

## Farmacocinética dos Anestésicos Venosos

D.F. Duarte, TSA<sup>1</sup> & L.H.M. Pacheco<sup>2</sup>

Duarte D F, Pacheco L H M – Pharmacokinetics of intravenous anesthetic agents.

Pharmacokinetics is the quantitative study of the process of drug absorption, distribution, biotransformation, and elimination from the body. This review discusses the basic principles of Pharmacokinetics using simple mathematical expressions only. The compartment models of drug disposition are commented with emphasis on the two-compartment and three-compartment open model. Other concepts of considerable importance such as apparent volume of distribution (Vd), half-life (T<sub>1/2</sub>), and clearance are also discussed, and the impact of age, sex, and disease states over those parameters are mentioned. Pharmacokinetic considerations that provide quantitative guidelines for clinical use of intravenous induction agents, mainly Barbiturates and Benzodiazepinic drugs, are made.

Key Words: ANESTHETICS: intravenous; PHARMACOKINETICS

**F**armacocinética é o estudo quantitativo da maneira como o organismo dispõe das drogas que lhe são administradas, envolvendo conseqüentemente os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação da droga "in natura" ou dos seus metabolitos<sup>1</sup>. Outras definições podem ser oferecidas, mas basicamente esse capítulo da Farmacologia busca quantificar a concentração de drogas nos diversos tecidos, e em especial na biofase assim compreendida como a área situada na adjacência imediata do receptor, ou seja, no local onde o efeito principal é exercido.

A concentração efetiva de uma droga na biofase depende da dose em que é administrada, da velocidade com que se procede sua absorção, da sua distribuição pelos diversos órgãos e tecidos, e da velocidade com que se procede sua

biotransformação e/ou a sua remoção para fora do organismo.

Nesta revisão considerar-se-ão apenas os conceitos indispensáveis para a compreensão da farmacocinética dos anestésicos administrados por via venosa. Serão evitadas operações matemáticas de maior complexidade.

Como a absorção é por definição a passagem do fármaco do sítio no qual ele foi administrado para o sangue, essa fase do processo farmacocinético não será considerada, já que os agentes em pauta são introduzidos diretamente na corrente sangüínea. Nesse caso, a concentração plasmática a ser alcançada, se a droga for administrada em dose única, vai depender apenas da dose e da velocidade da injeção.

Contudo, já no plasma a droga pode se ligar, de forma reversível, às proteínas. Numa análise simplificada, a ligação de drogas às proteínas no plasma depende basicamente de dois fatores: o número de pontos de ligação disponível e a afinidade da droga para com esses pontos<sup>2</sup>. A equação abaixo expressa quantitativamente esse enunciado<sup>3</sup>:

$$\frac{|\text{Complexo Droga - Proteína}|}{|\text{Droga livre no plasma}| \times |\text{Proteína}|} = \frac{K_1}{K_2} = K_a$$

1 Prof. Titular de Anestesiologia da UFSC

2 Pós-Graduando do Departamento de Engenharia Elétrica (UFSC). Integrante do Grupo de Pesquisa em Engenharia Biomédica

Correspondência para Danilo F. Duarte  
Rua Luiz Delfino, 15  
88000 - Florianópolis, SC

Recebido em 10 de fevereiro de 1987  
Aceito para publicação em 17 de junho de 1987  
© 1987, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

$K_a$  é uma constante que mede a afinidade, e quanto maior o seu valor, maior a afinidade da droga pela proteína. A proporção das constantes  $K_1/K_2$  é determinada por  $K_a$ .

A albumina é a proteína mais envolvida no processo de ligação com drogas. Contudo, outras proteínas plasmáticas, como a  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida e lipoproteínas, apresentam pontos de afinidade para com substâncias medicamentosas, e não deve ser esquecido que várias drogas se ligam a outros constituintes do sangue, como os eritrócitos<sup>3</sup>. Aos interessados em maiores detalhes sobre a ligação de drogas a constituintes do sangue é recomendada a leitura de publicação recente<sup>3</sup>. É importante salientar que somente a fração da droga que permanece livre no plasma, isto é, a que não está acoplada a qualquer componente do sangue, é capaz de se difundir livremente através de membranas biológicas e alcançar os sítios receptores onde deve exercer sua atividade farmacológica.

A distribuição, ou seja, a passagem do medicamento da corrente circulatória para os tecidos, é função dos seguintes fatores<sup>4, 5</sup>:

1 – Parâmetros fisiológicos que comandam a perfusão, o débito cardíaco e o fluxo regional;

2 – Características do medicamento, peso molecular, lipossolubilidade e grau de ionização;

3 – Características ligadas ao próprio tecido; a massa tissular, o coeficiente de partição tecido/plasma, e a presença de barreiras especiais, representadas principalmente pelas barreiras hemato-encefálica e placentária.

O coeficiente de partição tecido/plasma traduz a afinidade entre a droga e o tecido, e pode ser avaliada dividindo a concentração da droga no tecido pela sua concentração no plasma, quando em estado de equilíbrio, ou seja, quando nenhuma transferência da droga entre o tecido e o plasma está ocorrendo<sup>5</sup>. As barreiras especiais não representam uma entidade anatômica e sim áreas onde se identificam peculiaridades que contribuem para limitar a transposição de fármacos.

A remoção total da droga para fora do organismo depende, em última análise, de sua eliminação "in natura", ou da eliminação de seus metabolitos gerados por biotransformação.

Define-se biotransformação como a modificação da estrutura química de um medicamento por um organismo vivo que ocorre, na grande maioria das vezes, às custas de processos enzimáticos. O produto resultante é quase sempre menos solúvel e mais ionizado, apresentando desse modo uma atividade farmacológica menos intensa ou nula. Ele é prontamente eliminado, já que não é facilmente reabsorvido pelos túbulos renais. Raras

são as exceções em que o metabolito é mais ativo que a droga original. O processo químico se desenvolve através de oxidações, reduções, hidrólises e conjugações. A oxidação é a reação mais comum no processo de biotransformação. No entanto, em anestesiologia, a hidrólise representa um papel importante, já que é responsável pela biotransformação de alguns bloqueadores neuromusculares e de anestésicos locais.

A velocidade do processo depende da concentração da droga no local onde se realiza a biotransformação e da atividade enzimática. Essa, por sua vez, pode ser influenciada por diversos fatores, tais como: fatores genéticos, interações medicamentosas, estado de nutrição, hipoxia etc. Não deve ser esquecido que na desnutrição a síntese de enzimas fica diminuída. Por outro lado, quando vários fármacos são administrados paralelamente, pode ocorrer que um deles promova indução enzimática e, como conseqüência, acelere a biotransformação do outro medicamento.

