

92

INFLUÊNCIA DAS CONDIÇÕES DE NUTRIÇÃO NA FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS (*)

DR. RENATO ANGELO SARAIVA (**)

O presente estudo foi projetado para determinar a influência da massa corporal em diferentes condições de nutrição, na captação e distribuição dos anestésicos.

Foram estudados 24 pacientes cujas idades variaram de 15 a 70 anos. Estes pacientes apresentavam suas funções orgânicas, valores hematológicos e plasmáticos dentro de parâmetros considerados normais.

Os pacientes obesos captam maior quantidade de halotano durante a manutenção da anestesia. A correlação entre a taxa de captação de halotano e gordura corporal foi altamente significativa ($P = 0.0003$). A análise de regressão múltipla evidenciou que a taxa de captação de halotano é também significativamente favorecida pela ventilação pulmonar ($P = 0,0136$).

Os pacientes obesos apresentaram concentração alveolar de halotano reduzida. Houve uma correlação (negativa) significativa entre concentração do gás expirado final (gás alveolar) e a gordura corporal ($P = 0.02$).

O conhecimento da composição do corpo humano não era considerado um fator de grande importância na prática da anestesia. No entanto, a relação entre a massa corporal magra e a adiposidade pode ser a determinante na captação e distribuição de um agente anestésico. A predominância de maior adiposidade seja por maior ingestão de alimentos energéticos ou redução da atividade conduz a obesidade com predominância da massa adiposa corporal.

A redução global de nutrientes ou ingestão de uma dieta carente pode conduzir a uma perda excessiva da massa corporal magra uma vez que o tecido adiposo já está reduzido.

Dividido o organismo humano em compartimentos ou grupos, para estudos teóricos sobre captação e distribuição de anestésicos inalatórios, a constituição e as características de sua massa passaram a ter importância na farmacocinética.

(*) Trabalho realizado no Departamento de Anestesia da Escola de Medicina do País de Gales, Cardiff, Grã Bretanha.

(**) Professor Adjunto (Anestesia) da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Em programa de pesquisa no Departamento supra citado mediante Bolsa de Estudo do MEC-CAPES e Universidade de Brasília.

AP 199A

16

ca destes agentes. Nestas divisões os órgãos foram agrupados de acordo com as perfusões sanguíneas. A capacidade de saturação tecidual dos compartimentos é dado pelo produto de massa e solubilidade dos anestésicos.

Os primeiros estudos de farmacocinéticos foram realizados por modelos matemáticos e analógicos. Em 1961, Mapleson (1) construiu um analógico elétrico, para estudar a captação e distribuição de anestésicos inalatórios, em vários compartimentos orgânicos. Em 1963, Eger II (2) usou para os mesmos fins um modelo matemático. Idealizando mais um analógico elétrico Severinghaus (3) em 1963 estudou a influência dos sistemas circular e sem reinalação na concentração alveolar e na captação e distribuição de anestésicos.

Mapleson (4) em 1970 descreveu o "analógico de água", com a intenção de facilitar a compreensão da farmacocinética dos anestésicos inalatórios. Eger II (5) usou este analógico com o mesmo propósito chamando-o de "analógico hidráulico".

Com a intenção de estudar a influência das alterações da massa corporal (adiposidade) na captação e distribuição do halotano, este modelo clínico foi realizado.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 24 pacientes de ambos os sexos cujas idades variaram de 15 a 70 anos. Estes pacientes estavam aparentemente saudáveis mantendo valores hematológicos e plasmáticos dentro de limites considerados normais e não apresentavam quaisquer alterações patológicas nos sistemas: nervoso central, cardiovascular, respiratório, renal e digestivo. Foram admitidos no (University Hospital of Wales para serem submetidos a operações superficiais, de acordo com a tabela I).

TABELA I

Exerese de nódulo de mama	11
Herniorrafia inguinal	7
Menisctomia	4
Safenectomia	4
Parotidectomia	1
Exerese de lipoma na palma da mão	1
Mastectomia	1
Exerese de joanete (operação de Keller)	1
Total	30

Seis pacientes incluídos nesta tabela foram excluídos do estudo (ver tabela II) porque durante a manutenção da

anestesia a concentração respiratória de halotano foi muito irregular.

No exame pré-anestésico após registro do peso corporal (kg) e altura (cm) determinava-se a porcentagem de gordura na massa corporal, através de medidas de espessura da dobra subcutânea e estimativa da densidade do corpo, utilizando nomograma introduzido por Sloan e Weir (6). A espessura da dobra subcutânea foi medida pelo "Harpenden Skinfold Caliper", descrita por Tanner e Whitehouse (7). Os locais recomendados para medida diferem de acordo com o sexo. Em homens é usado a região subescapular e face externa da coxa. Em mulheres, região posterior do braço e fossa ilíaca.

