

ALGUNS PRINCÍPIOS FARMACOLÓGICOS BÁSICOS (*)

DR. STEPHEN J. GALLA (**)

DR. LEMVEL B. WINGARD Jr. Ph. D (***)

Considerando as muitas drogas e suas associações encontradas na prática da anestesia cirúrgica, cuidados médicos intensivos e área relacionadas, o anesthesiologista deve ter uma compreensão fundamental da farmacologia clínica. Com o uso difundido de drogas é surpreendente que não sejam encontradas mais freqüentemente complicações sérias da terapia.

Dois fatores são importantes na terapia com drogas: 1) obtenção do efeito farmacológico desejado com um mínimo de efeitos colaterais; e 2) controle da intensidade dos efeitos e de como a intensidade varia em função do tempo. Em pacientes com desidratação severa ou doença cardiovascular, hepática ou renal, as drogas podem ser absorvidas, distribuídas ou eliminadas por diferentes vias ou em intensidades diferentes. Para auxiliar o anestesista a entender estes problemas, este trabalho visa três áreas principais da farmacologia: 1) a farmacocinética; 2) a interação de drogas; 3) a farmacogenética.

A farmacocinética se relaciona com a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das drogas, com ênfase na intensidade destas fases e suas alterações com o tempo ou com condições fisiológicas ou patológicas diferentes. Duas ou mais drogas podem interagir para potencializar ou diminuir a intensidade ou duração do efeito farmacológico produzido por uma determinada droga. Diferentes e importantes mecanismos básicos da interação de drogas são considerados. Entre a população em geral, uma grande escala na intensidade de efeitos farmacológicos é produzida por uma dose específica de uma determinada droga. Estas diferenças nas respostas podem ser baseadas na genética.

Considerando as muitas drogas e suas associações, encontradas na prática da anestesia cirúrgica, cuidados médi-

(*) Conferência pronunciada no XX Congresso Brasileiro de Anestesiologia, São Paulo — novembro de 1973. Auxiliado em parte pelo Grant GM 13965, National Institute of Health, Bethesda, Maryland.

(**) Professor associado de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, Pa. U.S.A.

(***) Professor e Pesquisador associado da Farmacologia e Engenharia Química e Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.

AP 2121

cos intensivos e áreas relacionadas, o anestesiolegista deve ter umacompreensão fundamental da farmacologia clínica. Durante uma hospitalização normal, tipicamente, um paciente pode receber 6 a 10 drogas ao mesmo tempo (1). Recentemente um paciente submetido a uma cirurgia de catarata num hospital de Pittsburgh, recebeu um total de 20 drogas (com 14 aditivos), durante sua hospitalização (tabela 1).

TABELA I

DROGAS USADAS PARA EXTRAÇÃO DE CATABATA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Nomes Genéricos	Nome Comercial	Aditivos
I. Agentes Anestésicos.		
Tiamilal sódico Óxido nitroso	Surital	Carbonato de sódio
II. Sedativos e Tranquilizantes.		
Pentobarbitol sódico	Nembutal	Propilenoglicol Álcool etílico
Cloridato de hidrazina	Vistaril	Hidróxido de sódio Álcool benzílico
Hidrato de cloral Droperidol Diferidramina	Droperidol Benadril	Ácido láctico Álcool etílico Propileno glicol Álcool etílico
Diazepam	Valium	Benzoato de sódio Ácido benzóico e Álcool benzílico
III. Oftalmológicos.		
Sulfato de neomicina/ Dexametazona Cloridrato de fenilefrina	Neodecadron Neosinefrina	Fosfato de sódio Ácido bórico
Ciclopentalato Hcl	Ciclogil	Polivinilpirrolidone Clorobutanol
IV. Analgésicos.		
Fenacetina Fentanil Codeína	Tinelol Fentanil	Hidróxido de sódio
V. Auxiliares.		
Naloxine	Cloridrato Nalorfina	Propil parabeno Metil parabeno
Lidocaina	Xilocaina	Metil parabeno Propil parabeno
Neostignina	Prostignir Euperistal	Propil parabeno Metil parabeno
D-tubocurarina		

Muitas destas drogas já tinham sido administradas ao paciente antes da anestesia ser iniciada. Embora não se encontrasse problema com este paciente, podem ocorrer reações adversas em 18% de todos pacientes hospitalizados (2). Com o uso generalizado de drogas é surpreendente que não sejam encontradas mais freqüentemente complicações sérias da terapia.

Dois fatores são importantes na terapia com drogas: 1) obtenção do efeito farmacológico desejado com um mínimo de efeitos colaterais, 2) controle da intensidade dos efeitos e de como a intensidade varia em função do tempo. Um objetivo fundamental da farmacologia clínica é a definição das variáveis que fazem com que estes fatores mudem. Um outro objetivo é a previsão de linha de conduta para uma terapia segura e eficiente, mesmo quando estes fatores diferem de modo significativo.

Por exemplo, o tipo, intensidade, duração do efeito farmacológico podem ser influenciados por várias doenças ou estados fisiológicos alterados (1). Assim, as drogas podem ser absorvidas, distribuídas ou eliminadas, por diferentes vias ou em intensidade diferentes, em pacientes com desidratação severa, doença cardiovascular ou anormalidades hepáticas ou renais. Os dois fatores acima, relacionados ao efeito farmacológico, podem atuar de modo diferente, quando duas ou mais drogas estão presentes do que quando as drogas estão agindo individualmente (3). Os metabólitos das drogas tem uma influência marcada no tipo, intensidade e duração do efeito farmacológico observado. O ponto acima é exemplificado por agentes anestésicos inalatórios que são metabolizados em produtos capazes de desencadear efeitos farmacológicos indesejáveis (4). Finalmente muitas das diferenças observadas entre indivíduos no tipo, intensidade e duração de efeito farmacológico podem ser devidas a variações genéticas. Para auxiliar o anestesista a compreender estes problemas este trabalho vem revisar três áreas principais da farmacologia: 1) farmacocinética; 2) interação de drogas; e 3) farmacogenética.

FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética trata da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de drogas com ênfase na intensidade destas fases e suas alterações com o tempo ou condições fisiológicas e patológicas diferentes. Fundamentalmente a concentração de drogas em qualquer local do organismo muda continuamente. A intensidade do efeito farmacológico para a maioria das drogas é proporcional à concentração no seu local de ação. Embora não existam técnicas para medir a

concentração da droga no local de ação, uma considerável evidência experimental sugere que para uma ampla variedade de drogas, a intensidade do efeito farmacológico está relacionado com a concentração plasmática. Assim, agora é possível relacionar o tempo do efeito farmacológico quantitativamente ao tempo de passagem na concentração plasmática. Uma vez que diferenças no tempo de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação podem influenciar a concentração plasmática da droga, essas mesmas diferenças podem influenciar profundamente a intensidade e avaliação do efeito farmacológico. Os anestesiólogos devem compreender estes fatores.

