

Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Anestésicos Venosos

Danilo Freire Duarte, TSA¹

Duarte DF - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Agents

Key Words: ANESTHETICS, Intravenous: etomidate, ketamine, midazolam, propofol, thionembutal;
PHARMACOLOGY: venous drugs

Anestésicos venosos (AV) podem ser definidos como fármacos administrados por via venosa para induzir e/ou manter a anestesia geral, bem como para promover sedação durante anestesia loco-regional.

São considerados neste artigo, por continuarem a merecer aceitação universal e por serem disponíveis no Brasil, os seguintes AV: tiopental (TS), cetamina, etomidato, midazolam e propofol.

O objetivo deste trabalho é rever os principais aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos AV mencionados.

FARMACOCINÉTICA

O estudo farmacocinético dos AV foi iniciado por Price¹, em 1960, quando demonstrou que o término do efeito do TS era devido, basicamente, a uma redistribuição dessa substância e não à sua biotransformação. A partir de então todos os demais agentes foram estudados com o intuito de avaliar a distribuição, a eliminação, a curva de concentração plasmática e outros parâmetros importantes.

A absorção, no caso dos AV, não é considerada, já que essas drogas são administradas diretamente na corrente sangüínea. Assim sendo, a concentração plasmática, se a droga for administrada em dose única, vai depender tão somente da dose e da velocidade da injeção². Contudo, já no plasma, esses agentes ligam-se de forma reversível às proteínas plasmáticas. Com exceção da cetamina, que pode ser considerada uma droga de baixa li-

gação protéica, os demais AV ligam-se às proteínas, e em especial à albumina, em percentual superior a 70%. Vale destacar que algumas drogas, como o midazolam e o propofol, têm um percentual de ligação superior a 90%^{3,4}. Um outro ponto que não deve ser esquecido é a possibilidade de que drogas anestésicas se liguem a outros constituintes do sangue, como os eritrócitos, e vale lembrar que a ligação do TS à hemoglobina já foi relatada⁵.

A importância farmacocinética da ligação protéica resulta do fato de que somente a fração livre é capaz de se difundir através de membranas biológicas e, conseqüentemente, se distribuir pelo organismo e alcançar os receptores onde deve exercer a atividade farmacológica⁶.

Distribuição - No que diz respeito à distribuição, ou seja, à passagem do fármaco da corrente circulatória para os tecidos, deve ser considerado, inicialmente, que o volume central (V1) para todos os AV excede o volume intravascular⁷. Como o início de ação para a maioria dessas drogas é muito rápido parece indubitável que o cérebro está incluído em V1.

A passagem de V1 para V2 (primeiro compartimento periférico) é também muito rápida, indicando que a distribuição desempenha um papel extremamente importante para o término do efeito da maioria desses agentes. Já que a transposição de membranas biológicas é facilitada pela lipossolubilidade e pela presença da droga sob a forma não ionizada, justifica-se que a distribuição dos AV seja extensa. Mesmo a cetamina, que se apresenta em grande parte ionizada, compensa esse fato com a alta solubilidade, cerca de 10 vezes maior que a do TS.

O volume de distribuição (Vd), depois de obtido o estado de equilíbrio (Vdss), momento em que nenhuma transferência da droga entre os tecidos e o plasma está ocorrendo⁸, é 2 a 3 vezes superior ao volume dos líquidos orgânicos, exceção feita aos benzodiazepínicos. Em outras palavras, os AV têm Vd elevado.

Eliminação - A eliminação pode ser definida

¹ LD - UFSC, Membro do Grupo de Pesquisa em Engenharia Biomédica - UFSC, Prof Titular (inativo) da Disciplina de Anestesiologia - UFSC

Correspondência para Danilo Freire Duarte
R Luiz Delfino 146
88015-360 Florianópolis - SC

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

como o desaparecimento da forma farmacologicamente ativa da droga de todos os setores nos quais ela se distribuiu. Corresponde, portanto, à depuração total, que por sua vez representa a soma da depuração renal com a depuração extra-renal. Pela via renal elimina-se a droga "in natura" ou eliminam-se seus metabolitos. O local de biotransformação, as reações envolvidas e os metabolitos resultantes estão resumidos no quadro I, com base nos dados colhidos em várias publicações^{3,9-12,16}. O fígado é o principal órgão de biotransformação, embora a hidrólise do etomidato também ocorra no plasma.

Quadro I - Biotransformação dos AV em uso no Brasil.

Droga	Local	Reação	Metabolitos
TS	Fígado	Oxidação	Álcoois-Cetonas Ac.Carboxílicos
Etomidato	Fígado-Plasma	Hidrólise	Ac.Carboxílicos
Midazolam	Fígado	Oxidação	Hidroimidazolam
Propofol	Fígado	Conjugação	Glucoronides- Sulfatos
Cetamina	Fígado	Oxidação	Norcetamina

Referências: 3,9-12,16.

A reação química predominante é a oxidação ainda que o etomidato e o propofol sejam biotransformados por hidrólise e conjugação primária, respectivamente. Os metabolitos resultantes são inativos, exceção feita aos da cetamina.

