

INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL NA FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS VENOSOS

Estudo Experimental (*)

DR. LUIZ IUJI NAGANUMA (**)

DR. RENATO ANGELO SARAIVA, E.A. (***)

DR. MIRIAN SETE (****)

Estudo experimental foi realizado para determinar a influência do estado nutricional na farmacocinética de anestésicos venosos em ratos submetidos a diferentes dietas.

Anestésicos venosos ligam-se com hemoglobina e proteínas plasmáticas. No estado de desnutrição, conhecido como "Kwashiorkor" existe um deficit proteico predominante. Outrossim, há hemoconcentração, com valores quase normais dos elementos sanguíneos juntamente com grande perda de água para todos os tecidos.

Balanço metabólico altamente negativo é encontrado no "marasmus", acompanhado de hemodiluição e baixa dos valores dos elementos sanguíneos. A hemoconcentração só ocorre por desidratação, nos estágios mais avançados da doença.

Em ambos os casos, a proteína utilizada (PU) pelo organismo é muito baixa assim como a quantidade total de células; conseqüentemente a massa corpórea seca está reduzida.

Os resultados obtidos em ratos, mostram que o tempo de indução é significativamente menor e o tempo de sono é significativamente maior tanto com alfatesin como com tiopental quando se encontraram: (1) baixos valores dos elementos sanguíneos; (2) PU igual a zero; (3) Massa corporal total e massa corporal seca reduzidas.

Nestas condições de desnutrição, os ratos tiveram um aumento do tempo de sono de 2,4 vezes com Alfatesin e 5,6 com tiopental.

Conclui-se que o alfatesin seja provavelmente um dos anestésicos venosos melhor tolerado por pacientes desnutritos.

(*) Trabalho final do curso de Especialização em Anestesiologia realizado no Laboratório do Núcleo de Nutrição e Doenças Tropicais da Universidade de Brasília.

(**) Aluno do Curso de Especialização em Anestesiologia da Universidade de Brasília. Atualmente Anestesiologista do Hospital dos Servidores da União, Brasília — DF.

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

(****) Farmacêutica-Bioquímica do Núcleo de Nutrição e Doenças Tropicais da Universidade de Brasília.

AP 1780

1467

Os anestésicos são "tamponados" na corrente sanguínea logo após sua administração. A hemoglobina, as proteínas e as enzimas plasmáticas constituem o primeiro "tampão". Grande parte da dose injetada é inativada por ligações eletroquímicas com as proteínas, inclusive hemoglobina, e por biotransformação pelas enzimas. A quantidade restante, livre e farmacologicamente ativa, é então distribuída pela circulação para todos os tecidos. Somente a fração que chega ao cérebro é capaz de produzir sedação, sono profundo ou anestesia. Animais com valores normais ou elevados destes elementos do sangue exibem grande atividade de tamponamento, reduzindo acentuadamente a fração livre, ativa, do anestésico. Obviamente, quanto menor a fração ativa circulante, mais superficial e mais rápida será a anestesia resultante. A massa corpórea total é o segundo "tampão", sendo capaz de armazenar porção da fração livre circulante.

A gordura, como parte da massa corpórea, desempenha um papel predominante, já que os anestésicos de modo geral, são altamente lipossolúveis. Desta forma, alterações da massa corpórea podem modificar profundamente a quantidade que chega ao cérebro.

De acordo com este raciocínio é justificável hipotetizar que, administrando-se a mesma dose de um anestésico venoso, por kg de massa corpórea, em indivíduos de alto peso, grande massa corpórea e bem nutridos, com dieta hiperproteica, obter-se-á uma anestesia superficial de curta duração, com indução prolongada; enquanto que em desnutridos, com dieta hipoproteica, baixo peso e massa corpórea reduzida a anestesia será profunda, prolongada, e com indução rápida.

Este estudo teve como objetivo, determinar a influência do estado nutricional, particularmente da desnutrição na captação e distribuição de anestésicos venosos e suas possíveis aplicações clínicas.

MÉTODOS

Ratos entre 31 e 35 dias de idade foram submetidos a duas dietas diferentes usando-se gaiolas metabólicas. Um grupo de 44 foi alimentado com caseína (dieta hiperproteica), com determinação prévia de peso (PI). Após um período de sete dias, foram novamente pesados para determinação da massa corporal total (PF) e verificar o ganho ou perda de peso.

Alfatesin (R) (*) e Tiopental foram diluídos em água destilada e injetadas através da veia dorsal da cauda dos ratos.

Alfatesin foi usado em 45 ratos na dose de 0,024mg/g (24 mg/kg) de peso corporal, e Tiopental em 29 ratos na dose de 0,010 mg/g (10 mg/kg) de peso corporal. Os experimentos foram realizados aos pares.

De acordo com David e Pearce (2) 26 mg/kg de Tiopental, é equipotente a 24mg/kg de Alfatesin, quando ambos são administrados em ratos bem nutridos; no entanto nos nossos experimentos para padronizar a dose, os ratos desnutridos morreram após doses de 25mg/kg, de Tiopental. Tornou-se portanto impossível utilizar aqueles parâmetros de "equipotência", sendo a dose de Tiopental reduzida para 10mg/kg. Mesmo com esta dosagem ainda ocorreram alguns óbitos.

O tempo de indução foi determinado como período desde o início da injeção até a perda do reflexo postural e o tempo de sono como o período em que este reflexo permaneceu abolido.

Ao recuperar da anestesia venosa os animais eram novamente anestesiados com clorofórmio ou éter, realizada toracotomia e após exposição do coração ainda pulsando, puncionava-se a aurícula direita e colhia-se sangue para análise dos níveis de Htc, Hb e proteínas plasmáticas. Após esta etapa, os animais foram sacrificados e desidratados durante 48 horas numa estufa a 103-108°C para se obter o seu peso seco.

A diferença entre a massa corporal total e o peso seco foi considerada como sendo a massa de água do organismo. Hematócrito e hemoglobina foram determinados usando-se microhematócrito e a hemoglobina clínica padronizados (13). A Proteína utilizada (PU) foi expressa como a percentagem fixada pelo organismo da proteína ingerida.

A proteína fixada (incorporada ao organismo é igual à diferença entre o total de proteína ingerida menos a proteína eliminada pelas fezes e urina (4,5,6).

Análises de regressão foram processadas para determinar a correlação entre massa corporal total, peso seco, hematócrito e hemoglobina como variáveis independentes (X) e valores para tempo de indução e sono, com alfatesin e tiopental, como variáveis dependentes (Y). O teste de Student ("t") foi calculado para comparar o tempo de sono e indução entre ratos cujas taxas de proteínas utilizada (PU) eram zero (dieta calórica) e ratos com taxas de proteínas utilizada (PU) altas (dieta hiperproteica).

(*) Alfatesin, Althesin, CT 1341: Marcas Registradas (R) do Laboratório Glaxo.

RESULTADOS

Linhas de regressão foram computadas entre as seguintes variáveis (tabela I):

TABELA I
REGRESSÕES

Valores dos ratos	Tempo de indução		Tempo de sono	
	alfatesin	tiopental	alfatesin	tiopental
Massa corporal total	$r = 0.515$ $P < 0.001$	$r = 0.740$ $P < 0.001$	$r = -0.493$ $P < 0.001$	$r = -0.670$ $P < 0.001$
Massa corporal total	$r = 0.457$ $P < 0.01$	$r = 0.618$ $P < 0.001$	N S	$r = -0.693$ $P < 0.001$
Hemoglobina	$r = 0.413$ $P < 0.001$	N S	$r = 0.490$ $P < 0.001$	N S
Hematocrito	$r = 0.987$ $P < 0.001$	N S	N S	$r = -0.406$ $P < 0.05$

- 1 — Massa corpórea total e tempo de indução
Alfatesin, $r = 0,515$ — $P < 0.001$ (fig. 1).
Tiopental: $r = 0,740$ — $P < (0,001)$ (fig. 2).

