

# Bases Farmacológicas da Anestesia

Flávio Fernandes, TSA<sup>1</sup>

Fernandes F - Pharmacological Basis of Anesthesia

Key Words: PHARMACOLOGY: uptake, distribution

**P**ara produzir seus efeitos característicos a droga deve estar em concentração apropriada em seus locais de ação. Esta concentração depende dos seguintes fatores: absorção, distribuição, biotransformação e excreção.

## ABSORÇÃO

A introdução de uma droga no organismo pode ser feita por diferentes vias de administração:

- 1) Transdérmica
- 2) Subcutânea
- 3) Mucosas (sub lingual, retal, respiratória, conjuntival etc)
- 4) Intramuscular
- 5) Oral
- 6) Espinhal
- 7) Intravenosa
- 8) Medula óssea

Frente a barreira lipoprotéica da membrana citoplasmática, a droga será absorvida por diferentes processos:

**Transporte passivo:** Difusão passiva: neste caso a droga deve oferecer sua forma química lipossolúvel e a transferência se dará a favor de um gradiente de concentração. O pH, pKa e o coeficiente de lipossolubilidade serão as principais propriedades físico-químicas que controlarão este transporte.

### Influência do pH e do pKa

A maioria das drogas são ácidos ou bases orgânicas fracas que se dissociam no meio dos líquidos corporais. Neste caso, após o equilíbrio, a forma não dissociada (HA) e eletricamente neutra é a lipossolúvel: esta é que atravessará as membranas celu-

lares lipoprotéicas. A maior ou menor concentração da forma neutra dependerá também do pH do meio que deslocará o equilíbrio para um "lado" ou "outro".

Dependerá, ainda, do pKa (cologaritmo da constante de dissociação da droga) que indica a capacidade de se dissociar mais ou menos (figura 1).

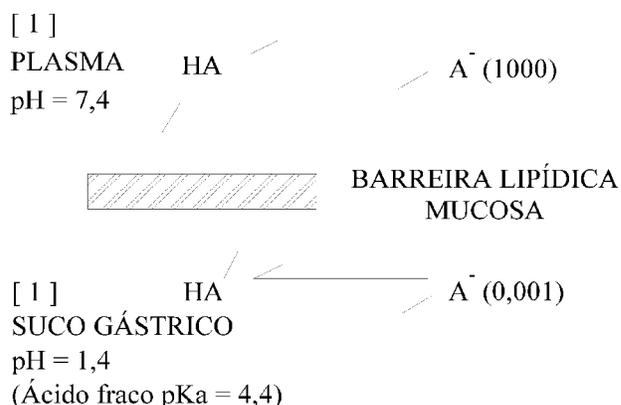
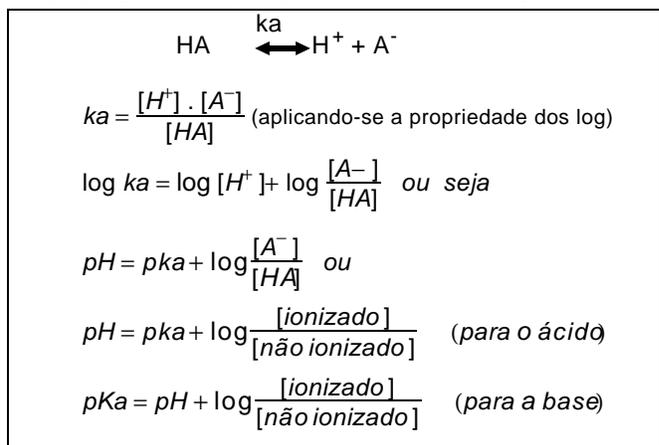


Fig 1 - Influência do pH na absorção de um ácido fraco.

De acordo com a definição de constante de equilíbrio podemos escrever<sup>6,7</sup>:

Então no pH= 4,4 temos  $\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 3$  ou seja  $\frac{[A^-]}{[HA]} = 1000$  (1 parte de  $[A^-]$ :1000 partes de  $[HA]$ ); portanto o pH ácido favorece a forma lipossolúvel e portanto absorvível. Fazendo o mesmo raciocínio para o pH= 7,4 do plasma encontramos 1000 partes de  $[A^-]$ :1 parte de  $[HA]$  favorecendo a fração hidros-



<sup>1</sup> Responsável pelo CET do H. S. Francisco e H. Sta. Lydia - Ribeirão Preto - SP

Correspondência para Flávio Fernandes  
Av Carlos Consoni 281 - Jd Canadá  
14024-010 Ribeirão Preto - SP

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

solúvel e portanto não absorvível.

Isto quer dizer que se uma droga administrada por via oral se comportar como acima descrita ela será bem absorvida; por outro lado, se administrada por via venosa ela não atravessará barreiras com tanta facilidade.

A figura 2 mostra a ação do pH na ionização de um ácido fraco<sup>12</sup>. Quando  $pH=pK_a$  há 50% da forma ionizada e 50% da forma não ionizada. Considerando-se que o pH intracelular é diferente do pH extracelular (tabela I), ocorrem também diferenças de concentrações da droga através da membrana citoplasmática. Este aspecto se torna importante no mecanismo de todas as drogas anestésicas, particularmente no mecanismo de ação dos anestésicos locais<sup>12</sup>.

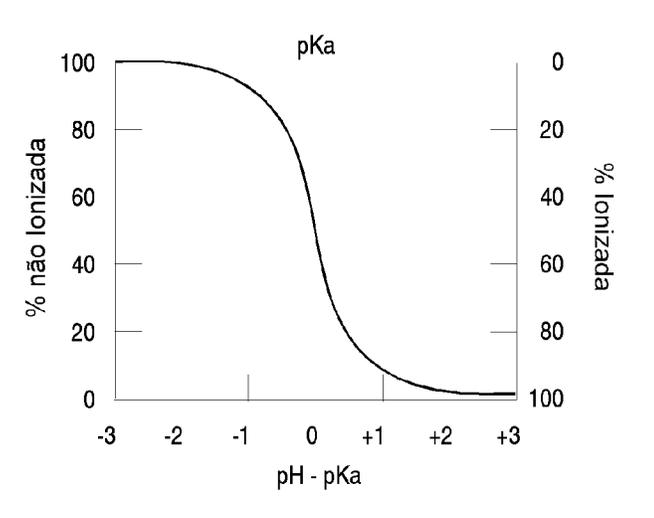


Fig 2 - Ação do pH na Ionização de um Ácido Fraco.