A velocidade do processo depende da concentração da droga no local onde se realiza a biotransformação e da atividade enzimática. A concentração da droga resulta da taxa de extração hepática. Quando essa taxa é alta condiciona uma biotransformação "fluxo-dependente" e quando é baixa uma biotransformação "capacidade-dependente"¹³. Nesse último caso o processo depende, basicamente, da atividade enzimática. O etomidato, o propofol e a cetamina apresentam uma elevada taxa de extração hepática, sendo incluídos entre as drogas cuja biotransformação pode ser expressivamente prejudicada com a queda do fluxo sanguíneo para o fígado⁷.

Curvas de concentração plasmática - A curva de concentração plasmática dos AV pode ser decomposta em 2 ou 3 segmentos identificando modelos bi ou tricompartmentais. O TS se ajusta de forma mais adequada ao modelo tricompartmental¹³ e o midazolam e o etomidato se ajustam mais adequadamente ao modelo bicompartimental^{3,14}. Contudo, também tem sido usado o modelo tricompartmental para avaliar parâmetros farmacocinéticos do etomidato^{14,15}. Em relação ao propofol tem

sido adotado tanto o modelo bicompartimental quanto o tricompartmental¹⁶. Quando são empregados modelos diferentes para uma mesma droga os parâmetros farmacocinéticos, por vezes, não coincidem^{15,16}.

A vida média pode ser determinada separadamente, tanto para a fase de distribuição ($T_{1/2\alpha}$) quanto para a fase de eliminação ($T_{1/2\beta}$). Ambas são calculadas a partir da curva de concentração plasmática e o $T_{1/2\beta}$ serve como guia não só para calcular o tempo necessário à eliminação da droga como para sugerir a possibilidade de acúmulo, num esquema de doses repetidas.

No quadro II estão reunidos os principais parâmetros farmacocinéticos dos AV abordados neste estudo, tomando como base vários trabalhos de revisão^{7,15,16} que, por sua vez, analisaram dados colhidos de diversos autores. Pode ser observado que não há uma variação muito grande quanto ao Vdss. Contudo, há nítidas diferenças no que diz respeito ao $T_{1/2\beta}$ e à depuração. A depuração extremamente elevada do propofol sugere uma expressiva contribuição extra-hepática⁷. Por outro lado, o etomidato e o propofol aparecem como drogas a serem preferidas para infusão contínua, do ponto de vista farmacocinético, já que por apresentarem um $T_{1/2\beta}$ baixo não tendem a se acumular na economia. O TS, cujo perfil farmacocinético difere do apresentado pelos novos AV em relação a esses parâmetros, quando em uso prolongado, tende para o acúmulo e apresenta um retardo expressivo na recuperação⁹.

Quadro II - Principais parâmetros farmacocinéticos dos AV em uso no Brasil (valores médios)

Droga	V1 (L/kg)	Vdss (L/kg)	$T_{1/2\beta}$ (h)	Depuração (ml/min/kg)	Ext.Hep.
TS	0,53	2,34	10-12	3,4	0,15
Etomidato	0,15	2,52	2-5	17,9	0,90
Midazolam	0,17	1,09	2-4	7-5	0,51
Propofol	0,63	2,83	1-3	59,4	> 1
Cetamina	1,70	3,10	2-3	19,1	> 1

Referências: 7,15,16.

FATORES QUE MODIFICAM PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Idade - A influência exercida pela idade sobre parâmetros farmacocinéticos é apontada por vários autores¹⁷⁻²⁵. Na faixa geriátrica, a nítida correlação entre a albuminemia e a dose de TS necessária para indução foi confirmada em trabalho recente²⁴. Pode ser admitido que no paciente idoso ocorra uma hipoalbuminemia e, principalmente, uma alteração qualitativa nas proteínas circulantes, di-

ficulando a ligação protéica²⁶. Contudo, modificações de outros parâmetros como contração de V1, aumento de Vd para os fármacos lipossolúveis e redução da função renal e hepática²⁶ são responsáveis por repercussões mais importantes. A contração de V1 determina maior concentração da droga, desde que injetada na mesma dose que em paciente jovem condicionando, como conseqüência, um efeito mais intenso²⁷. Embora esse ponto de vista não seja unânime²⁸, a contração de V1 já foi apontada não só em relação ao TS como também em relação ao propofol e ao etomidato^{19,23}. A queda do débito cardíaco, com reflexo na velocidade da circulação, justifica, no idoso, um prolongamento do tempo de indução²⁹.

