

Cronofarmacocinética: Importância em Anestesia *

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹, Alexandre Augusto Lara Menezes², Esaú Barbosa Magalhães Filho, TSA³

Vale NBV, Menezes AAL, Magalhães Filho E - Chronopharmacokinetics: Influence on Anesthesia

KEY WORDS: CHRONOBIOLOGY

Na concepção de Dost (1953), a farmacocinética estuda as mudanças de concentração de uma droga após sua administração, compreendendo a descrição matemática de sua trajetória no organismo a partir de uma via de administração, incluindo transporte plasmático, distribuição aos tecidos e eliminação por metabolismo ou excreção¹. Enquanto a farmacodinâmica é a resultante do efeito da droga sobre o organismo, a farmacocinética espelha as modificações que o organismo imprime sobre a droga². Na moderna anestesiologia, esta busca de qualificação tissular de um fármaco venoso ocupa lugar de destaque, seja ainda na experimentação ética em animais de laboratório (fase pré-clínica), seja na execução de protocolos clínicos. E quase impossível comparar dados apresentados por diferentes pesquisadores em relação a sua homogeneidade sob a égide de uma análise estatística mais exigente, se não for possível assegurar concentrações sanguíneas relativamente constantes³⁻⁶. O avanço dos métodos bioquímicos, os modelos matemáticos atuais e a necessidade de concentrações plasmáticas programadas para tratamento prolongado, explicam o atual interesse pelo conhecimento dos princípios cinéticos, em particular no trans e pós-operatório da anestesia venosa. De fato, a capacitação teórica de prever concentrações de um agente venoso facilita a tentativa de refinamento de um técnica de anestesia venosa, por exemplo. É óbvio que, na falta de dados

bioquímicos na sala operatória (SO), a titulação do efeito do anestésico venoso (farmacodinâmica) continua sendo o princípio que sempre deve orientar o profissional, por mais que se tenha conhecimentos teóricos sobre sua farmacocinética. Além disso, há inúmeros outros fatores intervenientes na concentração plasmática do agente venoso relacionados à tetralogia SO-paciente-droga-anestesiologia cuja resultante seria determinante da não uniformidade da resposta individual ou mesmo do eventual aparecimento de iatrofarmacogenia⁷. Aliás, o estado de desequilíbrio parece ser uma característica dos sistemas vivos, cuja tradução é feita por fenômenos oscilatórios orgânicos (ritmicidade). A existência destes ritmos biológicos representam condição indispensável para a sobrevivência das espécies sobre a terra⁸.

Esta revisão procura analisar a organização temporal das principais funções fisiológicas (cronestesia) relacionadas com a variação temporal da cinética dos agentes venosos no plasma (cronofarmacocinética). A figura 1 esquematiza o trânsito de uma droga no organismo (farmacocinética) até a biofase (farmacodinâmica), na busca de um efeito final que pode ser significativamente diferente em função da hora do dia. A ritmicidade biológica é geneticamente determinada e sua persistência, mesmo na ausência de pistas de tempo ambiente, tem garantido a evolução e a preservação das espécies⁸⁻¹². Ritmos ultradianos, circadianos, infradianos, sazonais, anuais, entre outros, são resultantes da existência de relógios biológicos (osciladores) interrelacionados e disseminados no organismo, com predominância do núcleo supraquiasmático (NSQ) hipotalâmico. Enquanto o ciclo claro/escuro é o sincronizador circadiano mais importante para a maior parte das espécies animais e vegetais, no Homem são os fatores ecológicos e sobretudo os sociais (horário, tabela, escalas, etc) os princípios arrastadores ("zeitgeber") = neologismo alemão para doador de tempo) que sincronizam o

* Trabalho realizado no Hospital Prof Luís Soares, Natal-RN
1 Prof. Adjunto de Farmacologia - Depto Fisiologia da UFNR
2 Prof. de Fisiologia - Setor de Psicobiologia da UFNR
3 Inst. do CET

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale
R Equador 5 - cj Lagoa Nova
59000 Natal - RN