A gordura corporal nestes pacientes variou de 5 a 34%, sendo 15% o valor normal preferido (fig. 1).

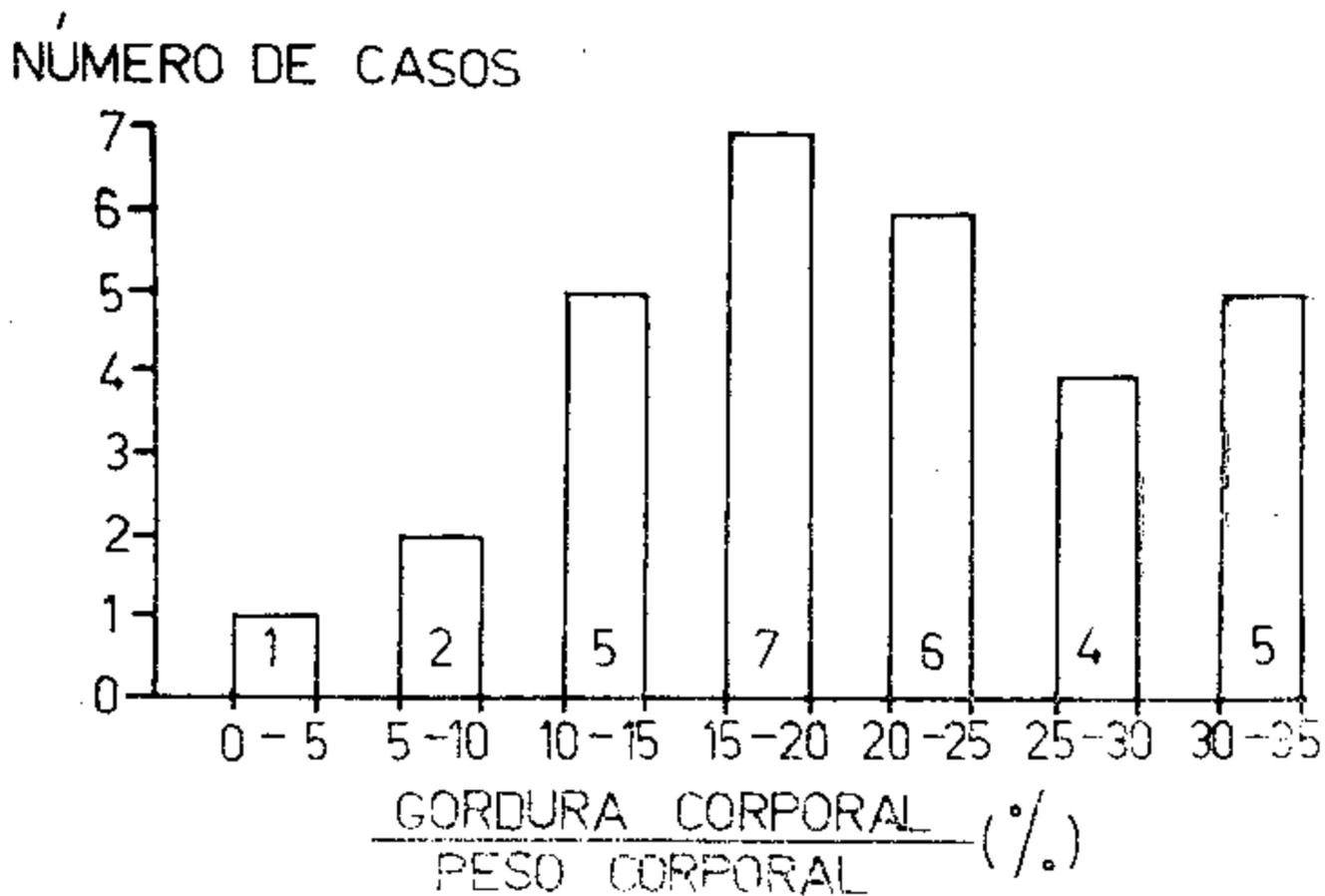


FIGURA 1

Histograma da gordura corporal como porcentagem do peso corporal total.

A medicação pré-anestésica (opiáceo + atropina de acordo com peso corporal) foi aplicada via intramuscular 1 hora, e 30 minutos antes da operação.

A anestesia foi induzida com tiopental (4 mg/kg) e succinilcolina (dose total 30 a 40 mg). Após ventilação com oxigênio, e anestesia do laringe com lidocaína a 4% procedia-se a entubação traqueal (tubo com balonete). Ao começar a respiração espontânea, halotano a 3% era vaporizado em um Fluotec Mark III usando-se o fluxo de 6 litros por minuto (4 litros de óxido nitroso para 2 litros de oxigênio). Decor-

ridos cinco minutos, aproximadamente, a concentração de halotano era reduzida para 1% e mantida até o final da anestesia.