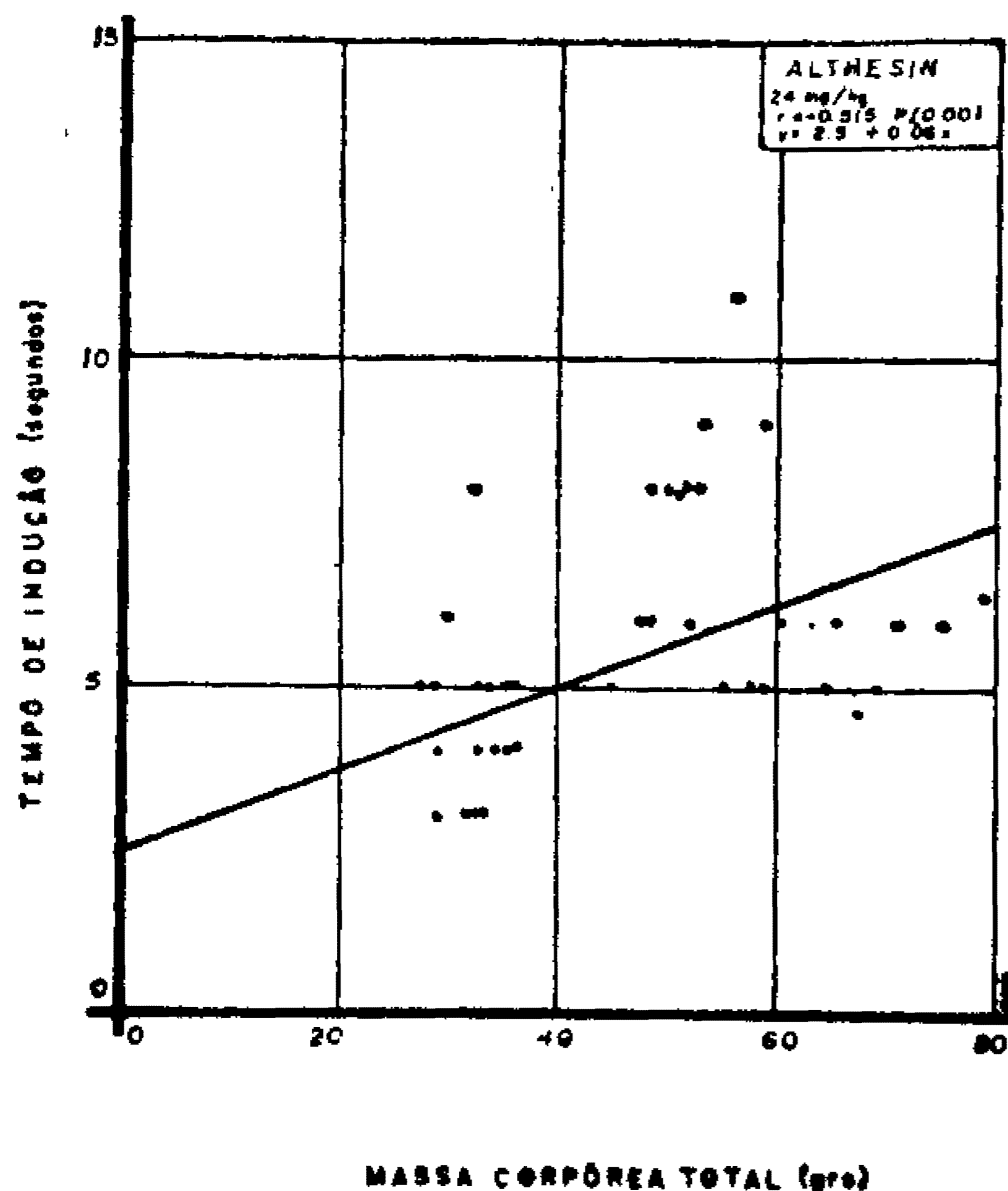


FIGURA 1

Linha de regressão entre massa corpórea total dos ratos e tempo de indução com alfatesin.

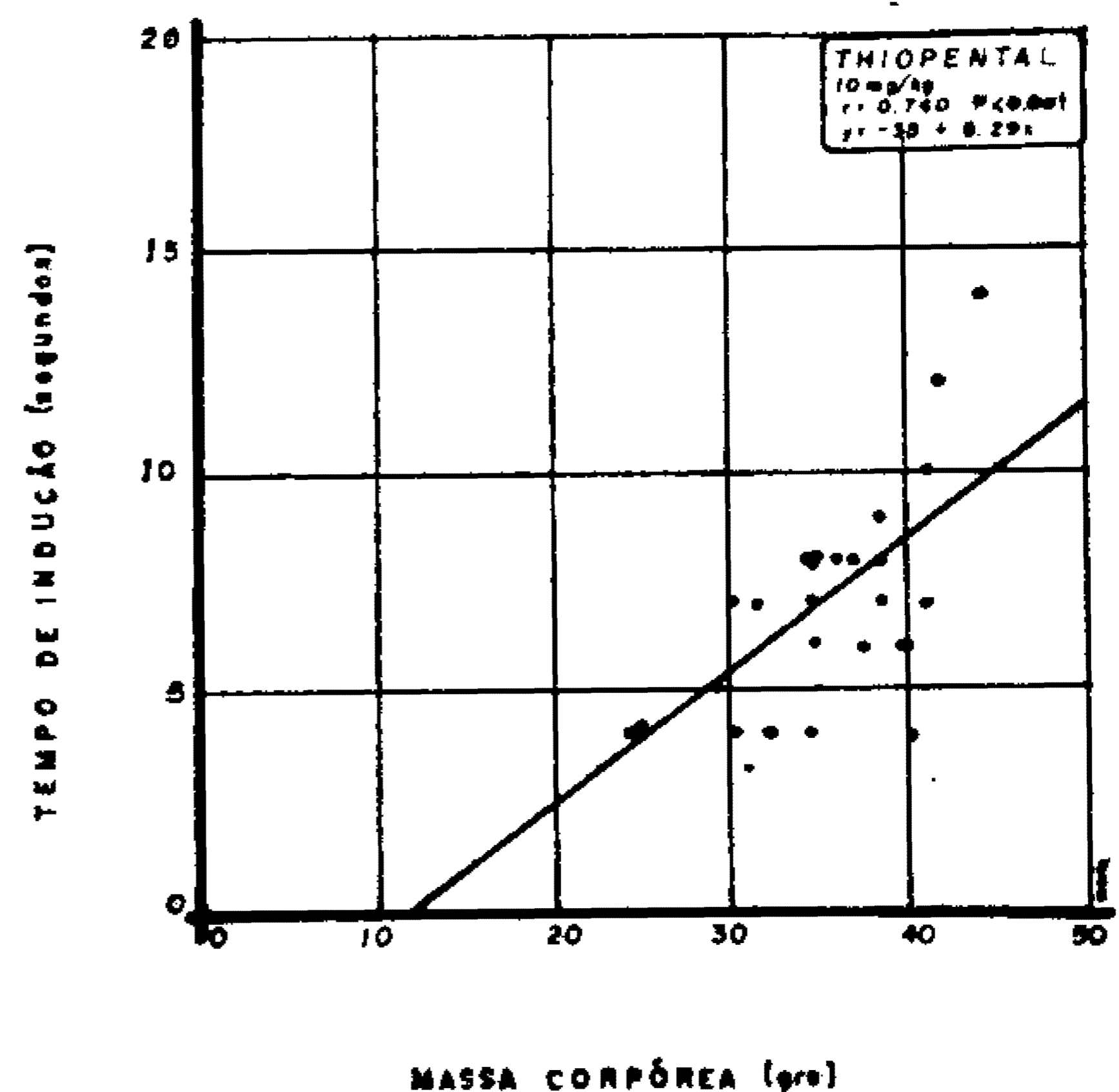


FIGURA 2

Linha de regressão entre massa corpórea total dos ratos e tempo de indução com tiopental

- 2 — Massa corpórea seca e tempo de indução
 Alfatesin: $r = 0,457$ $P < 0,01$ (fig. 3).
 Tiopental: $r = 0,618$ — $P < 0,001$ (fig. 4).