Enquanto o fígado é a principal sede da biotransformação, a eliminação da droga "in natura" ou dos seus metabolitos ocorre principalmente por via renal, que ficam, por conseqüência, na dependência do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular. Algumas drogas são eliminadas por secreção tubular através de um processo de transporte ativo, envolvendo sistemas enzimáticos e exigindo disponibilidade energética.

Uma vez que não há uniformidade entre os tecidos, no que concerne à perfusão e à capacidade para captar drogas, e que a eliminação também está condicionada a uma série de variáveis, procurou-se criar modelos compartimentais para facilitar o estudo farmacocinético dos medicamentos. Esses modelos são idealizados como espaços teóricos, concebidos em função do fato de que as drogas se distribuem para os diversos tecidos em velocidades diferentes<sup>6, 7</sup>.

Admitem-se três modelos fundamentais<sup>8</sup> (Figura 1):

1 – O monocompartimental, onde se presume que o fármaco se distribui instantânea e homogeneamente em um compartimento único e uniforme. Trata-se de um modelo eminentemente teórico, já que muito poucas drogas como a bromosulfaleína, por exemplo, têm uma cinética monocompartimental<sup>6</sup>;

2 – O bicompartimental, onde se admite que a droga é instantaneamente absorvida e homogeneamente diluída no compartimento central (V1), representado habitualmente pelo sangue, líquido intersticial, e tecidos ricamente perfundidos, como coração, pulmões, fígado, rins e glândulas



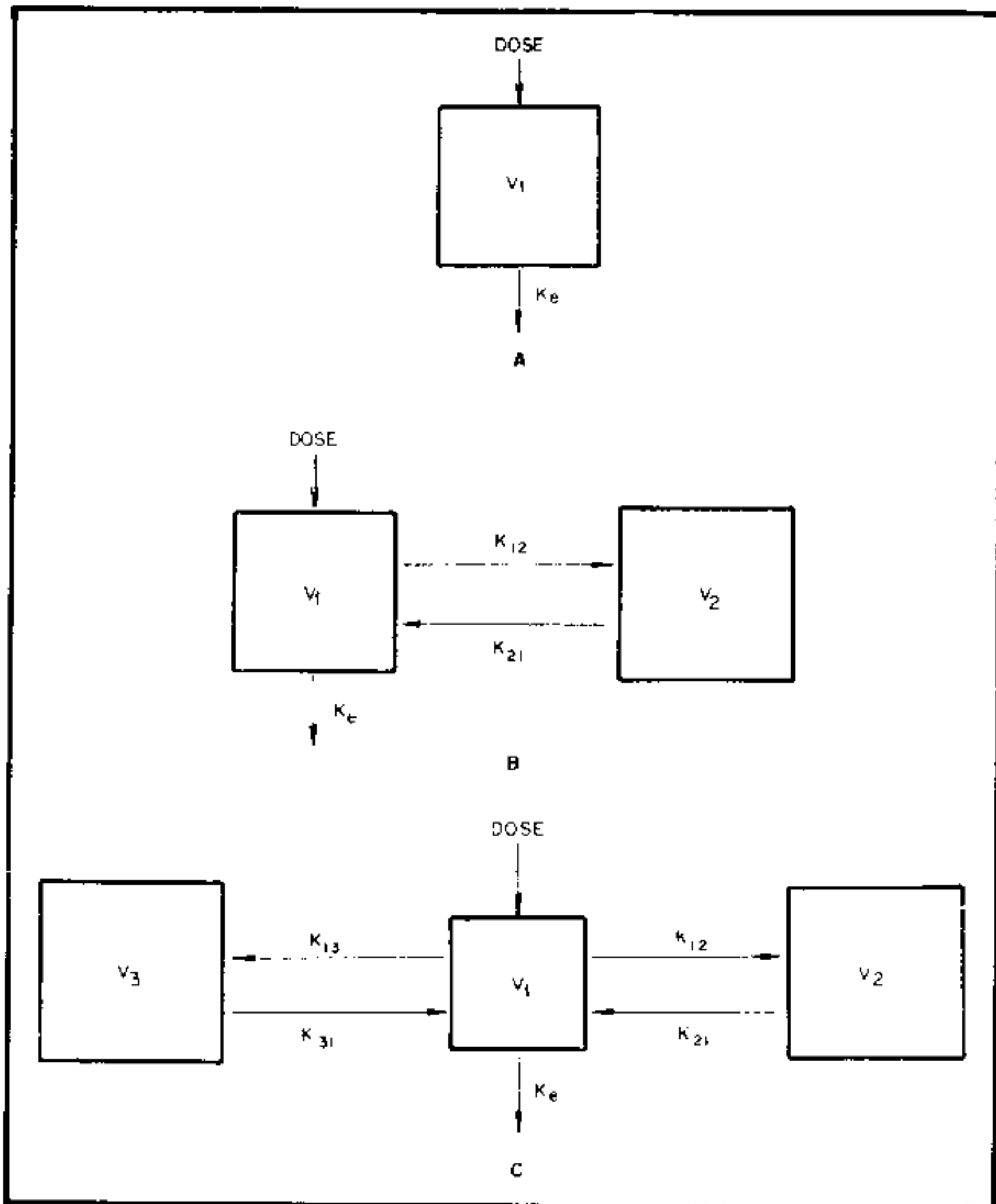


Fig. 1 Modelos farmacocinéticos: A – modelo monocompartimental; B – modelo bicompartimental; C – modelo tricompartimental. V<sub>1</sub> = compartimento central; V<sub>2</sub> e V<sub>3</sub> = compartimentos periféricos. K<sub>12</sub>, K<sub>21</sub>, K<sub>13</sub> e K<sub>31</sub> = constantes de transferência entre os compartimentos e K<sub>e</sub> = constantes de eliminação.

