

🕒 Xème journée normande d'anesthésie-réanimation

Anesthésie de l'obèse

*Dr F. Servin
Hôpital Bichat, Paris*

L'obésité est un désordre métabolique de plus en plus fréquent dans les sociétés occidentales dont l'incidence est grande en terme de santé publique. Les conséquences physiopathologiques de l'obésité sévère, définie par un index de masse corporelle ($\text{poids (kg) / hauteur (m) X hauteur (m)}$) supérieur à 31, mettent en cause tous les grands systèmes. L'obésité augmente le risque de cardiopathie et d'accident vasculaire cérébral, et s'associe à une morbidité et une mortalité anesthésiques accrues.(1) Ce risque est d'autant plus grand qu'il s'agit d'une répartition androïde des graisses. Plus que le diabète ou la stéatose hépatique, ce sont les altérations cardio-vasculaires et respiratoires qui préoccupent l'anesthésiste.

Modifications physiopathologiques

Le système cardio-vasculaire

Le débit cardiaque est augmenté en proportion de l'accroissement de la masse grasse (0,1 L.min⁻¹ sont nécessaires pour perfuser chaque kilo de graisse) (2). La fréquence cardiaque n'étant pas modifiée, cette augmentation porte d'abord sur le volume d'éjection systolique. Ainsi, le ventricule gauche est souvent dilaté et ses parois épaissies. La tolérance à l'effort est amoindrie, donc la tolérance aux événements de la période opératoire (3). Ces modifications, observées en dehors des complications cardio-vasculaires de l'obésité, sont corrigées par la perte de poids. L'hypertension artérielle est fréquente chez l'obèse, et le risque de défaillance ventriculaire gauche important. Ainsi, chez le sujet très obèse vieillissant, surtout s'il existe des signes cliniques évocateurs de cardiopathie, le recours avant une intervention à une évaluation précise de la fonction ventriculaire s'impose souvent.

La fonction respiratoire, le contrôle des voies aériennes

L'énergie requise pour bouger, associée à l'activité métabolique de la graisse, entraînent une élévation de la consommation d'oxygène et de la production de CO₂ (4). La surcharge graisseuse de la cage thoracique diminue la compliance et réduit la capacité résiduelle fonctionnelle. Les troubles du rapport ventilation / perfusion sont aggravés par la position couchée. Tout ceci explique que la tolérance des obèses à l'apnée soit diminuée, et l'hypoxémie plus rapide (5). L'âge aidant, le syndrome d'apnée du sommeil devient fréquent. Il s'accompagne souvent d'hypertension artérielle pulmonaire (6). Sa recherche doit être systématique, et conduire à la mesure des gaz du sang artériel assis et couché. Les difficultés d'intubation et de ventilation au masque sont fréquentes chez l'obèse (limitation des mouvements de flexion / extension de la tête par des pannicules adipeux, macroglossie, larynx repoussé en haut et en avant, difficultés à tenir le masque...)(7). Ceci, joint au fait que l'hypoxémie est plus rapide dans cette population, la hernie hiatale fréquente et le volume résiduel gastrique augmenté, explique que le contrôle des voies aériennes soit un des moments difficiles de l'anesthésie chez l'obèse, patient à risque accru d'inhalation du contenu gastrique (8). La consultation pré-anesthésique, au mieux réalisée par l'anesthésiste en charge de la période opératoire, devra s'attacher à évaluer les difficultés d'intubation.

Les conséquences pharmacologiques de l'obésité

Une bonne connaissance des modifications induites par le surpoids sur le devenir des agents anesthésiques permettra seule de choisir avec discernement le protocole anesthésique le mieux adapté et d'ajuster précisément les posologies. En effet, s'il est très important de maintenir pendant l'intervention un équilibre hémodynamique et une hématose satisfaisants, c'est au moment du réveil que la qualité du protocole anesthésique retenu va s'exprimer pleinement : ce réveil doit être rapide et calme, pour que le patient puisse aider à sa mobilisation et faciliter les soins de nursing (9). Pour minimiser les complications postopératoires en particulier respiratoires, les effets résiduels des agents anesthésiques doivent être réduits. Les concentrations d'a1-glycoprotéine acide peuvent doubler chez le sujet