Absorção: — Quando uma droga é administrada por outra via que não a venosa, o nível plasmático depende amplamente da intensidade de absorção da droga. A natureza química da droga é o fator primário que determina a facilidade da absorção. Habitualmente, compostos altamente polares são absorvidos vagarosamente, enquanto que compostos menos polares e mais lipossolúveis são absorvidas mais rapidamente. Por causa de sua alta polaridade, compostos de amônio quaternário dados oralmente produzem níveis plasmáticos que são de 85 a 95% mais baixos que os atingidos depois da administração venosa (5). Outras variações importantes incluem o fluxo sanguíneo regional, tempo de contato entre a droga e a superfície absorvente e a natureza e composição do preparado farmacológico. A magnitude do fluxo sanguíneo regional influencia bastante no tempo da absorção da droga administrada por via intramuscular, oral, ou pela via pulmonar. Em pacientes com choque hemorrágico a intensidade de absorção da droga por via intramuscular pode ser reduzida a níveis insignificantes, devido a uma redução do fluxo sanguíneo regional por causa de uma vasoconstrição periférica. Do mesmo modo, a intensidade de absorção de agentes anestésicos inalatórios é restrita em pacientes com enfisema pulmonar, fibrose pulmonar, curto circuito ou anomalias cardiovasculares congênitas.

Drogas administradas por via oral ou topicamente em geral tem apenas um tempo de contato limitado no local de absorção. O tempo de contato para as drogas que sofrem absorção significativa no estômago é limitada pela rapidez do esvaziamento gástrico; além disso, por causa da mudança significativa do pH entre o estômago e o intestino delgado, essas drogas sofrem pequena absorção adicional nos intestinos.

A maioria das drogas administradas por via oral são absorvidas no duodeno e jejuno e com muito menos intensidade pelo íleo. Na presença de diarreia ou hipermotilidade in-

testinal, uma droga pode ser levada através do trato gastrointestinal muito rapidamente para ter absorção. Deve-se ter cautela em administrar drogas por via oral a pacientes com obstrução intestinal, porque a droga pode nunca ser levada ao local da absorção.

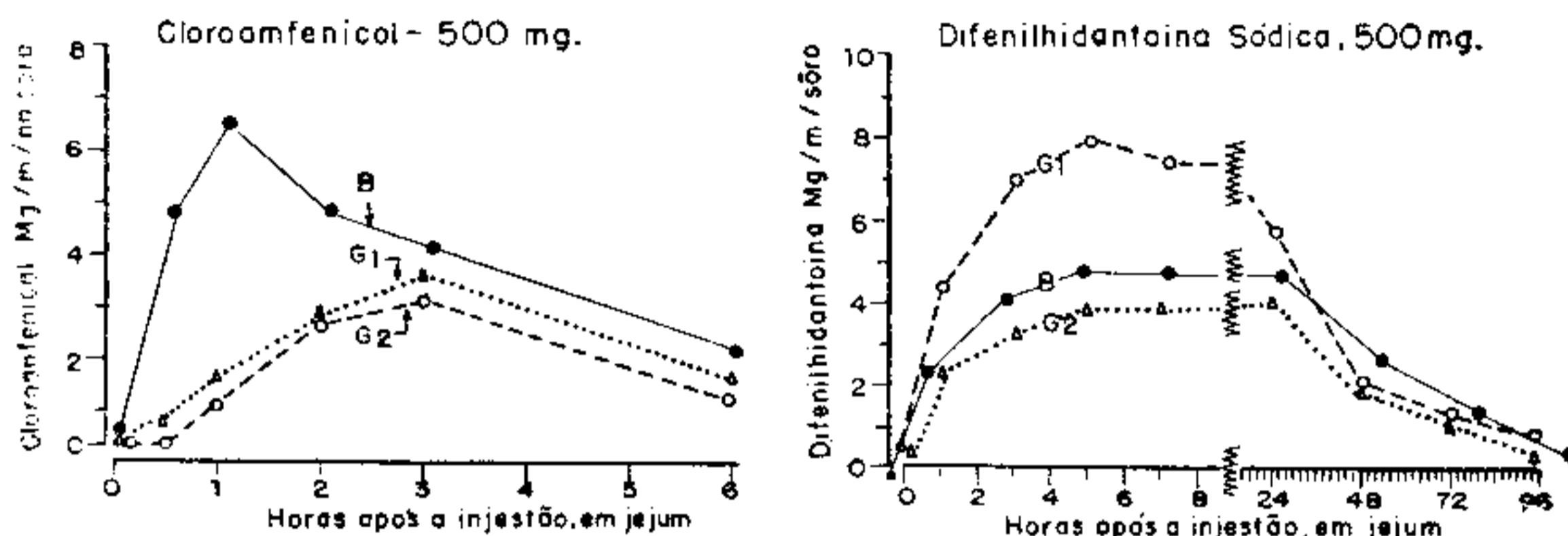


FIGURA 1

O quadro da esquerda compara níveis séricos médios de cloranfenicol microbiologicamente ativo produzido pelo tipo (B) com dois produtos genéricos (G1 e G2). O cloranfenicol tipo B foi absorvido bem mais rapidamente. O outro quadro mostra diferenças grandes no índice de absorção pelo tipo B e pelas duas difenilhidantoinas genéricas. Um dos produtos genéricos foi absorvido mais rapidamente e em maior quantidade do que o outro produto. O bioaproveitamento é representada pela área em baixo de cada curva, levando-se em consideração que a fração da dose eliminada pelo rim é a mesma para cada grupo de preparações (JAMA 205:23, 1968, com modificações).

Sabe-se há muitos anos, que o tempo e extensão de liberação do princípio ativo de um preparado farmacológico, pode variar significativamente entre os produtos de diferentes fabricantes. O assunto de bioaproveitamento tem recebido considerável atenção como resultado da controvérsia a respeito do uso de nomes genéricos em vez de nomes comerciais (6). O bioaproveitamento de um preparado farmacêutico, compara a quantidade de droga que atinge a circulação sistêmica quando dada por via venosa, com o mesmo preparado administrado por outra via. Numerosos investigadores demonstraram diferenças notáveis na forma da curva da concentração plasmática versus tempo, em preparados de drogas genericamente equivalentes, produzidas por fabricantes diferentes (6,7,8). Tanto o bioaproveitamento como o tempo de bioaproveitamento são conceitos importantes. A figura 1 ilustra as diferenças de bioaproveitamento de duas drogas, cloranfenicol e difenilhidantoina, produzidas por diferentes fabricantes. Para avaliar totalmente a importância do conceito concentração plasmática versus tempo, em preparado de drogas pode variar significativamente entre os produtos de diferentes

de bioaproveitamento, deve-se compreender que um mínimo de concentração efetiva de droga é muitas vezes necessário antes que se produza qualquer efeito farmacológico. Portanto, uma droga eliminada rapidamente, com tempo baixo de bioaproveitamento pode nunca atingir uma concentração plasmática suficientemente alta para produzir um efeito farmacológico de valor terapêutico. Igualmente importante são as variações de intensidade dos efeitos farmacológicos produzidos pelo uso alternado de duas drogas genericamente equivalentes com bioaproveitamento diferentes. Finalmente, seria bom saber o bioaproveitamento de uma determinada droga no local de ação, embora não seja possível atualmente fazer tais observações.

Distribuição: — A circulação sistêmica é o principal depósito saindo do qual as drogas são distribuídas para os tecidos do organismo. Depois da administração venosa, os tecidos com fluxo sanguíneo alto recebem uma grande proporção inicial do medicamento. Entretanto, a concentração relativa de medicamento passa por contínuas alterações devido à redistribuição dentro do corpo.