Tabela I - Efeitos das mudanças de pH através das membranas biológicas sobre a concentração de drogas<sup>12</sup>.

pH (plasma)	pH (intracelular)	[Ácido] pKa=7,6	[Base] pKa=7,6
7,0	7,0	1,00	1,00
7,4	7,0	0,77	1,92
7,8	7,0	0,48	3,08

**Transporte ativo:** para algumas drogas este transporte ocorre através das membranas de neurônios, do plexo coróide, das células tubulares e dos hepatócitos. Tem como característica: seletividade, inibição competitiva, gasto de energia, saturabilidade e movimento contra gradiente eletro-químico. A difusão facilitada é um tipo de transporte ativo que usa carregador de membrana, mas não gasta energia e portanto não se faz contra gradiente eletro-químico.

**Biodisponibilidade:** indica a porção da droga que, após absorção, atinge a circulação geral em forma inalterada, e aí a biofase (órgão alvo); ela é afetada pela absorção, distribuição, efeito da primeira passagem pelo fígado. Mesmo injetada diretamente no sangue, a biodisponibilidade pode ser menor que 100%; por exemplo a lecitina-diazepam tem biodisponibilidade 30% menor que a propina-glicol diazepam.

Fatores que influem na biodisponibilidade de drogas injetadas por via oral.

- 1- Características da droga: Inativação antes da absorção gastrointestinal, absorção incompleta, efeito da primeira passagem.
- 2- Forma farmacêutica: estado físico da droga, excipiente ou veículo da droga.
- 3- Interação com outras substâncias no trato gastrointestinal.
- 4- Características do paciente: pH, motilidade gastrointestinal, perfusão, flora, estados de má absorção, estrutura, função hepática etc.

A biodisponibilidade<sup>1,6</sup> é o primeiro dos muitos fatores que determinam a relação entre a dose da droga e a intensidade de sua ação: em seus estudos, pesquisa-se os seguintes dados: a) concentração plasmática máxima da droga, b) tempo de concentração máxima da droga e c) área situada abaixo da curva de concentração sanguínea pelo tempo. Esta área (AUC) é a medida fiel da quantidade que penetra na circulação sistêmica.

**Bioequivalência**<sup>1,6</sup>: embora temos no exemplo do diazepam formulações farmacêuticas quimicamente equivalentes, ou seja, são bioequivalentes, eles não tem a mesma biodisponibilidade. Estas formulações são designadas "terapeuticamente equivalentes" porque proporcionam o mesmo benefício terapêutico; porém, devido à diferença de confecção na forma do cristal, no tamanho das partículas, outras características físicas, a disponibilidade na biofase (receptor) não é a mesma, embora tenham sido administrados pela mesma via e a mesma dose.

## DISTRIBUIÇÃO DAS DROGAS

Os padrões de distribuição de drogas refletem fatores fisiológicos e propriedades físico-químicas. Existe uma fase inicial da distribuição que reflete o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo regional. Assim coração, fígado, rins, cérebro, pulmões e outros órgãos altamente perfundidos recebem maior parte da droga; em seguida, para músculos e vísceras, pele e gorduras a distribuição é mais lenta, constituindo

uma segunda fase que corresponde a órgãos de baixa perfusão.

Podemos considerar também, que as drogas se distribuem para os seguintes reservatórios:

1) Proteínas plasmáticas<sup>1,15</sup>: drogas de caráter ácido se ligam às albuminas e drogas de caráter básico se ligam as glicoproteínas  $\alpha$ 1-ácida (GAA). Porém há drogas que se ligam à albumina, GAA, globulinas e também à globulinas vermelhas (fentanil, sufentanil) (tabela II e III).

**Tabela II - Porcentagem de ligação a proteínas de algumas drogas de uso anestesiológico<sup>10</sup>.**

Droga	Ligação (%)	Droga	Ligação (%)
digoxina	25	bupivacaína	95
esmol	55	lidocaína	70
propranolol	89	fentanil	84
verapamil	91	alfentanil	92
diazepam	97-99	sufentanil	92
lorazepam	80-92	meperidina	53-63
midazolam	96	morfina	35
tiopental	85	vecurônio	30
propofol	96	pancurônio	11-29
		alcurônio	40

**Tabela III - Drogas que se ligam a glicoproteínas  $\alpha$ 1-ácidas (GAA<sup>1</sup>).**

alfentanil	propranolol	bupivacaína
meperidina	alprenolol	lidocaína
fentanil	verapamil	etidocaína
sufentanil		

Como podemos observar, drogas de caráter lipossolúvel se ligam mais às proteínas do que as de caráter hidrossolúvel. As grávidas tem nível reduzido de albumina; o tiopental (ácido) porém não está excessivamente aumentado. O diazepam (fração livre) aumenta no término da gravidez, favorecendo maior concentração para a transposição da barreira útero-placentária. Os níveis de GAA não se modificam durante a gravidez. As frações livres de lidocaína e propranolol aumentam no término da gravidez. Devido a droga livre ser a espécie farmacologicamente mais ativa, o decréscimo na ligação da droga à proteína plasmática materna tem como maior consequência a transferência de drogas pela barreira útero-placentária.

A albumina tende a diminuir e a glicoproteína  $\alpha$ 1-ácida tende a aumentar com a idade; porém estas mudanças não tem significado clínico, a não ser que hajam patologias coincidentes. O mesmo ocorre em relação ao sexo.

