

FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS EM PACIENTES NORMAIS, OBESOS E SUBNUTRIDOS (*)

Representação pelo analógico hidráulico.

1591

DR. RENATO ÂNGELO SARAIVA, E.A. (**)

O analógico hidráulico consiste de um número de cilindros abertos que representam os vários compartimentos do corpo. Estes cilindros são interligados por tubos que representam o transporte do anestésico pelo sangue.

Para representar a captação e distribuição dos anestésicos inalatórios com este analógico, em diferentes estados nutricionais, é necessário conhecer alguns dados fundamentais.

- 1) Fluxo sanguíneo para víscera, músculo e gordura.
- 2) Volume destes compartimentos.
- 3) Coeficiente de solubilidade dos anestésicos no sangue, na víscera, no músculo e na gordura.

Partindo destes dados é possível calcular a capacidade dos cilindros que é proporcional às suas áreas seccionais e do mesmo modo a condutibilidade dos tubos onde o fluxo é proporcional a quarta potência do raio.

A modelagem é feita de acordo com as propriedades de cada agente anestésico e as características do estado nutricional.

AP 2014

Em 1972 Mapleson ⁽¹⁾ descreveu o "analógico de água" para facilitar a compreensão da cinética dos anestésicos inalatórios. Eger II ⁽²⁾ chamou-o de "analógico hidráulico" e usou-o para explicar o tempo de saturação dos agentes inalatórios nos compartimentos orgânicos. Embora sendo um modelo de grande simplicidade, este analógico apresenta muita versatilidade. Neste estudo foi modelado de modo a obedecer características morfológicas individuais específicas e é usado para representar os processos de captação e dis-

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

(**) Professor Adjunto (Anestesiologia) 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.

tribuição de anestésicos inalatórios de acordo com a massa corporal.

O analógico (Fig. 1) consiste de alguns cilindros (reservatórios) da mesma altura, aberto em sua parte superior e interligados por tubos. Estes cilindros representam os vários compartimentos do corpo: boca (sistema de anestesia), pulmão, víscera, músculo e gordura. Os tubos simulam a circulação entre os compartimentos. O tubo que comunica os cilindros representativos da boca e do pulmão representa a ventilação pulmonar.

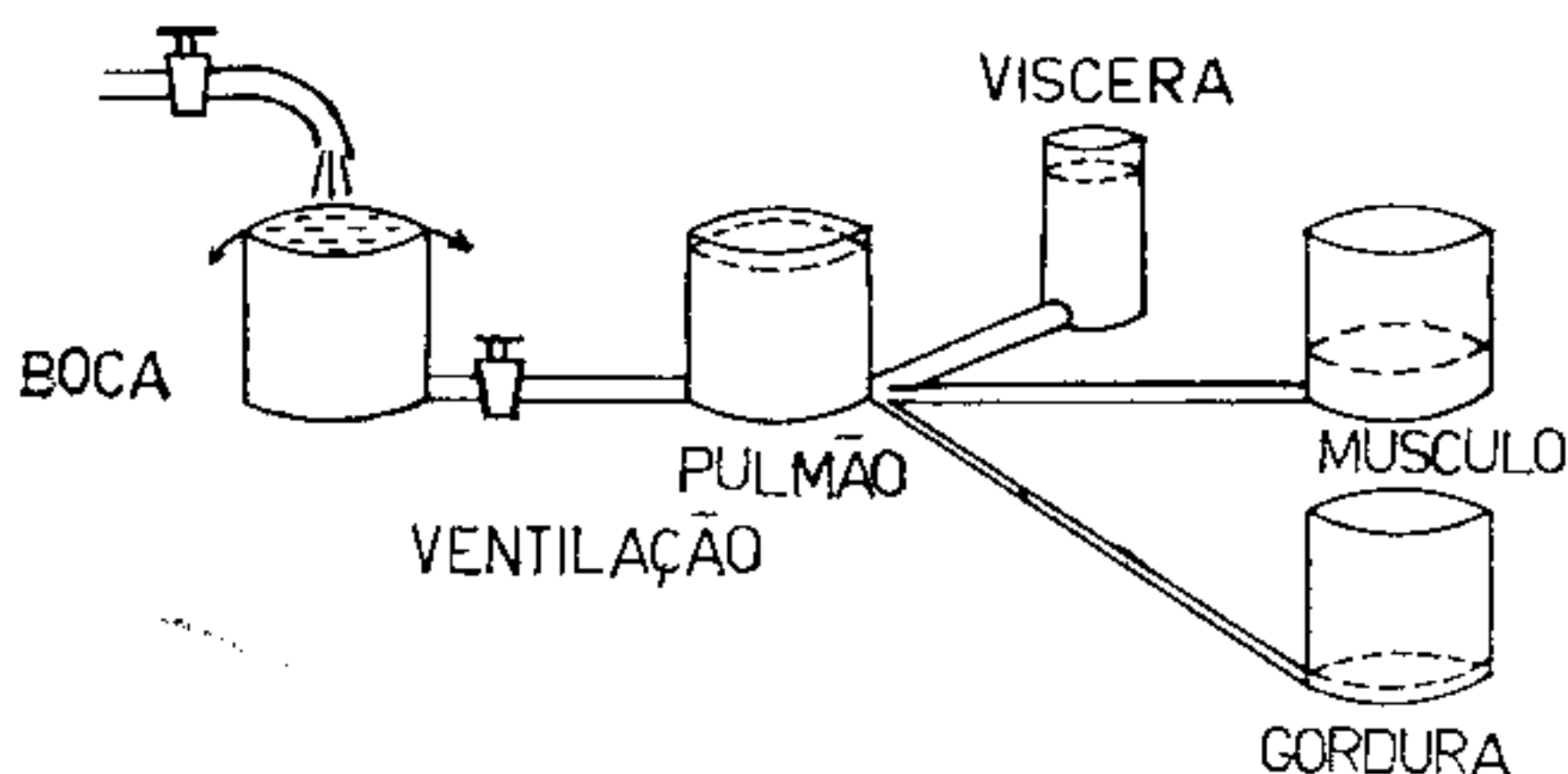


FIGURA 1

Analógico Hidráulico.

A água (anestésico inalatório), fluindo continuamente para a boca mantém sempre o mesmo nível de enchimento do primeiro cilindro, (concentração inspiratória), circula para o pulmão através do tubo representativo da ventilação e em seguida se distribui aos demais cilindros (víscera, músculo e gordura). O cilindro da víscera (cérebro) por estar suprido através de um tubo de largo diâmetro, logo atinge o mesmo nível de água do pulmão. Os cilindros do músculo e da gordura supridos por tubos de diâmetro estreito demoram para entrar em equilíbrio (mesmo nível de água) com os demais cilindros.