Tanto a distribuição inicial como a redistribuição dependem do fluxo sanguíneo regional, volume tecidual e relação de solubilidade sangue-tecido, grau de transferência de medicamento e potencial de vários locais para se combinar com a droga. Não é incomum para a concentração de medicamentos em um determinado tecido continuar aumentando depois que a concentração plasmática começa a diminuir. Este fenômeno pode ser causado por um pequeno fluxo de sangue no tecido ou por uma alta resistência de transferência de medicamento do plasma para o tecido. A fig. 2 é uma simulação de um computador análogo de distribuição do tiopental após uma dose única venosa (9).

Metabolismo: — Muitos medicamentos são metabolizados de certa forma no organismo. Em alguns casos a biotransformação é necessária para converter os medicamentos tanto numa forma farmacologicamente ativa ou numa mais eliminável. Por exemplo: a evidência sugere que o tricloroetileno somente atua quando é metabolizado para cloral hidratado (10). Embora alguns medicamentos passem por consideráveis biotransformações nos rins, na mucosa intestinal ou no plasma, os microsomas hepáticos são os locais primários para o metabolismo das drogas. A degradação de succinilcolina pela pseudocolinesterase plasmática é conhecida por muitos anestesiológicos.

O metabolismo das drogas varia significativamente dependendo da via de administração. Geralmente, os medicamentos absorvidos no trato gastrointestinal passam pelo fí-

gado através do sistema porta antes de penetrarem na circulação sistêmica. Conseqüentemente, o metabolismo pode reduzir significativamente a dose efetiva durante a primeira passagem pelo fígado.

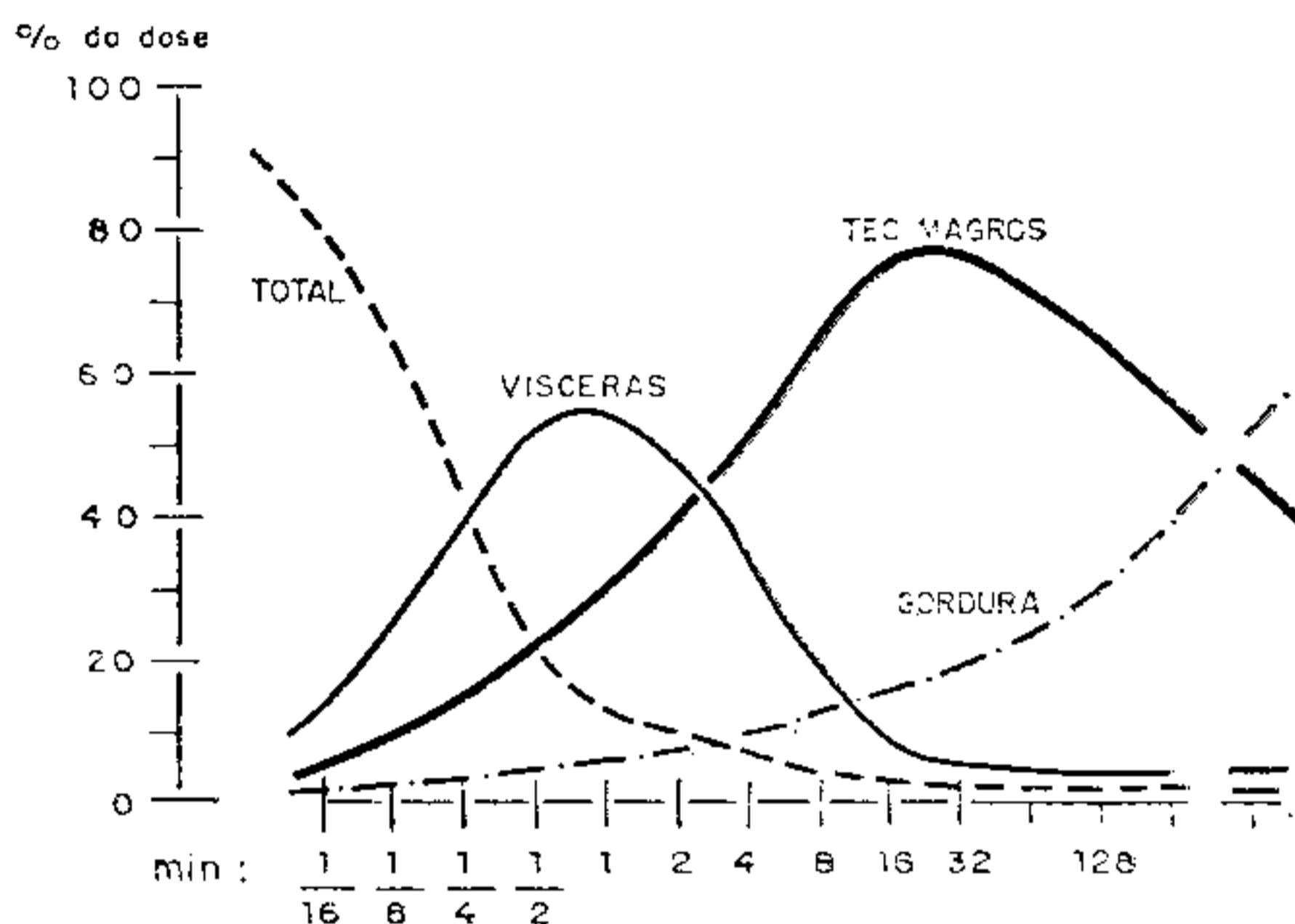


FIGURA 2

Distribuição do tiopental em diferentes tecidos do organismo em espaço de tempo diversos após a sua injeção venosa. A escala de tempo (em minutos) progride geometricamente. Valores finais infinitos (∞). (De Price H L, Kovnat T J, Safar J N, Conner E H e Price M L: A Captação do tiopental pelos tecidos do organismo e sua relação com a duração da narcose, Clin Pharmacol Ther 1: 16-22, 1960).

O propranolol administrado por via venosa forma um metabólito farmacologicamente inativo, enquanto que por via oral leva à formação do 4-hidroxiprópranolol. Em geral, presume-se que as drogas metabolizadas não produzem efeito farmacológico, mas nesse caso a mesma quantidade de 4-hidroxiprópranolol produz um efeito maior que o propranolol. Conseqüentemente, observa-se um efeito maior quando o propranolol é dado oralmente quando comparado com a via venosa.

A intensidade do metabolismo é basicamente feita pela concentração da droga e, nas reações catalíticas de enzimas, pela concentração de enzimas. Além disso, a intensidade do metabolismo da droga é função da temperatura corporal. Recentemente existem provas de que os agentes anestésicos inalatórios, que se supunha serem eliminados sem modificações pelo organismo, podem sofrer biotransformações (1). Lesões tubulares renais têm sido relacionadas com a administração

de anestesia pelo metoxifluorano ⁽¹¹⁾. Existem provas de que um metabólito do metoxifluorano, o ion fluor inorgânico, é o responsável pela lesão tubular renal que leva a uma insuficiência de alto débito. O ion oxalato foi também implicado como metabólito tóxico ⁽¹¹⁾. A incidência de toxicidade após a administração de uma anestesia pelo metoxifluorano pode ser diminuída observando-se as seguintes precauções: 1) a concentração inspirada e a quantidade total administrada deve ser diminuída; 2) seu uso deve ser evitado em pacientes obesos; 3) a duração da anestesia deve ser mínima; e 4) deve ser evitado em pacientes que receberam drogas indutoras de enzimas ⁽¹²⁾.