Apresentado em 07 de maio de 1991
Aceito para publicação em 14 de agosto de 1991

© 1992, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

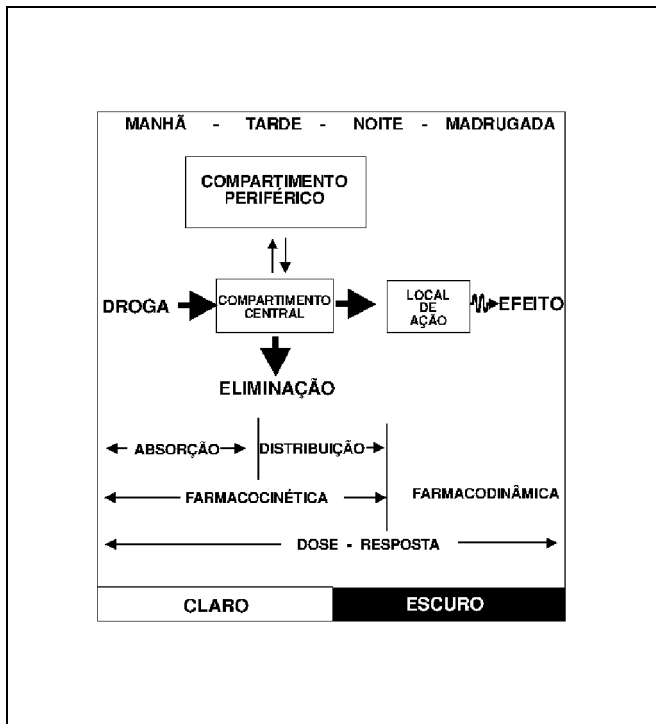


Fig 1 - A hora de administração de uma droga, para se obter o efeito final, agonista ou antagonista, implica a distribuição inicial ao compartimento central com posterior difusão para os demais compartimentos (cronocinética), até atingir a concentração efetiva na biofase (cronergia) em função da ritmicidade e suscetibilidade orgânica (cronestesia).

sistema multioscilar de relógios internos (marcapassos). As modificações bioperiódicas rítmicas correspondem a fenômenos adaptativos das espécies animais a variações previsíveis de fatores ambientais dependentes da rotação da Terra em torno de seu eixo (24 h) e da translação em torno do Sol (365,2 dias). Do eucariótico (unicelular) ao mamífero (pluricelular), a célula exerce suas atividades dentro de um ritmo de organização citológica temporal, onde se observa distribuição de picos (acrofase) ou vales (batifase), numa escala não casual e geneticamente programada em torno das 24 horas⁸⁻¹⁵. A figura 2 esquematiza os picos (acrofase) de várias funções fisiológicas relacionadas com a cronofarmacocinética no homem. Antes de atingir a biofase e determinar seu efeito na célula e nas sistemas (cronergia), a droga atravessa várias barreiras orgânicas, em vários órgãos, cuja controle homeostático a variação previsíveis do meio exterior está harmonicamente estabelecida, há milhões de anos^{8,12,13}. Assim, o efeito final do anestésico em doses não tóxicas pode apresentar variações circadianas ou circanuais cujo conhecimento ajudará na interpretação de dados cinéticos, contribuindo na otimização da anestesia venosa e na minimização de sua toxicidade. Finalmente, a profilaxia de eventuais iatrogenias não

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS	CLARO			ESCURO		
	11	15	19	23	03	07
ABSORÇÃO acidez gástrica secreção biliar				22		
TRANSPORTE proteínas plasmáticas albumina hematócrito		16	18			6
DISTRIBUIÇÃO débito cardíaco resistência capilar fluxo sanguíneo volume sanguíneo	12					
		13				5
			16			
				18		
EXCREÇÃO filtração glomerular diurese (volume) acidez urinária		14				
		14				6
	11	15	19	23	03	07
	H O R Á R I O					

Fig 2 - Organização circadiana (acrofase) de várias funções fisiológicas no homem, relacionadas com a farmacocinética dos anestésicos e seus adjuvantes (adaptada de vários autores)

depende do simples conhecimento de parâmetros farmacocinéticos. O controle de fatores fisiológicos (idade, peso, gravidez), de estados patológicos (hipersensibilidade, disfunções hepáticas, uremias, choque, hipertireoidismo, grandes queimados, desnutrição), da farmacocinética, das interações de drogas, deve ter como interface a ritmicidade das várias funções orgânicas na busca da homeostase^{4,12} (vide fig 2).

MODIFICAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

A cronocinética demonstra que a falta de uniformidade na perfusão e captação de drogas nos tecidos, corresponde a variações previsíveis em vários parâmetros da droga, como a concentração máxima no plasma (C_{max}), tempo para atingir a concentração máxima em relação ao tempo zero (T_0), hora da administração, meia-vida ($T_{1/2}$), depuração, entre outros. Inclusive o tipo de modelo compartimental pode ser modificado, como ocorre com o anti-histamínico H^1 , mequitazina, e o cardiotônico digoxina: sua administração às 7 e 8 h corresponde a um modelo monocompartimental, enquanto sua utilização às 16 e 19 h respectivamente faz surgir o modelo cinético de dois compartimentos¹²⁻¹⁴. Além disso, o paciente deve estar sincronizado com a hora da anestesia, isto é, não pode ser um trabalhador noturno, nem um passageiro que tenha rompido seus fusos horários (vô transmeridiano), por exemplo¹²:

I- ABSORÇÃO

Forma farmacêutica, dose, via e hora do dia são os primeiros fatores a interferirem na biodisponibilidade da droga, ou seja, na velocidade com que ela alcança a circulação sistêmica (vide fig 1). Assim, no idoso submetido a um jejum de 3 h, a biodisponibili-

dade de digoxina *per os* às 7 h é superior àquela obtida às 19 h¹⁵. Segundo Bélanger e col, os medicamentos hidrossolúveis (hidroclorotiazida, paracetamol) não estão submetidos a modificações temporais nos processos de absorção, diferente do que ocorre com os fármacos mais lipossolúveis como a indometacina e a fenilbutazona (anti-inflamatórios)¹⁶. Em indivíduos adultos em jejum de 7h, submetidos a uma dose única de lorazepam, Bruguerolle e col encontraram uma absorção 2 a 3 vezes mais rápida após a ingestão matutina (7:00 h) do que a vespertina (19:00 h)¹⁷. Em pacientes asmáticos (estudo aleatório e duplamente encoberto), a administração matinal (08:00 h) de aminofilina de liberação prolongada atingiu a C_{max} em 7 h, enquanto na ingestão noturna (20:00 h) a C_{max} foi significativamente menor, e somente ocorrendo em 11,5 h¹⁸. Numa coincidência feliz com a hiperatividade simpática e maior prevalência de infarto agudo do miocárdio matinais, o propranolol apresenta maior C_{max} pela manhã (8:00 h), sendo que seu maior efeito bradicardizante (cronergia) tem sua acrofase no período de atividade (1:45 h), o que explica a importância da manutenção da dose matutina do bloqueador-β no hipertenso^{19,20}. Segundo Lemmer e col, a C_{max} dos bloqueadores-β menos lipossolúveis (sotalol, atenolol) não é influenciada pelo tempo, diferente do observado com os mais lipossolúveis (propranolol, metoprolol, alprenolol) que apresentam maior C_{max} no período de atividade do rato²⁰. No entanto, a C_{max} de uma droga não coincide obrigatoriamente com sua maior cronergia. Assim, o álcool provoca maior etanolemia e hipotermia às 7:00 h, enquanto a sensação de embriaguez é mais facilmente atingida na fase noturna (repouso), numa infeliz coincidência com o maior número de acidentes automobilísticos de causa alcoólica^{12,13}.

II- TRANSPORTE

A) Ligação às proteínas plasmáticas - A variação na concentração das proteínas plasmáticas dentro das 24h pode alterar a quantidade de fração livre (ativa), sobretudo nas drogas de alta ligação protéica como o diazepam e a bupivacaína (vide Quadro I). No adulto jovem, os mais elevados níveis plasmáticos de proteínas totais (albumina, α¹-glicoproteína ácida, pré-albumina) ocorrem por volta das 16 h e os menores, na madrugada (de zero e 4 h)²¹. Vale salientar que, no idoso, a queda noturna das proteínas plasmáticas circulantes é mais importante, comparada àquela do paciente jovem²². Esta diferença deve contribuir para a precária adaptabilidade do idoso a modificações do ritmo circadiano, como também para sua maior sensibilidade noturna ao diazepam, coincidindo com o menor nível plasmático de albumina na