O sistema de Magill foi usado com uma válvula especial projetada por Hillard (8), conectada em sua fase expiratória com um tubo corrugado e duas bolsas (fig. 2). Deste modo os gases inspirado, expirado mixto e expirado final podem ser obtidos.

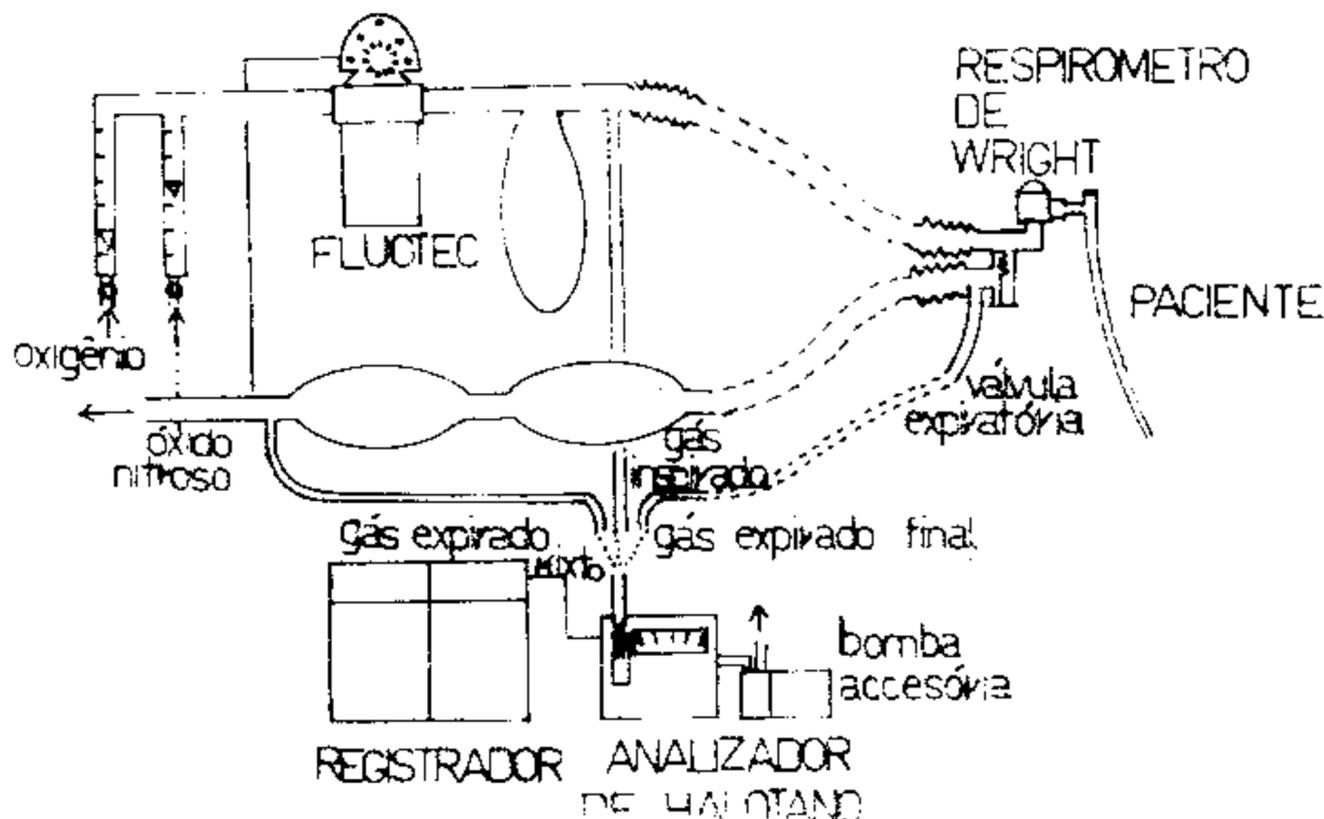


FIGURA 2

Diagrama do modelo experimental

Foram medidas as concentrações do halotano através do "Hook and Tucker Ultraviolet Analyzer", no gás inspirado (F_I), expirado misto ($F_{E'}^m$) e no expirado final ($F_{E'}^f$) (fig. 1). Este último é muito semelhante ao gás alveolar e pode ser obtido segundo Mapleson (9), usando-se um baixo fluxo (2 litros/minuto no sistema de Magill (Mapleson "A")). O gás expirado caminha pelo tubo corrugado em direção a bolsa reservatória. Quando aumenta a pressão na bolsa desloca-se parte do gás contido no tubo corrugado em direção ao paciente. O gás expirado final encontrando resistência no tubo corrugado exerce pressão para abrir a válvula e se dirige para a fase expiratória do sistema. A ventilação pulmonar (medida usando o "Wright Spirometer"), concentrações de halotano, pressão arterial, frequência respiratória e do pulso arterial foram registradas cada 5 minutos.