No outro extremo da vida também ocorrem alterações farmacocinéticas em função de vários fatores. A composição orgânica na faixa pediátrica difere da do adulto. No período neo-natal a albuminemia é baixa, principalmente nos prematuros, e ainda é encontrada no plasma quantidade variável de albumina do tipo fetal, cuja afinidade para drogas é pequena³⁰. Nesse período a proporção de água em relação à de tecido adiposo é expressivamente maior, o que se reflete na distribuição dos produtos lipossolúveis. É também assinalada uma taxa de filtração glomerular menor que a do adulto e uma imaturidade dos sistemas enzimáticos hepáticos que, aliadas a um menor fluxo sanguíneo para o fígado pode ser responsável pela diminuição do processo de depuração hepática³¹. A biotransformação por via oxidativa é especialmente prejudicada, resultando num $T_{1/2\beta}$ elevado para muitos fármacos. Embora a conjugação com o sulfato permaneça normal o mesmo não ocorre com as conjugações com o ácido glucurônico³². Dessa forma, ainda que não seja freqüente o uso de AV no período neo-natal, é recomendável, se for o caso, tatear prudentemente a dose a ser administrada. Deve ser assinalado, ainda, que do 3º mês até o 3º ano de vida há um aumento expressivo da biotransformação por reação oxidativa³⁰. Já na idade entre 5 e 15 anos a ligação protéica e o Vdss não diferem, de forma estatisticamente significativa, desses mesmos parâmetros no paciente adulto. No entanto, V1 tem um valor significativamente mais alto e a depuração se processa com velocidade 2 vezes maior. Esse último dado contribui para uma redução acentuada do $T_{1/2\beta}$. Dessa forma, fica justificada a necessidade de uma dose maior de TS para indução entre os 5 e os 15 anos de idade e fica também explicada a recuperação mais rápida nessa faixa etária²⁵. Se forem comparados os dados obtidos por Jones e al, em crianças de 4 a 12 anos ($T_{1/2\beta} = 33$ min. e depuração = 40,35

ml/min/kg)³³, com os resultados relatados por Cocksholt et al, em adultos ($T_{1/2\beta} = 45$ min e depuração = 32,9 ml/min/kg)³⁴, diferenças são também constatadas em relação ao propofol. O mesmo ocorre com a cetamina³⁰.

Sexo - A influência do sexo sobre a farmacocinética dos AV não parece ser ponderável. Tomando como base a dose de TS, em mg/kg, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada^{18,24}. Comparando homens e mulheres de diversas idades nos quais o TS foi usado como agente de indução, foi constatado aumento de V3 (modelo tri-compartimental) e do $T_{1/2\beta}$ ³⁵. Contudo, esses resultados não parecem ter repercussão clínica. O autor deste trabalho não encontrou, na literatura disponível, dados referentes a outros AV.

Patologias associadas - Várias entidades patológicas alteram parâmetros farmacocinéticos destacando-se as hepatopatias e as nefropatias. Ambas modificam o perfil protéico.

Nas hepatopatias há uma diminuição da albumina plasmática, enquanto a concentração da fração globulina se eleva. A correlação desse desvio com a ligação droga-proteína ainda não foi suficientemente esclarecida⁶. Nas hepatites graves, devido à redução da síntese protéica, além da hipoalbuminemia há uma possível carência de enzimas, com reflexos sobre a biotransformação. Na cirrose compensada a ligação protéica e os parâmetros farmacocinéticos não se alteram de forma significativa, podendo ser observada uma elevação moderada de Vdss^{36,37}. Já na cirrose descompensada, em função da retenção de líquidos, constata-se expressiva modificação de Vd³⁸, alterando, conseqüentemente a distribuição das drogas.

Nos pacientes urêmicos a ligação do TS, do etomidato e do midazolam às proteínas fica reduzida^{11,39,40}. Esse fenômeno persiste após diálise e normalização protéica, pelo menos no caso do TS³⁹ e do etomidato⁴⁰. A explicação encontrada é uma provável alteração da estrutura da proteína provocada pela nefropatia⁶.

Nos pacientes em estado crítico e principalmente nos septicêmicos também ocorrem alterações farmacocinéticas, consubstanciadas em alterações das proteínas plasmáticas que podem migrar para o espaço extracelular, graças ao aumento da permeabilidade vascular. Alterações do Vd são também observadas³⁸. Num estudo realizado em 6 pacientes em estado crítico, nos quais o midazolam foi administrado em infusão contínua, 4 apresentaram um $T_{1/2\beta}$ elevado e 2 uma depuração reduzida, identificando dificuldade na biotransformação dessa droga⁴¹.

No pós-trauma e em especial nos grandes

queimados foi verificada uma elevação da α 1-glicoproteína ácida que é acompanhada, em alguns casos, de diminuição da fração albumina⁴²⁻⁴⁴. Embora as conseqüências em relação aos AV ainda não tenham sido devidamente elucidadas, deve ser levado em conta que as drogas ácidas ligam-se predominantemente à albumina e que as drogas básicas apresentam afinidade pela α 1-glicoproteína ácida⁶.

Quando se empregam técnicas de hemodiluição é possível que a recuperação anestésica seja prolongada, já que ocorre hipoproteinemia diluicional⁴⁵. Contudo, nem sempre é recomendado reduzir as doses empregadas⁴⁶.

Nos desnutridos, com hipoalbuminemia intensa, a ligação do TS com outras frações protéicas pode aumentar consideravelmente⁴⁷ e/ou a fração livre no plasma pode se elevar de forma expressiva⁴⁸. É válido admitir que o mesmo ocorra com outros AV.

A associação de anestésico inalatório potente pode interferir com a biotransformação de AV com alta taxa de extração hepática, não somente devido a redução do fluxo sangüíneo para o fígado como também pela possível interação com o processo de biotransformação⁴⁹.