obèse par rapport à celles observées chez les sujets de poids normal (10). Ceci entraîne une diminution de la fraction libre, active, des agents faiblement basiques qui se lient à cette protéine (morphiniques en particulier). Les modifications des volumes de distribution induites par l'obésité sont multifactorielles, l'un de ces facteurs étant bien entendu l'augmentation de la masse grasse. Cependant, l'obésité s'accompagne également d'une augmentation du volume sanguin et de la taille des principaux organes qui peuvent être à l'origine d'une augmentation du volume du compartiment central. Ceci nécessite d'administrer une dose initiale plus grande pour obtenir le même effet pharmacologique. Le foie des sujets obèses est significativement plus gros que celui des sujets de poids normal du fait d'une augmentation du nombre et de la taille des cellules parenchymateuses (11). Cependant l'obésité entraîne une infiltration graisseuse du foie voire une fibrose hépatique qui peuvent compromettre le fonctionnement de cet organe alors même que les tests usuels de fonction hépatique sont normaux (12). La taille des reins, comme celle de la plupart des autres organes, est augmentée chez l'obèse (13). Le débit de filtration glomérulaire également (14), de même que la sécrétion tubulaire. Cette augmentation disparaît avec la cure de l'obésité (15). Le comportement d'un organisme obèse vis à vis d'un agent pharmacologique donné n'est prévisible par référence à des produits de même nature que schématiquement. Si l'on ne connaît pas précisément les caractéristiques physico-chimiques et cinétiques de l'agent, il faut procéder par titration en mesurant l'effet pharmacologique chaque fois que c'est possible, et privilégier lorsqu'on les connaît les agents dont la distribution dans les graisses est limitée et la durée d'action brève.

Circonstances de rencontre pour l'anesthésiste

En dehors d'actes usuels souvent pratiqués chez l'obèse, (cholecystectomie, cures d'événtration ou de prolapsus, arthroplasties de hanche ou de genou, obstétrique...), l'anesthésiste se trouve le plus souvent aujourd'hui confronté aux obésités massives dans le cadre du traitement chirurgical de l'obésité : gastroplastie (voie coelioscopique possible) ; court-circuits intestinaux ; chirurgie plastique après perte de poids importante (attention au risque de résidu gastrique important après gastroplastie).

La période préopératoire

Le bilan pré-opératoire

La connaissance des modifications physiologiques liées à l'obésité permet de reconnaître les explorations utiles pour évaluer l'état clinique d'un patient et guider le protocole anesthésique. On peut ainsi proposer :

- Une échographie cardiaque pour évaluer la fonction ventriculaire gauche, en particulier chez le sujet obèse vieillissant hypertendu
- La mesure des gaz du sang artériel assis et couché, pour estimer le retentissement du decubitus dorsal sur le risque d'hypoxémie.
- Par contre, en dehors de certaines indications chirurgicales, les épreuves fonctionnelles respiratoires " traditionnelles " sont de peu d'intérêt.

La préparation à l'intervention

Certaines conséquences dangereuses de l'obésité peuvent être réduites par la perte de poids. Celle-ci, à condition d'être contrôlée, n'est pas dangereuse avant une intervention chirurgicale réglée et doit donc être encouragée (15). Le matériel, tant anesthésique que chirurgical, doit être adapté aux dimensions du patient et les tables et chariots de transfert conçus pour supporter le surpoids imposé. L'installation du patient doit être attentive aux points d'appui et aux risques de compression nerveuse.

La prémédication

L'intérêt d'une prémédication anxiolytique sera mis en balance avec le risque de dépression respiratoire associé. La voie intramusculaire est exclue. La prémédication comportera l'administration d'un anti acide (par ex cimetidine effervescente) pour prévenir le risque d'inhalation d'un liquide acide (16). Si l'on prévoit une intubation difficile, un anticholinergique est associé.

L'arrivée au bloc opératoire, l'installation, le monitoring

Les indications du monitoring invasif sont larges, surtout lorsque existent des anomalies cardio-vasculaires documentées. Compte tenu des difficultés pour adapter les posologies des curares, la curarisation doit toujours être monitorée.