Quadro I - Dados farmacocinéticos de ANESTÉSICOS (M) e adjuvantes (m)

	ex-creção urinária %	ligação proteína (plasma) %	clearance ml/min/kg	Vd L/kg	meia-vida horas
ALFENTANIL	1	92	6,7	0,8	1,6
atracúrio	1	-	5,5	0,16	0,3
atropina	57	14	5,9	1,7	4,3
BUPIVACAÍNA	2	96	7,1	0,9	2,4
DIAZEPAM	1	98	0,3	1,1	43,0
ETOMIDATO	1	75	12,0	2,2	1,2
FENTANIL	8	84	13,0	4,0	3,7
flumazenil	1	50	0,7	1,2	0,9
FLUNITRAZEPAM	1	79	3,5	3,3	15,0
galamina	100	16	1,2	0,2	2,3
LIDOCAÍNA	2	70	9,2	1,1	1,8
MEPERIDINA	1	58	17,0	4,4	3,2
MIDAZOLAM	56	95	6,6	1,1	1,9
MORFINA	6	35	24,0	3,3	1,9
naloxone	1	-	22,0	2,1	1,1
pancurônio	67	29	1,8	0,26	2,3
PROPOFOL	1	-	3,5	2,2	0,9
prostigmina	67	-	8,4	0,7	1,3
QUETAMINA	4	12	15,0	1,8	2,3
SUFENTANIL	6	93	12,7	1,7	2,7
succinilcolina	5	30	-	-	3,5
TIOPIENTAL	1	85	3,9	2,3	9,0
d-tubocurarina	63	50	1,9	0,39	2,0
vecurônio	18	30	3,0	0,21	1,5

Maiúsculas (M) = anestésicos; Minúsculas (m) = adjuvantes

madrugada^{9-13,23}. Esta variável cronocinética pode influir na toxicidade noturna da bupivacaína na anestesia regional em pacientes sedados com diazepam na vigência de sobredose ou absorção acidental do anestésico local²²⁻²⁶.

B) Permeabilidade da membrana - Embora a ritmicidade da barreira hemato-encefálica no homem não esteja devidamente estabelecida, a permeabilidade das membranas biológicas é modulada por relógios endógenos^{9,12}. Tomando a hemácia como modelo, Bruguerolle e col estudaram a passagem intra-eritrocitária da lidocaína: a maior facilidade de penetração na fase de atividade do roedor (25% a mais em relação ao repouso) teria sua correspondência no homem, pois à tarde observa-se uma maior fluidez dos eritrócitos a anestésico local, sendo mínima na madrugada²⁷⁻²⁹. Resultado similar (maior concentração intra-eritrocitária noturna) foi encontrado com o diazepam³⁰.

A importância prática destas mudanças cronocinéticas pode ser observada na figura 3. Durante uma anestesia peridural contínua, com bupivacaína na dose de 0,25 mg.kg⁻¹.h⁻¹, a fim de manter analge-

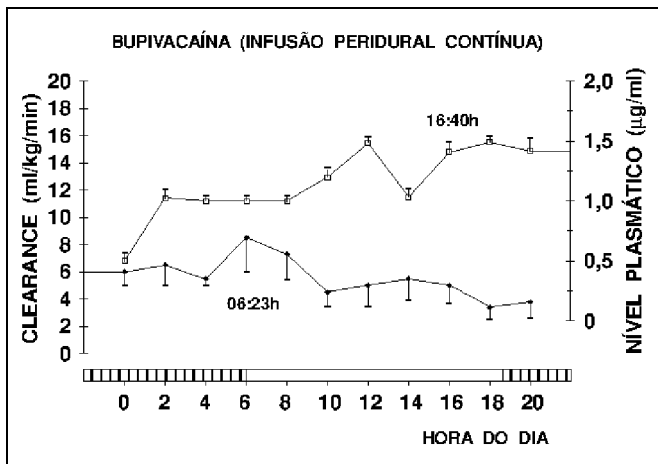


Fig 3 - Na infusão peridural contínua com bupivacaína (0,25 mg/kg/h), a partir da 16ª hora de pós-operatório aparece um ritmo circadiano com depuração plasmática máxima às 6:30 h e uma acrofase de nível sérico (Cmax) em torno das 16:30h através do método estatístico Cosinor (adaptado de Bruguerolle e col, 1988)³¹

sia pós-operatória, foi detectada maior depuração plasmática do anestésico às 6:30 h, em correspondência com o menor nível de albumina, mas com um maior nível plasmático (Cmax) vespertino às 16:40 h, isto é, maior ligação protéica sérica na fase de atividade³².