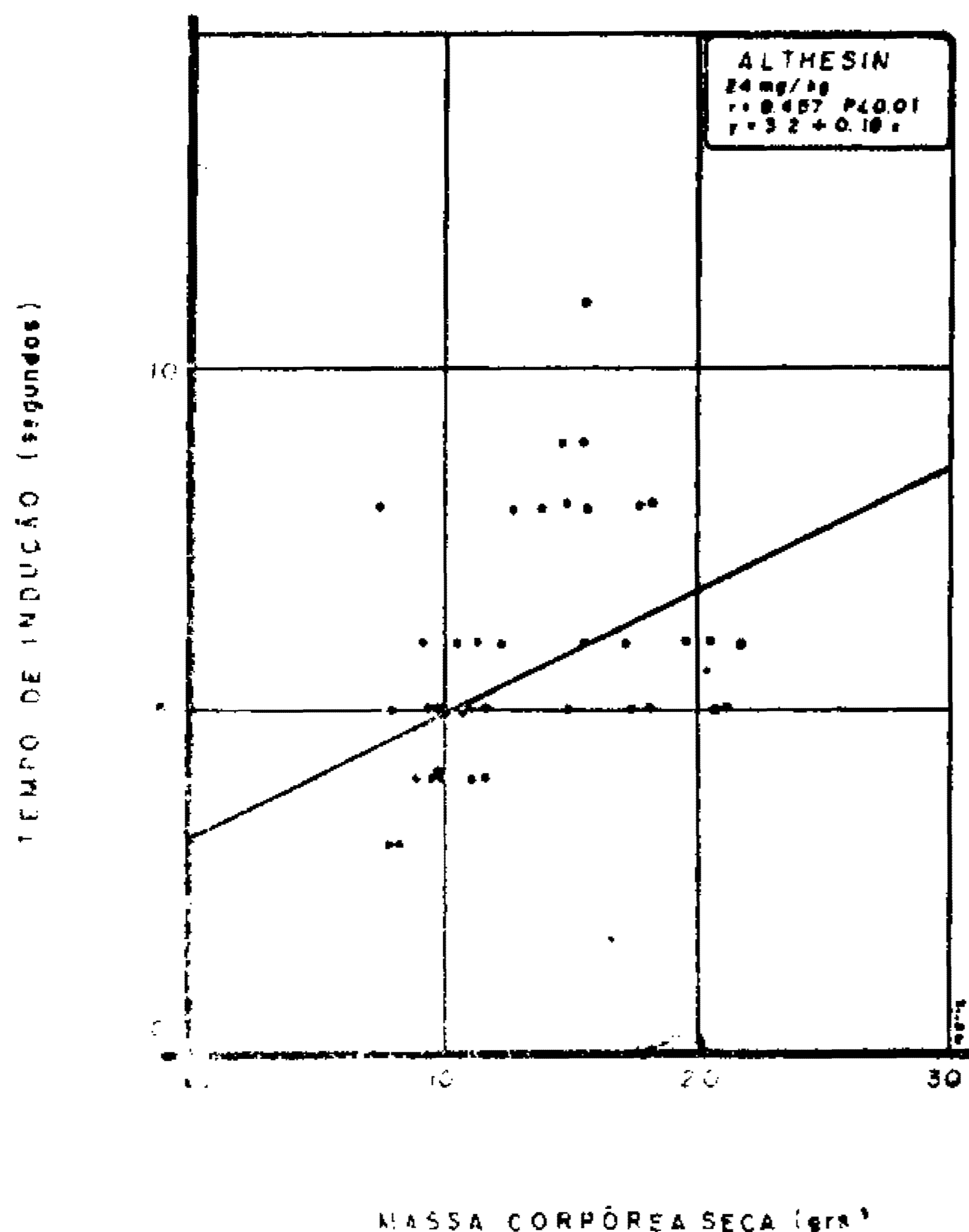


FIGURA 3

Linha de regressão entre massa corpórea seca dos ratos e tempo de indução com alfatesin.