MODELAGEM

É fundamental conhecer os dados de volume e perfusão sangüínea nos vários compartimentos orgânicos, como também os coeficientes de solubilidade dos anestésicos no sangue e nos diversos tecidos para estimar a captação e distribuição dos agentes inalatórios.

Estudando a farmacocinética de vários anestésicos em diferentes estados nutricionais o analógico hidráulico foi mo-

delado conforme as propriedades de cada anestésico e as características da massa corporal de cada tipo de paciente (3).

Com a intenção de empregar unidades comuns foram utilizadas as equações básicas do analógico hidráulico (1) ficando estabelecido que:

1) para expressar capacidade usa-se cilindros de alturas iguais e constantes, de forma que volume do tecido X solubilidade do anestésico no tecido = área seccional, onde litro é proporcional a milímetro quadrado (1 litro = 1mm²); por sua vez

$$1\text{mm}^2 = \sqrt{\frac{\text{mm}^2}{\pi}} = A = \text{raio em mm, e raio X 2} = \text{diâ-}$$

metro, assim os cilindros que representam os compartimentos orgânicos podem ser projetados. (Tabelas I, II, III).

TABELA I
COMPARTIMENTOS

	GORDURA		MÚSCULO		VISCERA	
	Volume em litros	Perfusão sanguínea ml/minuto	Volume em litros	Perfusão sanguínea ml/minuto	Volume em litros	Perfusão sanguínea ml/minuto
NORMAL	12.2	260	39.2	670	6.2	3.900
OBESO	24.4	520	39.2	670	6.2	3.900
SUBNUTRIDO	4.0	90	20.0	335	6.2	3.900

Foi estabelecido que:

1) Paciente normal com 70 kg sendo 15% de gordura corporal e 48% de massa muscular.

2) Obeso com volume muscular normal e a gordura corporal em dobro (30% do peso corporal total); por esta razão a perfusão sanguínea está aumentada para o compartimento gorduroso (6).

3) Subnutrido com peso corporal abaixo do normal; em consequência são reduzidas as suas massas gordurosas (5% do peso corporal total) e muscular (24% do peso corporal total), deste modo a perfusão sanguínea está diminuída nestes compartimentos (7).

TABELA II
COEFICIENTES DE PARTIÇÃO

	Sangue	Gordura	Músculo	Viscera
HALOTANO	2.40	155	0.4	0.44
ÓXIDO NITROSO	0.47	1.1	6	6
CICLOPROPANO	0.55	8	0.4	0.80
ÉTER	12	50	10	11
METOXIFLUORANO	11	670	22	25
TRICLOROETILENO	9	600	12	20

TABELA (II)

Valores obtidos de:

Steward, Allott, Cowles, and Mapleson (1973)

Média para víscera obtida pelos valores de cérebro, coração, rim, e fígado.

TABELA III

VALORES CALCULADOS PARA CONSTRUIR OS ANALÓGICOS HIDRAULICOS EM DIFERENTES ESTADOS NUTRICIONAIS

Anestésico	Paciente	COMPARTIMENTO GORDUROSO				COMPARTIMENTO MUSCULAR				COMPARTIMENTO VISCERAL			
		Capacidade		Condutibilidade		Capacidade		Condutibilidade		Capacidade		Condutibilidade	
		Analogia: litro = área seccio- nal = A	Raio do cilin- dro = $\sqrt{\frac{A}{\pi}}$ Raio em mm	Analogia: litro/ mm = 10 X raio 4 = B	Raio do tubo = 4 $\sqrt{\frac{B}{10}}$ Raio em mm	Analogia: litro = área seccio- nal = A	Raio do cilin- dro = $\sqrt{\frac{A}{\pi}}$ Raio em mm	Analogia: litro/ mm = 10 X raio 4 = B	Raio do tubo = 4 $\sqrt{\frac{B}{10}}$ Raio em mm	Analogia: litro = área seccio- nal = A	Raio do cilin- dro = $\sqrt{\frac{A}{\pi}}$ Raio em mm	Analogia: litro/ mm = 10 X raio 4 = B	Raio do tubo = $\sqrt{\frac{B}{10}}$
Halotano	Normal	1891	24.53	6.72	0.90	233	8.64	16.00	1.12	37.0	3.43	93	1.74
	Obeso	3782	34.69	12.48	1.05	235	8.64	16.00	1.12	37.0	3.43	93	1.74
	Subnutrido	620	14.04	2.66	0.71	120	6.18	8.00	0.94	37.0	3.43	93	1.74
Óxido Nitroso	Normal	13	2.03	1.04	0.56	15	2.18	3.23	0.75	2.9	0.96	18	1.55
	Obeso	26	2.87	2.08	0.67	15	2.18	3.23	0.75	2.9	0.96	18	1.55
	Subnutrido	4.4	1.18	0.43	0.45	8	1.59	1.57	0.59	2.9	0.96	18	1.55
Ciclo- propano	Normal	97	5.55	1.54	0.62	15	2.18	3.68	0.77	5.0	1.26	21	1.20
	Obeso	195	7.87	3.08	0.74	15	2.18	3.68	0.77	5.0	1.26	21	1.20
	Subnutrido	32	3.19	0.50	0.47	8	1.59	1.84	0.65	5.0	1.26	21	1.20
Éter	Normal	610	13.93	32.00	1.33	392	11.17	80.00	1.68	68.0	4.65	460	2.60
	Obeso	1220	19.70	64.00	1.55	392	11.17	80.00	1.68	68.0	4.65	460	2.60
	Subnutrido	200	7.97	12.00	1.04	200	7.97	40.00	1.41	68.0	4.65	460	2.60
Metoxi- flourano	Normal	8174	51.00	30.0	1.31	784	15.79	73.00	1.64	155.0	7.02	420	2.54
	Obeso	16214	71.00	64.0	1.56	784	15.79	73.00	1.64	155.0	7.02	420	2.54
	Subnutrido	2400	27.63	12.0	1.00	240	8.74	30.00	1.31	155.0	7.02	420	2.54
Triclo- roetileno	Normal	7320	48.27	24.0	1.24	470	12.23	60.00	1.56	120.0	6.18	350	2.43
	Obeso	14640	68.26	47.0	1.47	470	12.23	60.00	1.56	120.0	6.18	350	2.43
	Subnutrido	2400	27.63	10.0	1.00	240	8.74	30.00	1.31	120.0	6.18	350	2.43

2) Para expressar condutibilidade (fluxo sangüíneo para o tecido X solubilidade do anestésico no sangue), litro por minuto (fluxo) é proporcional a quarta potência do raio

$$(r^4), \text{ por sua vez } r^4 = 10\text{mm}^4 = \sqrt[4]{\frac{\text{mm}^4}{10}} = B = \text{raio em}$$

mm e raio x 2 = diâmetro. Assim tubos inelásticos de comprimento constante e área de secção variável podem ser projetados (Tabelas I, II e III).