O índice de captação de halotano corrigido pela concentração inspiratória, foi calculado usando os dados coletados

de cada período de acordo com a seguinte fórmula recomendada por Mapleson ⁽¹⁰⁾.

$$\text{Taxa de captação de halotano} = \frac{(\bar{F}\bar{I} - \bar{F}\bar{E}) \times \text{fluxo}}{100 \times \bar{F}\bar{I}}$$

Onde:

$\bar{F}\bar{I}$ = Concentração inspiratória (fracionada)

$\bar{F}\bar{E}$ = Concentração do gas expirado mixto (fracionada)

Exemplo:

O paciente que a 20 minutos de anestesia apresentou

$$\bar{F}\bar{I} = 0.8$$

$$\bar{F}\bar{E} = 0.7$$

$$\text{Fluxo} = 6 \text{ l/min} = 600 \text{ ml/min}$$

$$\frac{(0.8 - 0.7) \times 6000}{100 \times 0.8} = \frac{0.1 \times 6000}{100 \times 0.8} = \frac{600}{80} = 7.5 \text{ ml/min/FI\%}$$

Valores médios (entre 20 e 40 minutos de anestesia) 1) da taxa de captação de halotano, 2) da concentração alveolar (representada pela concentração do gas expirado final expressa como porcentagem da concentração inspiratória de halotano) e 3) da ventilação pulmonar expressa em mililitro/min/kg do peso corporal foram usadas nas análises estatísticas. A escolha deste período é justificada por coincidir com pleno decurso da operação, maior estabilidade da anestesia, menores oscilações da ventilação pulmonar e do débito cardíaco.

Estudo estatístico foi processado no Centro de Computação da "University of Wales" pelo computador I C L 470. Foram calculados linhas de regressão simples e múltiplas coeficientes de regressão e valores de "P" (probabilidade de erro).

As linhas de regressão simples, entre: 1) taxa de captação de halotano e gordura corporal, 2) taxa de captação de halotano e ventilação pulmonar, 3) gordura corporal e ventilação pulmonar, 4) concentração alveolar de halotano e gordura corporal, 5) concentração alveolar de halotano e ventilação pulmonar. As linhas de regressão múltiplas entre: 1) taxa de captação de halotano com gordura corporal e ventilação pulmonar, 2) concentração alveolar de halotano com gordura corporal e ventilação pulmonar.

Este programa foi projetado por Mr. P. R. Allott e executado por Dr. B. Willis, ambos físicos deste Departamento.

RESULTADOS

Análises estatísticas dos dados mostraram correlação entre as seguintes variáveis:

1 — Taxa de captação do halotano (\dot{V} halotano) e a porcentagem de gordura corporal ($P = 0.005$) em regressão simples e em regressão múltipla incluindo a ventilação pulmonar ($P = 0.0003$) (fig. 3).

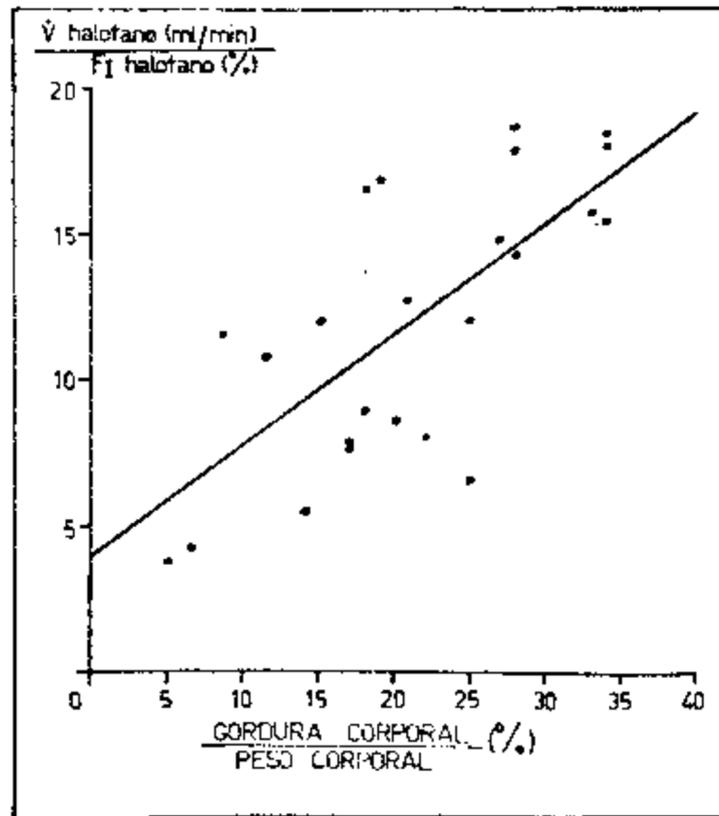


FIGURA 3

Linha de regressão entre a taxa de captação de halotano (média durante o período de 20 a 40 minutos de anestesia) e a porcentagem de gordura corporal.