III- DISTRIBUIÇÃO

O volume aparente de distribuição (Vd) é o parâmetro farmacocinético que relaciona a concentração plasmática central e periférica (litros.Kg⁻¹), através de uma cinética de primeira ordem³⁻⁶ (vide fig. 1). Na análise de curva de concentração plasmática de um agente venoso, observa-se que a passagem do compartimento central para o periférico (fase α) é rápida, sendo que a fase β , associada a sua eliminação, é mais lenta. Por outro lado, como o Vd revela a distribuição tecidual do fármaco, um Vd maior indica a necessidade de uma quantidade maior do fármaco para manter os mesmos níveis plasmáticos. Vale lembrar que o Vd ainda depende das propriedades físico-químicas da droga, fluxo sanguíneo, fixação tissular e determinantes ligados ao paciente, como idade e estados patológicos^{4,12}. Poucos estudos permitem estabelecer se a taxa de distribuição depende da hora da administração. Entretanto, no rato, o Vd da lidocaína apresenta variação circadiana até em dobro, coincidindo com a maior toxicidade noturna no roedor²⁹.

IV- ELIMINAÇÃO

No processo cinético de primeira ordem, a meia-vida ($T^{1/2}$) de uma droga venosa seria o tempo ne-

cessário para reduzir sua concentração plasmática à metade da inicial. Os processos de eliminação virtualmente culminam com 4 ou 5 meias-vida de eliminação (92,8% e 96,9% respectivamente). Duas e três meias-vida correspondem a uma eliminação em torno de 75% e 87% respectivamente^{5,6}. Na realidade, mesmo se a eliminação continuar, ela se aproximará de zero, mas nunca será completa. A duração da hipnose por agente anestésico lipossolúvel é determinada pela $T^{1/2\alpha}$ (redistribuição a partir do compartimento central) e não por meia-vida de eliminação. Isto explica a curta ação do tiopental, bem como a escassez dos efeitos residuais do diazepam no dia seguinte, em que pese sua longa $T^{1/2\beta}$ ^{4,32}. A meia-vida também determina o término de duração nas doses repetidas, sendo útil para selecionar o intervalo entre doses na busca do estado de equilíbrio (*steady state*). A meia-vida curta (atracúrio, propofol) indica fácil eliminação antes de nova dose, enquanto a longa (flunitrazepam, diazepam) aponta para provável acúmulo sérico, quando o intervalo entre as doses for menor do que a meia vida^{5,6,32}. Do ponto de vista cronocinético, a variedade rítmica dos sistemas envolvidos com o transporte dos anestésicos e adjuvantes no organismo dificulta o estabelecimento de estado de equilíbrio, sobretudo em pacientes com desorganização temporal interna⁹⁻¹².

A) Biotransformação Hepática - A depuração hepática depende de três fatores básicos: fluxo sanguíneo pela veia porta (VP) ou artéria hepática; taxa de extração enzimática; ligação às proteínas plasmáticas. Apresenta particular importância o processo da primeira passagem pela VP, sobretudo para os medicamentos de alta extração hepática como a lidocaína, diazepam, midazolam, naloxone, propranolol, aminofilina, fenobarbital e digitoxina: há passagem pelo sistema porta-fígado antes de atingir a circulação sistêmica, com potencial modificação da biodisponibilidade⁵. Por outro lado, alterações do aporte sanguíneo ao órgão terão influência direta, lentificando a depuração de drogas, como pode ocorrer na anestesia geral, anestesia espinhal alta e ventilação artificial⁴⁻⁶. Também a idade avançada, polifarmacoterapia e estados patológicos (insuficiência cardíaca, desnutrição, hipoxemia) podem aumentar a $T^{1/2\beta}$ de vários fármacos^{6,30}. Niels e col foram os primeiros a demonstrar, no cão, um aumento em 50% da meia-vida da lidocaína, quando administrada concomitantemente com o propranolol, por redução do fluxo sanguíneo hepático³³. Até nas modificações de postura pode haver diminuição na velocidade de detoxificação hepática: o débito cardíaco diminui de 5 a 20 % com conseqüente redução do fluxo sanguíneo hepático, quando se levanta o paciente que se encon-

trava em decúbito dorsal⁶. Há descrições de variação cronocinética na biotransformação de propranolol e midazolam, em função de sua alta taxa de depuração hepática^{34,35}. Embora a maioria dos estudos sobre a influência de ritmos ultra ou circadianos de detoxicação hepática tenham sido realizados em animais de experimentação, já existem alguns exemplos de modificações cronocinéticas hepáticas em pacientes. A ingestão matinal do antidepressivo nortriptilina determina níveis plasmáticos mais elevados de seu metabólito hidroxilado 10-nortriptilina em função da maior velocidade de metabolização no horário³⁶. Também a concentração plasmática mais elevada (Cmax) do principal metabólito do diazepam obtido por hidrólise (N-desmetildiazepam) ocorre às 9:00 h³⁷.