Seguindo estas regras e utilizando dados publicados por Mapleson (4) e Steward (5) referentes a volume, perfusão e solubilidade dos vários compartimentos, analógicos hidráulicos representando vários anestésicos inalatórios foram modelados para pacientes normais, obesos e subnutridos. (Figura 2).

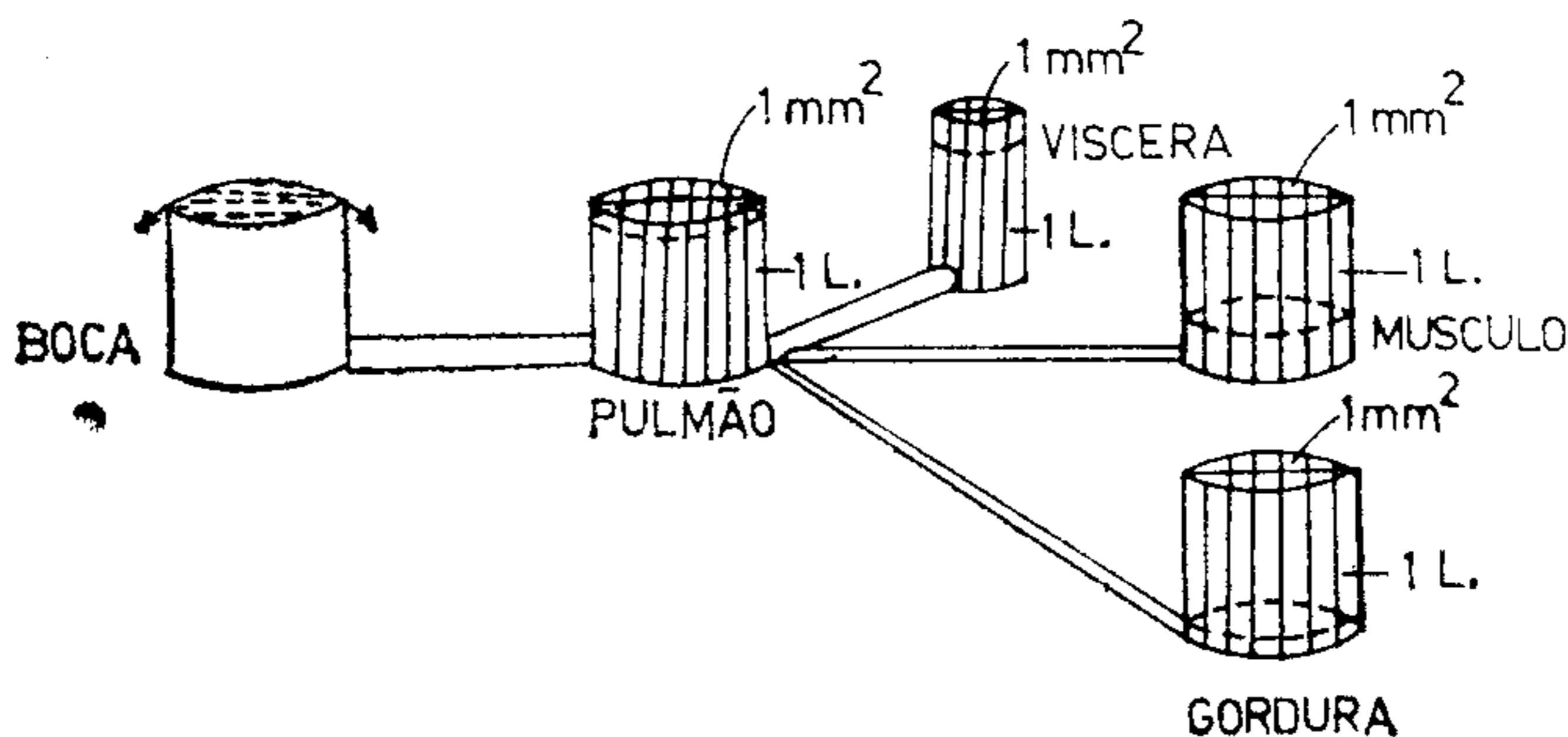


FIGURA 2

Representação esquemática de Capacidade e Condutibilidade no Analógico Hidráulico.

REPRESENTAÇÃO

HALOTANO (FIG. 3)

Paciente Normal — O halotano é muito solúvel nas gorduras em relação ao sangue e outros tecidos, então o cilindro representativo deste compartimento tem grande capacidade. O diâmetro interno do tubo que supre este cilindro não é largo, porque o halotano é apenas moderadamente solúvel no sangue e o tecido gorduroso recebe um fluxo sangüíneo muito baixo.

O halotano é captado rapidamente e após 15 minutos quando as vísceras estão saturadas, seu armazenamento aumenta consideravelmente no músculo e nas gorduras, mantendo a concentração alveolar (como percentagem da concentração inspirada) em níveis mais baixos do que outros anestésicos inalatórios menos solúveis.