Pelo que foi exposto, até agora, pode ser concluído que a farmacocinética não é "um jogo matemático esotérico com muito pouca contribuição a oferecer à farmacologia clínica"⁵⁰, sim um caminho para o entendimento e, até mesmo, para a previsão das relações dose-resposta, já que procura determinar a concentração da droga nos diversos compartimentos, inclusive na biofase.

FARMACODINÂMICA

Quando uma droga, em seu trajeto através dos diversos compartimentos orgânicos, alcança a biofase, interage com os sítios pelos quais mantém afinidade. Essa interação dispara uma cadeia de eventos que determina, em última análise, o efeito do fármaco. A farmacodinâmica estuda a interrelação entre a concentração da droga na biofase e seu receptor, bem como o mecanismo de ação responsável pelo aparecimento dos seus efeitos⁵⁰.

O principal efeito dos AV é uma depressão reversível e dose-dependente do SNC que se estende da sedação ao coma. Embora o TS, o etomidato e o midazolam exerçam efeito anticonvulsivante, nenhum deles, com a exceção da cetamina, promove efeito analgésico. As ações dessas drogas no SNC podem ser responsáveis por outros efeitos com repercussão respiratória e circulatória da mesma forma que os AV podem exercer também ações diretas sobre outros órgãos e sistemas.

Nesta atualização o objetivo primário é analisar a atuação dos AV no SNC. A atividade do sistema nervoso é desenvolvida mediante a transmissão de mensagens conduzidas ao longo das fibras nervosas e transferidas para os neurônios subseqüentes através das sinapses. Desse modo, informações procedentes de todas as regiões do corpo são conduzidas para as áreas onde vão ocorrer a análise e o processamento da informação⁵¹.

Assim sendo, as drogas que modificam a atividade funcional do SNC devem exercer sua ação no axônio, interferindo com a condução do impulso nervoso, ou na sinapse, interferindo com a passagem desse impulso para o neurônio imediato.

O TS e o etomidato não alteram a polaridade da célula em repouso⁵², embora tenha sido demonstrado que barbitúricos de ação curta modificam a forma do potencial de ação sem, entretanto, alterar o potencial de repouso da membrana⁵². Uma conclusão possível, a partir desses dados, é que os AV exerçam uma atividade "estabilizadora" na membrana do neurônio. O bloqueio da migração de íons, explicação para o fato, já foi demonstrado. O pentobarbital bloqueia a migração do cálcio⁵⁴ e os barbitúricos e o propofol interferem com o funcionamento dos canais de sódio na córtex cerebral humana⁵⁵. Em estudos ainda mais recentes foi constatado, em preparações isoladas de cérebro humano que o pentobarbital reduz o tempo de abertura dos canais de sódio em concentrações que correspondem à dose clinicamente empregada para obtenção da anestesia⁵⁶.

A despeito desses resultados a sinapse continua sendo considerada como o principal local de ação dos anestésicos desde o início do século⁵⁷.

Nas sinapses os AV, podem agir em vários pontos assinalados no Quadro III. Ao estudar o mecanismo de ação desses agentes vale a pena recordar alguns aspectos funcionais. No SNC as sinapses podem ser divididas em dois grandes grupos⁵⁵:

Quadro III - Pontos e possíveis mecanismos de ação dos AV na região sináptica.

Região Pré-Sináptica

Inibindo a síntese e/ou a liberação de neurotransmissores
Aumentando a liberação de neurotransmissor

Fenda Sináptica

Interferindo com a biotransformação
Bloqueando a recaptação do neurotransmissor

Região Pós-Sináptica

Bloqueando a interação neurotransmissor/receptor

- I- Sinapses excitatórias: têm como principais neurotransmissores a acetilcolina e aminoácidos, destacando-se entre eles o glutamato. Promovem despolarização nas células alvo.
- II- Sinapses inibitórias: têm como principais neurotransmissores o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina. Promovem hiperpolarização nas células alvo.

Os receptores para aminoácidos liberados nas sinapses excitatórias podem ser agrupados em três categorias^{58,59}. O mais conhecido, do ponto de vista farmacológico, é o receptor n-metil-d-aspartato (NMDA) que é encontrado, principalmente, no hipocampo e na córtex cerebral⁵⁸. É acoplado a um canal permeável ao sódio, ao potássio e ao cálcio e possui vários pontos de afinidade para diferentes agonistas, entre os quais a cetamina⁵⁹. Já foi demonstrado que o pentobarbital e a alfaxalona bloqueiam de forma dose-dependente e reversível as descargas promovidas pela aplicação iontoforética de glutamato em áreas selecionadas da córtex cerebral⁶⁰. O experimento permite deduzir que essas substâncias reduzem a sensibilidade da membrana pós-sináptica ao glutamato embora, pela metodologia da pesquisa, não possa ser excluído um bloqueio de liberação do neurotransmissor.

Quanto à acetilcolina, são encontrados no SNC receptores muscarínicos e nicotínicos. Os efeitos dos AV sobre esses receptores são mal conhecidos. Tudo indica, no entanto, que a cetamina reduz a duração da abertura do canal iônico de receptores nicotínicos⁵⁵.

