic medication acetyl salicylic acid (aspirin) dissolved in glucose solution 2 hours before anesthesia. The group G (control) received only glucose. There were measured induction time, sleeping time in all the patients. Blood samples were obtained to measure the hematocrit, haemoglobin concentration, plasma protein and fractions. The body weight was recorded.

The authors do not find any effect of small variations in body mass, blood components, and use of light dose of aspirin on the induction time and the sleeping time when intravenous agents are used.

Key - Words: ANESTHETICS: intravenous, alfathesin; ANESTHETICS: intravenous, ketamine; ANESTHETICS: intravenous, thiopental; INDUCTION: onset, duration.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andreasen F – Protein binding of drug in plasma from patients with acute renal failure. *Acta Pharmacol. Toxicol* 32: 417 - 429, 1973.
2. Baggeant T E, Petty W C – Ketamine and the oxyhemoglobin dissociation curve. *Anesth Analg* 52: 905, 1973.
3. Baggot J D, Blake J W – Dispositions Kinetics of ketamine in the domestic cat *Arch Int Pharmacodyn* 220: 115 - 124, 1976.
4. Barbara C, McCulloch R J, Pratt D A H – Tissue distribution of CT 1341 in the rat; an autoradiographic study. *Post-grad Med J, Suppl 2*, 48: 34 - 37, 1972.
5. Child K J, Gibson W, Harnby G – Metabolism and excretion of Althesin (CT 1341) in the rat. *Post-grad Med J, Suppl 2*, 48: 37 - 43, 1972.
6. Csogor, S I, Kerek S F – Enhancement of thiopentone anaesthesia by sulfafurazole. *Br J Anaesth* 42: 988, 1970.
7. Dayton P G, Israilli Z H, Perel J M – Influence of binding on drug metabolism and distribution. *Ann N Y Acad Sci* 226: 172, 1973.
8. Dundee J W, Wyant G M – *Intravenous Anaesthesia*. Edinburgh and London. Churchill Livingstone. Cap 11, 222, 1974.
9. Dundee J W – *Thiopentone and other tiobarbiturates*. Edinburgh and London. E & S. Livingstone Ltd. Cap III, 31, 1956.
10. Eger E I – *Absorption y acción de los anestésicos*. Barcelona. Salvat Editores, S/A, 1976.
11. Ehrnebo M, Agurel S, Boreus L, Lorontihä V – Pentazocine binding to blood cells and plasma proteins. *Clin Pharmacol Therap* 16/3: 424 - 429, 1974.
12. Ehrnebo M, Odar C F I – Distribution of pentobarbital and diphenilhidantoin between plasma and cells in blood: effect of salicylic acid, temperature and total drug. *Sweur J Clin Pharmacol* 11: 37 - 42, 1977.
13. Goodman L S, Gilman A – *As bases farmacológicas da terapêutica*. 4.^a edição, Rio de Janeiro, Edit Guanabara Koogan, 1973.
14. Olsen, G D – Morphine binding to human plasma proteins. *Clin Pharmacol Therap* 17/1: 31 - 35, 1975.
15. Prescott L F – Pharmacokinetic drug interaction. *Lancet* 2: 1239, 1969.

AGRADECIMENTO: *Os autores agradecem ao Professor José Garrofe Dórea pela contribuição na análise estatística.*

ENCEFALOPATIA MIOCLÔNICA PÓS-ANÓXICA (SÍNDROME DE LANCE-ADAMS) REGISTRO DE SEIS CASOS

Os autores apresentam seis casos de síndrome de Lance-Adams, conseqüente à anóxia do sistema nervoso central. Dos seis casos, um foi conseqüente à broncopneumonia e faleceu em oito dias. Os demais representaram seqüela de parada cardio-respiratória de causa anestésica. Quatro desses doentes foram operados de histerectomia, duas com raquianestesia, um com anestesia peridural e um com técnica não relatada. O outro paciente foi submetido a cirurgia vascular, tendo sofrido parada cardíaca por intubação seletiva do brônquio associada à reflexo do seio carotídeo. Todos apresentaram parada cardíaca com recuperação após período variável. Dois faleceram nos primeiros dias após o acidente e os demais estão vivos, com seqüelas compatíveis com a síndrome de Lance-Adams.

Essa síndrome, denominada encefalopatia mioclônica pós-anóxica, decorre de lesão difusa do sistema nervoso central, parecendo estar relacionada com uma diminuição dos níveis de 5 hidroxitriptofano no sistema nervoso central. Ela caracteriza-se por abalos musculares que se exacerbam durante a execução de atos voluntários, denominados de mioclônias de ação e intenção. Ocorre após episódios de parada cardíaca ou de anóxia intensa e aguda, com sintomatologia progressiva, como sejam alterações de consciência que chega ao coma, convulsões generalizadas, abalos mioclônicos com perda ou não do tono postural e comprometimento da esfera psíquica. Se o doente não falecer em período curto, permanece com seqüelas do tipo de mioclonia de intenção e ação, distúrbios de memória, dificuldade de deambulação e de articulação da palavra. O psiquismo e a atividade mental global pode não ser prejudicada, mas a atividade normal é prejudicada pelas mioclônias.

(Moreira Neto P F , Freitas M R G , Camara V , Qualino E , Sarmiento R – Arquivos de Neuropsiquiatria de São Paulo 39 (2): 162 - 173, 1981).

COMENTÁRIO: Não são apresentados por menores sobre os episódios de parada cardíaca. Entretanto, convém salientar que de cinco paradas cardíacas por anestesia, três foram decorrentes de anestesia regional. Esta portanto não deve ser considerada tão inócua como se propunha, e deve ser cercada com todos os cuidados que são dispensados à anestesia geral. O anestesiológico deve acompanhar durante muito tempo, os seus pacientes que tiveram episódio de parada cardíaca, ou mesmo de anóxia intensa, para detectar o possível aparecimento da síndrome de Lance-Adams. (Cremonesi E)