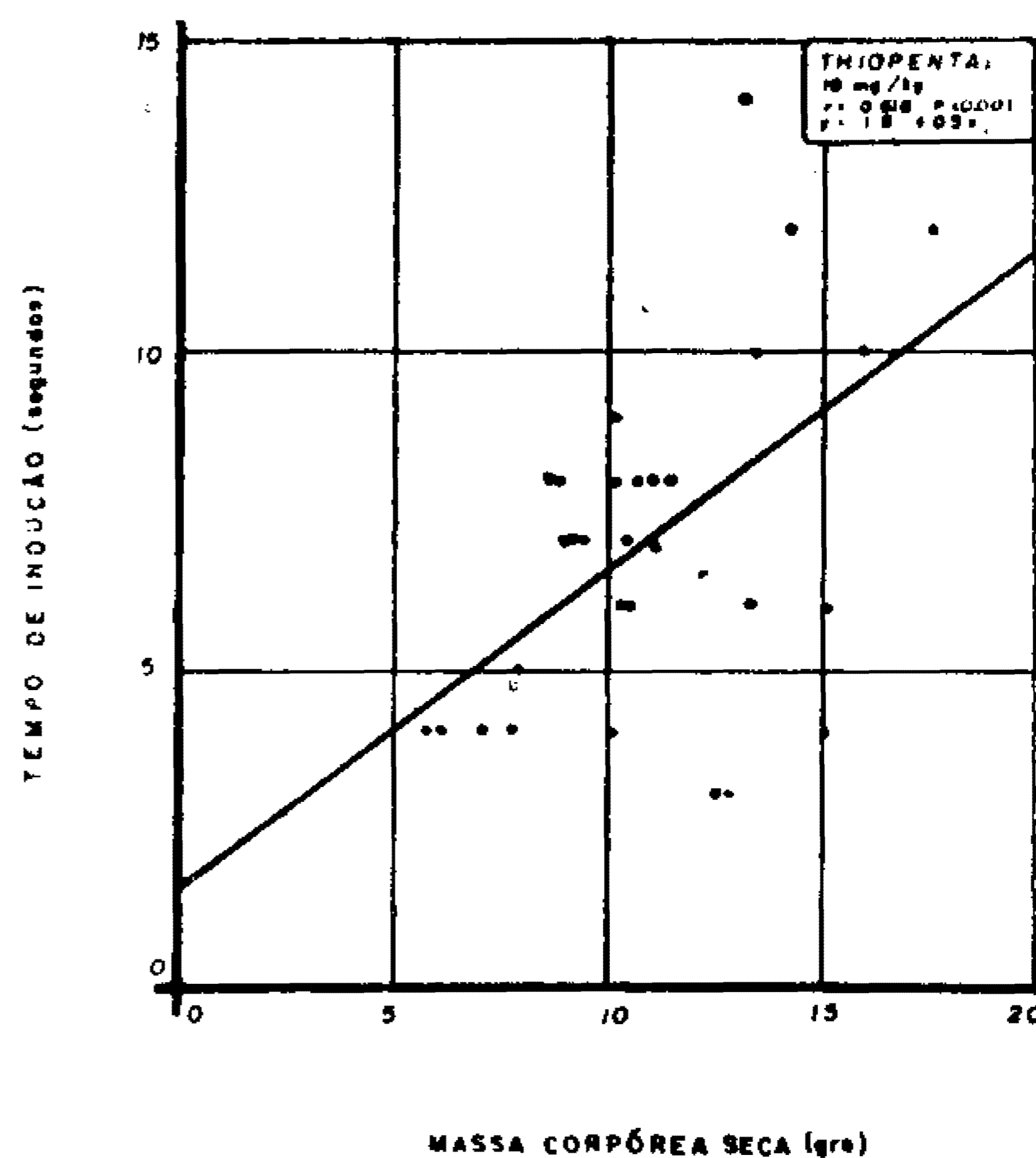


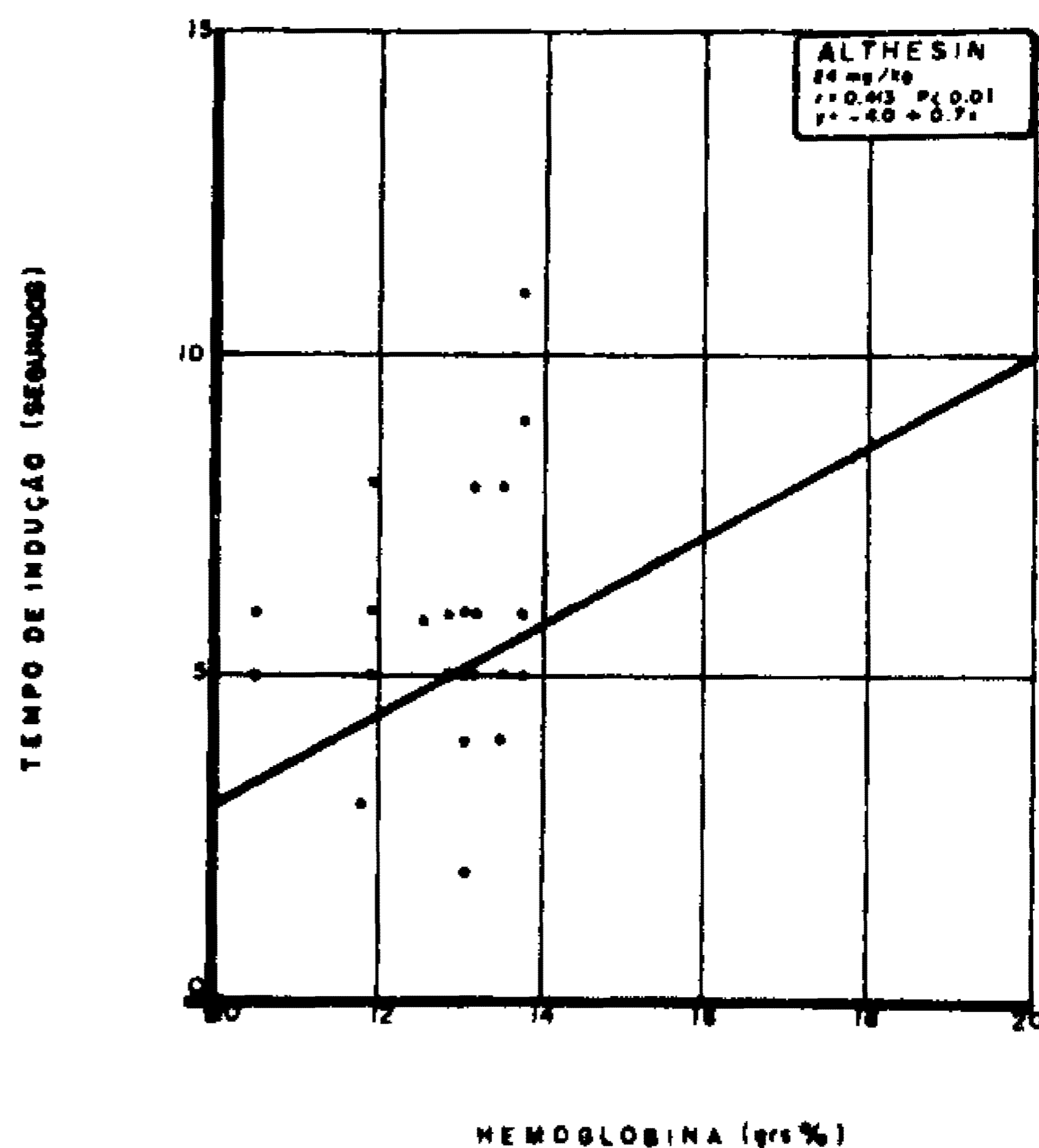
FIGURA 4

Linha de regressão entre massa corpórea seca dos ratos e tempo de indução com tiopental.

- 3 — Hemoglobina e tempo de indução
 Alfatesin: $r = 0,413$ — $P < 0,01$ (fig. 5).
 Tiopental: não sngnificante

FIGURA 5

Linha de regressão entre taxa de hemoglobina dos ratos e tempo de indução com alfatesin.



- 4 — Hematócrito e tempo de indução
 Alfatesin: $r = 0,487$ — $P < 0,001$ (fig. 6).
 Tiopental: não significativa

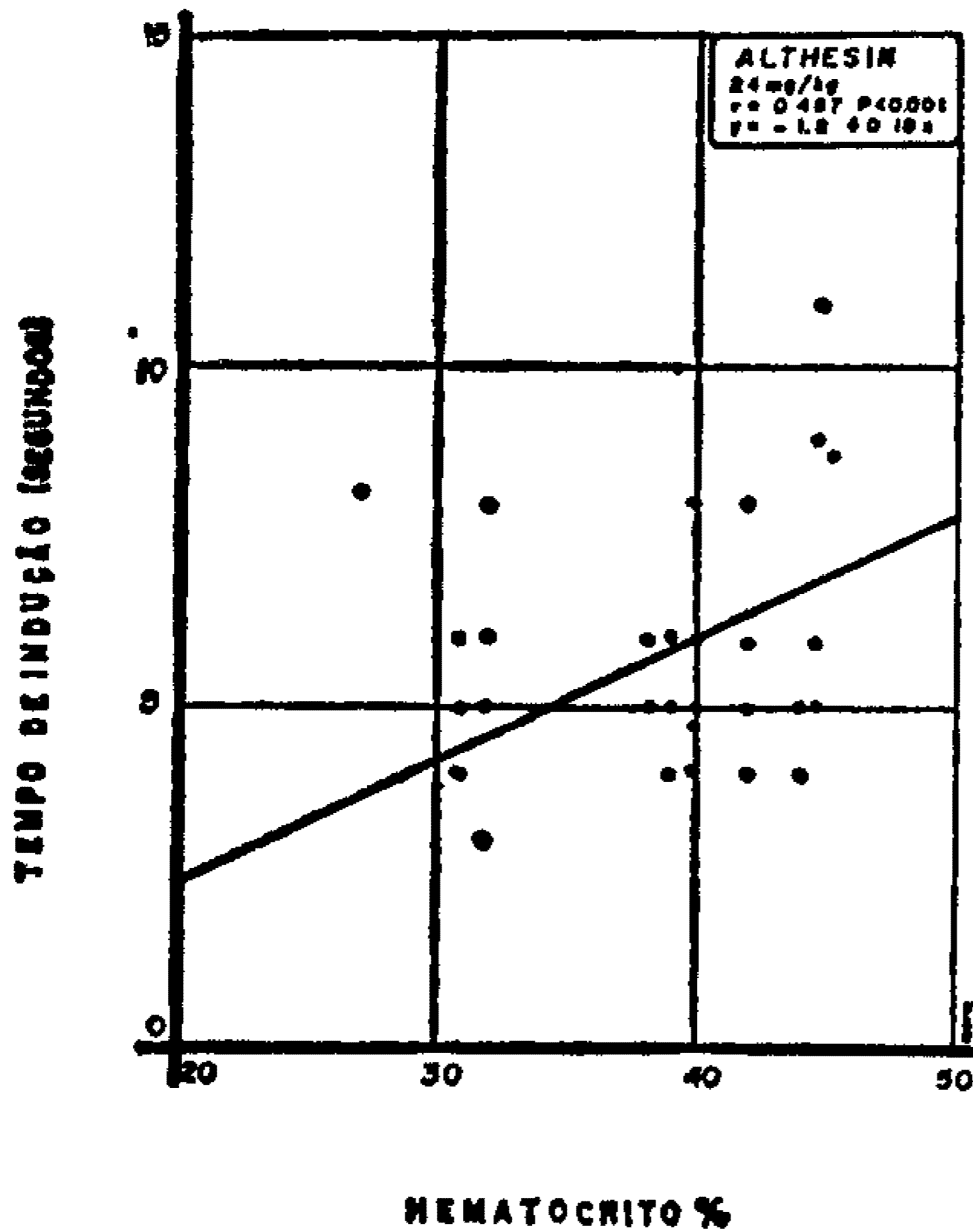


FIGURA 6

Linha de regressão entre o valor do hematócrito dos ratos e tempo de indução com alfatesin.