La période opératoire

L'anesthésie générale

L'anesthésie générale impose l'intubation endotrachéale (du fait du risque d'inhalation) après une préoxygénation/dénitrogénéation, et la ventilation contrôlée (du fait des troubles ventilatoires aggravés par le décubitus dorsal). L'intubation difficile doit être prévue, et le matériel prêt. Une séquence d'induction rapide avec pression cricoïde est préférable. La FiO₂ sera adaptée pour assurer une saturation correcte en oxygène. Par contre, l'augmentation du volume courant par rapport aux sujets de poids normal ne semble pas présenter d'avantages (17). L'extubation ne sera envisagée que chez un patient parfaitement conscient, complètement décurarisé, ayant récupéré les réflexes des voies aériennes et non hypoxémique.

Les agents de l'anesthésie

Le thiopental

Les modifications induites par l'obésité sur l'élimination du thiopental ont peu d'intérêt en pratique clinique dans la mesure où cet agent est administré en injection unique. Une grande enquête prospective sur les incidents respiratoires significatifs en salle de réveil a identifié séparément l'obésité et l'usage de thiopental comme des facteurs de risque d'hypoxémie postopératoire (18). Il n'est peut être pas idéal dans ces conditions de proposer le thiopental comme agent d'induction de l'anesthésie chez l'obèse, surtout pour des actes de durée relativement brève. Pour des actes supérieurs à une heure cependant, le thiopental peut être retenu dans une séquence d'induction rapide.

Le propofol

Le coefficient de partition octanol / eau du propofol montre qu'il s'agit d'un agent liposoluble, mais pas suffisamment pour se concentrer préférentiellement dans le tissu adipeux. Son V_{ss} augmente donc proportionnellement au poids du corps. Le propofol est éliminé après avoir été conjugué : sa clairance d'élimination augmente également avec le poids du corps. Les influences contraires de ces deux modifications sur la demi-vie d'élimination s'annulent et ce paramètre n'est par conséquent pas prolongé chez l'obèse (19). Le schéma posologique de l'usage du propofol pour l'entretien de l'anesthésie dans cette population est donc proche en mg.kg⁻¹ de celui proposé chez le sujet de poids normal, alors qu'une titration s'impose pour l'induction chez des patients souvent cardiopathes et hypertendus (20). Le propofol chez l'obèse procure un réveil rapide et de bonne qualité, au prix d'une consommation importante de produit (21).

Les benzodiazépines

La distribution des benzodiazépines dans les tissus adipeux dépend de leur liposolubilité. Le midazolam (22) ou le diazépam (23) sont stockés préférentiellement dans les graisses et ont donc tendance à s'accumuler chez l'obèse. Par ailleurs ils sont métabolisés par oxydation et leur clairance n'est pas augmentée chez les sujets obèses. Lorsque c'est possible, il vaut mieux choisir dans cette population des benzodiazépines relativement moins lipophiles et éliminées par conjugaison (oxazépam, lorazépam, alprazolam...) (24, 25, 26).

Les agents inhalés

Les anesthésiques halogénés liposolubles ont tendance à s'accumuler dans le tissu adipeux, et la quantité administrée augmente donc avec le poids du corps pour le même effet pharmacologique. En conséquence, la quantité de métabolites fabriquée augmente, faisant naître des inquiétudes sur leur éventuels effets délétères (27, 28, 29, 30). Un autre mécanisme pourrait être l'augmentation de l'activité de certaines enzymes hépatiques (31, 32). Le sévoflurane, moins liposoluble que l'isoflurane ou l'enflurane, ne se dégrade pas plus chez l'obèse que chez le sujet de poids normal pour certains (33). Cependant, lorsque l'administration est plus prolongée, son usage s'accompagne d'une élévation de la concentration plasmatique de fluorure (34). L'accumulation des halogénés liposolubles peut également se traduire dans cette population par des réveils retardés. L'utilisation du desflurane, le moins liposoluble et le moins métabolisé, semble une option logique dans cette population.

Les morphinomimétiques

La pharmacocinétique du fentanyl et de l'alfentanil chez l'obèse sont mal connues. Seuls, des résultats parcellaires et peu interprétables ont été publiés sous forme de résumés (35, 36). Il semble pourtant que la distribution du fentanyl ne soit pas augmentée chez l'obèse malgré la liposolubilité de cet agent, ce qui induit les auteurs à conseiller une posologie rapportée au poids idéal. Le devenir du sufentanil a été étudié plus en détail (37): comme on pouvait s'y attendre avec un coefficient de partage octanol / eau à 1754, le volume de distribution du sufentanil est augmenté en cas d'obésité. Cette augmentation n'est cependant pas si considérable, puisqu'elle n'est plus significative si on la rapporte au kilo de poids. Elle ralentit l'élimination du produit. De toute façon, l'administration de morphiniques et surtout de fentanyl doit rester modérée chez les sujets obèses particulièrement exposés à l'hypoxémie (18). L'alfentanil et le rémifentanil, qui se distribuent peu dans les graisses, sont des agents de choix dans cette population.