HALOTANO

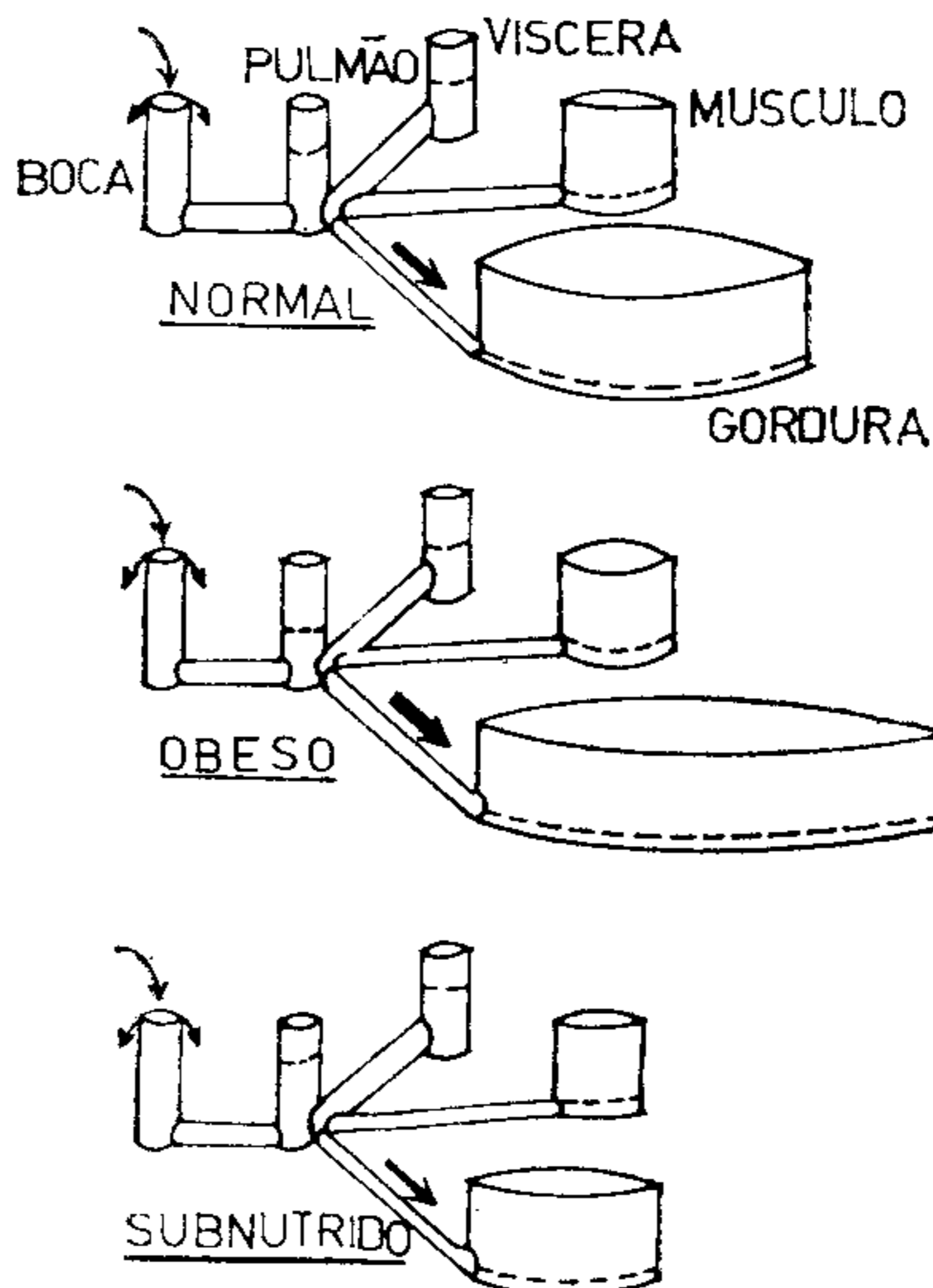


FIGURA 3

Analógico Hidráulico para halotano no período de 20 a 40 minutos de administração.

Neste analógico pode ser visto que os níveis de água nos cilindros representativos do pulmão e da víscera (cérebro) são mantidos pouco acima da metade da altura dos cilindros, indicando uma vasão para os cilindros representativos do músculo e da gordura.

Paciente Obeso — A capacidade do cilindro representativo da gordura é aumentada (acréscimo da massa gordurosa), como também o diâmetro do tubo que supre este cilindro (aumento do fluxo sangüíneo para as gorduras). A água flui mais rapidamente para este cilindro, em consequência os níveis nos cilindros representativos do pulmão e víscera (cérebro) são mantidos mais baixos, simulando de modo bem claro o que acontece no paciente obeso durante a anestesia com halotano. A concentração alveolar e cerebral de halotano são mantidas em níveis bem mais baixos em virtude da grande captação deste agente pelo sangue e pelos outros compartimentos. Se a concentração inspiratória não for elevada a anestesia é mantida em níveis muito superficiais.

A ventilação pulmonar reduzida que alguns destes pacientes apresentam, notadamente os grandes obesos, pode ser representada neste analógico por redução do diâmetro do tubo situado entre os cilindros representativos da boca e

pulmão. Neste estudo nenhuma alteração foi feita visando à redução da ventilação nos obesos porque o padrão usado, paciente com 30% de gordura corporal (Tabela I) não pode ser considerado extremo obeso e sua atividade respiratória não é alterada significativamente.

Paciente Subnutrido — Estes pacientes apresentam hipotrofia nas suas massas gordurosa e muscular. Como o fluxo sanguíneo dirigido a estes tecidos é diminuído, obviamente os cilindros representativos destes compartimentos e os tubos que os suprem tem seus diâmetros reduzidos.

A água flui muito lentamente para os cilindros, mantendo níveis elevados nos cilindros representativos do pulmão e víscera (cérebro). Deduz-se que estes pacientes têm uma taxa de captação de halotano diminuída, especialmente após a saturação das vísceras, entre 10 e 15 minutos. As concentrações alveolar e cerebral são mantidas elevadas o que indica que anestesia pode atingir níveis profundos com efeitos colaterais pronunciados se a concentração inspiratória não for consideravelmente reduzida.

ÓXIDO NITROSO (FIG. 4)