endócrinas, e mais lentamente distribuídos para o compartimento periférico (V<sub>2</sub>), representado por tecidos pobremente perfundidos, tais como pele, músculos e gorduras<sup>7</sup>. A concentração da droga em V<sub>1</sub> é afetada pela velocidade de distribuição e eliminação, que tem início imediato. A distribuição, ou seja, a transferência da droga de V<sub>1</sub> para V<sub>2</sub> (K<sub>12</sub>) depende, em grande parte, do gradiente de concentração. Como a remoção da droga (K<sub>e</sub>), seja por biotransformação ou por eliminação, ocorre a partir de V<sub>1</sub> e se inicia simultaneamente à distribuição, num determinado momento inverte-se o gradiente de concentração, e a droga é transferida de V<sub>2</sub> para V<sub>1</sub> (K<sub>21</sub>). O volume de V<sub>2</sub> é variável em função da magnitude de captação de uma determinada droga pelos diversos órgãos e tecidos que compõem, no caso específico, o compartimento periférico<sup>5</sup>. A soma do volume dos dois compartimentos (V<sub>1</sub> + V<sub>2</sub>) denomina-se volume aparente de distribuição (V<sub>d</sub>) e quando ele é determinado no ponto de equilíbrio, quando não há nenhuma transferência de droga de V<sub>1</sub> para V<sub>2</sub>, denomina-se volume aparente em estado de equilíbrio (V<sub>dee</sub>)<sup>7</sup>. Esse parâmetro correlaciona a concentração plasmática com a

quantidade total da droga existente no organismo<sup>6, 8</sup>, e é calculado, de forma simplificada, mediante a seguinte equação:

$$V_d = \frac{\text{Dose (g)} \times 100}{\text{Concentração no plasma (g/l)} \times \text{peso corporal (kg)}}$$

Conseqüentemente, esse valor é expresso em litro por quilo. O modelo bicompartimental é o mais representativo para as drogas administradas por via venosa, pelo menos em dose única, embora possam ser feitas algumas ressalvas.

3 – O tricompartimental é o mais comum dos modelos multicompartmentais. Nele admite-se a existência de dois compartimentos periféricos (V<sub>2</sub> e V<sub>3</sub>). Ambos os compartimentos podem estar ligados direta e exclusivamente ao compartimento central ou o terceiro compartimento liga-se ao segundo, e através desse ao compartimento central<sup>1</sup>.

Esses modelos foram idealizados com base nas curvas de concentração plasmática. Quando após uma única administração de um medicamento, por via venosa, se constrói um gráfico no qual a concentração plasmática ocupa a ordenada, e o tempo ocupa a abscissa, pode-se obter uma curva exponencial (Figura 2) definida pela seguinte equação<sup>1</sup>:

$$C/C_0 = e^{-kt}$$

onde:

- C = Concentração da droga no tempo t;
- C<sub>0</sub> = Concentração da droga imediatamente após a administração venosa;
- k = Constante;
- t = Tempo decorrido em horas;
- e = 2,718 (base do logaritmo natural).

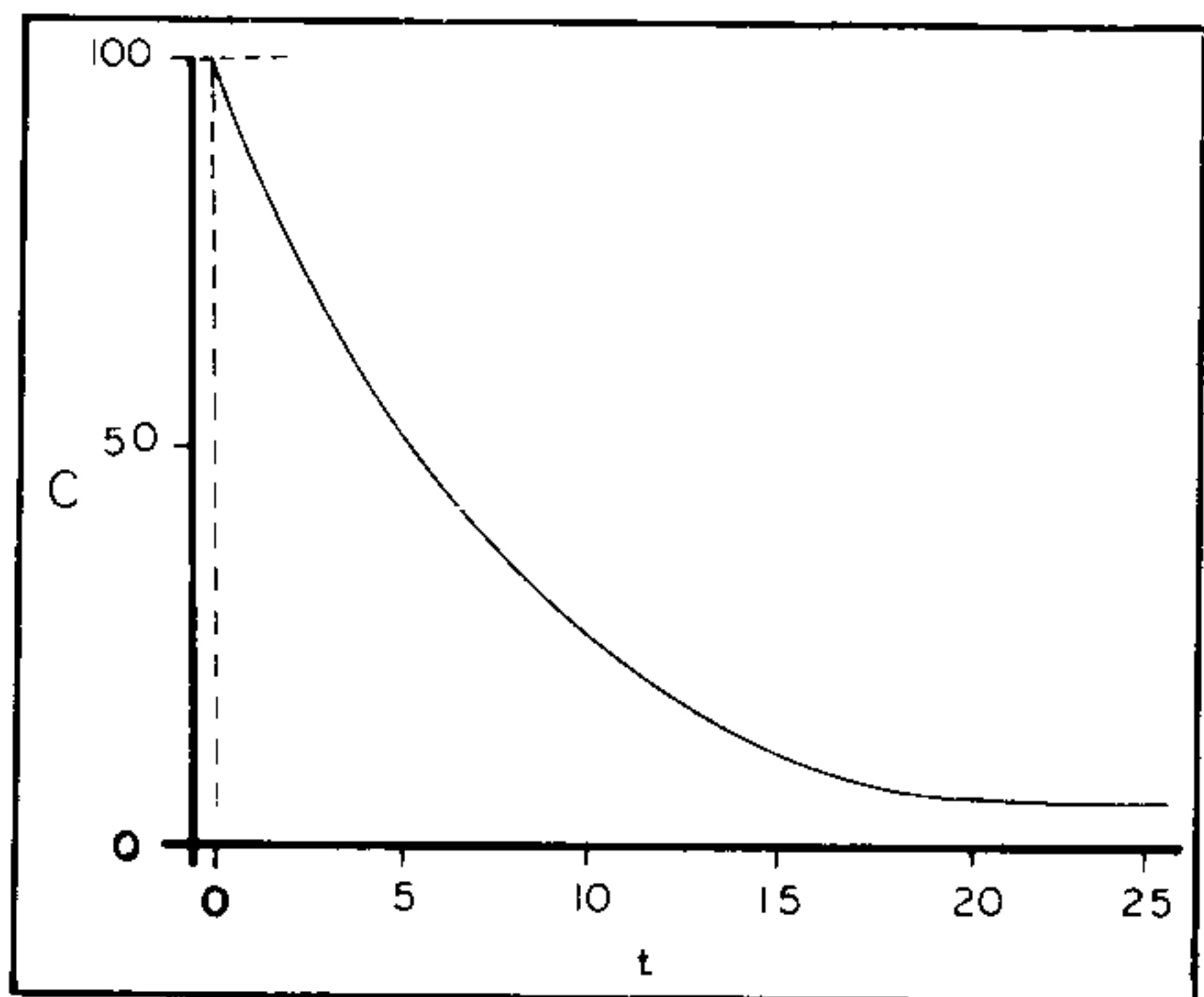


Fig. 2 Curva de concentração plasmática que se identifica com o modelo monocompartimental. C = concentração da droga e t = tempo em hora.

Essa curva é permitida porque a quantidade de droga no plasma decresce proporcionalmente à concentração, e não à "quantidade" de droga administrada, consubstanciando um processo cinético de primeira ordem. Em outras palavras, uma proporção constante da droga e não uma "quantidade" constante é eliminada em uma unidade de tempo (exemplo: 50% por hora)<sup>5</sup>.