Embora a ação dos AV em sinapses excitatórias possa contribuir para o efeito depressor desses agentes, as ações que eles exercem sobre as sinapses inibitórias, exceção feita à cetamina, são mais importantes.

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório e interage com dois tipos de receptores, GABA_A e GABA_B. O primeiro é de maior interesse no que concerne ao mecanismo de ação dos AV⁶¹. O complexo GABA_A é composto de duas sub-unidades denominadas de α e β . Várias substâncias agem nesse complexo sejam como agonistas, como antagonistas ou como moderadoras⁶² (figura 1). O GABA e substâncias análogas como o muscinol e o THIP têm afinidade pela sub-unidade β . Como antagonistas competitivos, apresentando, conseqüentemente, afinidade pela mesma sub-unidade, podem ser citados a bicuculina e compostos sintéticos⁶¹.

A ativação dos receptores GABA_A aumenta a condutância ao íon cloro, que se encontra em maior concentração na superfície externa da membrana⁶¹.

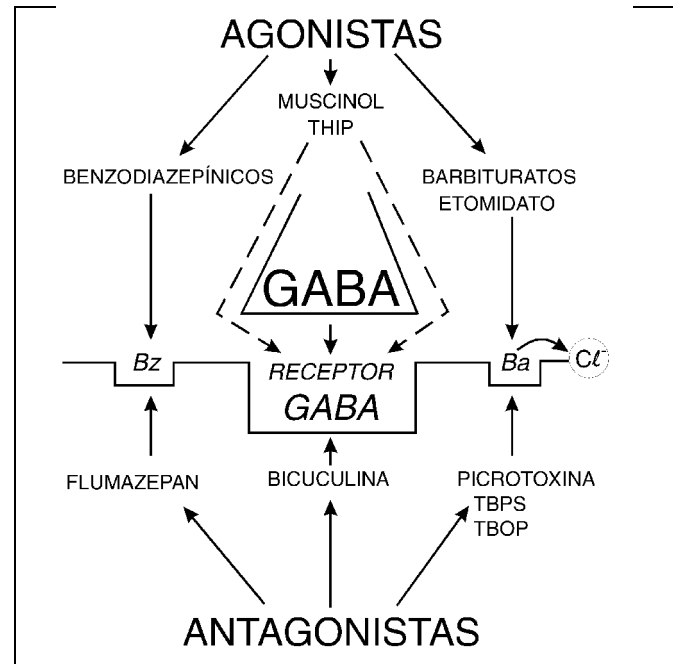


Fig 1 - Representação esquemática do Complexo GABA-ionóforo cloro. Diversos agonistas e antagonistas estão representados acima e abaixo da linha dos receptores, respectivamente. O envolvimento dos barbitúricos com o ionóforo cloro também está sinalizado. O local de ação do propofol ainda não está esclarecido. O muscinol, a bicuculina, o THIP, o TBSP e o TBOP não são utilizados em clínica.

Como o fluxo de cloro obedece ao gradiente de concentração, verifica-se sua transferência para o interior da célula. Dessa forma aumenta a carga negativa em relação à superfície externa da membrana, ocorrendo hiperpolarização.

As relações entre os barbitúricos, os benzodiazepínicos e o complexo GABA-ionóforo cloro são as mais conhecidas. Ambos acoplam-se a pontos específicos do complexo macro-molecular com os quais apresentam afinidade. Os barbitúricos com ação hipnótica intensificam os efeitos do GABA, provavelmente por aumentarem o tempo que o ionóforo cloro permanece aberto, sem contudo modificar a condutância para esse íon⁶¹. Os barbitúricos convulsivantes não exercem essas ações⁶³.

Os benzodiazepínicos ao se ligarem a pontos específicos, diferentes daqueles para os quais os barbitúricos apresentam afinidade, promovem aumento do fluxo do íon cloro, provavelmente por acelerarem a freqüência de abertura do canal respectivo⁶¹. Os benzodiazepínicos são os únicos moduladores que agem no complexo GABA-ionóforo cloro que dispõem de antagonistas utilizados na prática clínica⁶⁴⁻⁶⁷. O flurazemil atua como um antagonista competitivo e, embora tenha sido qualificado como um agonista parcial⁶⁴, no homem parece desprovido de atividade agonista, embora apresente

efeito anti-convulsivante⁶⁵. Essa droga reverte a hipnose e o efeito amnésico dos benzodiazepínicos⁶⁵.

O etomidato, segundo demonstração experimental em preparação oriunda de hipocampo de cobaia, também intensifica a inibição do GABA cloro-dependente⁶⁷. O local de ação do etomidato parece estar intimamente vinculado ao local de ação dos barbitúricos. Estudos recentes constatam que o propofol também exerce sua atividade depressora através de mediação GABA-érgica^{55,68}.