2 — Taxa de captação de halotano e a ventilação pulmonar em regressão simples ($P = 0.30$ não significante), em regressão múltipla incluindo a gordura corporal ($P = 0.0136$) (fig. 4).

3 — Porcentagem de gordura corporal inversamente correlacionada com a ventilação pulmonar ($P = 0.0685$ não significante).

4 — Concentração alveolar representada pela concentração do gas expirado final ($F_{E'}$) como porcentagem da concentração inspiratória (F_I) de halotano foi inversamente correlacionada com a porcentagem de gordura corporal, quando usada análise de regressão simples ($P = 0.02$) (fig. 5). Usando análise de regressão múltipla incluindo ventilação pulmonar a correlação não é significante ($P = 0.07$).

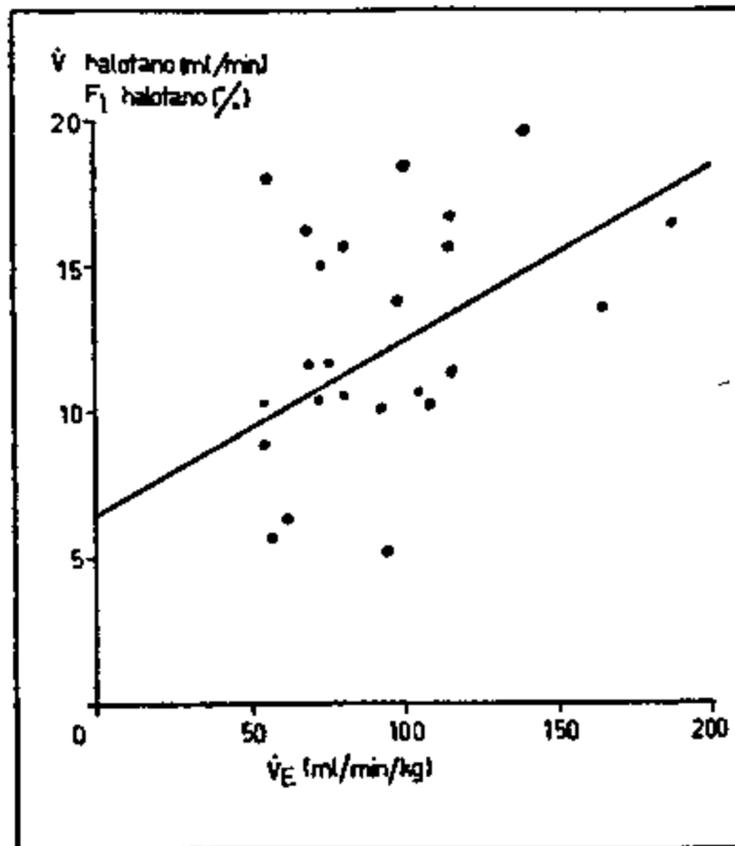


FIGURA 4

Linha de regressão entre taxa de captação de halotano e da ventilação pulmonar (médias durante o período de 20 a 40 minutos de anestesia).

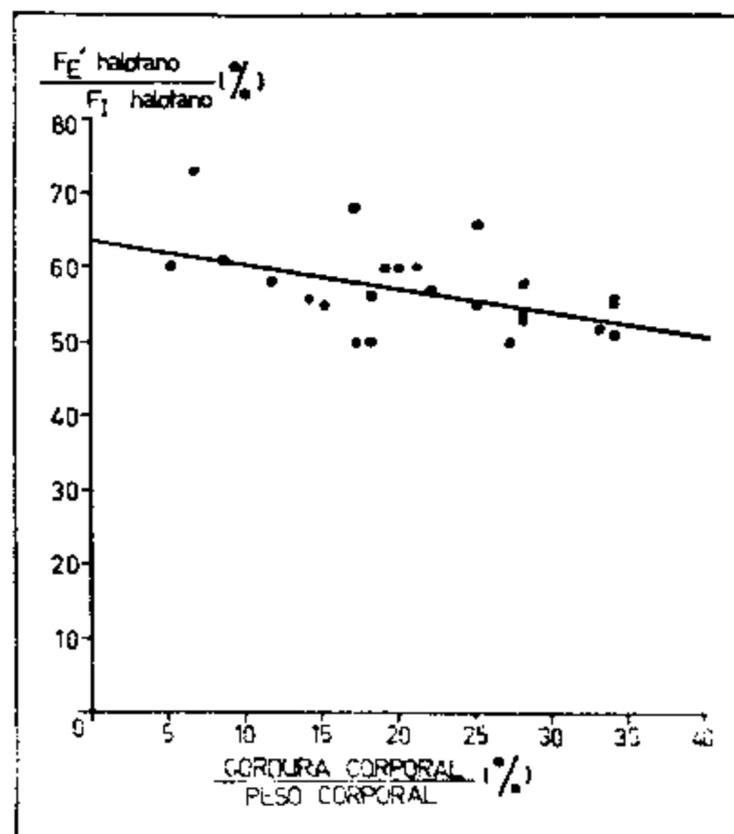


FIGURA 5

Linha de regressão entre a média da concentração do gas expirado final (alveolar) como porcentagem da concentração inspirada de halotano, durante o período de 20 a 40 minutos de anestesia e a porcentagem de gordura corporal.