O diazepam, a morfina, o tiopental estão

aumentados enquanto que a lidocaína e a meperidina não estão alteradas no paciente com disfunção hepática. Isto sugere que as albuminas estão alteradas tanto pelo déficit de síntese como pela ocupação das proteínas pela bilirrubina.

Em relação às doenças renais, além da ligação às proteínas estar diminuída, o poder de ligação também está. Em relação a albumina, a regra é diminuição de ligação; em relação a GAA varia de acordo com o tipo de patologia renal.

2) Reservatórios celulares: muitas drogas se acumulam no músculo e em outras células por ligação reversível (como proteínas, fosfolípidos ou nucleoproteínas) constituindo grande depósito de drogas.

3) Gorduras: cerca de 70% do tiopental pode estar na gordura 3 horas após sua administração. A distribuição inicial do tiopental após a injeção intravenosa é o volume de sangue central do corpo. A quantidade da droga é proporcional ao fluxo de sangue de cada tecido.

A quantidade de tiopental absorvida pelo tecido é determinada por 3 fatores<sup>11</sup>: solubilidade tissular, fluxo sanguíneo por unidade de volume tissular e diferença pressão parcial tiopental tecido-sangue (tabela IV). Um aumento em qualquer destes fatores aumentará a captação e vice-versa. Como se pode observar no gráfico, após a injeção do tiopental em *bolus* ocorre o equilíbrio do sangue com outros compartimentos e por último com o compartimento gorduroso. Havendo a queda da concentração sanguínea ocorre a "volta" do tiopental dos tecidos lipofílicos à circulação, prolongando seus efeitos farmacológicos. Este fenômeno recebe o nome de redistribuição da droga (figura 3).

O tecido adiposo é o último grupo tissular a se equilibrar com o sangue.

**Tabela IV - Grupos tissulares e respectivos fatores que afetam a distribuição do tiopental no organismo<sup>11</sup>.**

Grupo Tissular	Fluxo Sanguíneo (L/min)	Volume Tissular (L)	Coefficiente partição tec/sangue	Constante* de tempo (min)
GRV**	4,50	6,0	1,5	2
Muscular	1,10	33,0	1,5	45
Gordura	0,32	14,5	11,0	500
GPV**	0,75	12,5	1,5	250

\*= constante de tempo = [volume tissular x coeficiente partição tecido/sangue] : fluxo sanguíneo (indicador de maior ou menor penetração no compartimento).

\*\*= GRV e GPV: grupo tissulares ricamente e pobremente vascularizados respectivamente.

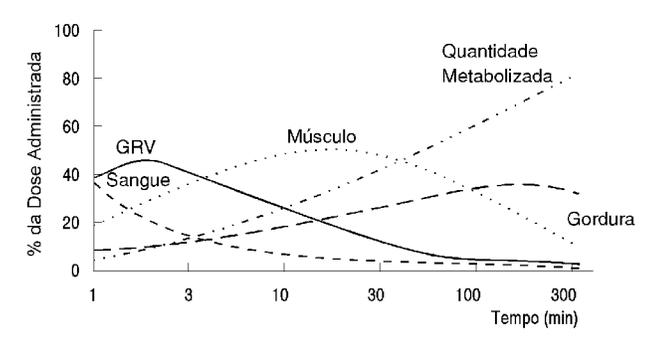


Fig 3 - Curvas de distribuição do tiopental nos diferentes tecidos.

4) Outros: ossos, reservatórios transeculares, líquido cefalorraquidiano, humor aquoso etc.

### BIOTRANSFORMAÇÃO<sup>6,10</sup>

As reações químicas na biotransformação são assim classificadas:

1) Reação de fase I: conversão da droga em metabólitos mais polares por oxidação redução ou hidrólise. Eles podem ser mais ativos, menos ativos ou inativos em relação a droga de origem.

1.1) Reação oxidativa (microssomas)

a) N e O dealquilação: a droga perde um radical ácido -O-C=

b) Hidroxilação: entrada de um radical OH na molécula

c) N oxidação e N hidroxilação: entrada de radical = O ou OH no nitrogênio da molécula

d) Formação de sulfóxido: entrada de radical -O no S da molécula

e) Desaminação de amins: perda de radical -NH<sub>2</sub> como amônia

f) Dessulfuração: passagem do radical -SH para -SOH

1.2) Reação de hidrólise de ésteres e amidas: a droga rompe a ligação éster formando ácido e álcool.

1.3) Reação de redução: azorredução e nitrorredução.

2) Reação de fase II: estas reações consistem de acoplamento ou conjugação de uma variedade de compostos endógenos nos grupos polarizados das drogas; estes grupos polares podem já existir na droga ou ter aparecido por consequência de reação de fase I.

2.1) Reação de glicuroconjugação

2.2) Acetilação

2.3) Conjugação com glicina

2.4) Conjugação com sulfato

2.5) O<sup>-</sup>, S<sup>-</sup> e N<sup>-</sup> metilação

A tabela V nos apresenta alguns exemplos

de vias de metabolismo de drogas anestésicas e correlatas<sup>10</sup>.

Tabela V - Vias de biotransformação de drogas anestésicas e correlatas<sup>10</sup>.