Eliminação: — Os rins, as vias biliares e os pulmões são as mais importantes vias para eliminação de drogas. Ambos, metabólitos e drogas semelhantes podem ser eliminadas através dos rins e vias biliares. Embora ocorra metabolismo de agentes anestésicos inalatórios, a exalação pulmonar é a principal via de eliminação. É também possível que drogas administradas por via oral ou venosa sejam eliminadas por exalação pulmonar (por exemplo, etanol 3 - 5%).

Vários estados patológicos podem alterar a intensidade de eliminação dos medicamentos. Princípios farmacocinéticos mostram como se recomenda observar cuidados na administração de d-tubocurarina em pacientes com insuficiência renal ⁽¹³⁾. A fig. 3 é uma simulação num computador demonstrando o efeito de d-tubocurarina na duração de um bloqueio neuromuscular num paciente sem função renal. O problema é menos sério após doses pequenas ou únicas de d-tubocurarina mas torna-se significativo após doses grandes ou múltiplas.

Do mesmo modo em pacientes com doenças do parênquima hepático, ou obstrução das vias biliares, o metabolismo e eliminação dos medicamentos podem ser diminuídos significativamente. Como no caso de insuficiência renal, os problemas tornam-se mais sérios após doses grandes ou múltiplas. A eliminação de drogas pela via pulmonar é um problema na insuficiência respiratória porque a captação desses medicamentos é alterada pela mesma patologia.

Efeito Farmacológico: — O efeito farmacológico de uma droga representa a somatória de muitas reações químicas individuais e geralmente compreende mais que uma ação molecular. Por exemplo, a ação molecular da d-tubocurarina bloqueia a transmissão de estímulos na junção neuromuscular pela conjugação com os receptores pós-sinápticos, enquanto que a diminuição na força de contração muscular após um estímulo padronizado é uma medida adequada do efeito farmacológico. Em geral, um efeito deve ser um parâ-

metro mensurável relacionado com a concentração da droga num fluido acessível (ex. plasma, urina, etc.). A questão que freqüentemente surge é a de qual efeito farmacológico deve ser observado. Uma possível resposta é selecionar qual efeito atinge o aparecimento de uma relação clinicamente útil entre o efeito e a concentração da droga.

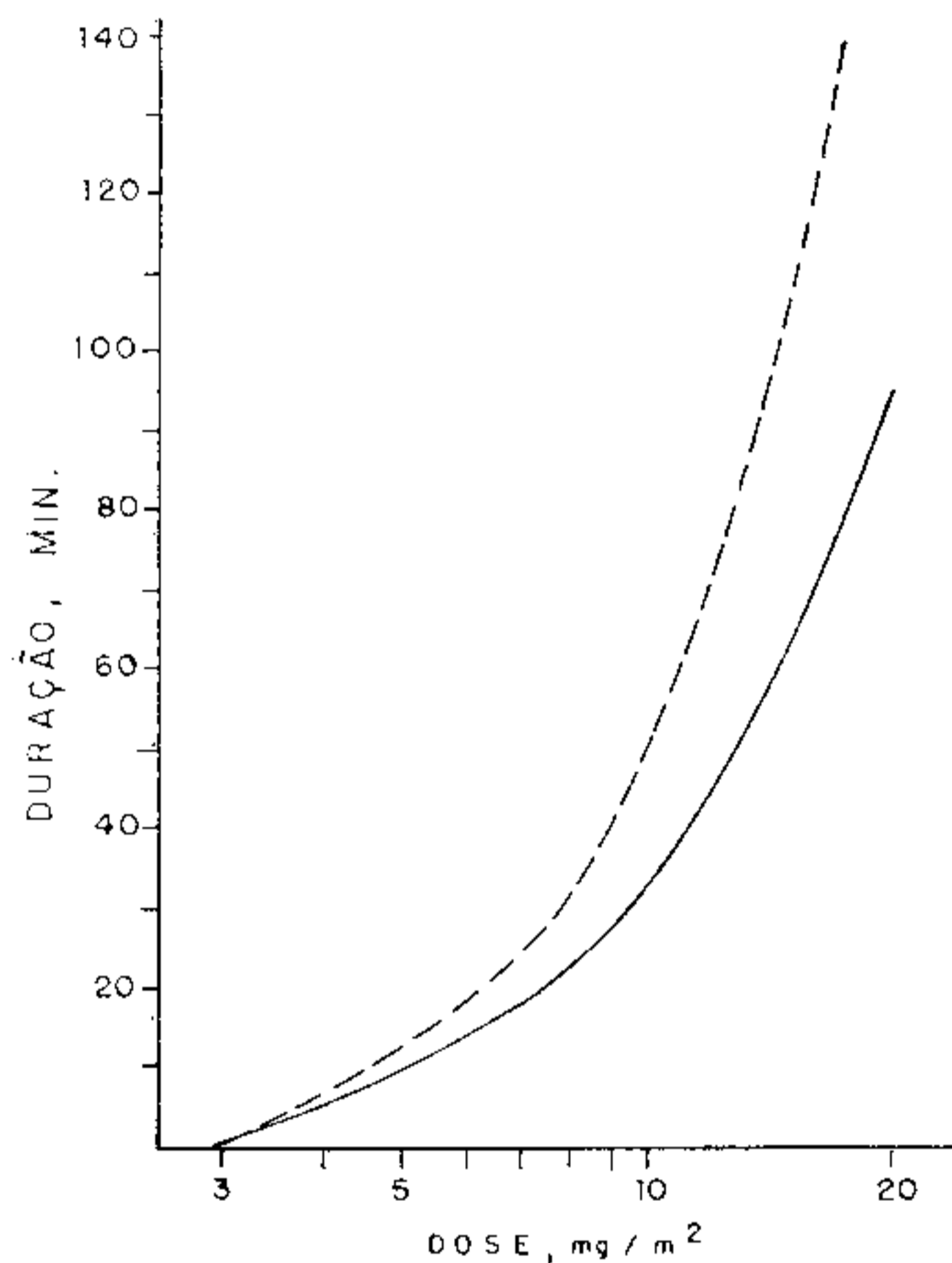


FIGURA 3

A relação entre a dose de d-tubocurarina e a duração do efeito bloqueador neuromuscular (para a recuperação de 10% da força de contração simples normal) no homem. A curva contínua representa indivíduos normais. A curva tracejada representa resultado de simulação, pressupondo-se nenhuma excreção renal da droga. (de Gibaldi M. Levy G, Hayton W L: d-Tubocurarina e insuficiências renal. Brit J. Anaesth 44:163-165, 1972).

O warfarin sódico inibe a síntese dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e a intensidade deste efeito é geralmente acompanhado pelo controle da atividade de protrombina (PCA). Como mostra a fig. 4 a depressão do PCA é uma medida de efeito farmacológico pouco apreciável porque a depressão máxima do PCA ocorre 48 horas após a concentração máxima do warfarin. Isto entra em conflito

com a afirmativa de que a intensidade do efeito é diretamente relacionada com a concentração plasmática da droga (14). Uma medida mais realizável do efeito farmacológico pode ser a intensidade de síntese dos fatores de coagulação (14), porque isso leva a uma relação direta entre o efeito e a concentração plasmática sem o atraso de tempo ilustrado na fig. 4.