5 — Concentração alveolar representada pela concentração do gas expirado final como porcentagem da concentração inspiratória do halotano foi correlacionada com ventilação pulmonar, usando análise de regressão simples ($P =$

0.028) (fig. 6). Quando usada análise de regressão múltipla incluindo a percentagem da gordura corporal, a correlação não é significativa ($P = 0,09$). Sendo estas regressões em sentido contrário uma positiva outra negativa tendo os valores de "P" muito próximos, quando analisada em regressão múltipla um neutraliza o outro diminuindo ou anulando os níveis de significância.

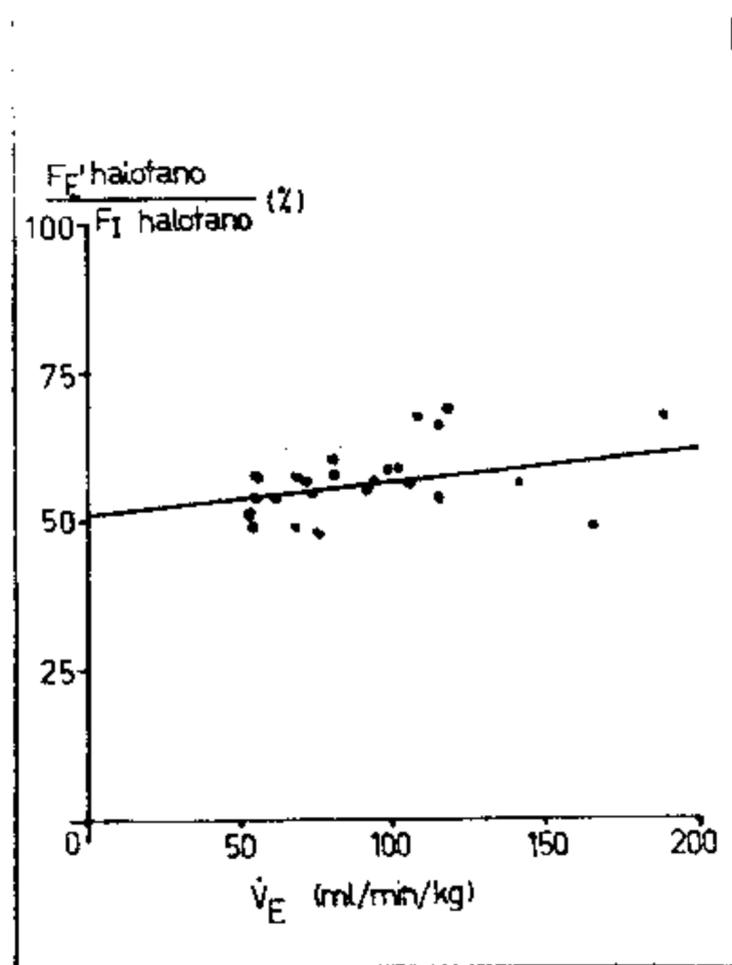


FIGURA 6

Linha de regressão entre as médias da concentração do gás expirado final (alveolar) como porcentagem da concentração inspirada de halotano e a ventilação pulmonar, durante o período de 20 a 40 minutos de anestesia.

A tabela II mostra todos os dados coletados.

COMENTARIOS

A linha de regressão obtida entre a taxa de captação de halotano e a gordura corporal no período de 20 a 40 minutos permite deduzir que os paciente que tem massa gordurosa abundante (obesos) captam mais halotano durante a manutenção da anestesia. Eger II ⁽¹¹⁾ afirma que após 15 minutos de administração de um anestésico moderadamente solúvel como halotano (coeficiente sangue/gás = 2.42 já se processou a saturação das vísceras, então a captação deste agente passa a ser predominantemente pelos músculos e gorduras. O cérebro sendo um órgão altamente perfundido e tendo coe-