Contudo, na maioria das vezes em que se administra um fármaco por via venosa observa-se que a curva de concentração plasmática pode ser decomposta em dois segmentos, identificando-se com o modelo bicompartimental (Figura 3). Veri-

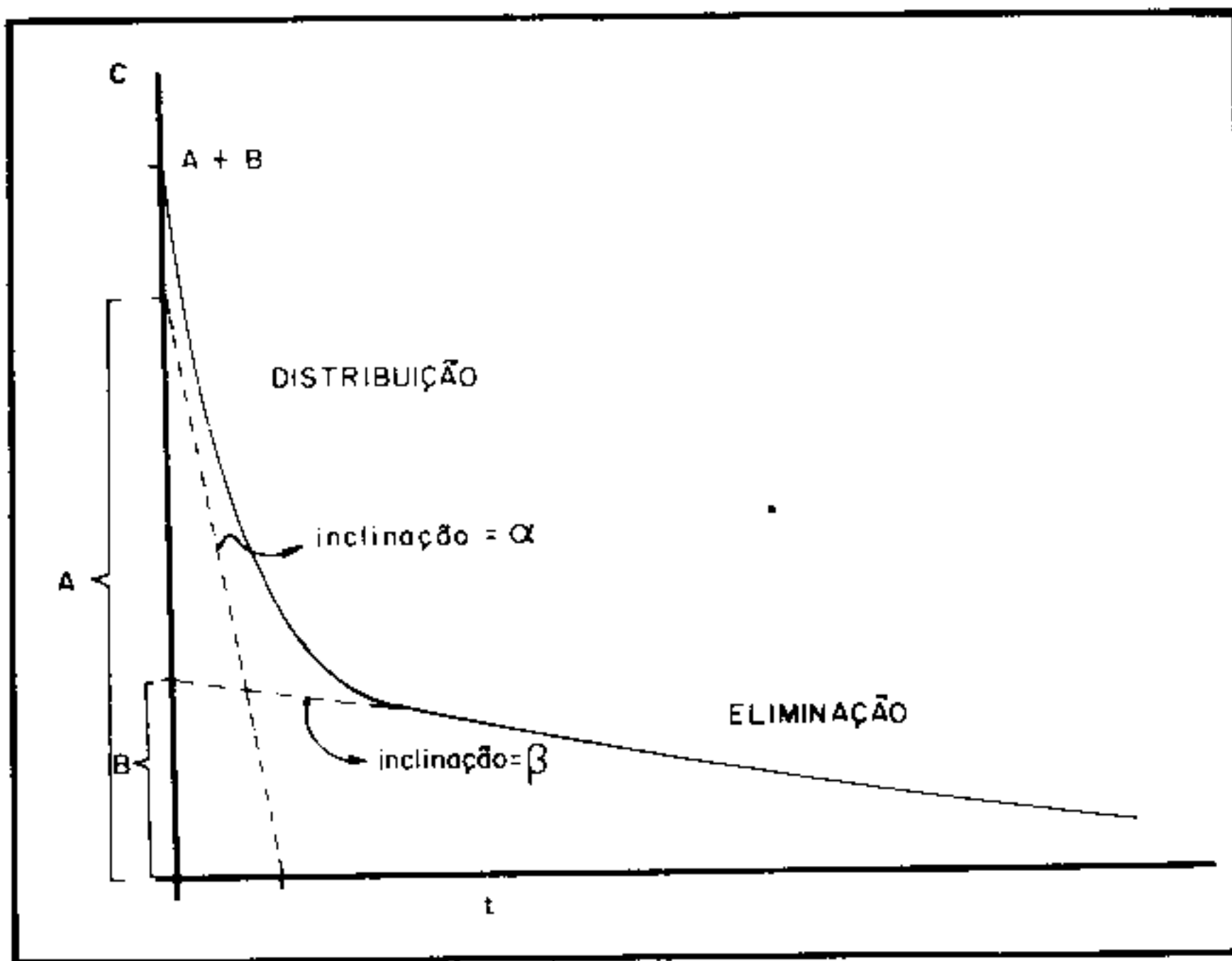


Fig. 3 Curva de concentração plasmática que se identifica com o modelo bicompartimental; C = log. concentração; t = tempo (em horas); A + B = dose; α e β são as proporções constantes de distribuição e eliminação, respectivamente.

fica-se uma queda inicial rápida, que resulta da distribuição da droga (transferência de V1 para V2), seguida de uma queda mais lenta, associada à sua eliminação. Esses dois segmentos da curva podem ser denominados de fase α e fase β, respectivamente.

As equações diferenciais que regem o fenômeno são as que se seguem:

$$\frac{d C1}{dt} = - (K12 + Ke) C1 + K21 . C2$$

onde:

- d C1/dt = A taxa de variação de C1 em função do tempo;
- (K12 + Ke) C1 = Quantidade da droga transferida de V1 para V2 mais a quantidade de droga eliminada de V1;

K21 . C2 = A quantidade transferida de V2 para V1.

e

$$\frac{d C2}{dt} = - K21 C2 + K12 C1$$

onde:

d C2/dt = A taxa de variação de C2 em função do tempo.

A solução dessas duas equações diferenciais está abaixo representada, resolvida conforme a transformada de Laplace:

$$C1 = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

Como se vê, a curva, habitualmente denominada biexponencial, resulta, na realidade, da soma de duas curvas exponenciais, que representam, respectivamente, as fases de distribuição e de eliminação. Vale repetir que, em ambas, um processo cinético de primeira ordem é obedecido<sup>6</sup>.

Para algumas drogas é mais conveniente decompor a curva do declínio da concentração plasmática em três exponenciais (Figura 4), cuja equação seria a que se segue:

$$C1 = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} + D e^{-\pi t}$$

GRUPO	DRUGA	TERMINO DE EFEITO
1	PROPANIDIDA	HIDRÓLISE $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2]
2	ETOMIDATO	HIDRÓLISE $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2] $\rightarrow$ [V3]
2	METOHEXITAL	OXIDAÇÃO $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2]
2	ALFAXALONA	CONJUGAÇÃO $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2]
3	TIOPENTAL	OXIDAÇÃO $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2] $\rightarrow$ [V3]
3	FENTANIL	OXIDAÇÃO $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2] $\rightarrow$ [V3]
3	CETAMINA	OXIDAÇÃO $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2]
3	DIÁZEPAM	OXIDAÇÃO $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2]
?	MIDAZOLAM	OXIDAÇÃO $\leftarrow$ [V1] $\rightarrow$ [V2]

Fig. 4 Término de efeito dos principais agentes de indução venosa. A espessura da seta indica o evento predominante.

Denomina-se meia-vida (T1/2) o tempo necessário para que a concentração de uma droga, no plasma, decline em 50% da inicial.