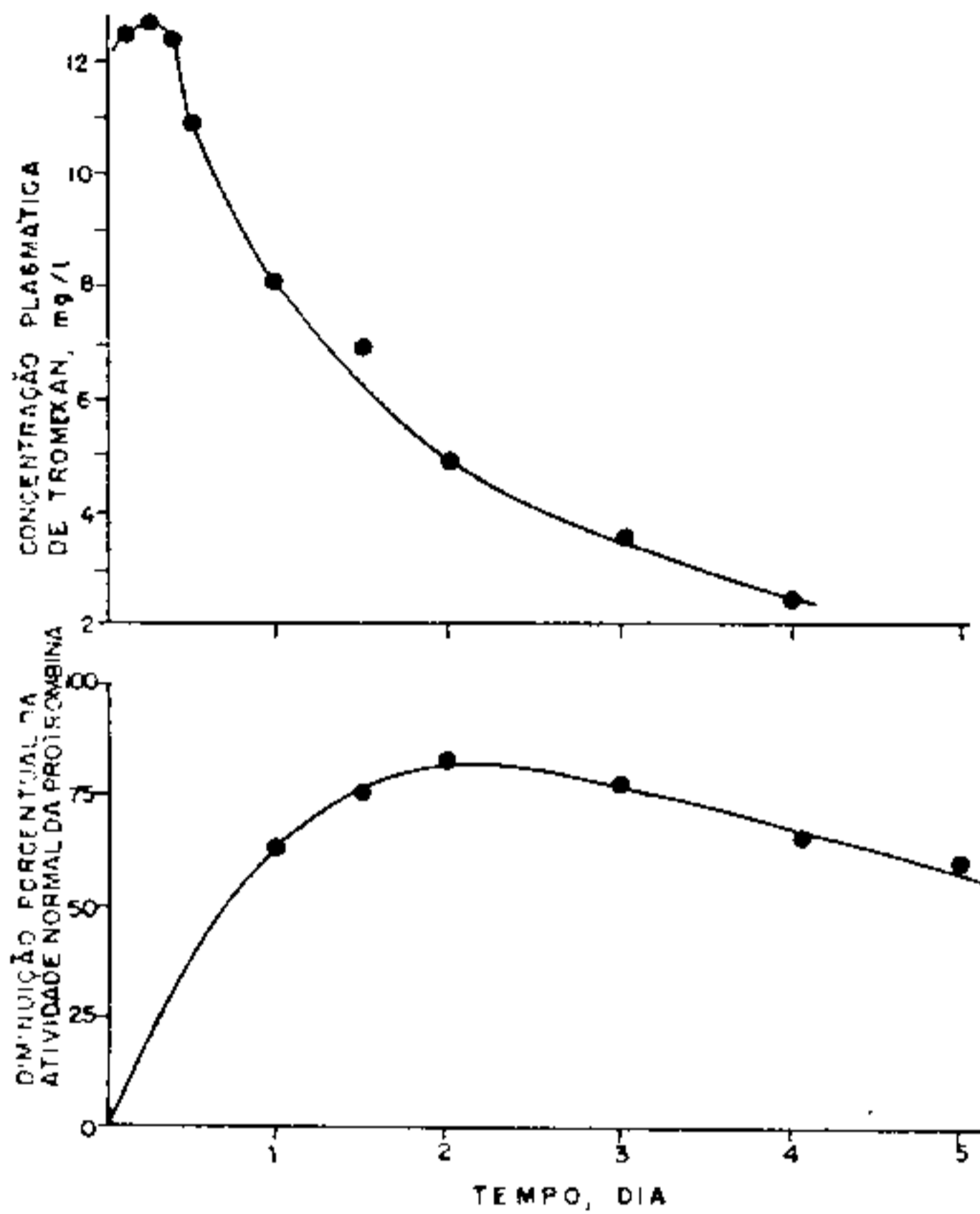


FIGURA 4

A concentração plasmática de warfarin e depressão da atividade de protrombina em função do tempo após a administração oral de 1.5 mg. de warfarin sódico por kg. peso Média de 5 pacientes normais (de Nagashima R, O'Reilly R A, Levy G, Efeitos farmacocinéticos no homem: A ação anticoagulante do warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 10:23.35, 1969).

O tipo, intensidade e duração do efeito farmacológico dependem amplamente da velocidade relativa de absorção da droga, distribuição e redistribuição, metabolismo e eliminação e como essas intensidades influenciam sobre concentração da droga no local de ação. Deve ser lembrado que a natureza interrelacionada deste processo quando se prediz a alteração em intensidade ou duração de efeitos, devido a modificação de uma das fases de farmacocinética. O choque septicêmico representa um estado patológico único onde se associam alterações hemodinâmicas, bacterianas, hipertermia, desidratação, insuficiência renal e hepática, para modificar a

absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das drogas (15). Devido as considerações farmacocinéticas resultantes e o tempo transcorrido dos efeitos farmacológicos que passam por maior alteração nessas situações, deve-se ter extremo cuidado durante a terapêutica por drogas.

INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Dois ou mais medicamentos podem interagir para potencializar ou diminuir a intensidade ou a duração dos efeitos farmacológicos produzidos por determinada droga. Diversos mecanismos básicos podem atuar na interação entre dois ou mais medicamentos e alguns dos mais importantes serão considerados.

Precipitação: — Os medicamentos podem interagir para formar completa ou parcialmente precipitados insolúveis. Os anesthesiologistas estão familiarizados com a reação entre o cloreto de d-tubocurarina e o tiopental sódico formando uma precipitação em flocos. Felizmente esta reação é reversível e a eficácia de nenhum dos medicamentos é perdida.

Conjugação com Proteínas: — A extensão da conjugação com proteínas pode influenciar significativamente a intensidade e duração dos efeitos farmacológicos. Em geral, presume-se que o medicamento não conjugado é o componente farmacologicamente ativo e que a intensidade do efeito depende da concentração da droga não conjugada. A intensidade tanto do metabolismo como da eliminação renal são função da concentração da droga não conjugada. A conjugação com proteínas envolve a interação reversível entre pequenas moléculas e as proteínas no plasma e nos tecidos. A albumina, e em menor proporção outras proteínas, é a principal proteína plasmática correlacionada. A conjugação é competitiva por substâncias endógenas tais como os ácidos graxos e a bilirrubina, que podem competir com drogas para o mesmo local da conjugação na proteína (16).

Alguns efeitos da conjugação com proteínas são ilustrados nos seguintes exemplos:

1) Lasser e col. (17) demonstraram que o tempo de sono de ratos anestesiados com pentobarbital foi significativamente mais prolongado quando foi administrado simultaneamente o meio de contraste radiográfico, acetrisoato de sódio. Esses autores fizeram a hipótese de que o aumento de tempo de sono resultava de altos níveis de pentobarbital não conjugado que eram deslocados do local da proteína plasmática pelo acetrisoato de sódio.