B) Eliminação Renal - Já é clássico, na prática anestésica, a avaliação pré-anestésica da função depuradora renal, no sentido de garantir a eliminação dos anestésicos e seus metabólitos. Na necessidade de um relaxamento muscular em paciente nefropata, por exemplo, deve-se preferir o atracúrio (hidrólise espontânea) e proscrever a galamina (excreção *in natura*)^{7,10,11}. Recentes experimentos em animais demonstram que agentes nefrotóxicos e ototóxicos, como os antibióticos aminoglicosídicos (gentamicina, ampicilina, etc), são melhor tolerados na atividade diurna dos pacientes (maior toxicidade no período de repouso)¹². As funções renais mais importantes (filtração glomerular, aporte sangüíneo, pH urinário, reabsorção tubular, diurese), bem como os hormônios que influenciam sua atividade, apresentam ritmicidade dentro das 24 h; não seria surpreendente pois encontrar modificações cronocinéticas na eliminação dos medicamentos que são ácidos e bases fracas em sua maioria^{9-12,38}. Beckett e Rowland (1964) foram os primeiros a constatar uma excreção máxima da anfetamina (base) na madrugada e ao amanhecer (maior acidez urinária), o que poderia ser aplicado em relação à intoxicação por drogas básicas, com os anestésicos locais e opiáceos, entre outros³⁹. Ácidos fracos, como o fenobarbital, o tiopental, o AAS, são mais facilmente eliminados no final da tarde e início da noite (menor acidez urinária), em função dos alimentos ingeridos nas refeições, sobretudo nas dietas vegetarianas^{7,10,11,38}.

INFUSÃO CONTÍNUA COM BOMBAS PROGRAMÁVEIS

O avanço tecnológico da terapêutica médica permitiu a construção de bombas para a infusão contínua de medicamentos. Várias especialidades, em que é mandatória a busca de concentrações plasmáticas constantes para estabelecimentos de níveis séricos

efetivos, utilizam-nas com mais frequência, como por exemplo: tratamento da dor do câncer; uso de antiarrítmicos e anticonvulsivantes; controle de crise de asma brônquica e *status epilepticus*. Também no ato anestésico e na manutenção da analgesia pós-operatória, as bombas de infusão terão lugar de destaque no uso de agentes venosos, na medida em que as condições técnico-econômicas locais permitam sua aquisição. A infusão contínua não conduz necessariamente à concentração plasmática constante, nem uniformidade na cronergia da droga, haja vista sua variabilidade cronocinética ao lado da ritmicidade cronocinética do organismo nas 24 h. Assim, a infusão contínua de morfina para analgesia pós-operatória de cirurgia torácica (2 a 3 mg⁻¹.h) proporciona uma maior eficácia entre às 6 e às 14 h e um menor efeito analgésico noturno³⁹. Torna-se pois necessária a utilização de bombas de infusão programáveis em função da hora do dia, seja manualmente ou através de um computador. Pode-se conseguir uma relativa segurança posológica e também manter uma variação previsível da Cmax no tempo, contra uma variação caótica das concentrações plasmáticas do medicamento¹². Adams (1986) foi um dos primeiros a utilizar em ambulatório uma bomba computadorizada externa com viés cronobiológico⁴⁰. Atualmente, algumas bombas computadorizadas portáteis, com capacidade de programação em função da variabilidade circadiana, estão sendo utilizadas para a infusão de citostáticos e morfina. Destacam-se as bombas americanas *Autosyringe-Baxter-Travenol* (Hookset), *Intelligent Medicine* (Denver) e a alemã *Ferring* (Kiel). Também já está sendo utilizada uma bomba implantável (bateria de lítio) e programável com telemetria, em função da hora no dia, para infusão de morfina, citostáticos e baclofen^{15,40,41}. Embora não faça parte do arsenal terapêutico anestesiológico de rotina, a bomba de infusão cronobiologicamente programável redundaria em algumas vantagens, como: 1) Na anestesia venosa; redução da dose efetiva e melhor controle da toxicidade; 2) Na clínica de dor: maior eficácia e menor toxicidade dos opiáceos, anti-inflamatórios, anti-espásticos e citostáticos; 3) Na Sala de Recuperação (SR): mais segura analgesia pós-operatória e melhor controle dos distúrbios respiratórios e cardiovasculares.