Reação de fase I- Oxidação	Exemplos
Hidroxilação alifática	tiopental; meperidina; cetamina
Hidroxilação aromática	lidocaína; bupivacaína; fentanil; propranolol
O- desalquilação	pancurônio; codeína epinefrina; isoproterenol; lidocaína; bupivacaína;
N- desalquilação	meperidina; cetamina; fentanil; morfina; codeína; atropina; diazepam
S- Oxidação	clorpromazina
Dessulfuração	tiopental
Reação de fase I- Redução	
Hidrólise Éster	procaína; cloroprocaína; tetracaína; cocaína; succinilcolina; propanidid; pancurônio; meperidina
Hidrólise amida	lidocaína; etidocaína; fentanil; prilocaína
Reação de fase II- Conjugação	
O-glicuroconjugação	oxazepam; lorazepam; morfina; codeína; propranolol; nalorfina; fentanil
Conjugação com sulfato	morfina; fentanil; lorazepam
Metilação	procaínamida

### Sistema Citocromo P450<sup>1,6</sup>.

O complexo de enzimas e hemoproteínas pigmentadas que catalisam a maioria das biotransformações oxidativas e algumas redutoras é conhecido como sistema citocromo P450. Ele está localizado no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, rins, pulmões, intestinos. O citocromo P450 metaboliza centenas de compostos incluindo substâncias endógenas como esteróides e amins biogênicas, bem como substâncias exógenas. A característica funcional do citocromo P450 é a capacidade de oxidar seus substratos, principalmente por inserção de um átomo de oxigênio na forma (-OH), enquanto que um outro átomo de oxigênio é reduzido à água (figura 4).

No sistema citocromo P450 microsomal hepático ocorre contribuição de um elétron de ferro no grupo heme de um proteína e dois hidrogênicos do complexo NADPH-flavoproteína, levando a droga para a forma oxidada.

A atividade de citocromo P450 pode estar aumentada ou inibida. Fenobarbital e hidrocarboretos policíclicos são indutores do sistema; porém há o

envolvimento do componente genético, porque o número e o tipo de isoenzimas induzido do sistema são diferentes para diferentes indutores. Toda indução é reversível após a retirada da droga indutora.

Quando diferentes substratos competem com o mesmo enzima ocorre inibição do sistema citocromo P450, assim como se o local de ligação da droga for bloqueado. Por exemplo, o cimetidina (antiH<sub>2</sub>) inibe o metabolismo da meperidina, propranolol, e diazepam; os bloqueadores do canal de cálcio (verapamil e diltiazem) também se ligam inibindo o metabolismo oxidativo de drogas.

### EXCREÇÃO

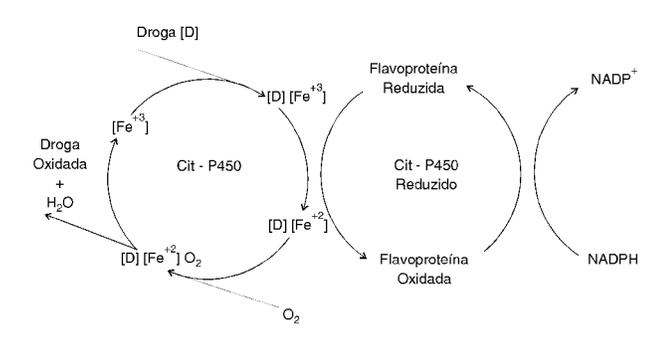


Fig 4 - Sistema Citocromo P450 e Oxidação de Droga.

As drogas são eliminadas do organismo, quer inalteradas ou como metabólitos. Ao contrário da absorção, para serem eliminadas as drogas devem estar sob a forma polarizada ou hidrossolúvel.

a) Excreção renal: o rim é o mais importante órgão de eliminação de drogas, envolvendo três processos: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular ativa. A qualidade de droga que penetra na luz tubular ativa e após a filtração glomerular depende do grau de ligação às proteínas plasmáticas. No túbulo proximal renal determinados anions e cátions orgânicos são acrescentados ao filtrado glomerular, pela secreção tubular ativa, processo mediado por carregador de membrana (penicilina, glicuronídeos etc) que é não seletivo e bidirecional. Nos túbulos proximal e distal ocorre a reabsorção das formas não polarizadas de ácidos ou bases fracas; este fenômeno dependerá do pH e do pKa que proporcionarão maior ou menor concentração da forma polar. Por exemplo, a alcalinização da urina diminui de 1% para 0,4% a fração não ionizada de ácido salicílico, e com isso aumenta de 4 a 6 vezes a excreção desta substância.

b) Excreção biliar e fecal: muitos metabólitos fornecidos ao fígado são eliminados pela bile e in-

testino. Os anions orgânicos (glicuronídeos) e cátions são ativamente excretados por transportadores semelhantes àqueles do túbulo renal. Estes carregadores também são não-seletivos e podem se saturar inespecificamente.

c) Excreção por outras vias: suor, saliva, lágrimas, leite materno são meios de excreção de drogas. Neste caso a substância deve estar, ao contrário do processo renal, sob a forma lipossolúvel.

### FARMACOCINÉTICA

Conhecendo-se os mecanismos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção, vamos estudar as bases matemáticas que regulam o comportamento de drogas anestésicas do organismo.

A maioria das drogas seguem em seu processo de distribuição e eliminação a chamada cinética de primeira ordem, ou seja, uma fração constante da droga é removida durante período finito de tempo. Isto significa que o desaparecimento da cinética de primeira ordem segue uma lei de "decaimento" onde é constante a quantidade removida no tempo.

Parâmetros Farmacocinéticos<sup>1,6,10,13,15</sup>.

1) Constante de decaimento (constante de eliminação) (k) - Como a maioria das drogas segue o desaparecimento no organismo de acordo com a cinética de primeira ordem, cada fração removida "é constante" no tempo. Esta constante é um valor que caracteriza cada droga e a unidade correspondente é o inverso do tempo (min<sup>-1</sup>, h<sup>-1</sup>). Assim se 10% for eliminado por minuto, a constante é 0,1 min<sup>-1</sup>.

2) Meia-vida - é o tempo necessário para a concentração da droga cair a metade. Ela é calculada pela equação:

$$t_{\frac{1}{2}} = \ln 2/k \text{ ou seja } t_{\frac{1}{2}} = 0,693/k$$

Assim, para o desaparecimento de 10% por minuto o  $t_{\frac{1}{2}}$  é 0,693 min<sup>-1</sup>. A cinética de primeira ordem se aplica não só à distribuição como também à eliminação; então será indicada  $t_{\frac{1}{2}}$  de distribuição,  $t_{\frac{1}{2}}$  de eliminação etc.