- 5 — Massa corpórea total e tempo de sono
 Alfatesin: $r = 0,493$ — $P < 0,001$ (fig. 7).
 Tiopental: $r = 0,670$ — $P < 0,001$ (fig. 8).

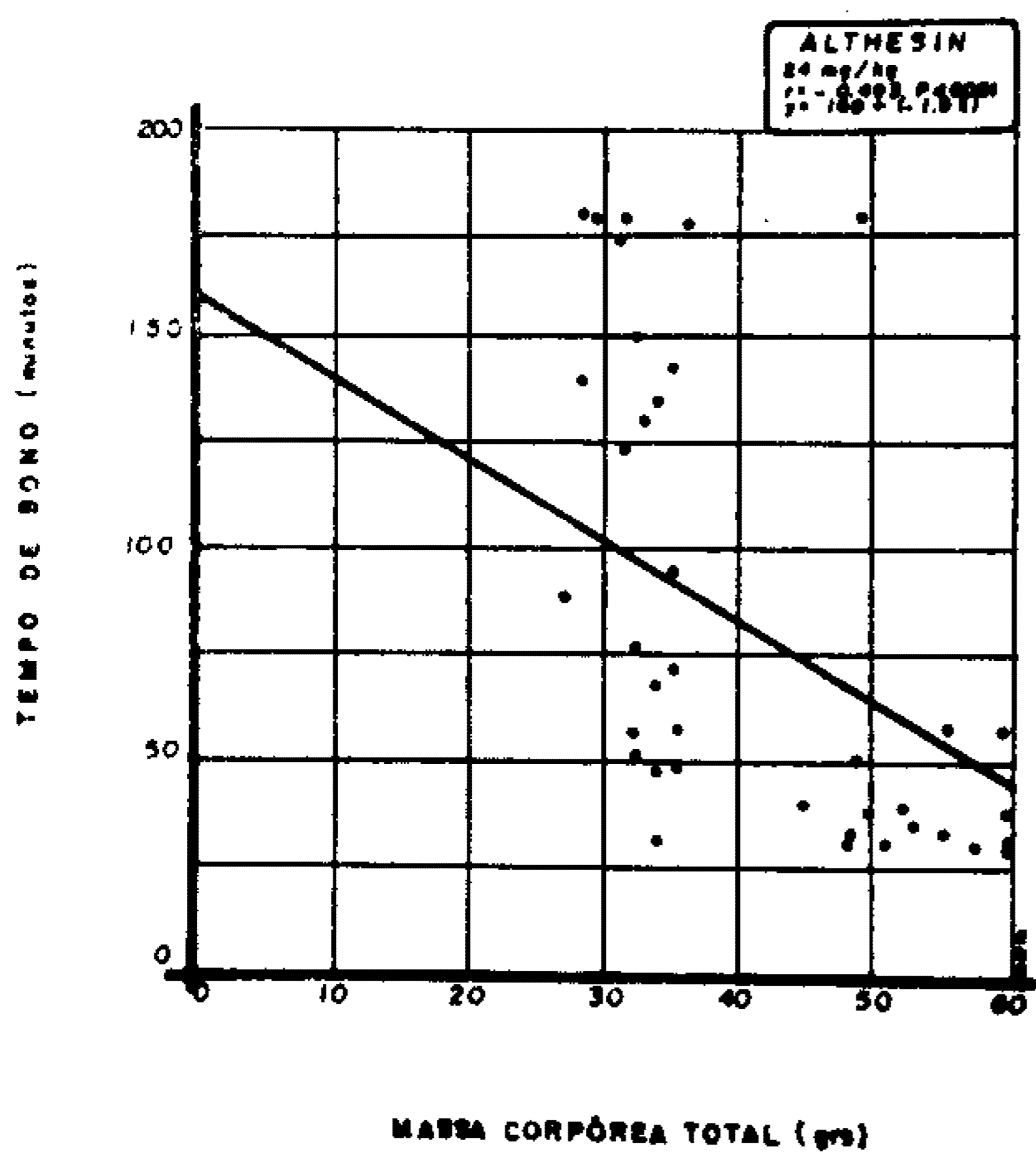


FIGURA 7

Linha de regressão entre massa corpórea total dos ratos e tempo de sono com alfatesin.

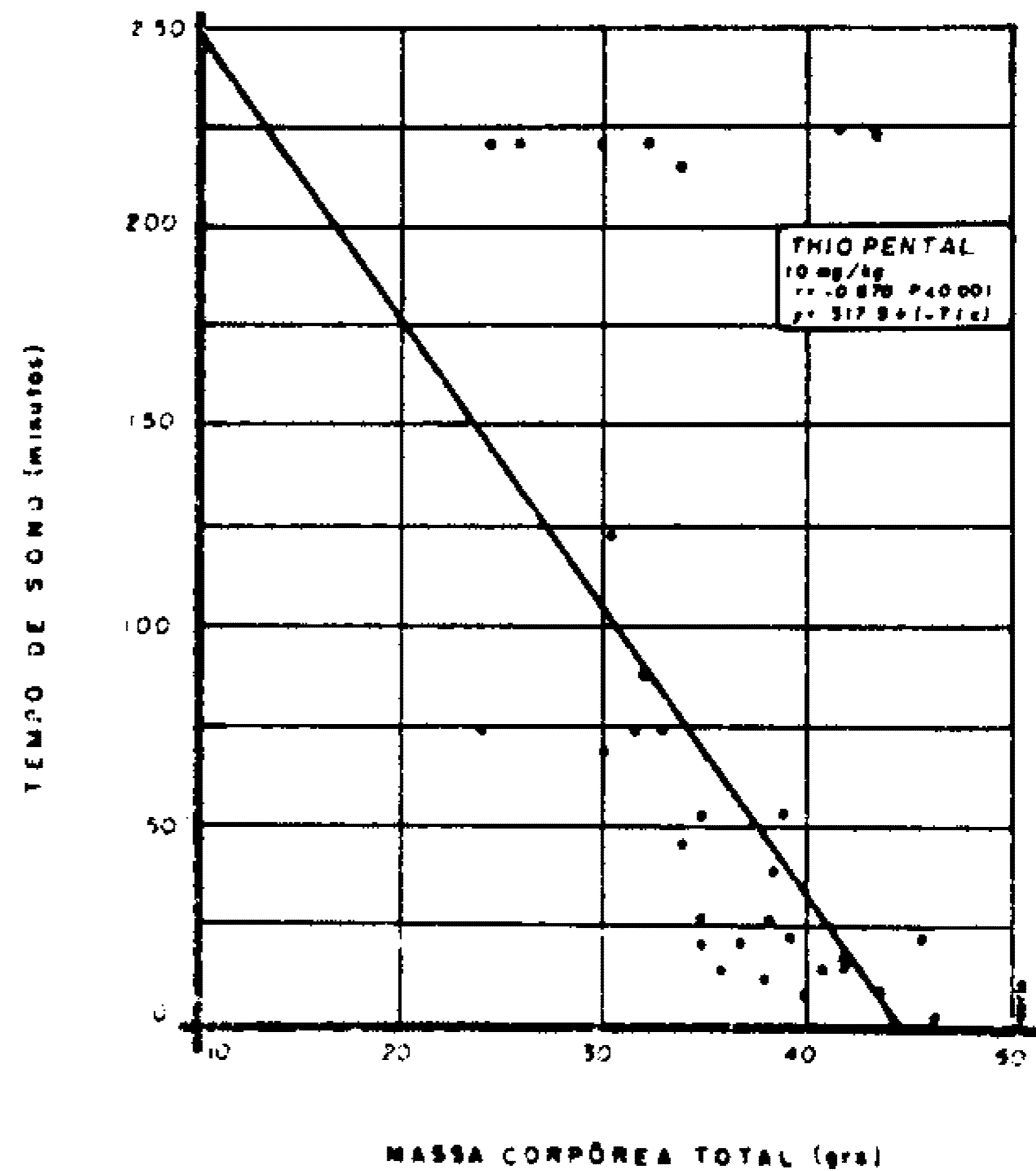


FIGURA 8

Linha de regressão entre massa corpórea total dos ratos e tempo de sono com tiopental.