TABELA II

Paciente	Idade	Sexo	Pêso corporal	Gordura corporal	Média entre 20 e 40 minutos		
					FE/FI%	\dot{V} hal. ml/min/FI%	V_E ml/kg/ml
1	69	F	66,5	27	50	12,5	54,13
2	70	F	46,5	17	50	12,0	165,05
3	47	F	97,5	34	56	18,7	97,43
4	27	F	56,6	19	60	17,3	100,70
5	49	F	61,0	25	66	17,7	187,70
6	21	M	66,6	08,5	61	10,8	80,93
7	23	F	64,0	23	—	—	—
8	49	F	55,0	11,5	—	—	—
9	63	M	69,4	17	68	8,7	106,91
10	36	M	75,2	24	—	—	—
11	44	M	86,0	21	60	11,7	75,24
12	44	F	72,0	34	—	—	—
13	32	M	70,0	13	—	—	—
14	23	M	71,0	18	50	15,0	67,18
15	58	M	67,0	18	—	—	—
16	15	M	75,2	11,5	58	16,0	140,95
17	51	F	69,5	28	54	13,0	71,13
18	27	F	53,0	18	56	8,9	92,30
19	28	M	72,0	15	55	13,3	114,13
20	53	F	63,0	28	53	17,6	73,30
21	57	M	57,0	05	60	4,5	104,87
22	46	F	63,0	28	58	19,3	115,22
23	47	F	60,0	22	57	5,8	56,36
24	60	F	54,8	25	55	6,6	93,18
25	32	F	83,0	34	55	16,6	69,03
26	24	M	60,3	06,5	73	5,7	116,98
27	43	F	81,2	34	51	13,2	55,04
28	56	F	81,5	33	52	13,4	54,20
29	52	M	80,0	14	56	3,7	61,90
30	41	F	55,2	20	60	7,9	79,83
Número	30	—	30	30	24	24	24
Média	42,0	—	67,76	21,06	57,25	12,04	93,11
Variância	224,33	—	129,65	71,20	32,10	22,26	1.215,24
Desvio padrão	14,97	—	11,38	8,43	5,66	4,71	34,86
Erro standard	2,73	—	2,07	1,54	1,15	0,96	5,90

ficiente de solubilidade relativamente baixo (cérebro/gas = 6) em poucos minutos é saturado e entra em equilíbrio com o alvéolo enquanto a gordura tendo uma perfusão sanguínea pobre e um coeficiente de solubilidade muito alto (gordura/gás = 155) pode receber anestésico por muito tempo até atingir o equilíbrio com o alvéolo.

Anderson (12) descreveu que o paciente obeso tem sua massa gordurosa aumentada e enriquecida de triglicerídeos,

substância que apresenta maior coeficiente de solubilidade para o halotano e outros anestésicos.

Alexander (13) encontrou grande acréscimo do fluxo sanguíneo nas gorduras nos indivíduos obesos. Lamberth (14) atribuiu a isto o aumento do débito cardíaco destes indivíduos. Eger II (15) cita como efeito da adiposidade a infiltração de gorduras (ricas em triglicerides) no tecido muscular, elevando seu coeficiente de solubilidade e sua capacidade de saturação. Estas afirmações e os resultados obtidos no presente trabalho esclarecem que o paciente obeso além de ter a capacidade de armazenar anestésico aumentada, capta estes agentes mais rapidamente durante a manutenção da anestesia.

A ventilação pulmonar pode influir na taxa de captação de anestésico inalatório, principalmente se tratando de agentes moderadamente ou altamente solúveis com relação ventilação/perfusão dentro de limites considerados normais como descreveram Eger II e Severinghaus (16). Neste estudo a ventilação contribuiu com a taxa de captação de halotano na manutenção da anestesia.

Sendo a ventilação o veículo que conduz anestésico inalatório ao alveólo pulmonar é fácil compreender que a concentração alveolar de um agente inalatório aumenta quando a ventilação pulmonar aumenta, facilitando a sua captação.

A concentração alveolar de um anestésico inalatório além de indicar sua captação reflete a concentração cerebral. Os resultados deste estudo mostram uma significativa correlação (negativa) entre a concentração alveolar de halotano, representada pela concentração do gás expirado final ($F_E'/F_I\%$), e a gordura corporal durante a manutenção da anestesia. Esta correlação pode ser explicada pelo aumento da taxa de captação de halotano nos obesos. A concentração alveolar de um anestésico inalatório é baixa quando sua taxa de captação é alta ou a ventilação pulmonar está reduzida. No presente estudo a concentração alveolar ($F_E'/F_I\%$) foi também correlacionada significativamente com a ventilação pulmonar.

Bedell (17) Miller e Bashour (18) descreveram a redução da ventilação pulmonar no obeso, como consequência da dificuldade e expansão do pulmão devido a resistência imposta pelo vasto pâncreo adiposo que estas pacientes contêm na parede torácica e abdominal. Estes autores encontraram valores da capacidade vital e da capacidade residual funcional diminuídos.