3) Volume de distribuição - é o parâmetro que qualifica a extensão da distribuição da droga. Matematicamente o Vd é:

$$Vd = \text{quantidade total da droga injetada}/\text{concentração no sangue}$$

Verifique o seguinte exemplo: um homem de 70 kg apresenta os seguintes parâmetros reais de

compartimentos hídricos:

Volume plasmático = 3,0 litros  
 Volume sangüíneo = 5,5 litros  
 Volume de líquidos extracelular = 12,0 litros  
 Volume total de água corporal = 42,0 litros

Entretanto muitas drogas exibem volumes de distribuição superiores a qualquer dos volumes citados. Por exemplo, a digoxina quando administrado 500 mg (dose total), atingirá uma concentração de 0,007 mg/ml. Calculando-se o Vd temos: 500 mg/0,0007 mg.ml<sup>-1</sup> ou seja 700 litros. Este valor é muito maior que qualquer volume real dos compartimentos do organismo; então o Vd é um volume aparente.

Ele depende dos seguintes fatores:

3.1 Dependentes da droga: lipossolubilidade (coeficiente de partição), polaridade ou ionização (pKa, pH), grau de ligação à proteínas plasmáticas ou proteínas teciduais.

3.2 Dependentes do paciente: idade, peso, sexo, estado nutricional, estados patológicos, genética etc.

Podemos adiantar que quando o Vd é alto significa que a concentração sangüínea está diluída e que provavelmente a droga se distribui para outros compartimentos, de maior lipossolubilidade; por outro lado quando a droga tem Vd baixo é porque a concentração ficou alta "segurando-a" no compartimento mais hidrossolúvel.

Para maiores esclarecimentos denominamos de volume aparente a distribuição, o volume distribuição central, ou seja, nos órgãos de alta perfusão sangüínea. A seguir, de acordo com as constantes de dispersão das drogas (onde influenciam as propriedades físico-químicas), estas penetrarão nos compartimentos periféricos, ou seja órgãos de menor perfusão sangüínea. Assim o volume total de distribuição de uma droga é a somatória dos volumes de distribuição central e periféricos sendo denominado de volume de distribuição no estado de equilíbrio dinâmico (Vdss - "steady state").

Os modelos farmacocinéticos aceitam os modelos de compartimentos hipotéticos. Assim quando a droga apresentar comportamento farmacocinético de um compartimento podemos prever maior afinidade pela hidrossolubilidade. Neste caso um Vd baixo; se no seguimento de seu comportamento farmacocinético apresentar dois ou mais compartimentos deverá ir aumentando o valor de Vd e a droga estará exibindo mais lipossolubilidade do que hidrossolubilidade.

Como referido anteriormente, não é

somente a prioridade de lipo ou hidrossolubilidade que determina o perfil cinético de cada droga. A tabela nos apresenta a massa e o débito cardíaco para compartimentos reais, que permitirão o maior ou menor afluxo da droga<sup>14</sup> (tabela VI).

**Tabela VI - Correlação de fluxo sangüíneo com massa corporal e grupos tissulares<sup>14</sup>.**

Parâmetros* (Porcentagens)	GRV**	Músculo e Pele	Gordura	GPV**
Massa corporal	10	50	20	20
Perfusão	75	19	6	~0

\*= Porcentagem do débito cardíaco.

\*\*= GRV e GPV: grupo tissulares ricamente e pobremente vascularizados respectivamente.

Na tentativa de compararmos os diferentes parâmetros com valores de volume de distribuição de drogas anestésicas apresentamos a tabela para análise da importância ou a predominância de qual ou quais parâmetros acarretam maior ou menor Vd (tabela VII).

**Tabela VII - Correlação de valores de Vd com parâmetros físico-químicos de algumas drogas anestesiológicas<sup>1-5,9,10</sup>.**

Droga	pKa	Coefficiente de lipossolubilidade	Ligação proteínas (%)	Vd (L)
bupivacaína	8,1	28,0	95	1,00
lidocaína	7,9	2,9	70	1,30
sulfentanil	8,0	1750,0	92	0,10
alfentanil	6,5	130,0	92	0,15
morfina	8,0	1,4	35	0,30
fentanil	8,4	860,0	84	0,60
cetamina	7,5	-	50	3,00
tiopental	7,6	-	85	5,50
propofol	-	-	96	7,60
atracúrio	-	-	82	0,12
vecurônio	-	-	30	0,19
pancurônio	-	-	29	0,19
alcurônio	-	-	40	0,32

O alto grau de ligação à proteínas, a baixa lipossolubilidade, a maior ionização, contribuem para depósitos em compartimentos de pouca massa e alta perfusão sangüínea<sup>15</sup>. Como podemos observar, os bloqueadores neuromusculares são os que tem o menor Vd; embora não estejam escritos os valores dos seus coeficientes de lipossolubilidade e pKa podemos afirmar que são drogas de mais baixa solubilidade, acarretando maior concentração no compartimento central de alta perfusão sangüínea, dando valores de Vd. Por outro lado, o propofol apresenta alto valor de Vd, concordando ser uma substância muito lipossolúvel. O Vd da lidocaína é maior que o da bupivacaína; considerando-se a bupivacaína ser mais lipossolúvel que a lidocaína, e que

o depósito protéico é também maior, o valor de pKa favorece a forma polarizada, contribuindo para diminuir a extensão da transferência intercompartimental, refletindo um Vd menor em relação à lidocaína.

O mesmo raciocínio poderá ser feito para os opióides<sup>7</sup>. A morfina é uma droga relativamente insolúvel nos lipídeos. No entanto, apresenta um Vd grande; isto sugere que a morfina é captada e acumulada em outros locais além da gordura. A favor deste valor de Vd temos baixo teor de ligação protéica.