- 6 — Massa corporal seca e tempo de sono
 Alfatesin: não significante
 Tiopental: $r = 0,683$ — $P < 0,001$ (fig. 9).

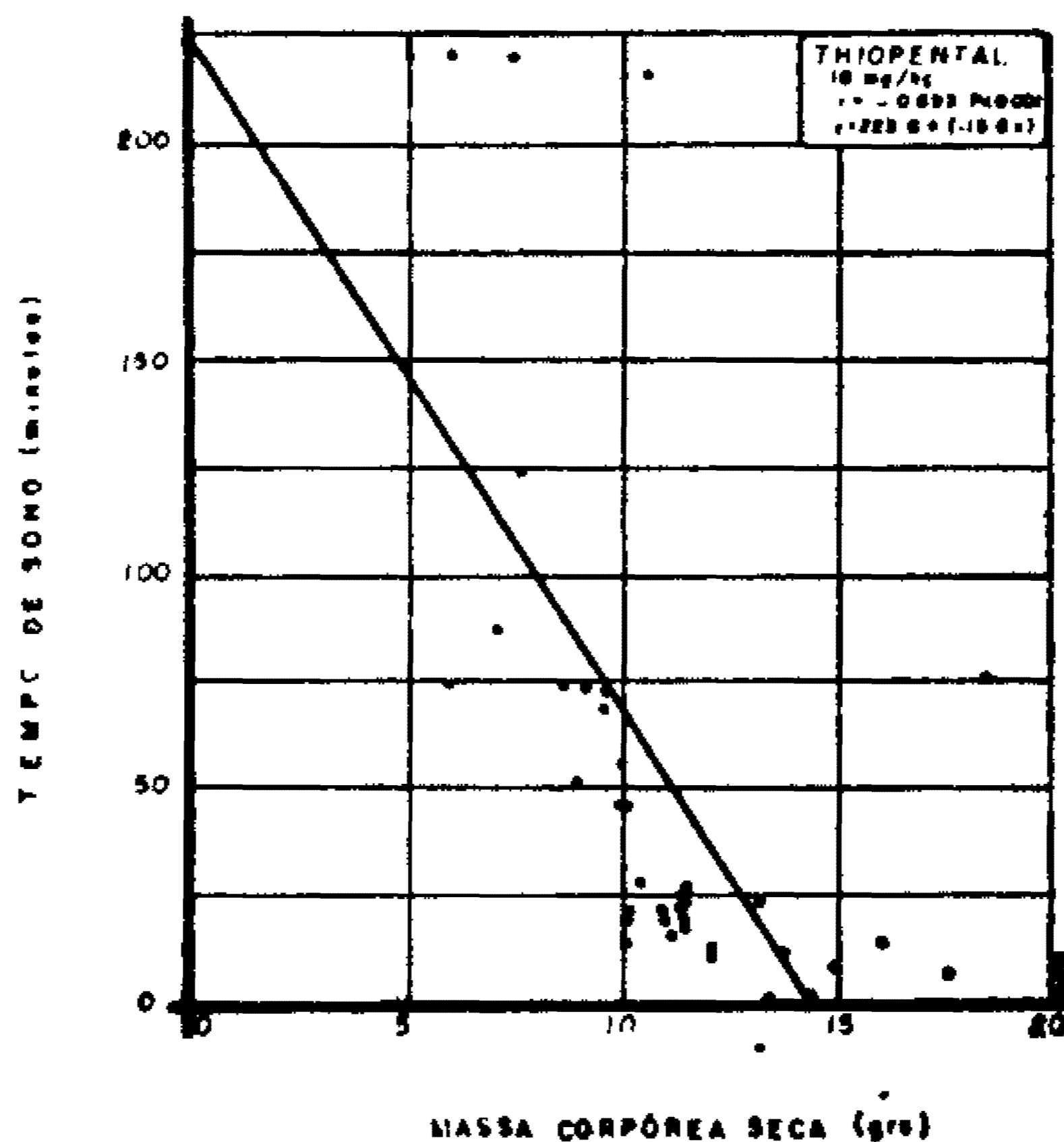


FIGURA 9

Linha de regressão entre massa corpórea seca dos ratos e o tempo de sono com tiopental.

- 7 — Hemoglobina e tempo de sono
 Alfatesin: $r = 0,490$ $P < 0,001$ (fig. 10).
 Tiopental: não significante