Tanto para a fase de distribuição quanto para a fase de eliminação é possível estabelecer esse parâmetro que recebe, respectivamente, os símbolos  $T_{1/2\alpha}$  e  $T_{1/2\beta}$ . O  $T_{1/2\beta}$  é mais importante e é calculado a partir da equação<sup>7</sup>, desconsiderando as fases de distribuição, ou seja:

$$C_1 = B e^{-\beta t}$$

Considerando que B na curva extrapolada é a concentração no tempo zero da fase de eliminação, temos que 50% dessa concentração (B/2) são alcançados em  $T_{1/2}$ . Logo:

$$\frac{B}{2} = B e^{-\beta T_{1/2}}$$

Portanto:

$$1/2 = e^{-\beta T_{1/2}}$$

Aplicando-se o  $\ln$  (logaritmo natural) aos dois lados da igualdade tem-se:

$$\ln 1/2 = \ln (e^{-\beta T_{1/2}})$$

ou seja;

$$-0,639 = -\beta T_{1/2}$$

Como  $\ln e = 1$ , tem-se:

$$T_{1/2} = \frac{0,639}{\beta}$$

O  $T_{1/2\alpha}$  é calculado da mesma maneira.

Nos modelos tricompartmentais a fase de distribuição é desdobrada em duas, uma que se processa mais rapidamente, cuja constante de distribuição tem como símbolo  $\pi$ , e a outra que conserva o símbolo  $\alpha$ <sup>3</sup>.

Os valores  $1/\pi$ ,  $1/\alpha$  e  $1/\beta$  são expressos em unidade de tempo.

Como um processo cinético de primeira ordem é obedecido, após um período igual a 4 ou 5 vezes o  $T_{1/2\beta}$ , a concentração da droga no plasma deve ter declinado entre 94 e 96% da original<sup>6</sup>.

Um outro parâmetro farmacocinético de extrema importância é a depuração (clearance), entendida como a total eliminação da droga no organismo, e expressa em unidade de volume por unidade de tempo<sup>9</sup>. A depuração total depende exclusivamente de  $Ke$ <sup>7</sup>, que por sua vez resulta de um processo complexo no qual podem participar a biotransformação no fígado, no sangue ou em outros tecidos, a eliminação pela bile, excre-

ção renal ou pulmonar<sup>10</sup>. Indubitavelmente a depuração hepática merece destaque. Para se avaliar a depuração de uma droga pelo fígado, faz-se necessário calcular, inicialmente, a taxa de extração hepática segundo a equação:

$$\text{Extração hepática} = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

onde:

$C_a$  = Concentração nos vasos aferentes (veia porta e artéria hepática);  
 $C_v$  = Concentração nos vasos eferentes (veia hepática).

A depuração hepática é o produto do fluxo sangüíneo pela taxa de extração. Se a taxa de extração de uma droga é alta a sua depuração é, basicamente, "fluxo-dependente". Se, ao contrário, a taxa de extração de uma droga é baixa diz-se que a depuração é "capacidade-dependente", pois depende basicamente do desempenho enzimático<sup>6</sup>.

Relembrados os conceitos fundamentais da Farmacocinética, é válido analisar as peculiaridades dos principais anestésicos venosos.

Price<sup>11</sup>, em 1960, realizou um estudo sobre a farmacocinética do tiopental, no homem, que se tornou clássico. Segundo seus pontos de vista, a participação da biotransformação no término de efeito dessa droga era desprezível, sendo a sua distribuição inteiramente responsável por esse evento. Admitiu o autor que logo após a administração venosa do barbitúrico, em dose única, iniciava-se a distribuição para as seguintes vísceras, ricamente perfundidas e com afinidade similar pelo tiopental: cérebro, coração, rins e área esplâncnica. Em um minuto essas vísceras captavam 55% da dose administrada, embora representassem apenas 6% da massa corporal. Contudo, em cinco minutos, 50% da dose captada já eram redistribuídos, aparecendo nas massas musculares. Após trinta minutos crescia a captação pelas gorduras pobremente perfundidas.

Implicações clínicas são apontadas:

1 — No choque hipovolêmico, onde o fluxo sangüíneo para o cérebro representa uma porcentagem maior do débito cardíaco, deve-se esperar que a fração de tiopental captada pelo cérebro seja anormalmente elevada e a "redistribuição" seja mais lenta;

2 — Quando o fluxo sangüíneo para as extremidades aumenta, como ocorre no hipertiroidismo, pode-se esperar o contrário.

Saidman e Edger<sup>12</sup>, em 1966, voltaram a valorizar o processo de biotransformação no



término de efeito dos barbitúricos. Mais recentemente, Burch e Stanski<sup>13</sup> demonstraram que nos primeiros quinze minutos a perda de tiopental do compartimento central devido à biotransformação é insignificante. A fração perda metabólica/perda total em um e quinze minutos é respectivamente  $0.14 \pm 0.06$  e  $0.18 \pm 0.04$ .

Os principais trabalhos de anestésicos venosos depois da publicação clássica de Price<sup>11</sup> fazem alusão, sob um ou outro ângulo, a aspectos farmacocinéticos, embora estudos de maior profundidade tenham surgido a partir da década de 70.

Ao construir a curva de concentração plasmática de fármacos administrados por via venosa, aquela que aparece com maior freqüência é a biexponencial, configurando o modelo bicompartimental<sup>8</sup>. Contudo, o tiopental e o fentanil fogem a essa regra, e se ajustam de forma mais adequada ao modelo tricompartmental<sup>14, 15, 16</sup>. O mesmo não acontece com o metohexital sódico e com o midazolam, cujas curvas são biexponenciais<sup>17, 18</sup>. No que concerne ao alfentanil, não há consenso a propósito do tipo de curva mais ajustável<sup>19</sup>. O modelo tricompartmental foi o que mais se ajustou à morfina<sup>20</sup> e ao etomidato<sup>21</sup>. Assim, deve ser considerado que para muitos anestésicos venosos a curva de declínio da concentração plasmática é triexponencial. Algumas substâncias como o fentanil e o diazepam apresentam um segundo pico de concentração plasmática. Em relação ao fentanil é possível que ele seja seqüestrado no suco gástrico, na massa muscular, ou, o que é mais provável, no pulmão, donde é posteriormente liberado<sup>22</sup>.

Na Tabela I encontra-se o percentual de diversos anestésicos venosos que se ligam às proteínas plasmáticas, com base em diversas publicações<sup>23-27</sup>. Com exceção da cetamina e do alfaxalona, todos os demais ligam-se a essas

proteínas, principalmente à fração albumina, de forma expressiva (acima de 60%). Em relação ao tiopental, a ligação protéica é a concentração-dependente<sup>28</sup>.

Alterações da proteinemia podem ocorrer em função da idade, sexo, gravidez e condições patológicas.