4) Depuração ("Clearance" - Cl) - é a relação da velocidade de eliminação pela concentração da droga no estado de equilíbrio dinâmico ("Steady-State", C<sub>ss</sub>). Este parâmetro mede o desaparecimento da droga. A depuração é constante em torno das variações encontradas clinicamente. Isto é, não sendo os sistemas de eliminação saturados, a velocidade de eliminação é função linear de sua concentração plasmática, ou seja, cinética de 1ª ordem:

$$Cl\text{ Sist} = Cl\text{ Renal} + Cl\text{ Hepático} + Cl\text{ Outros}$$

sendo que "outros" se refere a saliva, suor etc.

A depuração (Cl) pode ser assim calculada:

Ou seja, é diretamente proporcional a Vd e inversamente proporcional ao  $t_{1/2}$  de eliminação.

#### GRAU DE EXTRAÇÃO HEPÁTICA (E)

O grau de extração hepática pode ser assim relacionado:

onde:

CA = concentração da droga na veia porta e artéria hepática (entrada no fígado).

CV = concentração da droga na veia hepática (saída do fígado). As drogas podem ser classificadas quanto ao grau de extração hepática em:

- a) Baixa = diazepam, lorazepam, tiopental
- b) Média = alfentanil, metohexital
- c) Alta = bupivacaína, lidocaína, fentanil, cetamina, morfina, meperidina, alprenolol, metoprolol, propranolol

Baseados no E, temos 2 tipos de depuração ou "clearance":

#### Depuração Perfusão Dependente<sup>16</sup> -

Quando o desaparecimento da droga for muito dependente da perfusão, então o grau de extração hepática é alto. Ai o "clearance" depende muito da circulação.

#### Depuração Capacidade Dependente<sup>16</sup> -

$$Cl = K \cdot \frac{Vd}{t_{1/2}}$$

Se a extração hepática é baixa, o "equipamento" metabólico do fígado é importante, então o "clearance" não depende da perfusão, mas da capacidade enzimática do órgão.

A figura 5 nos indica que a depuração hepática sofre a influência do fluxo sanguíneo hepático da seguinte forma: se houver maior depuração com aumento de fluxo sanguíneo hepático, a droga tem

$$E = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

depuração perfusão dependente; por outro lado, se a depuração não for afetada significativamente pela variação do fluxo sanguíneo hepático, a droga é depuração capacidade dependente.

#### MODELOS DE COMPARTIMENTOS

1) Modelo de 1 compartimento - quando a droga é injetada no sangue, a concentração inicial máxima

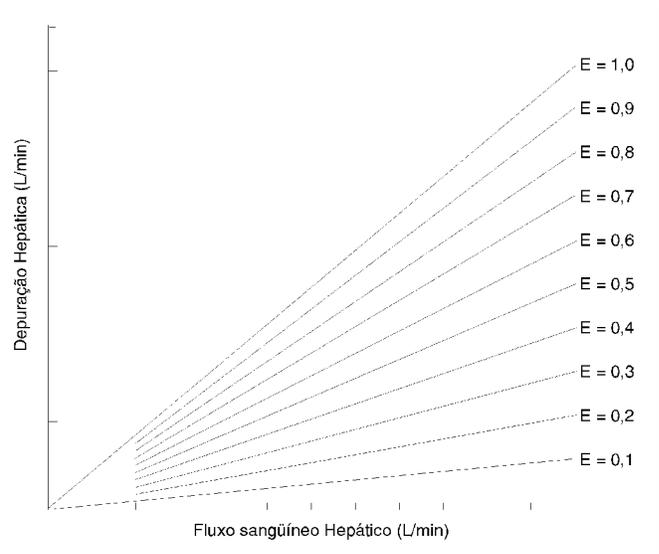


Fig 5 - Variação da depuração hepática em função do fluxo sanguíneo hepático e valores crescentes do grau de extração hepática (E).

(C) começará a cair de acordo com características próprias dela. Este decaimento será mais ou menos acentuado, porém sempre seguirá a curva apresentada (fig 6).

Em se tratando de um compartimento (fig 7), a distribuição da droga seguirá uma equação uniexponencial. Quando esta equação for colocada em escala logarítmica de concentração ela se retificará; a reta

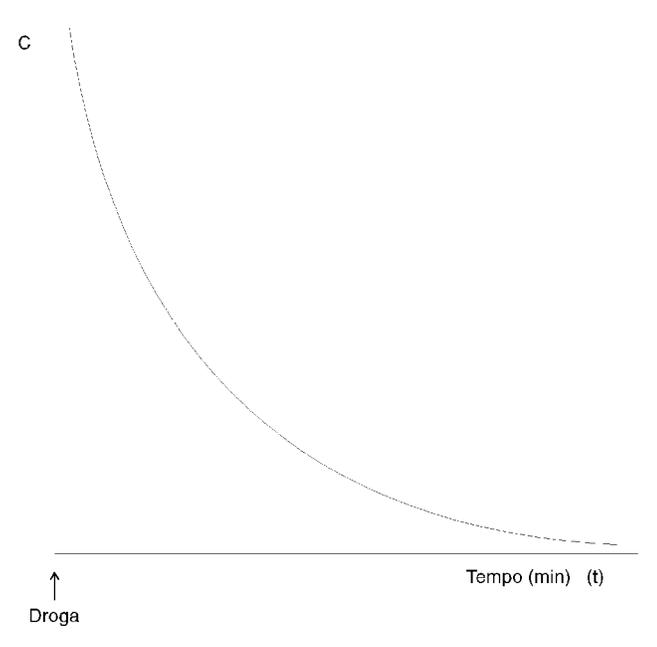


Fig 6 - Curva de decaimento de uma droga no modelo de um, dois ou três compartimentos, onde a concentração é uma função do tempo (C= f (t)).

obtida (fig 8) indica que não há distinção entre vida média de distribuição e eliminação, pois tudo ocorre dentro de um único compartimento.