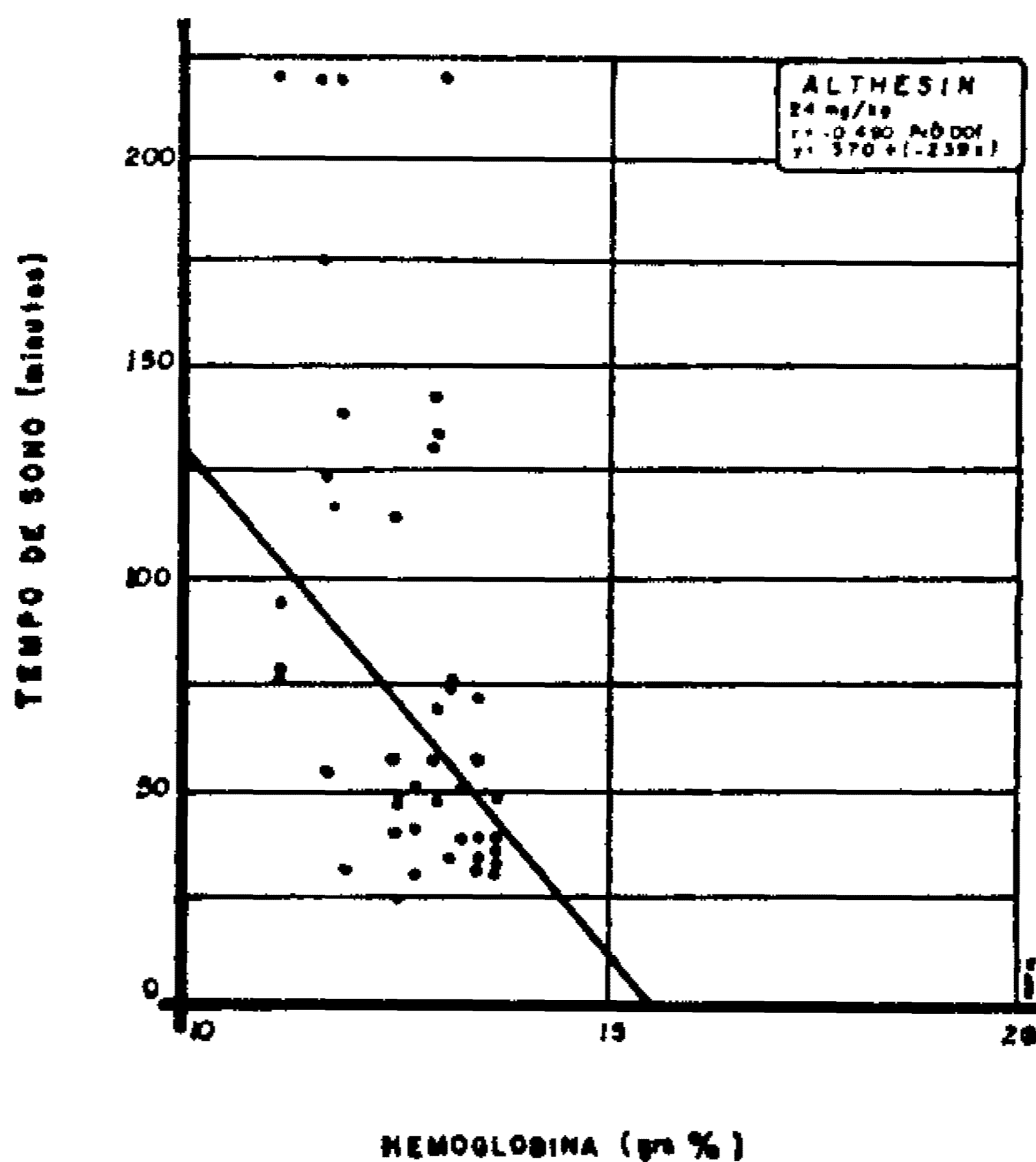


FIGURA 10

Linha de regressão entre a taxa de hematócrito dos ratos e o tempo de sono com alfatesin.

8 — Hematócrito e tempo de sono

Alfatesin: não significante

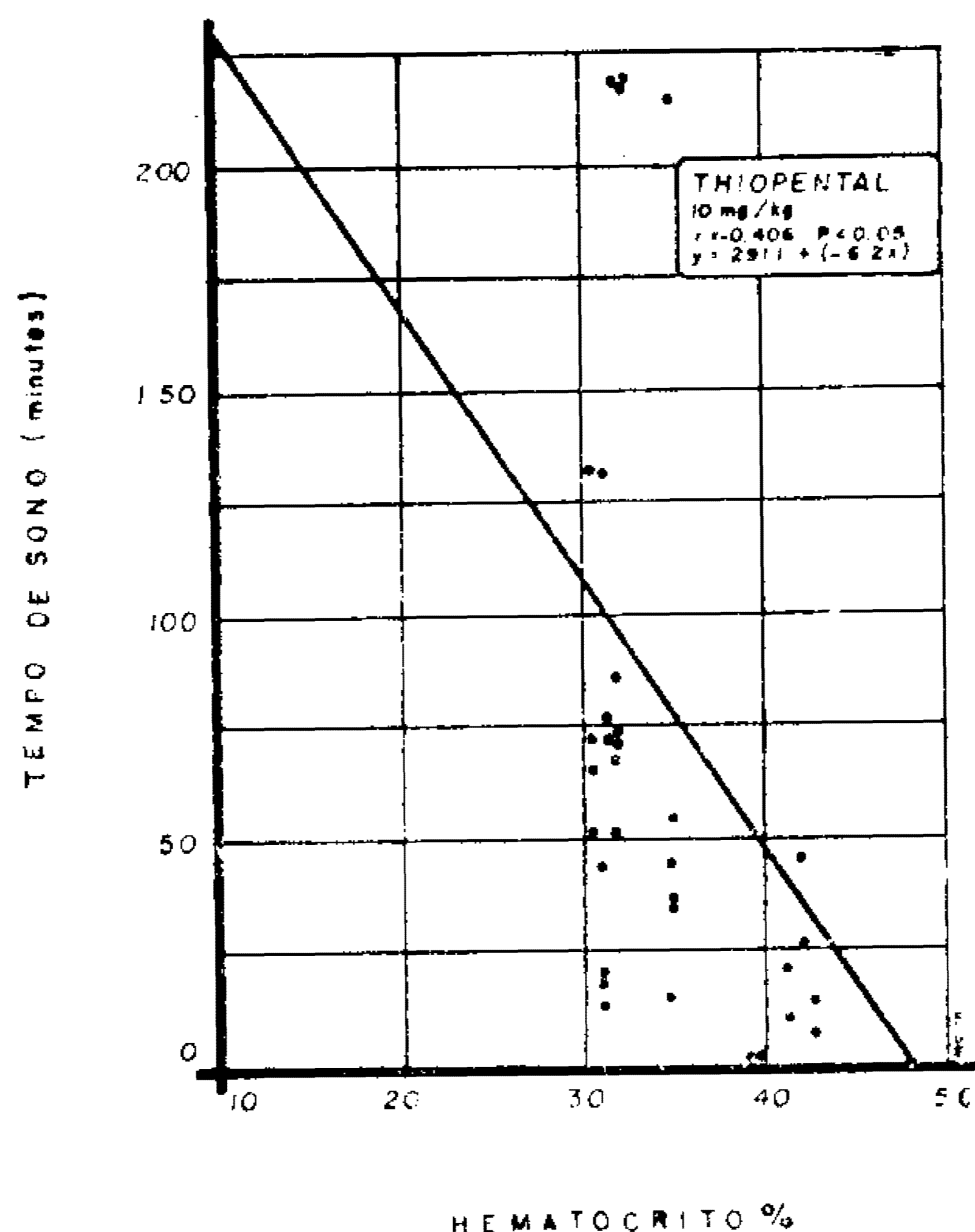
Tiopental: $r = 0,406$ $P < 0,05$ (fig. 11).

FIGURA 11

Linha de regressão entre o valor do hematócrito dos ratos e o tempo de sono com tiopental.

A diferença observada para o tempo de indução (tabelas II e III) entre ratos desnutridos (PU-zero) e heperproteicos (PU alto) foi significativa tanto para Alfatesin ($P < 0,001$) como para Tiopental ($P < 0,01$).

Da mesma forma, a diferença do tempo de sono (Tabelas IV e V), entre ratos desnutridos (PU zero) e heperproteicos (PU alto) também foi significativa para Alfatesin ($P < 0,001$) e Tiopental ($P < 0,001$).

A relação para os tempos de indução entre ratos com PU zero e PU alto foi de 0,7 para Alfatesin e 0,74 para Tiopental. A relação para tempo de sono entre ratos com PU zero e PU alto, foi de 2,4 para Alfatesin e 5,6 para Tiopental (tabela VI).

DISCUSSÃO

Neste estudo os tampões sanguíneos primários de anestésicos venosos foram pouco afetados pela desnutrição. Quando o Alfatesin foi usado o tempo de indução e de sono variaram com os valores da hemoglobina (fig. 5 e 10) Child

TABELA II

TEMPO DE INDUÇÃO (SEGUNDOS)
EM BATOS

	Alta taxa de proteína utilizada	Baixa taxa de proteína utilizada
Alfatesin		
24 mg/kg	8.0	6.0
	8.0	5.0
	8.0	8.0
	5.0	3.0
	11.0	3.0
	9.0	3.0
	9.0	3.0
	6.0	3.0
	5.0	6.0
	6.0	5.0
	6.0	5.0
	6.0	5.0
	5.0	4.0
	5.0	4.0
	4.0	5.0
	4.0	5.0
	8.0	6.0
	8.0	4.0
	8.0	4.0
	6.0	4.5
	6.0	4.5
	5.0	4.5
	5.0	4.5
	6.0	4.5
	5.0	4.5
média	6.4	4.5
Desvio Padrão	1.7	1.1
	P < 0.001	

TABELA III

TEMPO DE INDUÇÃO (SEGUNDOS)
EM BATOS

	Alta taxa de proteína utilizada	Baixa taxa de proteína utilizada
Tiopental		
10 mg/kg	4.0	4.0
	6.0	4.0
	12.0	4.0
	14.0	4.0
	10.0	4.0
	6.0	9.0
	4.0	8.0
	12.0	7.0
	10.0	8.0
	8.4	8.0
	8.4	7.0
	8.4	7.0
	8.4	5.0
	8.4	7.0
	8.4	8.0
	8.4	7.0
	8.4	8.0
	8.4	8.0
	8.4	6.0
média	8.6	6.5
Desvio Padrão	2.3	1.7
	P < 0.01	

(10,12) relata que por causa da sua estrutura química, o Alfatesin não se liga com proteínas plasmáticas, sendo totalmente metabolizados por enzimas.