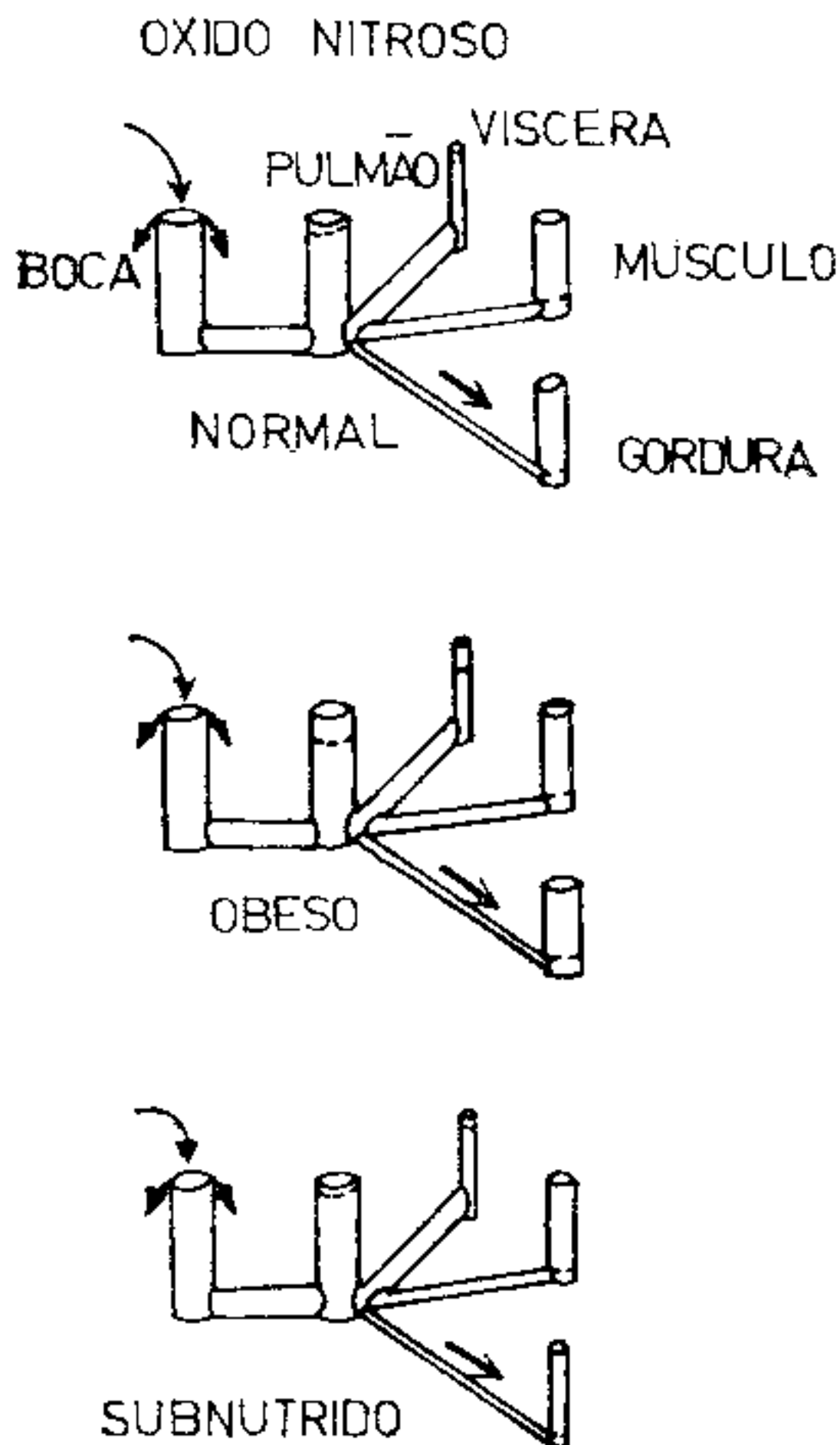
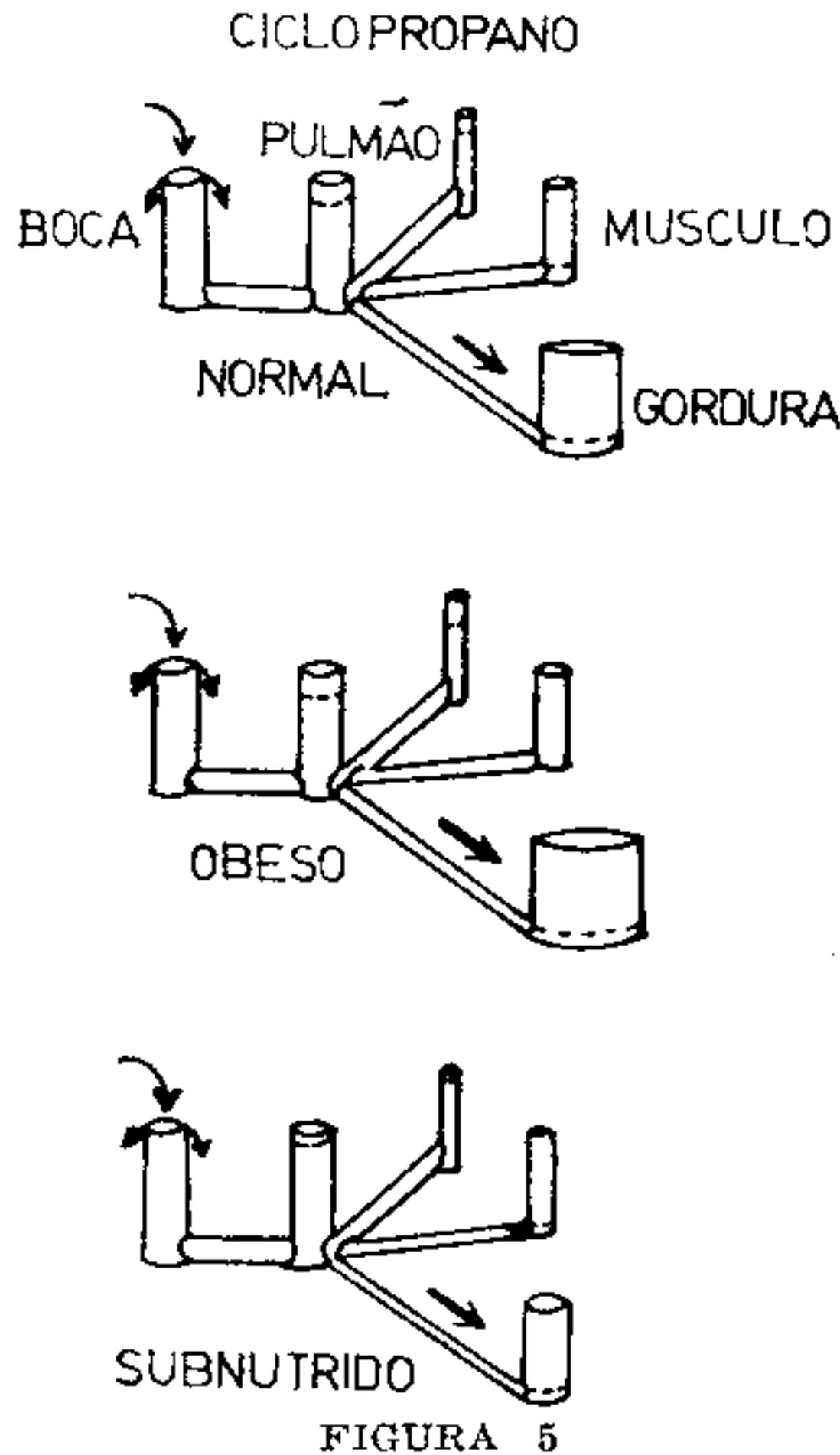


FIGURA 4

Analógico Hidráulico para óxido nitroso no período de 20 a 40 minutos de administração.