2) Modelo de 2 compartimento - neste modelo (figura 9) a droga é injetada diretamente no compartimento central. Este é o conjunto de órgãos de alta perfusão sangüínea (coração, cérebro, pulmões, rins e fígado). De acordo com as propriedades físico-químicas da droga (pka, coeficiente de lipossolubilidade etc) há a distribuição também para o compartimento periférico (órgão de baixa perfusão sangüínea, ou seja, gorduras, músculos etc). Ela atinge o equilíbrio e de acordo com seu "clearance" segue um decaimento. Este decaimento segue uma equação biexponencial que, coloca na forma logarítmica, passa a ser de 1º grau (figura 10). Os parâmetros apresentados na figura tem os seguintes significados:

- C<sub>pt</sub>= Concentração plasmática
- A= Intercepto no eixo y da curva na fase de distribuição

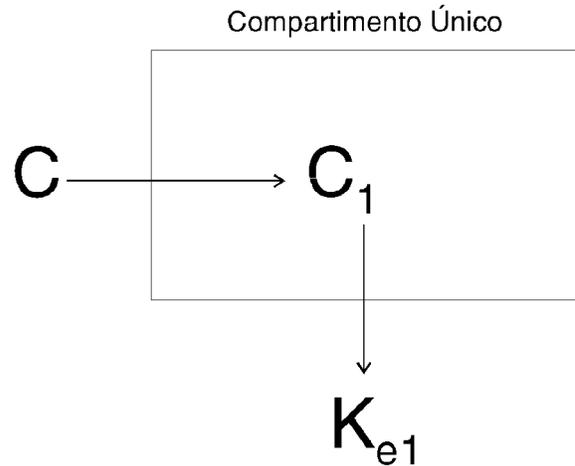


Fig 7 - Modelo de um compartimento onde a droga é injetada, distribuída e eliminada.

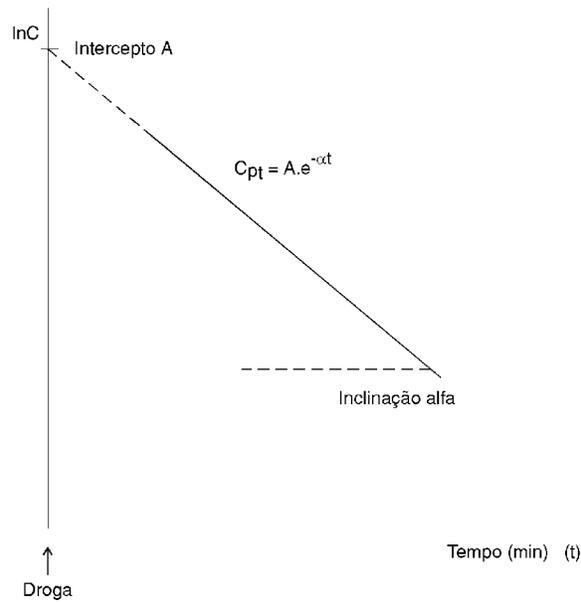


Fig 8 - Curva de decaimento de uma droga onde lnC= f (t). Este caso segue o modelo de um compartimento onde a fase de eliminação e distribuição são simultâneas, e a equação é uniexponencial.

- B= Intercepto no eixo y da curva na fase de eliminação
- α= Constante da fase de distribuição
- β= Constante da fase de eliminação
- e= Base dos logarítmicos neperianos
- t= Tempo após início da dose global

Como podemos observar, a primeira fase é a distribuição (A) da droga pela rápida queda de concentração sangüínea passada do sangue para os tecidos. A seguir ocorre a fase de eliminação (B) que é o desaparecimento de todos os compartimentos.

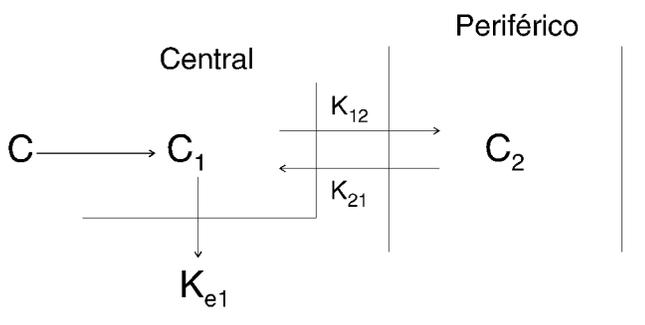


Fig 9 - Modelo de dois compartimentos. Os parâmetros  $k_{12}$  e  $k_{21}$  são constantes da primeira ordem que regulam a transferência comportamental e  $k_{e1}$  é a constante de eliminação.

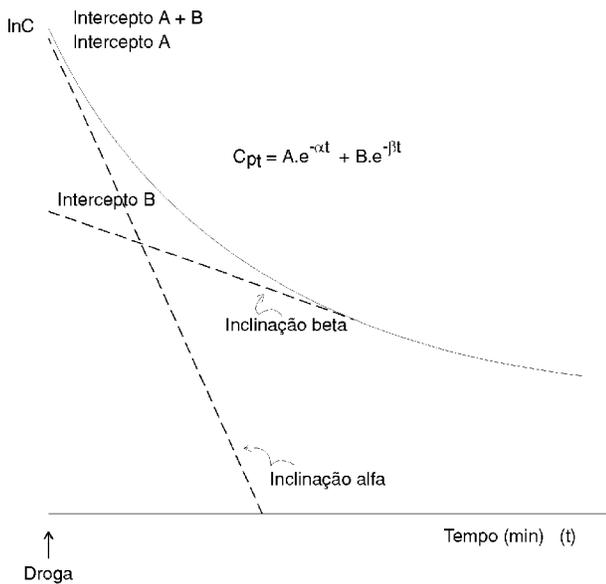


Fig 10 - Curva de decaimento de uma droga onde  $\ln C = f(t)$ . Este caso segue o modelo de 2 compartimentos onde a fase de eliminação e distribuição é distinta da fase de eliminação. A equação é bi-exponencial.