L'adaptation posologique est difficile en dehors de l'AIVOC, car leur distribution est difficile à estimer par rapport à celle de sujets de poids normal.

Les curares

Les curares sont des agents hydrosolubles. Cependant, le secteur vasculaire et les compartiments extracellulaires sont augmentés chez les sujets obèses, même si cette augmentation ne rejoint pas celle du tissu adipeux. Ceci explique les difficultés que l'on rencontre pour préciser les schémas posologiques d'utilisation de certains curares chez l'obèse (38, 39). Lorsque l'on administre 0,1 mg.kg⁻¹ de vécuronium à des sujets obèses, on observe une décurarisation retardée par rapport à des sujets contrôles ayant reçu la même dose (40). Ce retard de décurarisation est imputable au fait que le calcul de dose en mg.kg⁻¹ induit un surdosage relatif chez l'obèse, alors que la cinétique est inchangée (41). Les auteurs concluent que la posologie de vécuronium chez l'obèse doit être calculée par rapport au poids idéal. Ces difficultés d'adaptation posologique ne semblent pas exister avec l'atracurium qui peut apparaître comme un agent de maniement plus simple dans cette population (40, 42). Par ailleurs, l'activité des pseudocholinestérases plasmatiques augmente avec l'Index de Masse Corporelle (43). Ceci a pour conséquence une augmentation des besoins en succinylcholine sans modification de la durée d'action de ce produit. La succinylcholine doit être administrée chez l'obèse sur la base du poids total (43). Cette analyse peut probablement être étendue au mivacurium, en veillant cependant à minimiser les effets histaminolibérateurs par une injection lente. La courbe concentration/réponse de la célocurine n'est pas modifiée par l'obésité (44). Il semble donc que les variations observées dans la réponse clinique soient uniquement imputables aux modifications pharmacocinétiques.

L'anesthésie loco-régionale

L'anesthésie loco-régionale peut paraître séduisante chez ces patients. Elle n'est cependant pas dénuée de risques et de difficultés. Difficultés techniques tout d'abord : même avec un neurostimulateur, le repérage des troncs nerveux peut se révéler difficile et exige en tout cas du matériel adapté (aiguilles plus longues). L'anesthésie péridurale a comme avantage principal de permettre une analgésie postopératoire de qualité sans recours à l'administration systémique de morphiniques. En position assise, sa difficulté de mise en place est relativement modérée à condition de disposer d'aiguilles de longueur suffisante, car l'épaisseur du pannicule adipeux est proportionnellement moindre le long des épineuses. Si le bloc remonte au dessus de D5, il existe un risque important de dépression respiratoire, surtout en cas de pathologie pulmonaire préexistante. Dans ce cas, une anesthésie générale de complément avec intubation endotrachéale et ventilation contrôlée s'impose. Un bloc sympathique étendu peut également avoir des conséquences hémodynamiques particulièrement délétères. En tout cas, un patient obèse qui bénéficie d'une anesthésie loco-régionale doit toujours recevoir une supplémentation par de l'oxygène. L'administration de sédatifs sans contrôle des voies aériennes est dangereuse dans cette situation et doit être évitée.

La période postopératoire

Les complications postopératoires sont fréquentes chez les patients atteints de pathologies respiratoires ou cardiovasculaires, surtout s'ils sont opérés du thorax ou de l'abdomen (45). Il peut être prudent de prévoir une surveillance étroite en Unité de Soins Intensifs. Le risque de thrombose veineuse est encore accru par les difficultés de mobilisation, et une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire et bas de contention s'impose. Il semble que les techniques d'anesthésie loco-régionale soient associées à une fréquence moindre de complications thromboemboliques.

La fonction respiratoire

l'administration d'oxygène, la mise en position semi-assise et la kinésithérapie respiratoire précoce peuvent minimiser l'hypoxémie postopératoire toujours menaçante. Des techniques d'assistance ventilatoire par CPAP nasale peuvent améliorer l'hypoxémie postopératoire (46).