Paciente Normal — O óxido nitroso é um agente de baixa solubilidade no sangue e também nos vários tecidos. Deste modo os cilindros que representam o músculo e a gordura e também os tubos que os suprem tem seus diâmetros diminuídos. O fluxo de água (anestésico) para estes cilindros é muito lento, em consequência a quantidade estocada é muito pequena. Devido a pequena vasão de água para os cilindros maiores o pulmão e a víscera (cérebro) mantêm altos níveis.



Analógico Hidráulico para ciclopropano no período de 20 a 40 minutos de administração.

O óxido nitroso é administrado em altas concentrações então sua taxa de captação em valores absolutos é elevada. Entretanto quando calculada como percentagem da concentração inspirada esta taxa é baixa. Isto indica que para manutenção da anestesia é necessário uma concentração inspiratória continuamente elevada.

Paciente Obeso — As alterações no analógico de óxido nitroso para obesos não são grandes em relação ao normal, o cilindro representativo da gordura tem sua capacidade um pouco maior e é suprido por um tubo de diâmetro um pouco aumentado, deste modo recebe água (anestésico) mais

rapidamente e os níveis de água dos cilindros do pulmão e víscera (cérebro) são mantidos menos elevados.

Paciente Subnutrido — Como já foi descrito estes pacientes tem capacidade diminuída nos cilindros do músculo e gordura como também a condutibilidade para estes cilindros está reduzida. Consequentemente os níveis de água (anestésico) nos cilindros do pulmão e víscera (cérebro) são bastante elevados.

CICLOPROPANO (FIG. 5)

A solubilidade do ciclopropano no sangue e nos tecidos é pouco maior do que a do óxido nítrico. Ambos os analógicos são semelhantes. Os cilindros do músculo e gordura tendo uma capacidade pouco aumentada recebem água (anestésico) em quantidade um pouco maior mantendo os níveis dos cilindros do pulmão e víscera (cérebro) menos elevados do que no caso do óxido nítrico. As diferenças entre os pacientes normais obesos e subnutridos no analógico de ciclopropano são também muito semelhantes as do analógico de óxido nítrico.

ÉTER (FIG. 6)

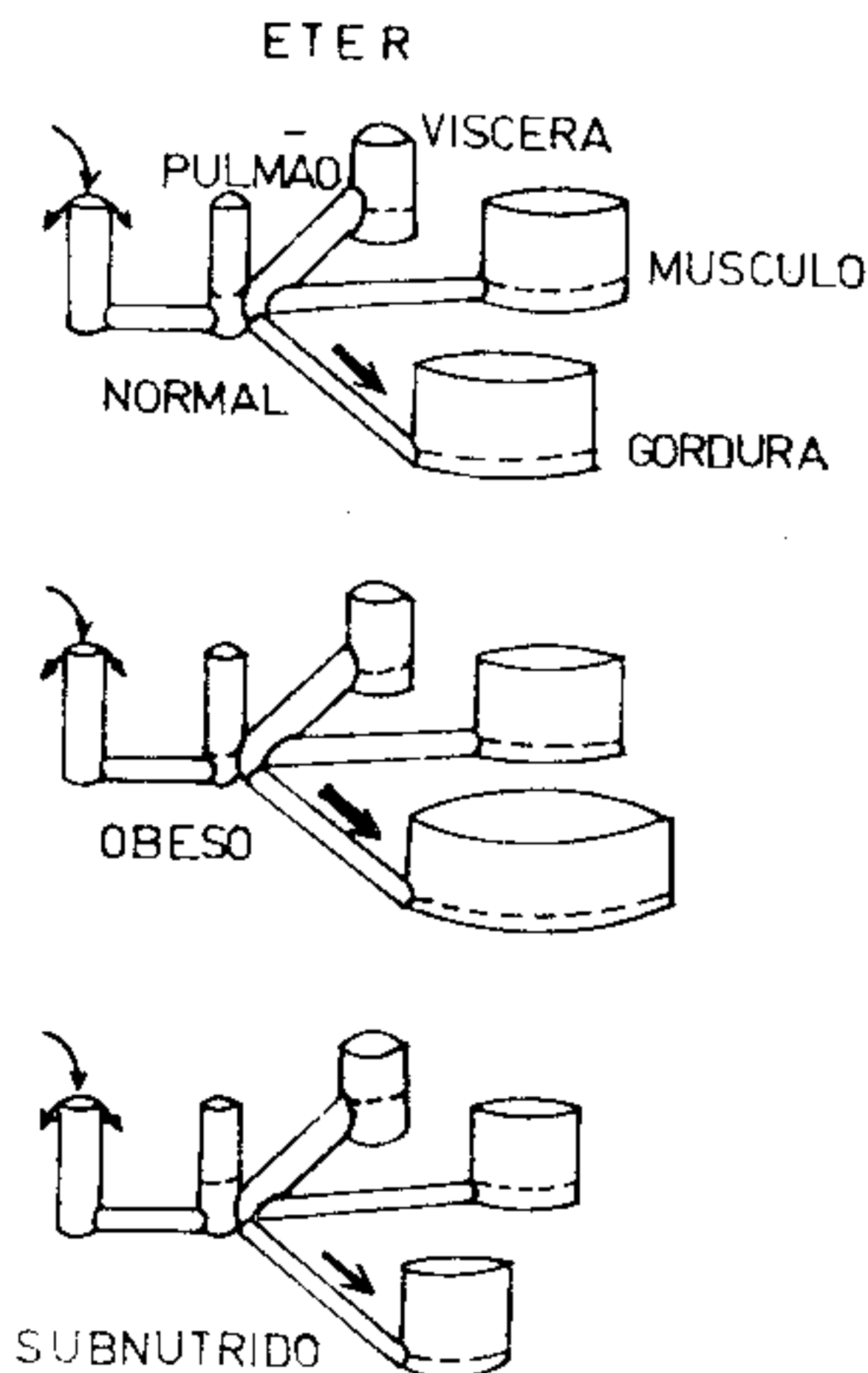


FIGURA 6

Analógico Hidráulico para éter no período de 20 a 40 minutos de administração.