Parece indubitável que na faixa geriátrica há uma redução da albumina plasmática, inclusive nos pacientes bem-nutridos, enquanto a taxa de  $\alpha 1$ -glicoproteína ácida tende a se elevar<sup>3, 10, 29</sup>. Assim, a ligação de vários anestésicos às proteínas pode estar alterada<sup>3</sup>, justificando, por exemplo, que a fração livre de tiopental no plasma seja maior no paciente idoso<sup>30</sup>. A ligação protéica do midazolam não parece se alterar em função da idade<sup>31</sup>. Não há indícios de que a ligação de drogas às proteínas possa ser expressivamente afetada pelo sexo<sup>32</sup>. Contudo, durante a gravidez observa-se redução da taxa de albumina no plasma<sup>3</sup> e deve ser lembrado que no recém-nascido a albumina tem afinidade reduzida em relação a muitas drogas.

Várias entidades patológicas alteram a proteinemia, destacando-se entre elas as hepatopatias e as nefropatias.

Nas hepatopatias há uma diminuição da albumina plasmática, enquanto a concentração da fração globulina se eleva. Contudo, a correlação desses fatos com a ligação droga-proteína ainda não foi suficientemente esclarecida<sup>3</sup>.

Nos pacientes urêmicos a ligação do tiopental às proteínas fica reduzida, e esse fenômeno persiste após diálise<sup>33</sup>. Fato similar ocorre com o etomidato<sup>34</sup>. Como explicações prováveis são apontadas a ocupação dos sítios de ligação protéica por metabolitos não excretados pelos rins, ou uma alteração da estrutura da proteína provocada pela nefropatia<sup>3</sup>. O midazolam, bem como outros benzodiazepínicos, também tem a fração livre no plasma aumentada, quando administrado a pacientes urêmicos<sup>26</sup>.

Alterações do perfil protéico do plasma têm sido demonstradas no período pós-trauma, e em especial nos grandes queimados com repercussões na ligação de drogas às proteínas<sup>35-37</sup>. A concentração de  $\alpha 1$ -glicoproteína ácida eleva-se nos traumatizados que parecem tolerar doses de lidocaína que seriam tóxicas para outros indivíduos. É possível admitir que o mesmo ocorra com outras drogas que se liguem predominantemente a essa glicoproteína, embora as conseqüências clínicas desses achados ainda não estejam estabelecidas<sup>35</sup>.

Nos grandes queimados, o perfil protéico altera-se de modo similar, sendo possível que drogas,

**Tabela I — Ligação anestésicos venosos-proteínas plasmáticas (percentual da droga ligada à proteína)**

Tiopental	83,4 — 86%
Metohexital	73%
Cetamina	12%
Alfaxalona	40%
Propanidida	75%
Etomidato	75 — 76,9%
Diazepam	97,8%
Midazolam	94%

como o diazepam, que se ligam predominantemente à albumina, tenham sua fração livre no plasma aumentada, enquanto aquelas que se ligam de preferência à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, como a meperidina, tenham essa fração diminuída<sup>36, 37</sup>.

Nos casos de desnutrição, hemorragia aguda, e quando se empregam técnicas de hemodiluição, é possível que a recuperação anestésica, quando do uso de agentes que se ligam às proteínas, se prolongue porque, nessas circunstâncias, há alteração expressiva na concentração de albumina<sup>38</sup>. Em certas condições patológicas é possível, ainda, que o tiopental passe a se ligar mais intensamente a outras proteínas plasmáticas que não a albumina. É o que acontece, por exemplo, no Kwarshiorow<sup>39</sup>.

Na Figura 4, os principais anestésicos venosos são relacionados com o evento farmacocinético responsável pelo término do efeito dos mesmos com base nas revisões de Reitbrock e Lazarus<sup>4</sup> e de Reves e cols.<sup>26</sup>. Observa-se que, com exceção da propanidida, que é hidrolizada em V1 pela pseudocolinesterase<sup>40</sup>, a distribuição participa em maior ou menor grau no término de efeito de todos os demais. As características físico-químicas desses fármacos favorecem a distribuição. Todos eles são lipossolúveis, e somente a cetamina apresenta-se, em grande parte, ionizada em pH fisiológico.

O metohexital, o alfaxalona e o etomidato formam um grupo intermediário, no qual a biotransformação e a distribuição dividem a responsabilidade no que concerne ao término de efeito. O metohexital é menos lipossolúvel que o tiopental<sup>38</sup>, e sendo um oxibarbiturato é biotransformado exclusivamente no fígado. Breimer<sup>17</sup> advoga que a metabolização do metohexital é mais rápida que a do tiopental, e admite que a degradação do fármaco ocorre antes que ele se distribua expressivamente para o tecido gorduroso. O alfaxalona é conjugado no fígado, sendo essa reação catalisada pela gluconiltransferase<sup>41</sup>, e o etomidato é também rapidamente biotransformado por processo hidrolítico às custas de hidrolases, provavelmente no fígado<sup>42</sup>. O término de efeito do midazolam deve-se a uma combinação entre uma distribuição expressiva e uma biotransformação muito rápida. Contudo, como ainda não foi estabelecida a proporção com que cada um desses eventos contribui para o término de efeito<sup>26</sup>, torna-se difícil definir a posição do midazolam na Figura 4.

Comparando o diazepam com o midazolam, o Vd é a variável farmacocinética que menos difere. O T1/2 $\alpha$  e principalmente o T1/2 $\beta$  do diazepam são bastante mais elevados, enquanto que a

depuração do midazolam é significativamente mais rápida<sup>26</sup>. Para esses dois benzodiazepínicos o Vd se aproxima do volume corporal, enquanto que para os outros agentes de indução venosa é duas ou três vezes maior<sup>27</sup>.

Parâmetros farmacocinéticos podem ser alterados por outros fatores, além dos já citados, sejam eles de natureza patológica ou não.

O sexo não parece ter influência expressiva, enquanto que a influência da idade é marcante. Christensen e cols.<sup>43</sup> estudaram a influência dessas variáveis na farmacocinética do tiopental, e concluíram que os volumes de distribuição, o T1/2 $\alpha$  e o T1/2 $\beta$ , e a depuração não apresentam diferenças significativas em relação ao sexo. No entanto, V2, V3 e T1/2 $\beta$  são significativamente maiores nos pacientes acima de 60 anos. Curiosamente, em ambos os grupos o índice de depuração foi mais alto nos pacientes idosos, embora tenha alcançado significância estatística somente no grupo de mulheres. Esse fato pode ser explicado, segundo os mesmos autores, pelo já mencionado decréscimo da ligação com proteínas, observado nos indivíduos idosos. Jung e cols.<sup>44</sup> chegaram a resultados similares e discutem as seguintes causas que possivelmente contribuem para modificar o volume de distribuição nos idosos: diminuição do percentual de água no organismo, diminuição da massa muscular e aumento do teor de gordura. Estas e outras causas que podem modificar parâmetros farmacocinéticos na faixa geriátrica, bem como a possível importância clínica de cada uma delas, estão apresentadas na Tabela 2. Um aumento do Vde nesse grupo de pacientes foi igualmente constatado em relação ao diazepam<sup>45</sup>.