L'analgésie postopératoire

Les besoins en opiacés des sujets obèses sont proches de ceux des sujets normaux. L'administration intramusculaire ou sous-cutanée de morphine conduit à une résorption aléatoire et doit donc être évitée. La meilleure technique est l'Analgésie Contrôlée par le Patient, qui donne de bons résultats dans cette population (47). L'administration péridurale d'anesthésiques locaux et de morphiniques donne d'excellents résultats. Les doses ne sont pas différentes de celles d'un sujet normal. Les risques de dépression respiratoire lorsque des opiacés sont administrés par voie péridurale imposent dans cette population une surveillance rapprochée en USI lorsque cette technique est retenue.

En conclusion

L'anesthésie d'un patient obèse n'est pas dénuée de risque, et ces risques s'accroissent avec l'ancienneté du trouble. S'il n'existe pas d'étude comparant de façon formelle anesthésie générale et anesthésie loco-régionale dans ce domaine, il semble clair que les deux techniques comportent des dangers et que seul le médecin anesthésiste en charge du patient, pourra, après en avoir discuté avec lui, décider de l'abord anesthésique le plus approprié à l'état clinique et à l'acte chirurgical proposé. Par ailleurs, l'existence même de ce risque accru peut parfois faire discuter de l'opportunité d'une anesthésie (par exemple pour une endoscopie digestive) voire de l'opportunité d'une chirurgie fonctionnelle ou esthétique

Références

- 1 Andres R: Effect of obesity on total mortality. *Int J Obesity* 4: 381-385, 1980
- 2 Reisin E, Frolich ED: Cardiovascular and respiratory pathophysiological alterations. *Arch Int Med* 141: 431-434, 1981
- 3 Alpert MA, Singh A, Terry BE, et al: Effect of exercise on left ventricular systolic function and reserve in morbid obesity. *Am J Cardiol* 63: 1478-1483, 1989
- 4 Luce JM: Respiratory complications of obesity. *Chest* 78: 626-631, 1980
- 5 Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI, O'Leary-Escolas U: Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. *Anesth Analg* 72(1): 89-93, 1991
- 6 Nakatsuka M: Pulmonary vascular resistance and right ventricular function in morbid obesity in relation to gastric bypass surgery. *J Clin Anesth* 8(3): 205-9, 1996
- 7 Lee JJ, Larson RM, Buckley JJ, Roberts AB: Airway maintenance in the morbidly obese. *Anesthesiol Rev* 7: 33-36, 1980
- 8 Vaughan RW, Bauer S, Wise L: Volume and pH of gastric juice in obese patients. *Anesthesiology* 43: 686-690, 1975
- 9 Ledgerwood AM, Harrigan C, Saxe JM, Lucas CE: The influence of an anesthetic regimen on patient care, outcome, and hospital charges. *Am Surg* 58(9): 527-33; discussion 533-4, 1992
- 10 Zini R, Riant P, Barré J, Tillement J: Disease-induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens (Part II). *Clin Pharmacokinet* 19: 218 - 229, 1990
- 11 Naeye R, Rood E: The size and number of cells in visceral organs in human obesity. *Am J Clin Pathol* 54: 215-253, 1970
- 12 Adler M, Schaffner F: Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 67: 811-816, 1979
- 13 Stockholm KH, Biochner-Mortensen J, Hoilund-Carlson PF: Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* 4: 57-63, 1980
- 14 Stockholm KH, Biochner-Mortensen J, Hoilund-Carlson PF: Glomerular filtration rate after jejunoileal bypass for obesity. *Int J Obes* 5: 77-88, 1981
- 15 Martin LF, Tan TL, Holmes PA, Becker DA, Horn J, Bixler EO: Can morbidly obese patients safely lose weight preoperatively? *Am J Surg* 169(2): 245-53, 1995
- 16 Manchikanti L, Roush JR, Colliver JR: Effect of preanesthetic ranitidine and cimetidine on gastric contents of morbidly obese patients. *Anesth Analg* 65: 195-199, 1986
- 17 Bardoczky GI, Yernault JC, Houben JJ, d'Hollander AA: Large tidal volume ventilation does not improve oxygenation in morbidly obese patients during anesthesia. *Anesth Analg* 81(2): 385-8, 1995
- 18 Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, De Boer DP: Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology* 81(2): 410-8, 1994
- 19 Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM: Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 78(4): 657-65, 1993
- 20 Helmers J, Kraaijenhagen R, Van Leeuwen L, Zuurmon W: Propofol infusions in morbidly obese patients. *Anæsthesia* 43 (suppl.): 120, 1988
- 21 Servin F, Pommereau R, Leresche M, Grenon D, Desmots J: Use of propofol to induce and maintain general anaesthesia in morbidly obese patients. *Eur J Anaesth* 8: 323-324, 1991
- 22 Greenblatt D, Abernethy D, Locniskar A, Harmatz J, Limjucco R, Shader R: Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61: 27-35, 1984
- 23 Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Harmatz J, Shader R: Alteration in drug disposition and clearance due to obesity. *J Pharmacol Exp Ther* 217: 681-685, 1981
- 24 Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Shader R: Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam and acetaminophen. *J Lab Clin Med* 101: 873-880, 1983
- 25 Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Smith R, Shader R: The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clin Pharmacokinet* 9: 177-183, 1984
- 26 Greenblatt D, Arendt R, Abernethy D, Giles H, Sellers E, Shader R: In vitro quantitation of benzodiazepines lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 55: 985-989, 1983