Paciente Normal — Este agente tem uma solubilidade elevada no sangue apresentando condutibilidade muito aumentada para todos os cilindros em relação a óxido nitroso e ciclopropano. Sendo apenas moderadamente solúvel nos tecidos muscular e gorduroso, a capacidade dos cilindros do músculo e gordura são maiores em relação ao óxido nitroso e ciclopropano porém esta diferença não pode ser considerada elevada. Neste analógico a água (anestésico) flui rapidamente para os cilindros do músculo e gordura mantendo os cilindros do pulmão víscera (cérebro) em níveis baixos, explicando a prolongada indução da anestesia quando este agente é usado.

Paciente Obeso — Neste analógico a água (anestésico) flui mais rapidamente para o cilindro da gordura que tem capacidade e condutibilidade aumentadas em relação ao paciente normal. Os níveis de água no pulmão e víscera (cérebro) que representam as concentrações alveolares e cerebral são mantidos mais baixos exigindo muitas vezes aumento na concentração inspiratória (elevar a altura do cilindro da boca).

Paciente Subnutrido — O analógico representativo destes pacientes apresentam capacidade e condutibilidade diminuídas para os cilindros do músculo e gordura que recebem menos água (anestésico) mantendo mais elevados os níveis pulmonar e visceral (cérebro). Exigem concentrações inspiratórias mais baixas.

METOXIFLUORANO (FIG. 7)

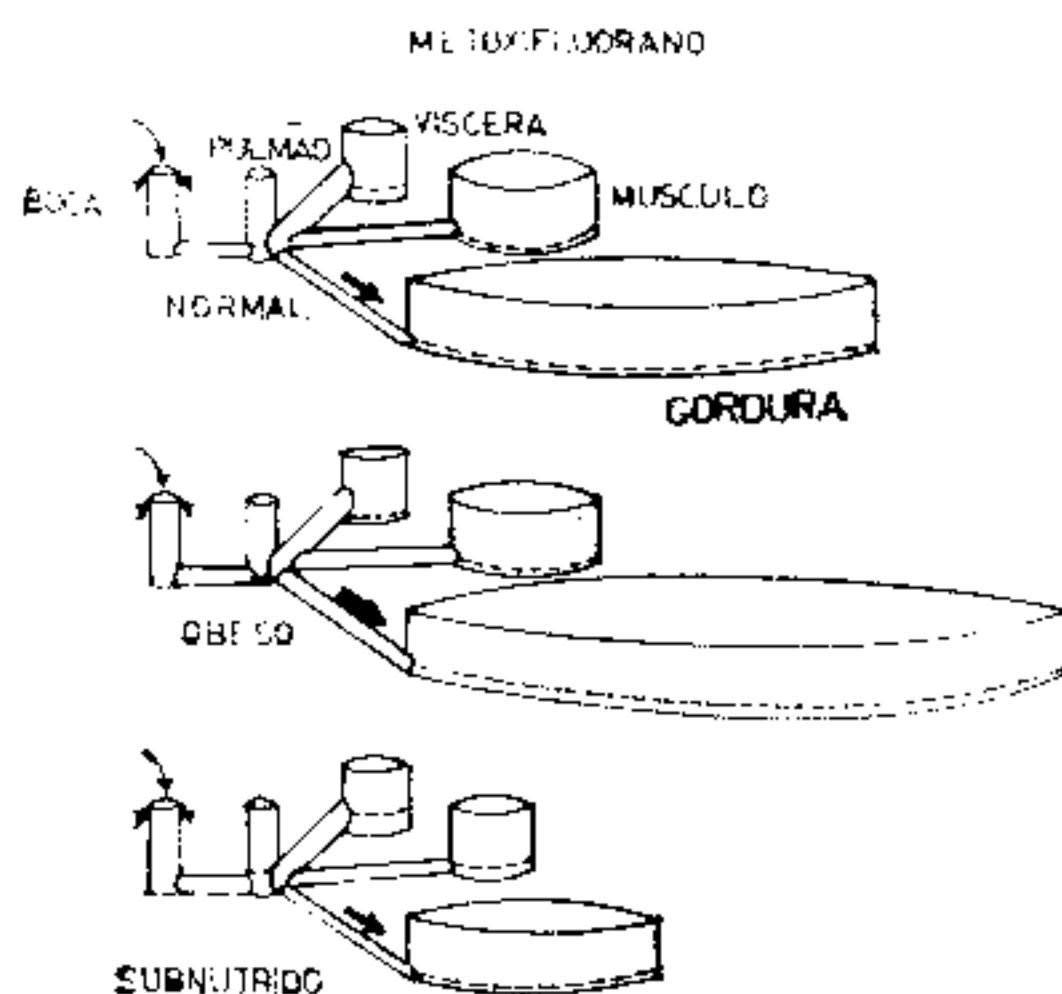


FIGURA 7

Analógico Hidráulico para metoxifluorano no período de 20 a 40 minutos de administração.

Este anestésico é altamente solúvel no sangue e nos tecidos, especialmente nas gorduras, apresentando um analó-

gico com capacidade e condutibilidade aumentadas notadamente no compartimento gorduroso.

O fluxo de água (anestésico) para os cilindros que representam o músculo e a gordura é muito grande, portanto os níveis de água no pulmão e víscera (cérebro) são muito baixos.

No paciente obeso estes efeitos são mais pronunciados. A concentração inspiratória deverá ser aumentada para que a concentração alveolar e conseqüentemente a cerebral seja suficiente para produzir anestesia. No analógico hidráulico este artifício poderia ser representado aumentando a altura do cilindro que representa a boca (concentração inspiratória).

O paciente subnutrido tem capacidade diminuída para os compartimentos do músculo e gordura. O nível de água (anestésico) no pulmão e víscera (cérebro) é mais elevado, então ao contrário do obeso, necessita concentração inspiratória mais baixa para evitar anestesia profunda e efeitos colaterais do anestésico bem pronunciados.