CONCLUSÕES

A compreensão da variação cronocinética deve ser considerada relevante na anestesia endovenosa, seja por injeção em dose única, doses repetidas ou por infusão contínua na SO, na SR ou fora do hospital, nas clínicas de dor. Do ponto de vista cronofarmacológico, passa a ser pelo menos ingênuo o

emprego de doses efetivas fixas de anestésicos, tomando por base o peso do paciente. Se as macrodoses podem mascarar as variações cronocinéticas, elas se acompanham inexoravelmente de incremento de toxicidade. O bom senso determina, para a segurança do ato anestésico a utilização de doses mínimas, balanceadas para maximizar o efeito terapêutico e minimizar sua toxicidade. O emprego de normas cronostésicas e cronocinéticas assegura

ram uma metodologia mais rigorosa na anestesia e na analgesia pós-operatória. Neste particular, a bomba de infusão cronobiologicamente programável terá lugar de destaque no arsenal terapêutico anestesiológico, dando maior segurança no emprego de substâncias tão potentes como os anestésicos venosos e seus adjuvantes.

UNITERMO: CRONOBIOLOGIA

REFERÊNCIAS

- Dost IH - Der blutspiegel: kinetic der konzentrationsaufbau in der kreislauffähigkeit. Leipzig, Germany: Thieme, 1953; 224.
- Holford NGH, Sheiner LB - Pharmacokinetic and dynamic modelling in vivo. *CRC Crit Rev Bioeng*, 1981; 5: 273-322.
- Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner L - Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: AG Gilman, TW Rall, A Nies, O Taylor, Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed, Pergamon Press, N York, 1990; 3.
- Duarte DF, Pacheco LHM - Farmacocinética dos anestésicos venosos. *Rev Bras Anest*, 1987; 37: 421-429.
- Curry SH - Drug disposition and pharmacokinetics. Blackwell Sci Pub, Oxford, 1977.
- Stanski DR, Watkins WD - Drug disposition in anesthesia. Grune & Stratton, N York, 1982.
- Vale NB, Silva Neto JD - Iatofarmacogenia na anestesia local, em Silva Neto JD, Vale NB - Controvérsias em anestesiologia. Atheneu Ed, Rio de Janeiro, 1990; 107.
- Kippert F - Chrono-colloquium on the origin of circadian rhythms. *J Interdisc Cycle Res*, 1985; 16: 74-84.
- Cipolla-Neto J, Marques N, Menna-Barreto LS - Introdução ao estudo da cronobiologia. Ed Ícone, S Paulo, 1988.
- Vale NB, Menezes AAL, Capriglione M - Cronofarmacologia e anestesiologia. *Rev Bras Anest*, 1990; 40: 20-37.
- Vale NB, Moreira LFS, Sousa MBC - A cronobiologia e o anestesiológista. *Rev Bras Anest*, 1990; 40: 15-27.
- Reinberg AE, Labrecque G, Smolensky M - Chronobiologie et chronothérapie. *Medicine-Sciences-Flamarion*. Paris, 1991.
- Reinberg A, Levi F, Smolensky M - Chronopharmacocinétique clinique. *J Pharmacol*, 1984; 15: 95-124 sup 1.
- Bauer LA, Gibaldi M, Vestal R - Influence of pharmacokinetic diurnal variation on bioavailability estimated. *Clin Pharmacokinet*, 1984; 9: 184-187.
- Levi F, Bruguerolle B, Hecquet B - Mécanismes et perspectives en chronopharmacocinétique clinique. *Thérapie*, 1989; 44: 313-321.
- Bélanger P, Labrecque G, Doré F - Rate limiting steps in the temporal variations of metabolism of selected drugs. *Int J Chronopharmacol*, 1981; 7: 208-215.
- Bruguerolle B, Bouvenot G, Bartolin R - Temporal and sex-related variations in lorazepam kinetics. *Ann Rev Chronopharmacol*, 1984; 1: 21-24.
- Reinberg A, Pauchet F, Ruff F et al - Comparison of once-daily evening versus morning sustained release theophylline dosing nocturnal asthma. *Chronobiol Intern*, 1987; 4: 409-420.
- Lemmer B, Langer B - Daily variations in pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in man. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1985; 329-R60.