2) O anticoagulante warfarin é conjugado 97% com a albumina humana em circunstâncias usuais (18). Presume-

se, mas não se prova, que o efeito farmacológico é exercido pelo componente não conjugado. Entretanto, algumas drogas ou outras substâncias que alteram a conjugação proteica do warfarin pode influenciar significativamente seus efeitos, alterando a quantidade de droga não conjugada. Por exemplo, o warfarin alterará a droga não conjugada por um fator de um terço. Alguns medicamentos altamente conjugados à proteína que influenciam a intensidade do efeito anticoagulante do warfarin são certas sulfas e a fenilbutazona. Assim, variações na conjugação das proteínas podem explicar respostas incomuns de alguns pacientes à terapêutica medicamentosa.

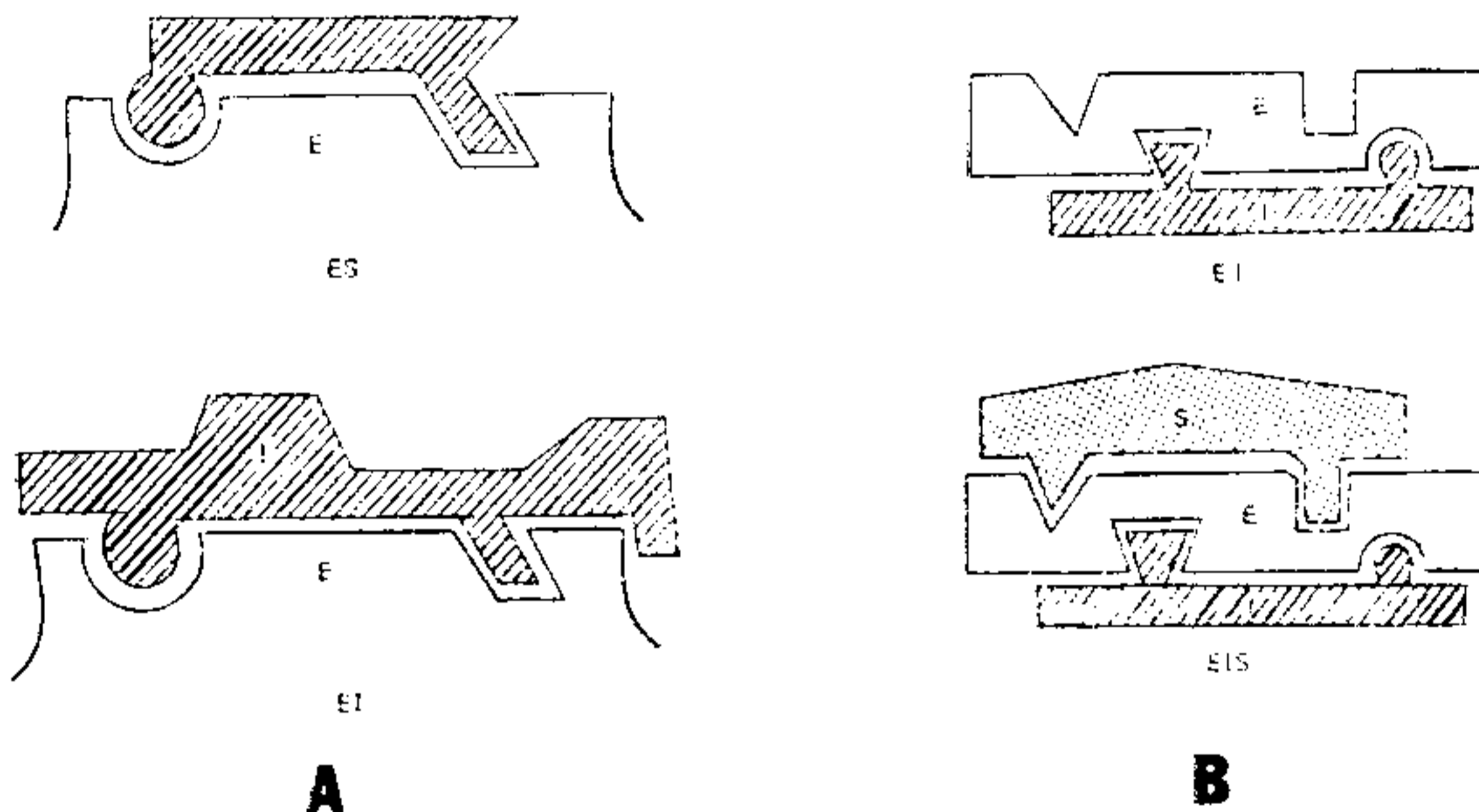


FIGURA 5

Representação esquemática de: A) inibição competitiva, e B) não-competitiva. E = enzima, S = substrato, I = inibidor (de Korolkovas A. Farmacologia Molecular Essencial. New York: John Wiley e Sons, Inc., 1970).

Inibição do Local do Receptor: — Na inibição enzimática competitiva, o inibidor se conjuga no mesmo local da enzima onde se fixa o substrato (fig. 5A). Assim o grau de inibição está relacionado com a concentração do substrato. Por exemplo, a neostigmina reverte a ação bloqueadora neuromuscular de d-tubocurarina. Ela age assim por diversos mecanismos um dos quais é a combinação competitiva com os locais ativos da enzima colinesterase, evitando assim a degradação da acetilcolina. O aumento na concentração da acetilcolina resultante pode ultrapassar a ação bloqueadora do curare na junção neuromuscular (19).

Quando um inibidor se fixa a uma enzima num local que não o ativo, isto é conhecido como inibição não competitiva

(fig. 5B). Conseqüentemente, o grau de inibição será independente da concentração do substrato. Brown observou que a oxidação de uma variedade de drogas, pelos microsomas hepáticos dos ratos, incluindo, o hexobarbital, amobarbital, pentobarbital e aminopirina, foram inibidos pelo fluotano, dependendo de doses, de maneira não competitiva.

Um tipo pouco comum de inibição ocorre frequentemente quando um antibiótico bactericida e um bacteriostático são administrados simultaneamente. No tratamento da meningite pneumocócica o uso isolado da penicilina foi associado com 30% da mortalidade, enquanto que quando a clortetraciclina foi administrada em associação com a penicilina, a mortalidade foi de 79%. A explicação desta observação é a seguinte:

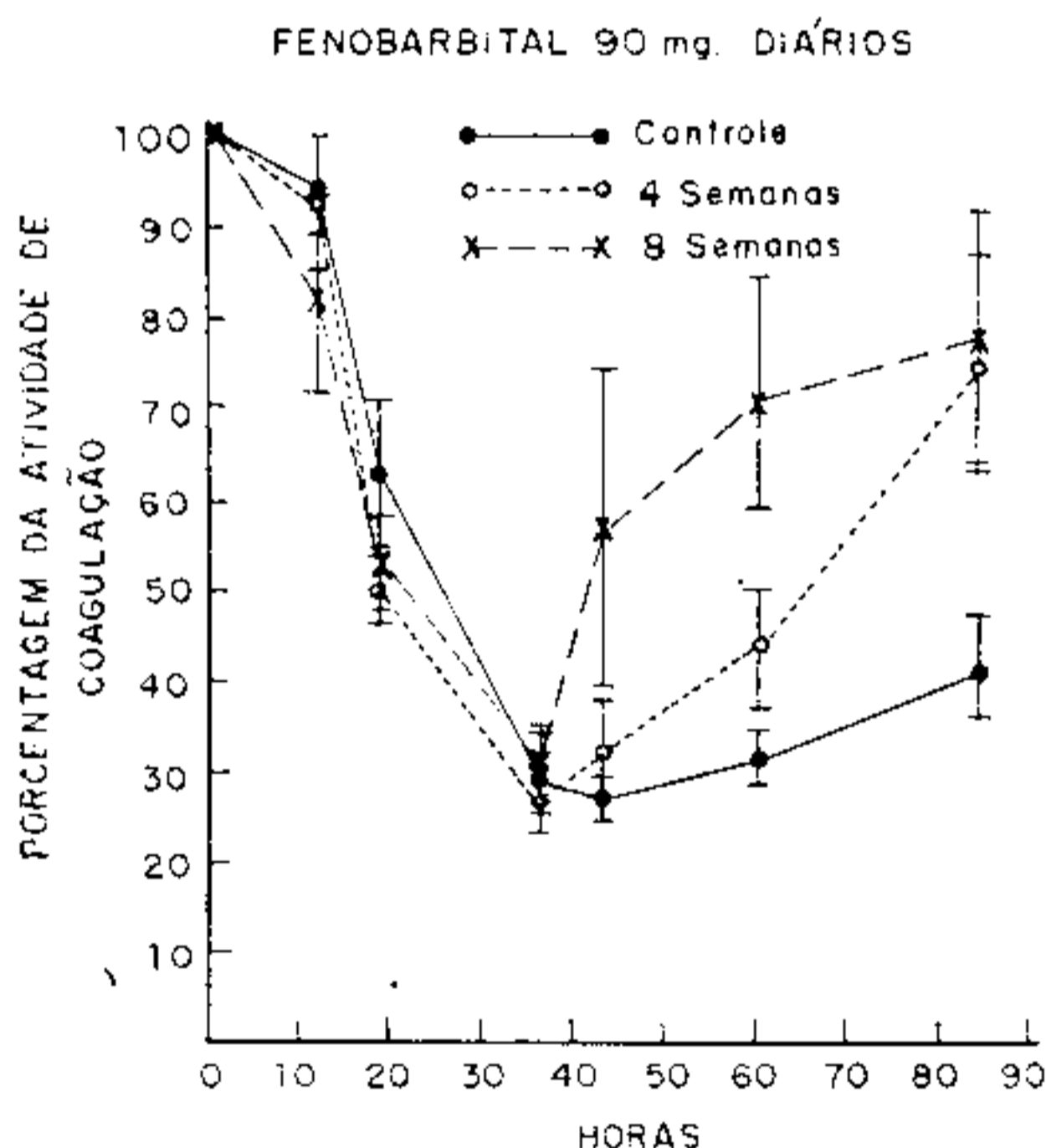


FIGURA 6

A influência do fenobarbital sobre a resposta coagulante do warfarin (50 mg). Os resultados são expressos como \pm EP de 6 determinações. (de Solomon H M, Barakat M J, Ashly C J, Mecanismo de Interação das Drogas. JAMA 216:1997-1998, 1971).

O efeito antimicrobiano da clortetraciclina é exercido sobre a síntese da proteína na célula bacteriana, impedindo assim o seu crescimento, mas não mata a célula. A penicilina age pela destruição da parede celular porém somente em bactérias na fase de crescimento. Como a clortetraciclina su-

Entre a população geral uma grande variedade na intensidade.

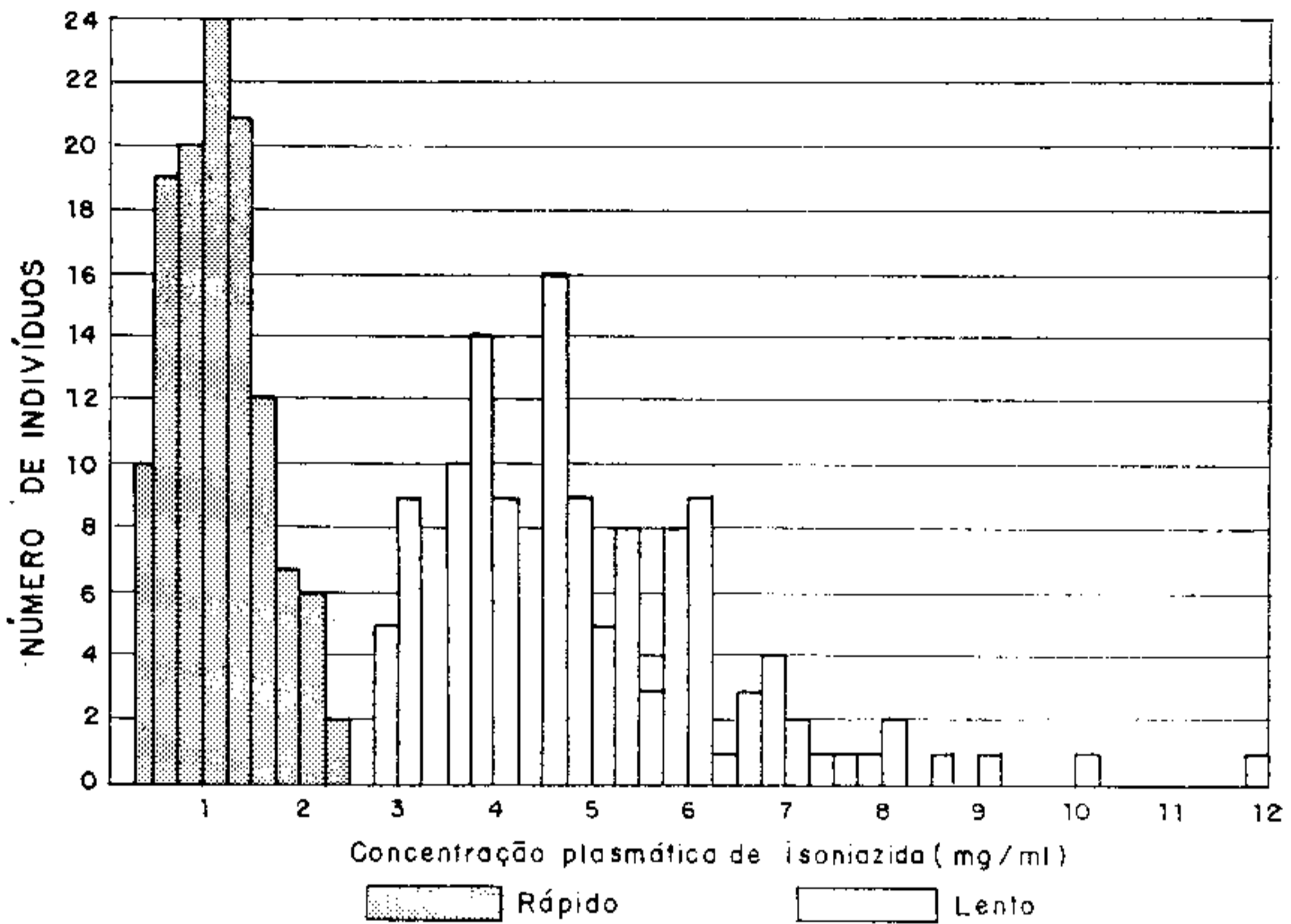


FIGURA 7

Níveis plasmáticos de isoniazida medidas em 267 indivíduos seis horas após a administração oral de uma dose da droga, mostra diferenças marcantes nos índices de eliminação. A divisão da população em excreções rápidas (esquerda) e lentas (direita) mostra que a droga é eliminada das duas maneiras (de La Du, BN: *Genética das reações das drogas*. Hosp Pract 6:97-107, 1971).