TRICLOROETILENO (FIG. 8)

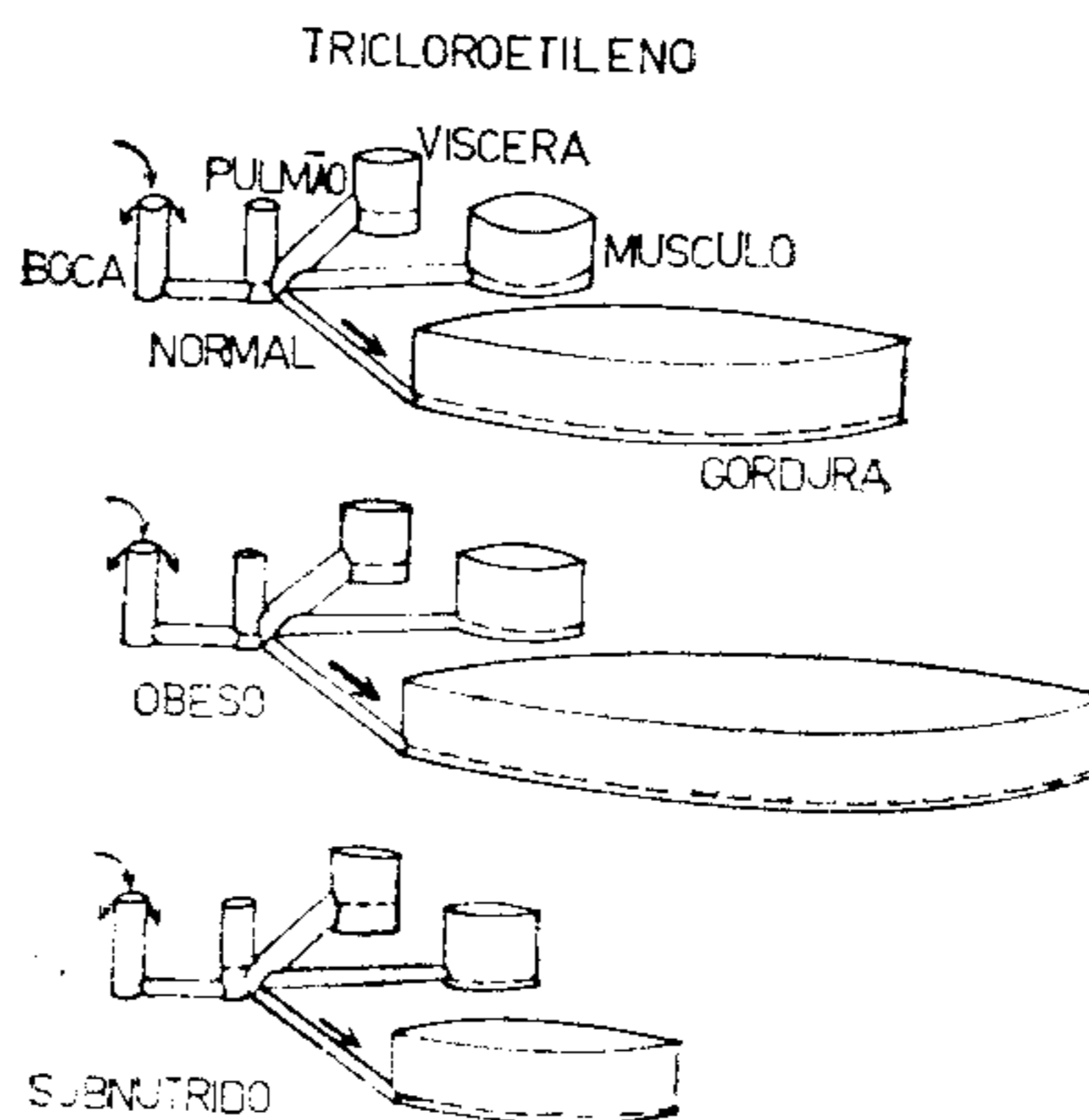


FIGURA 8

Analógico Hidráulico para tricloroetileno no período de 20 a 40 minutos de administração.

Este analógico apresenta muita semelhança com o analógico representativo do metoxifluorano, devido as propriedades físicas semelhantes dos anestésicos (ponto de ebulição alto, tensão de vapor baixa, e solubilidade elevada).

O tricloroetileno é metabolizado no organismo em quantidade considerável, enquanto os outros agentes voláteis são metabolizados em quantidades teoricamente desprezíveis.

Esta propriedade lhe confere um grande aumento no tempo de saturação.

Os pacientes normais e obesos com função hepática e renal satisfatórias captam e distribuem este agente da mesma maneira que o metoxifluorano.

O paciente subnutrido geralmente apresenta uma função hepática deficiente e também a capacidade e condutibilidade dos compartimentos muscular e gorduroso reduzidos e é saturado mais rapidamente.

AGRADECIMENTO

O autor agradece ao Professor W. W. Mapleson (Cardiff — Grã Bretanha) pela indispensável contribuição nos cálculos para modelagem dos analógicos e também ao Professor Zairo E. G. Vieira (Brasília-DF) pela revisão do texto.

SUMMARY

The hydraulic analogue consist of a number of open cylindrical containers which represent the various compartments of the body. The containers are interconnected by tubes which represent the ability of the blood to transport anesthetics to tissues.

In order to simulate the uptake and distribution of inhalation anesthetics with the hydraulic analogue in different nutritional states, it is necessary to have some fundamental knowledge such as: 1. the blood flow to viscera, muscle and fat; 2. the size of these compartments; 3. the coefficient of solubility of the anesthetics in blood, viscera, muscle and fat.

From these data it is possible to calculate the capacitance of the containers (proportional to the cross sectional area) and the conductance of the connecting tubes assuming that flow is proportional to the fourth power of the radius.

Models are made according the anesthetic properties and the characteristics of the nutritional states.

BIBLIOGRAFIA

1. Mapleson W W — in «Handbook of Experimental Pharmacology», volume XXX. Editor Maynard B Chenoweth. Springer Verlag Berlin 1972, p 226-228.
2. Eger II. E I — Mysterious Models, in «Anesthetic Uptake and Action». T Williams and Wilkins Co Baltimore 1974, p 97-112.
3. Saraiva R A — Nutritional factors in the Pharmacokinetics of anaesthetics. Thesis for degree of M Sc Welsh National School of Medicine, University of Wales. Cardiff 1975.
4. Mapleson W W — Circulation time models of the Uptake of inhaled anaesthetics and data for quantifying them. Brit J Anaesth 45:323-324, 1973.
5. Steward A, Allot P R, Cowles A and Mapleson W W — Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. Brit J Anaesth 45:287, 1973.
6. Alexander I A et al — Blood Volume, cardiac output and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. Cardiovascular Research Center Bulletin 1:39, 1963.
7. Mont F G — Undernutrition in «Modern Nutrition in Health and Disease». Edited by M G Wohl and R S Third Edition. Hensay Kimpton, Londres, 1964 p 1021.