Tabela II - Alterações farmacocinéticas conseqüentes ao envelhecimento

Parâmetro comprometido	Causa	Importância clínica
Ligação protéica	↓ Albumina plasmática	↑ Fração livre no plasma para drogas intensamente ligadas a proteínas
Distribuição	↓ Água total	↓ Vd para drogas hidrossolúveis
	↑ Teor relativo de gorduras	↑ Vd para drogas lipossolúveis
	↓ Massa muscular	↑ do T1/2 $\beta$
Eliminação	↓ Fluxo hepático	↓ Biotransformação (algumas drogas)
	↓ Atividade enzimática	
	↓ Fluxo plasmático renal	↓ Eliminação
	↓ Taxa de filtração glomerular	(drogas e metabolitos)



O midazolam, benzodiazepínico hidrossolúvel recentemente introduzido na anestesiologia clínica, tem como principais características farmacocinéticas um T1/2 muito curto. Ao contrário do diazepam, a degradação hepática desse fármaco atinge quer a fração livre no plasma, que a fração ligada às proteínas<sup>4,6</sup>. A influência da idade e do sexo sobre parâmetros farmacocinéticos de uma dose única de midazolam administrada por via venosa é similar à exercida sobre outros benzodiazepínicos<sup>3,1</sup>. Com o fentanil, a farmacocinética também se altera com a idade. Diferenças estatisticamente significativas são constatadas em relação ao T1/2 $\beta$  e à remoção da droga<sup>2,2</sup>. Estudos sobre a influência da idade na farmacocinética da morfina não são concordantes. Embora Bercowitz e cols.<sup>4,7</sup> tenham demonstrado que as concentrações plasmáticas são mais eleva-

das nos pacientes idosos, não constataram T1/2 $\beta$  prolongado, discordando nesse ponto dos resultados obtidos por Stanski e cols.<sup>4,8</sup>.

Alterações farmacocinéticas podem explicar variações individuais na resposta a medicamentos, justificando, desse modo, a importância do seu estudo.

O presente trabalho terá alcançado seus objetivos se conseguir despertar o interesse dos leitores para um capítulo relativamente novo da Farmacologia, mas que vem assumindo uma importância cada vez maior. O simples conhecimento de que respostas a medicamentos podem ser alteradas por modificações de parâmetros farmacocinéticos contribui para a segurança no emprego de substâncias potentes, como os agentes anestésicos.

Duarte D F, Pacheco L H M — Farmacocinética dos anestésicos venosos.

Duarte D F, Pacheco L H M — Farmacocinética de los anestésicos venosos.

Farmacocinética é o capítulo da Farmacologia que estuda quantitativamente o processo de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de drogas. Nesta revisão, os princípios básicos da Farmacocinética são discutidos, procurando-se evitar expressões matemáticas complexas. O conceito de compartimentos é apresentado, sendo analisados com maior destaque os modelos bicompartimental e tricompartmental. Outros conceitos de grande importância, como volume aparente de distribuição (Vd), meia-vida (T1/2) e depuração (*clearance*) são também discutidos, bem como o impacto de algumas variáveis, tais como idade, sexo e condições patológicas sobre esses parâmetros. São feitas, por fim, as considerações farmacocinéticas julgadas úteis para que os agentes anestésicos de indução venosa, em especial os barbituratos e os benzodiazepínicos, sejam empregados com segurança.

Farmacocinética es el capítulo de la Farmacología que estudia cuantitativamente el proceso de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de drogas. Los principios básicos son discutidos en esta revisión, tentándose evitar expresiones matemáticas complejas. También es presentado el concepto de compartimentos, siendo analizado con destaque mayor, los modelos biocompartimental y tricompartmental. Son discutidos también otros conceptos de gran importancia, como el volumen de distribución aparente (Vd), media-vida (T1/2) y depuración (*clearance*), como también el impacto de algunas variables, tal como edad, sexo y condiciones patológicas sobre esos parámetros. Finalizando, también son hechas las consideraciones farmacocinéticas consideradas útiles para que los agentes anestésicos de inducción venosa, especialmente los barbituratos y los benzodiazepínicos, puedan ser usados con seguridad.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso; FARMACOCINÉTICA.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hull G J — Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Br J Anesth, 1979; 51: 579-594.
2. Choneim M M — Drugs interaction in anaesthesia — a review, Canad. Anaesth Soc J, 1971; 18: 353-375.
3. Wood M — Plasma drug binding: implication for anesthesiologists. Anesth Analg, 1986; 65: 786-804.
4. Rietbrock I, Lazarus G — Current knowledge of pharmacokinetics and biotransformation of intravenous anesthetics and clinical implication. Acta Anaesthesiol Belg, 1980; 31: 171-184.
5. Hug C G — Pharmacokinetics of drugs administered intravenously. Anesth Analg, 1978; 57: 704-723.
6. Stanski D R — The role of pharmacokinetics in anesthesia. Refresher Courses in Anesthesiology, 1981; 9: 171-182.
7. Greenblatt D J, Kock-Weser J — Clinical pharmacokinetics (first of two parts). N Engl J Med, 1975; 293: 702-705.
8. Zanini A C, Oga S — Farmacologia aplicada, 2ª Edição, São Paulo, Editora Ateneu, 1982; pp. 35-52.
9. Greenblatt D J, Kock-Weser J — Drug disposition in old age. N Engl J Med 1982; 306: 1081-1088.
10. Scott J C — The pharmacokinetics of injected drugs. Review Courses Lectures. (Int Anesth Res S), 1984; 154: 162.