O paciente obeso pode ter concentração alveolar baixa por dois mecanismos, o primeiro consequente a hipoventilação e o segundo ao aumento da taxa de captação do anes-

tésico. Qual destes mecanismos tem maior influência? Depende de cada caso individualmente. Neste estudo houve uma correlação (negativa) significativa entre concentração alveolar de halotano e gordura corporal e positiva entre concentração alveolar de halotano e a ventilação pulmonar quando analisados em regressão simples. Na análise de regressão múltipla, procurando interrelacionar gordura corporal e ventilação pulmonar para saber qual destas duas variáveis teria maior influência na concentração alveolar de halotano, o resultado não foi significativo, entretanto a regressão entre a concentração alveolar e a gordura corporal ficou mais próximo de um resultado significativo ($P = 0.07$) contra ($P = 0.09$) da regressão entre concentração alveolar e a ventilação pulmonar. Como a gordura corporal foi significativamente correlacionada com a taxa captação de halotano ($P = 0.0003$) e não significativamente correlacionada com a ventilação pulmonar ($P = 0.0685$), podemos deduzir que neste estudo a taxa de captação de halotano teve maior influência para que os pacientes obesos apresentassem concentrações alveolares de halotano reduzidas.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Professor W. W Mapleson (Cardiff — Grã-Bretanha) pela valiosa orientação na realização deste trabalho. Do mesmo modo ao Dr. B. Willis (Cardiff — Grã-Bretanha) pelo processamento dos dados e ao Dr. Bento Gonçalves (Rio — GB) pela revisão do texto.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF NUTRITION IN THE PHARMACOKINETICS OF ANESTHETICS

The present study was designed to determine the extend of body mass in different conditions of nutrition on the uptake and distribution of anesthetics.

There were studied 24 patients. The ages ranged from 15 to 70 years. These patients had normal functions of organic systems and normal values of blood components.

Obese patients take up more amount of halothane during maintenance of anesthesia. Correlation between rate of uptake of halothane and body fat was highly significant ($P = 0.0003$). Multipls regression analises shown that also rate of uptake of halothane may be favoured by total ventilation of the lungs ($P = 0.0136$).

Obese patients also presented decreased alveolar concentration of halothane. There was negative significant correlation between end expired (alveolar) concentration as percent of inspired concentration of halothane and body fat ($P = 0.02$).

REFERÊNCIAS

1. Mapleson W W — Simple analogue for the distribution of inhaled anaesthetics about the body, in «Abstracts of contributed papers». International Biophysics Congress. Stockholm, 80:81, 1961.
2. Eger II, E I — A mathematical model of uptake and distribution, in «Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents, edited by E M Papper and R J Ritz. Mc Graw-Hill Book Co. New York, 76:77, 1963.
3. Severinghaus J W — Role of lung factors, in «Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents, edited by E M Papper and R J Ritz, Mc Graw-Hill Book Co. New York, 62:69, 1963.
4. Mapleson W W — The Uptake and distribution of inhaled anaesthetics the broad picture, in «Proceedings of the Fourth World Congress of Anesthesiologists». Edited by R Boulton et al. Excerpta Medica, Amsterdam, 259:264, 1970.
5. Eger II, E I — Mysterious Models, in «Anesthetic Uptake and Action». The Williams and Wilkins Co Baltimore, 97:112, 1974.
6. Sloan A A e Weir V — Nomograms for predictions of body densities and total body fat from skin-fold measurements. J Appl Phys, 28:221, 1970.
7. Tanner I M and Whitehouse R H — Standard for subcutaneous fat in british children. Brit Med J 1:446, 1962.
8. Hillard E K — Projeto realizado no Departamento de Anestesia da Escola de Medicina da Universidade do País de Gales, em 1972, não publicado.
9. Mapleson W W — Gas exchange characteristics for anaesthetic systems, in «General Anaesthesia, Third Edition, Edited by Cecil Gray and J F Nunn, Butterworthes, Londres, 702:703, 1971.
10. Mapleson W/W — Comunicação pessoal, 1973.
11. Eger II, E I — Uptake of inhaled Anesthetic, in «Anesthetic Uptake and Action». The Williams and Wilkins Co Baltimore, 89, 1974.
12. Anderson I — Obesity, in «Clinical Endocrinology». Publicado pela British Medical Association, Londres, 73, 1973.
13. Alexander I A et ali — Blood Volume, Cardiac output and distribution of Systemic Blood flow inextreme obesity. Cardiovascular Research Center Bulletin, 1:39, 1963.
14. Lamberth I E — Obesity and anesthesia. Clinical Anesthesia (series) 3:59, 1968.
15. Eger II, E I — Changes in solubility, in «Anesthetic Uptake and Action Wilkins Co Blatimore, 136, 1974.
16. Eger II, E I e Severingsaus J W — Effect of une en pulmonary distribution of blood and gas on induction with inhalation anaesthetics. Anesthesiology 25:620-662, 1964.
17. Bedell C N, Wilson W R e Seebohm P M — Pulmonary function in obese persons. J Clin Invest 37:1049-1059, 1958.
18. Miller W F e Bashour F A — Cardiopulmonary changes in obesity. Clinical Anesthesia (series) 3:127-138, 1963.