Propriedade anticonvulsivante parece ser um denominador comum aos AV, com exceção da cetamina^{10,69,70}. A maioria dos barbitúricos são capazes de inibir convulsões. Contudo, essa propriedade cresce com a presença de um radical fenil, apenso ao carbono 5 como ocorre com o fenobarbital, cuja dose anticonvulsivante é inferior àquela necessária para promover hipnose⁷¹. Esse fato indica uma dissociação entre o mecanismo de ação da atividade depressora e o da atividade anticonvulsivante⁷¹. Experimentalmente, face à proteção dos fenômenos convulsivos desencadeados pelo eletrochoque e pelo pentilenotetrazol em camundongos, o propofol parece ter propriedade anticonvulsivante similar à do TS⁶⁹. Como a projeção clínica desse resultado é um efeito anti-epiléptico, e como há suspeitas de crises convulsivas, tipo "grande mal", conseqüentes ao uso do propofol⁷², esse tópico necessita reavaliação. A ação anticonvulsivante dos benzodiazepínicos também envolve o complexo GABA-ionóforo cloro, já que esses fármacos antagonizam os efeitos da picrotoxina e da bicuculina⁷⁰. Todavia, há indícios de que o mecanismo de ação dos benzodiazepínicos diferem, em detalhes, do mecanismo de ação dos barbitúricos⁷⁰. É válido esclarecer que a atividade relaxante muscular desenvolvida pelos benzodiazepínicos, e ausente em outros AV, deve-se a uma ação central mediada por receptores específicos à glicina, situados na medula espinhal⁷⁰.

Dessa forma, os AV estudados neste trabalho, à exceção da cetamina, exercem sua ação farmacológica sobre o SNC principalmente através dos receptores GABAa.

No que concerne à cetamina, qualificada como um anestésico dissociativo⁷³, o mecanismo de ação tem sido atribuído a sua interferência nos níveis de mono-aminas cerebrais^{74,75}, ao bloqueio de receptores de aminoácidos excitadores⁵⁹ e à estimulação de receptores opióides⁷⁶. Os estudos com o envolvimento dessa droga com os níveis de noradrenalina, dopamina e serotonina no SNC não têm sido concordantes. Há trabalhos que registram elevação dos níveis de dopamina em algumas regiões encefálicas⁷⁵. Outros não apontam para alterações

no teor de dopamina e constatam queda na concentração de noradrenalina cerebral em ratos⁷⁴. A síntese de serotonina parece diminuir, significativamente, 4 horas após administração de cetamina⁷⁴. O efeito "anestesia", ao que tudo indica, deve-se à interação com receptores NMDA⁵⁹, onde a cetamina exerce um bloqueio não competitivo⁵⁸, embora a interação com receptores opióides não possa ser descartada.

É lógico deduzir, pelo que foi exposto, que os AV, agindo em sinapses que se espalham pelo SNC não atuam numa área restrita desse sistema. É também fácil compreender que o efeito hipnótico dependa, provavelmente, de uma somatória de ações exercidas sobre sinapses inibitórias e excitatórias, ainda que predominem as ações sobre as primeiras e, em especial, sobre o complexo GABA-ionóforo cloro. A cetamina faz exceção, donde se justifica as características peculiares da anestesia produzida por essa droga.

Duarte DF - Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Anestésicos Venosos

Unitermos: ANESTÉSICOS, Venosos: cetamina, etomidato, midazolam, propofol, tiopental: FARMACOLOGIA: agentes venosos

REFERÊNCIAS

- Price H L - A dynamic concept of the distribution of Thiopental in the human body. *Anesthesiology*, 1960; 21: 40-54.
- Duarte D F, Pacheco L H M - Farmacocinética dos anestésicos venosos. *Rev Bras Anesthesiol*, 1987; 37: 421-429.
- Allomen H, Ziegler G, Klotz U - Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30: 653-661.
- Glen J B, Bastian W - Protein binding studies with disopropofol, a new intravenous anaesthetic. Abstract of the sixth European Congress of Anesthesiology, London, 1982; 8-15.
- Edwards R, Ellis F R - Clinical significance of Thiopental binding to haemoglobin and plasma protein. *Br J Anaesth*, 1973; 45: 891-893.
- Wood M - Plasma drug binding: implication for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1986; 65: 786-804.
- Fragen R J, Avran M J - Comparative pharmacology of the drugs used for the induction of anesthesia, em: *Advances in anesthesia*, Vol3, Stoelting R K, Barash P G, Gallagher T J, (editores), Year book Publishers Inc. Chicago, 1986; 108-109.