11. Price H L — A dynamic concept of the distribution of Thiopental in the human body. *Anesthesiology*, 1960; 21: 40-45
12. Saidman L J, Eger E I — The effect of Thiopental metabolism on duration of anesthesia. *Anesthesiology*, 1966; 27: 118-126.
13. Burch P G, Stanski D R — Metabolism and termination of Thiopental effect. *Anesthesiology*, 1981; 55: A 175.
14. Hull C J, McLeod K — Pharmacokinetics analysis using an electrical analog. *Br J Anaesth*, 1976; 48: 677-686.
15. Ghoneim M, Van Hamme M — Pharmacokinetics of Thiopentone Effect of enflurane and nitrous oxide anesthesia and surgery. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 1237-1241.
16. McClain D A, Hug C C — Fentanyl pharmacokinetic in man. *Anesthesiology* (abstr.), 1979; 51: S 29.
17. Breimer D — Pharmacokinetic of methohexitone following intravenous infusion in humans. *Br J Anaesth*, 1976; 48: 643-649.
18. Allonen H, Ziegler G, Klotz U — Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30: 653-661.
19. Hull C J — The pharmacokinetic of alfentanil in man. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 157 S.
20. Murphy M R, Hug C C — Pharmacokinetics of intravenous morphine in patients anesthetized with enflurane-nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1981; 54: 187-192.
21. Van Hamme M J, Ghoneim M M, Ambre J J — Pharmacokinetic of Etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1978; 49: 274-277.
22. Bentley J B, Borel J D, Nenad R, Gillespie T J — Age and Fentanyl pharmacokinetic. *Anesth Analg*, 1982; 61: 968-971.
23. Brand L, Mark L C, Snell M, Vrindten P, Dayton P G — Physiologic disposition of Methohexital in man. *Anesthesiology*, 1963; 24: 331-335.
24. Meuldermans W, Hey Kants J — The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. *Arch Int Pharmacodyn, Ther*, 1976; 221: 150-162.
25. Duvaldestin P — Pharmacokinetics in intravenous anesthetic practice. *Clinical Pharmacokinetics*, 1981; 6: 61-82.
26. Reves J G, Fragen R J, Vinik R, Greenblatt D J — Midazolam, pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985; 62: 310-324.
27. Fragen R J, Avram M J — Comparative pharmacology of drugs used for the induction of anesthesia, in: *Advances in anesthesia*, Stoelting R K, Barash P G, Gallagher T J, Chicago-London, Year Book Medical Pub. Inc, 1986; 108-111.
28. Morgan D J, Blackman G L, Paull J D, Wolf L J — Pharmacokinetics and plasma binding of Thiopental. I.; Studies in surgical patients. *Anesthesiology*, 1981; 54: 468-473.
29. Goldberg P B, Roberts J — Pharmacological basis for developing rational drugs regimens for elderly patients. *Med Clin North America*, 1983; 67: 315-331.
30. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Saunders R — Thiopental disposition as a function of age in female patients undergoing surgery. *Anesthesiology*, 1982; 56: 263-268.
31. Greenblatt D J, Abernethy D R, Locniskar A, Harmatz J S, Limgreco R A, Shader R I — Effect of age, gender and obesity on Midazolam kinetics. *Anesthesiology*, 1984; 61: 27-35.
32. Verbeek R K, Cardinal J A, Wallace S M — Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs, *Eur J Clin Pharmacol*, 1984; 27: 91-97.
33. Ghoneim M M, Pandya H — Plasma protein binding of Thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. *Anesthesiology*, 1975; 42: 545-549.
34. 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.
35. Edwards D J, Lalka D, Cerra F, Slaughter R L — Alfa-1-acid glycoprotein concentration and protein binding in trauma. *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31: 62-67.
36. Bloedow C — Serum drug binding in burn patients (abstracts of papers). *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31: 204.
37. Martyn J A J, Abernethy D R, Greenblatt D J — Plasma protein binding of drugs after severe burn injury. *Clin Pharmacol Ther*, 1984; 35: 535-539.
38. Torri G, Stella L, Pradella G, Maestroni E, Martani C — Plasma protein concentration and recovery from anaesthesia in man. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 1281-1284.
39. Buchaman N, Van de Walt L A — The binding of Thiopental to Kwarshikor serum. *Br J Anaesth*, 1977; 49: 247-250.
40. Dundee J W — Anestésicos Intravenosos. Barcelona, Salvat Editora, 1982; p. 17.
41. Child K L, Gibson W, Hamby G — Metabolism and excretion of Altesin (CT 1341) in the rat. *Postgrad Med J*, 1972; 48: (suppl. 2) 37-42.
42. Ghoneim M M, Van Hamme M J — Hydrolysis of etomidate. *Anesthesiology*, 1979; 50: 227-229.
43. Christensen J H, Andreasen F, Jansen J A — Influence of age and sex on the pharmacokinetic of Thiopentone. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 1189-1195.
44. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Saunders R — Thiopental disposition as a function of age in female patients undergoing surgery. *Anesthesiology*, 1982; 56: 263-268.
45. Klotz U, Avant G R, Hoyumpa A — The effect of age and liver disease on the disposition and elimination of Diazepam in adult man. *J Clin Invest*, 1975; 55: 347-451.
46. Allonen H, Ziegler G, Klotz U — Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30: 653-661.
47. Berkowitz B A, Nagi S H, Yang J C — The disposition of morphine in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther*, 1975; 17: 629-635.
48. Stansky D R, Greenblatt D J, Lowenstein E — Kinetic of intravenous and intramuscular morphine. *Clin Pharmacol Ther*, 1978; 24: 52-59.

### EFEITOS HEMODINÂMICOS DO VERAPAMIL APÓS MACRODOSES DE FENTANIL

*Foram observados treze pacientes com boa função ventricular encaminhados a cirurgia de revascularização do miocárdio, quanto aos efeitos cardiovasculares de verapamil ( $75 - 150 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) administrado por via venosa após macrodose de fentanil ( $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) e pancurônio para relaxamento muscular. Os pacientes não interromperam a medicação que vinham tomando (nitratos, bloqueadores beta-adrenérgicos, nifedipina). A "anestesia" com fentanil associou-se a quedas de pressão arterial média, resistência vascular sistêmica, índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, níveis sanguíneos de catecolaminas. Os valores médios dos parâmetros acima não foram alterados pela administração ulterior de verapamil, embora em alguns casos tenham ocorrido modestos decréscimos adicionais na pressão arterial média e na resistência vascular sistêmica. Os autores concluem que, em pacientes com boa função ventricular, doses clínicas de verapamil são bem toleradas na vigência de "anestesia" por macrodoses de fentanil.*

*Kapur P A, Norel E J, Dajee H, Flacke W — Haemodynamic effects of verapamil administration after large doses of fentanyl in man. Can Anaesth Soc J 1986; 33: 138-144.*

*COMENTÁRIO. Este trabalho mostra que a administração de verapamil na vigência de "anestesia" com macrodoses de fentanil em coronariopatas é inócua do ponto de vista hemodinâmico. O mesmo não se pode dizer da associação verapamil-halotano, com a qual têm sido relatados casos, ainda que esporádicos, de bloqueio AV de 3.<sup>o</sup> grau e depressão acentuada da função ventricular (Nocite J R).*