Como animais hiperproteicos tem valores normais ou altos para os elementos sanguíneos, é possível que metabolizem mais rapidamente este agente, apresentando um tempo de indução prolongado e tempo de sono diminuído.

Quando o Tiopental foi usado, estabeleceu-se uma relação inversa entre tempo de sono e valores de hematócrito (fig. 11). Este agente, liga-se rapidamente a proteínas plasmáticas e hemoglobina, como mostraram Brodie (1), Edward e Ellis (7) e outros. É possível que o número de animais da amostra e as alterações dos valores de hemoglobina, ou ambos, tenham sido insuficientes para estabelecer significância estatística.

TABELA IV

TEMPO DE INDUÇÃO (SEGUNDOS)
EM RATOS

	Alta taxa de proteína utilizada	Baixa taxa de proteína utilizada
Alfatesin	120	180
24 mg/kg	56	140
	75	31
	34	180
	30	175
	35	124
	48	52
	32	151
	31	180
	39	79
	50	97
	30	76
	40	180
	72	57
	57	47
	49	69
	31	137
	33	144
	38	132
	24	119
	116	119
	47	119
	48	119
	40	119
	57	119
média	49.2	121.5
Desvio Padrão	24.3	46.7
	P < 0.001	

TABELA V

TEMPO DE INDUÇÃO (SEGUNDOS)
EM RATOS

	Alta taxa de proteína utilizada	Baixa taxa de proteína utilizada
Tiopental	45	220
10 mg/kg	26	73
	2	220
	2	220
	21	86
	10	45
	20	13
	7	20
	6	19
	13	51
	15.2	72
	15.2	67
	15.2	122
	15.2	72
	15.2	73
	15.2	27
	15.2	15
	15.2	26
	15.2	53
	15.2	216
média	15.2	85.5
Desvio Padrão	9.1	73.7
	P < 0.001	

Em situações que ocorrem freqüentemente em estados de desnutrição do animal, como a hemoconcentração o equilíbrio é mantido pelo aumento do fluxo de água do espaço vascular para o intersticial (edema), como acontece no "Kwashiorkor" ou por desidratação, como nos estágios avançados de "marasmus" (8). Nestes casos, o segundo tampão dos anestésicos venosos, a massa corpórea, torna-se mais importante, particularmente quando se trata de anestésicos que são distribuídos rapidamente.

Com ambos os agentes, alfatesin e o tiopental o tempo de indução foi menor quando a massa corpórea total e a massa corpórea seca eram menores (figs. 1, 2, 3 e 4). Se houver redução do tempo de indução é lógico concluir-se que uma maior quantidade do agente foi distribuída ao cérebro porque houve menor capacidade de tamponamento em de-

TABELA VI

Ratos e relação	Tempo de Sono médio		Tempo de Indução médio	
	Tiopental	Alfatesin	Tiopental	Alfatesin
Baixa PU/Alta PU	5.6	2.4	0.74	0.70

PU = Proteína Utilizada

corrência da redução da massa corpórea total, uma vez que esta no animal vivo também inclui o volume sangüíneo, onde se produz a biotransformação enzimática do agente injetado.

Comparando o impacto da desnutrição sobre o efeito anestésico dos dois agentes usados, notamos que o tempo de indução está igualmente pouco prolongado, para ambos, ao passo que o tempo de sono está consideravelmente prolongado, particularmente com o Tiopental (tabela VI). É possível utilizar maiores doses de alfatesin 24 mg/kg (AD 50 = 1,79 mg/kg) em relação ao tiopental 10 mg/kg (AD 50 = 12,2 mg/kg). Estas doses de alfatesin foram bem tolerados pelos ratos desnutridos (PU zero), que tiveram somente, o tempo de sono 2,4 vezes superior aos hiperproteicos (PU alta). Por outro lado, a suposta dose equipotente de tiopental ocasionou a morte sistemática dos animais desnutridos. Mesmo com a dose de 10 mg/kg de tiopental os ratos desnutridos tiveram o sono 5,6 vezes mais prolongado (tabela VI).

O presente estudo corrobora os achados de Child (12) e David e Pearce (2) que chamaram atenção para o alto índice terapêutico do alfatesin (30,6), quando comparado ao tiopental (6,9).

Pode-se concluir que provavelmente este anestérico esteroide oferece maior segurança para uso em pacientes desnutridos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Professores João Bosco R. Salomon e Zairo E. G. Vieira da Universidade de Brasília, pelo apoio recebido para a realização do presente trabalho e também pela revisão do texto.

SUMMARY

INFLUENCE OF NUTRITIONAL STATE ON THE PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUS ANESTHETICS

An experimental study was carried out to determine the uptake and distribution of intravenous anesthetics in mice with various nutritional states, obtained with different diets.

Intravenous anesthetics bind with hemoglobin and plasma protein. In the undernutrition state, known as «Kwashiorkor», There is a predominant protein deficit. Hemoconcentration with normal values of blood elements may be found combined with large loss of water to all body tissues.

A large negative metabolic imbalance is found in «marasmus» together with hemodilution and low values of blood elements. In both cases the net protein utilization (NPU) and the total number of body cells are very low, consequently the dry body mass is reduced.

The results show that induction time is significantly shorter and sleeping time is significantly longer for althesin and thiopental in mice that have (1) lower levels of blood elements, (2) NPU equal to zero, and (3) reduced total body mass and the dry body mass. The increase in sleeping time was 2.4 times greater for althesin and 5.6 times greater for thiopental when compared to well nourished mice; thus, althesin may be safer to be used in undernourished patients.

REFERENCIAS

1. Brodie B B — Pharmacological and clinical implications of drug transport em transport function of plasma proteins Ed: P Desgrez e P M Traverse, Elsevier Publishing Company, London, 1966, p 137.
2. Davis B e Pearce D R — Post Graduate Med J 1972, June Supplement, p 13.
3. Crosby W H, Mum J I e Furth F W — Standardizing a method for clinical hemoglobinometry, USA Armed Force Med J 5:693, 1954.
4. Miller D D e Bender A E B — The determination of the net utilization of protein by a shortened method. Br J Nutrition 9:382, 1955.
5. Bender A E B — Relation between protein efficiency and net protein utilization. Brit J Nutrition 10:135, 1956.
6. Bender A E B e Doel B H — Biological evaluation of protein: A new aspect. Br J Nutrition 11:140, 1957.
7. Edwards R e Ellis F R — Clinical significance of thiopentone binding to haemoglobin and plasma protein. Br J Anaesth 45:891, 1973.
8. Davidson S, Passamore R e Brock J F — Human Nutrition and Dietetics, 5th Ed., Churchill-Livingstone, London, 1972 p 257-260.
9. Brodie B B, Bernstein E e Mark L C — The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental. J Pharmacol Exp Ther 105:421, 1952
10. Child K J, Gibson W, Harbnby G e Hart J W — Metabolism and excretion of CT. 1341 (Althesin) in rat. Post Graduate Med J 1972, June Supplement p 37.
11. Card B, MacCulloch R J e D A H — Tissue distribution of CT 1341 (Althesin) in rat: an autoradiographic study. Post Grad Med J 1972, June Supplement p 34.
12. Child K, Currie J P, Davis B, Dodds M G, Pearce D R e Twissel D J — The pharmacological properties in animals of CT. 1341 — a new steroid anesthetic agent. Br J Anaesth 43:2, 1973.