08. Hug C G - Pharmacokinetics of drugs administered intravenously. *Anesth Analg*, 1978; 57: 704-723.
09. White P F - What's new in intravenous anesthesia. IARS. Review courses lectures, 1990; 105-114.
10. Giese J L, Stanley T H - Etomidate: a new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy*, 1983; 3: 251-258.
11. Reves J G, Fragen R J, Vinik R et al - Midazolam pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985; 62: 310-324.
12. De Lucia R - Hipnóticos, em: *Farmacologia integrada*, Vol2, Souza Vale L B, Oliveira Filho R M, De Lucia R, Oga S (editores). Ateneu Editora, São Paulo, 1991; 106.
13. Stansky D R - The role of pharmacokinetics in anesthesia, Refresher courses in anesthesiology, 1981; 9: 171-182.
14. Van Hamme M J, Ghoneim M M, Ambre J J - Pharmacokinetic of Etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1978; 49: 274-277.
15. White P F - What's new in intravenous anesthetics? *Anesthesiology Clinics of North America*, 1987; 5: 297-316.
16. White P F - Propofol: pharmacokinetic and pharmacodynamics, *Seminars in anesthesia*, 1988; 7: 4-20.
17. Dundee J W, Hassard T H, McGowan W A W et al - The induction dose of Thiopentone, *Anaesthesia*, 1982; 37: 1176-1184.
18. Christensen J H, Andreasen F - Individual variation in response to Thiopental, *Acta Anaesth Scand*, 1978; 22: 303-313.
19. Arden J R, Holley F O, Stanski D R - Increase sensitivity to Etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology*, 1986; 65: 19-27.
20. Dundee J W, Halliday N J, Lougheran P G et al - The influence of age on the onset of anaesthesia with Midazolam, *Anaesthesia*, 1985; 40: 441-443.
21. Greenblatt D J, Abernety D R, Locriskar A et al - Effect of age, gender and obesity on Midazolam kinetics. *Anesthesiology*, 1984; 61: 27-35.
22. Dundee J W, Robinson F P, McCollum J S C et al - Sensitivity to Propofol in the elderly. *Anaesthesia*, 1986; 41: 482-488.
23. Kirkpatrick T, Cockshott I D, Douglas E J et al - Pharmacokinetics of Propofol in elderly patients. *Br J Anaesth*, 1966; 60: 146-150.
24. Justo da Silva M C S A, Duarte D F, Bez Batti M A C S - Reavaliação das variáveis que podem influenciar a dose de indução do Thiopental. *Rev Bras Anesthesiol*, 1993; 43: 97-101
25. Sorbo S, Hudson R J, Loomis F C - The pharmacokinetic of Thiopental in pediatric surgical patients. *Anesthesiology*, 1984; 61: 666-670.
26. McLeskey C H - Anesthesia for the geriatric patients. Annual refresher course lectures - ASA, 1990; 165.
27. Homer T D, Stanski D R - The effect of increasing age on Thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology*, 1983; 62: 714-724.
28. Jung D, Mayersohn M, Perrier D et al - Thiopental disposition as a function of age in female patients undergoing surgery. *Anesthesiology*, 1982; 56: 263-268.
29. Hilgenberg J C - Inhalation and intravenous drugs in the elderly patients, *Seminars in Anesthesia*, 1986; 5: 44-53.
30. Booker P - Intravenous agents in pediatric anesthesia, em: *Textbook of pediatrics anesthetic practice*, Summer E, Hatch D J, (Editores), Baillière Tindall, London, 1989; 61-90.
31. Greeley W - Anesthesia for neonates and premature infants. Annual refresher course lectures - ASA, 1990; 174.
32. Gregory G A - Pediatric anesthesia em: *Anesthesia*, Miller R D, 2ª Ed. 3º Vol, Churchill-Livingstone, New York, 1986; 1755-1793.
33. Jones R D M, Chan K, Andrew L J - Pharmacokinetics of Propofol in children. *Br J Anaesth*, 1990; 65: 661-667.
34. Cochshott I D, Briggs L P, Douglas E J - Pharmacokinetics of Propofol in female patients. *Br J Anaesth*, 1987; 59: 1103-1110.
35. Christensen J H, Andreasen F, Jansen J A - Influence of age and sex on the pharmacokinetics of Thiopentone. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 1189-1194.
36. Servin F - A review of the effects of obesity and cirrhosis on the pharmacokinetics of Propofol, em: *Intravenous anaesthesia - Focus on infusion*, Prys-Roberts C (Editor), Current Medical Literature Ltda, London, 1991; 194.
37. Srevin F, Desmont J M, Haberer J P et al - Pharmacokinetics and protein binding of Propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*, 1988; 69: 887-891.
38. Rietbrock I, Lazarus G - Current knowledge of pharmacokinetics and biotransformation of intravenous anesthetics and clinical implication, *Acta Anaesth Belg*, 1980; 31: 171-184.
39. Ghoneim M M, Pandya H - Protein binding of Thiopental in patients with impaired renal and hepatic function. *Anesthesiology*, 1975; 42: 545-549.
40. Carlos R, Calvo R, Erill S - Plasma protein binding of Etomidate in patients with renal failure or hepatic cirrhosis, *Clin Pharmacokinet*, 1979; 4: 144-148.
41. Shelly M P, Mendel L, Park G R - Failure of critically ill patients to metabolise Midazolam. *Anaesthesia*, 1987; 42: 619-626.
42. Bloedow C - Serum drug binding in burn patients (abstract papers) *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31: 204.
43. Martyn J A J, Abernety D R, Greenblatt D J - Plasma protein binding of drugs after severe burn injury, *Clin Pharmacol Ther*, 1984; 35: 535-539.
44. Edward D J, Lalka D, Cerra F et al - α 1-acid-glycoprotein concentration and protein binding in trauma, *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31: 62-67.
45. Torri G, Stella L, Pradella G et al - Protein plasma concentration and recovery from anesthesia in man. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 1281-1284.
46. Tauzin-Fin P, Vinçon G, Houdek M CC - Pharmacocinétique du Propofol injecté après hémodilution intentionnelle préopératoire. *Ann Fr Anest Réanim*, 1991; 10: 337-342.
47. Buckaman N, Van der Walt L A - The binding of Thio-