- 27 Bentley JB, Vaughan RW, Miller MS, al e: Serum inorganic fluoride levels in obese patients during and after enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 58: 409-412, 1979
- 28 Bentley JB, Vaughan RW, Gandolfi AJ, Cork RC: Halothane biotransformation in obese and nonobese patients. *Anesthesiology* 57: 94-97, 1982
- 29 Strube PJ, Hulands GH, Halsey MJ: Serum fluoride levels in morbidly obese patients: enflurane compared with isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 42(7): 685-9, 1987
- 30 Young S, Stoeling R, Peterson C, Madura J: Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyflurane or halothane anesthesia. *Anesthesiology* 42: 451-457, 1975
- 31 Miller MS, Gandolfi AJ, Vaughan RW, Bentley JB: Disposition of enflurane in obese patients. *J Pharmacol Exp Ther* 215: 292-296, 1980
- 32 Salazar DE, Sorge CL, Corcoran GB: Obesity as a risk factor for drug induced organ injury. VI. Increased hepatic P450 concentration and microsomal ethanol oxidizing in the obese overfed rat. *Biochem Biophys Res Commun* 157: 315-350, 1988
- 33 Frink EJ, Jr., Malan TP, Jr., Brown EA, Morgan S, Brown BR, Jr.: Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. *Anesth Analg* 76(6): 1333-7, 1993
- 34 Bentley JB, Borel JD, Gillespie MS, Vaughan RW, Gandolfi AJ: Fentanyl pharmacokinetics in obese and non obese patients. *Anesthesiology* 55: A177, 1981
- 35 Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R: Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 77(5): 1018-21, 1993
- 36 Bentley JB, Finley JH, Humphrey LR, Gandolfi AJ, Brown BR: Obesity and alfentanil pharmacokinetics. *Anesth Analg* 62: 251, 1983
- 37 Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ: Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 73: 790-793, 1991
- 38 Tsueda K, Warren JE, McCafferty LA, Nagle JP: Pancuronium requirements during anesthesia for the morbidly obese. *Anesthesiology* 48: 438-439, 1978
- 39 Feingold A: Pancuronium requirement of the morbidly obese. *Anesthesiology* 50: 269-270, 1979
- 40 Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstoft M, Thal G: Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 67: 1149-1153, 1988
- 41 Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Halevy JD, Diaz J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 74(4): 515-8, 1992
- 42 Varin F, Ducharme J, Théorêt Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F: Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther* 48: 18-25, 1990
- 43 Bentley JB, Borel JD, Vaughan RW, Gandolfi AJ: Weight, pseudocholinestérase activity and succinylcholine requirement. *Anesthesiology* 57: 48-49, 1982
- 44 Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Chow FT, Diaz J: Pharmacokinetics and dynamics of metocurine in the obese. *Anesthesiology* 65: 295A, 1986
- 45 Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L: Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 109(1): 144-51, 1996
- 46 Joris JL, Sottiaux TM, Chiche JD, Desai CJ, Lamy ML: Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) nasal ventilation on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastroplasty. *Chest* 111(3): 665-70, 1997
- 47 Graves DA, Batenhorst RL, Bennet RL, al e: Morphine requirements using Patient Controlled Analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. *Clin Pharm* 2: 49-53, 1983.