- Lemmer B, Winkler H, Ohm T et al - Chronopharmacokinetics of beta-receptor blocking drugs of different lipophilicity (propranolol, metoprolol, sotalol, atenolol) in plasma and tissues after single and multiple dosing in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1985; 330: 42-49.
- Touitou Y, Touitou C, Bogdan A, Merck H, Reinberg A - Circadian rhythms in total serum protein: observed difference according to aging and mental health. *Chronobiologia*, 1979; 6: 164-166.
- Touitou Y, Touitou C, Bogdan A, Merck H, Reinberg A, Auzéby A, Beck H, Guillet P - Differences between young and elderly subjects in seasonal and circadian variations of total plasma proteins and blood volume as reflected by hemoglobin, hematocrit and erythrocyte counts. A transverse study in young and elderly subjects. *Clin Chim*, 1986; 32: 801-804.
- Naranjo CA, Sellers EM, Giles HG et al - Diurnal variations in plasma diazepam concentrations associated with reciprocal changes in free fraction. *Brit J Clin Pharmacol*, 1980; 9: 625-672.
- Ghonein MM, Pandya H - Plasma protein binding of bupivacaine and its interaction with other drugs in man. *Brit J Anaesth*, 1974; 46: 435.
- Vale NB, Leite JR - Influência dos fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pós-ictal pela lidocaína, bupivacaína pentilenotetrazol. *Rev Bras Anest*, 1986; 36: 11-20.
- Giafre E, Bruguerolle B, Morrison-Lacombe C, Pousset-Rivière B - The influence of diazepam on the plasma concentration of bupivacaine and lignocaine after caudal injection of a mixture of local anesthetics in children. *Brit J Clin Pharm*, 1988; 26: 116-118.
- Bruguerolle B, Jadot G - Influence of the hour administration of lidocaine on its intraerythrocytic passage in rat. *Chronobiologia*, 1983; 10: 295-297.
- Bruguerolle B, Pratt M - Temporal variations of membrane permeability to local anaesthetic agents, bupivacaine and mepivacaine, documented by their erythrocytic passage. *Ann Rev Chronopharmacol*, 1988; 5: 227-230.
- Bruguerolle B, Jadot G, Valli M et al - Étude chronocinétique de la lidocaïne chez le rat. *J Pharmacol (Paris)*, 1982; 13: 65-72.
- Levi F, Benavides J, Touitou Y et al - Circadian rhythm in the membrane of circulating human blood cells: microviscosity and the number of the benzodiazepines sites. A search for regulation by plasma ions, nucleosides, proteins or hormones. *Chronobiol Intern*, 1987; 4: 235-243.
- Bruguerolle B, Dupont M, Legre G - Bupivacaine chronokinetics in man after peridural constant rate infusion. *Ann Rev Chronopharmacol*, 1988; 5: 223-226.
- Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI - BZD kinetics: implication in therapeutics and pharmacokinetics. *Drug Metab Rev*, 1983; 14: 251-292.
- Niels AS, Shand DG, Wilkinson GR - Altered hepatic blood flow and drug disposition, *Clin Pharmacokin*, 1978; 3: 155-175.
- Semenowicz-Siuda K, Markiewicz A, Korczynska-Wardecka J - Circadian bioavailability and some aspects of propranolol on health subjects and liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1984; 22: 653-658.
- Klotz U, Ziegler G, Physiologic and temporal variation in hepatic elimination of midazolam. *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 32: 107-112.
- Nakano S, Hollister L - No circadian effect on nortriptyline kinetics in man. *Clin Pharmacol Ther*, 1978; 23: 199-213.
- Nakano S, Watanabe H, Nagai K et al - Circadian stage dependent changes in diazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1984; 36: 271-277.
- Reinberg A - Rhythmes biologiques et médicaments. *Path Biol*, 1988; 36: 1093-1098.
- Beckett AH, Rowland M - Rhythmic urinary excretion of amphetamine in man. *Nature*, 1964; 204: 1203-1204.
- Adams C - Computerized ambulatory and delivery (CADD) systems. *Ann Rev Chronopharmacol*, 1986; 3: 277-228.
- Hrushesky W - Drug delivery system and pump for timing medications. *Ann Rev Chronopharmacol*, 1988; 5: 403-431.