A transferência intercompartimental é um processo de 1ª ordem, e sua magnitude é regulada pelo  $K_{12}$ . A droga é eliminada via compartimento central.

3) Modelo de 3 compartimentos - neste modelo (figura 11), após a injeção global ocorre uma fase inicial de distribuição rápida e uma de distribuição lenta, seguindo-se a fase de eliminação.

Após a injeção intravenosa da droga, a concentração inicial máxima (C) segue num decaimento também de acordo com propriedade da droga, se difundindo para os compartimentos. Esta queda segue uma equação triexponencial que colocada em escala logarítmica passa a ser equação de 1º grau (figura 12).

P= Intercepto da curva no eixo da concentração na fase de distribuição rápida

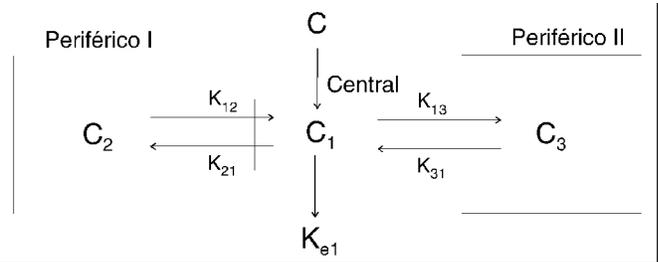


Fig 11 - Modelo de 3 compartimentos. Os parâmetros  $k_{12}$  e  $k_{13}$  são constantes de primeira ordem que regulam a transferência intercompartimental e  $k_{e1}$  é constante de eliminação.

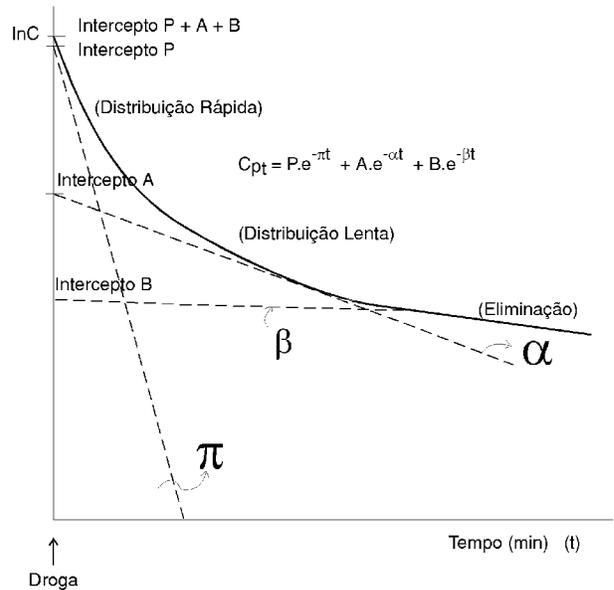


Fig 12 - Curva de decaimento de uma droga onde  $\ln C = f(t)$ . Este caso segue o modelo de 3 compartimentos. A equação é triexponencial.

A= Intercepto da curva no eixo da concentração na fase de distribuição lenta

B= Intercepto da curva no eixo da concentração na fase de eliminação

$\pi$ = Constante na fase de distribuição rápida

$\alpha$ = Constante na fase de distribuição lenta

$\beta$ = Constante na fase de eliminação

Fernandes F - Bases Farmacológicas da Anestesiologia

Unitermos: FARMACOLOGIA: captação, distribuição

### REFERÊNCIAS

01. Barash PG, Cullern BF, Stoelting RK - Basic Principles of Pharmacology. Clinical Anesthesia, JB Lippincott Co, 1989; 137-64.
02. Braz JRC, Vianna PRG - Farmacocinética dos Bloqueadores Neuromusculares. Rev Bras Anesthesiol, 1988; 38(1): 15-25.
03. Cronelly R, Fischer DM, Miller RD, Gencarelli P, Naguyen-Gruenke L, Castagnoli N - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vecuronium and Pancuronium in Anesthetized Humans. Anesthesiol, 1983; 58: 405-8.
04. Duwaldestin P, Lebreault C, Chauvim M - Neuromuscular Blockade. Clinics in Anesthesiology, 1985; 3(2): 293.
05. Fahey MR, Cupp SM, Fischer DM, Miller RD, Sharma M, Cauffell C, Castagnoli K, Hennis PJ - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atracurium in Patients with and without renal failure. 1984; 61: 699-702.
06. Goodman LS, Gilman A - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª Ed, New York, Pergamon, 1990; 14-21.
07. Hugg CC - Pharmacokinetics of drugs administered intravenously. Anesth Analg, 1978; 57: 704-723.
08. Hugg Jr CC, Murphy MR - Fentanil disposition in CSF and plasma and its relationship in the dog. Anesthesiology, 1979; 50: 3420-349.
09. McLeod K, Watson MJ, Rawlins MD - Pharmacokinetics of Pancuronium in Patients with Normal and Impaired Renal Function. Br J Anaesth, 1976; 48: 341-5.
10. Miller RD - Anesthesia. 3ª Ed. Churchill Livingstone, 1993; 34-35.
11. Prince HL, Kornat PJ, Safar JN - The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. Clin Pharmacol Ther, 1960; 1: 16-22.
12. Saidman LJ - Uptake and distribution of Intravenous Agents: The Thiopental Model. Refresher Courses in Anesthesiology, 1975; Vol 3, Cap 13.
13. Stanski DR - The role of Pharmacokinetics in Anesthesia. Annual Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiology, 1981; 9: 171-181.
14. Stoelting RK - Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 1ª Ed. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1987.
15. Stoelting RK, Miller RD - Basics of Anesthesia. 2ª Ed. Churchill Livingstone, 1989; 19-21.
16. Wilkinson GR, Shand DG - A physiologic approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther, 1975; 18: 377-90.
07. Hugg CC - Pharmacokinetics of drugs administered