- pental to Kwarshiorkor serum. *Br J Anaesth*, 1977; 49: 247-150.
48. Burch P G, Stanski D R - Decrease protein binding and Tiopental kinetic, *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 32: 212-217.
 49. Avran M J, Henthorn T K - What's new in pharmacokinetics and pharmacodynamics? *Anesthesiology clinics of North America*, 1988; 69: 887-891.
 50. Hull C J - Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br Jr Anaesth*, 1979; 51: 579-594.
 51. Guyton A C - *Fisiologia humana*, 6^a Edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1988; 103.
 52. Judge S E, Norman J - The action of general anesthetics on Acetylcholine-induced inhibition in the central nervous system of "Helix". *Br J Pharmacol*, 1982; 75: 353-357.
 53. Johansen J, Yang J, Zorumski C F et al - Different action of short acting barbiturate on sodium and potassium conductance in invertebrate and vertebrate neurons, *Neuropharmacology*, 1989; 28: 153-160.
 54. Goldring J M, Blaustein M P - Effect of Pentobarbital on Na and Ca action potencial in an invertebrate neuron, *Brain Res*, 1982; 240: 273-283.
 55. Mantz J - Effects des anesthésiques intraveineux sur les neurones du systme nerveux central: mécanismes d'action cellulaires et moléculaires. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1992; 11: 540-557.
 56. Frenckel C, Duch D S, Urban B W - Molecular action of Pentobarbital isomers on sodium channels from human brain cortex. *Anesthesiology*, 1990; 72: 640-649.
 57. Judge S E - Effects of general anesthetics on synaptic ion channels *Br J Anaesth*, 1983; 55: 191-200.
 58. MacDonald L F, Nowak L M - Mechanism of blockade of excitatory amino-acid receptor channels, *Trends Pharmacol Sci*, 1990; 11: 167-172.
 59. Takeyasu Y, Harada K, Okamura A et al - Is the site of action of Ketamine the N-methyl-D-aspartate? *Anesthesiology*, 1990; 72: 704-710.
 60. Richards C D, Smaje J C - Anaesthetic depress the sensitivity of cortical neurons to L-glutamate. *Br J Pharmacol*, 1976; 58: 347-357.
 61. Bormann J - Electrophysiology of GABA_A and GABA_B receptors subtypes, *Trends Neurosci*, 1988; 11: 112-116.
 62. Ema S J, Möhler H - Aminobutyric acid (GABA) receptors and their association with benzodiazepine recognition sites, em: *Psychopharmacology - the third generation of progress*, Meltzer H Y (Editor). Raven press, New York, 1987; 265-271.
 63. Ha L K, Harris R A - Mechanism of action of barbiturates, *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1981; 21: 81-111.
 64. Darragh A, Scully M, Lambe R et al - Investigation in man of a benzodiazepine antagonist - RO 15-1788, *Lancet*, 1981; 2: 8-10.
 65. Camu F - Experiência com Lanexate em anesthesiologia, *Acta Anaesth Belg*, 1989; 40: 17-22.
 66. Sage D F, Close A, Boas R A - Reversal of Midazolam sedation with Anexate. *Br J Anaesth*, 1987; 59: 459-464.
 67. Coutinho F A F, Scaramussa J E, Pereira D G et al - Avaliação clinica de antagonista benzodiazepínico: estudo duplo-cego do RO15-1788 revertendo hipnose pelo Midazolam em anestesia condutiva. *Rev Bras Anestesiol*, 1988; 38: 315-319.
 68. Albertson T E, Tseng C C, Joy R M - Modification of evoked hippocampal dentate inhibition in urethane-anesthetized rats. *Anesthesiology*, 1991; 75: 82-90.
 69. Lowson S, Gent J P, Goodchild C S - Anticonvulsant properties of Propofol and Thiopentone: Comparison using two tests in laboratory mice. *Br J Anaesth*, 1990; 64: 51-63.
 70. Richter J J - Current theories about the mechanism of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiology*, 1981; 54: 66-72.
 71. Gilman A G - Rall T W - Taylor P, *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 8^a edição, Pergamon Press, New York, 1990; 103.
 72. Walker J, Au W S, Scott D H T - Withdrawal syndrome after Propofol infusion. *Anaesthesia*, 1990; 45: 741-742.
 73. White P F, Way W L, Trevor A J - Ketamine - The pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, 1982; 56: 11-136.
 74. Sung Y-F, Frederickson E L, Holtzman S G - Effects of intravenous anesthetics on brain monoamines in the rat. *Anesthesiology*, 1973; 39: 478-487.
 75. Gilsson S N, El-Etr A A, Bloor B C - The effect of Ketamine upon norepinephrine and dopamine levels in rabbit brain parts, *Arch Pharmacol*, 1976; 295: 149-152.
 76. Smith D J, Westfall D P, Adams J D - Ketamine interacts with opiate receptor as an agonist. *Anesthesiology*, 1980; 53(supplement): S5.