Indução Enzimática: — Substâncias que acentuam a atividade enzimática são chamadas indutores enzimáticos.

1 — O fenobarbital é um indutor de enzimas microsômicas bastante conhecido (3). Pacientes que estão recebendo fenobarbital por longo tempo, metabolizam certas drogas mais rapidamente, e requerem doses maiores para manter um nível plasmático terapêutico do que os pacientes que não foram tratados com fenobarbital (fig 6). Se um paciente é tratado com fenobarbital e warfarin concomitantemente por longo tempo, quando se retira o fenobarbital, o efeito anticoagulante será acentuado, a menos que a dosagem de warfarin seja reduzida.

2 — Van Dyke mostrou que a exposição de ratos à concentrações sub-anestésicas de vapores de metoxifluorano causa a indução do sistema de decloração de metoxifluorano o que não acontece com o sistema de abertura molecular do éter (22).

FARMACOGENÉTICA

Entre a população geral uma grande validade na intensidade dos efeitos farmacológicos são produzidos por uma dose específica de uma determinada droga. Estas diferentes respostas podem ser baseadas em princípios genéticos. Neste capítulo são dados alguns exemplos, com referências em vários e excelentes artigos de revisão (23,24).

1 — Se a concentração plasmática de isoniazida é medida na população em geral após uma administração aguda, dois grupos podem ser identificados com base nos diferentes graus de inativação da isoniazida (25). Aproximadamente 50% da população pode ser classificada com “inativadores rápidos” e o restante como “inativadores lentos” (fig. 7).

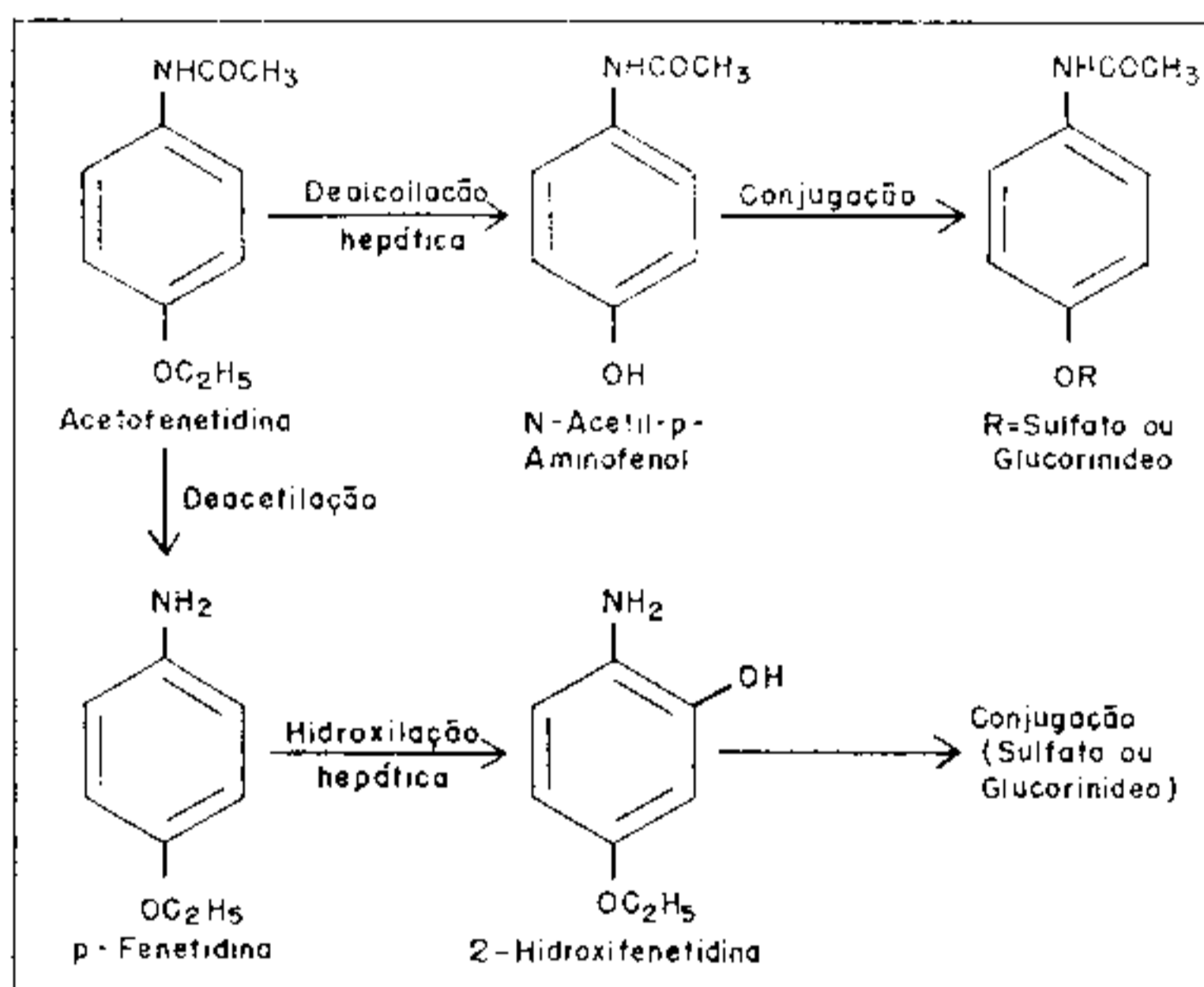


FIGURA 8

Via metabólica normal da fenacetina se processa através de uma deacilação numa forma conjugada na qual a droga metabolizada é excretada. Defeito enzimático hereditário bloqueia a via normal (barra vertical), desviando a droga para uma via anormal. Isto produz 2 hidroxifenetidina, um intermediário, tóxico, o qual induz a hemólise e a metahemoglobinemia (de La Du B N: A Genética das reações das drogas. Hosp Pract 6:97-107, 1971).

2 — A deficiência da enzima glicose -6- fosfato desidrogenase é a mais comum das anormalidades no homem determinada geneticamente e tem se apresentado possivelmente em mais de 100 milhões de homens. Indivíduos com esta deficiência estão sujeitos à hemólise por indução medicamentosa e hemólise provocada por certas infecções bacterianas e viroses. O gen que determina a estrutura da glicose -6- fos-

fato desidrogenase está localizado no cromossoma X. Portanto, cerca de duas vezes mais mulheres podem apresentar a fenotipo, para variantes de glicose -6- fosfato desidrogenase (²⁶).

3 — Em raros indivíduos a afinidade do local receptor hepático para a vitamina K pode ser acentuada (²⁷). Conseqüentemente a interação do local receptor com o warfarin é reduzido. Esta observação pode explicar a falta de resposta de alguns pacientes a terapia anticoagulante com warfarin.

4 — Normalmente a acetofenetidina e seus metabólitos são atóxicos e facilmente excretados pelos rins. Em presença de certas deficiências enzimáticas hereditárias, a via metabólica normal é bloqueada, desviando o metabolismo da acetofenetidina para uma via normal (fig. 8). Conseqüentemente é produzido um intermediário altamente tóxico, a 2 hidroxi-feneditina, podendo causar hemólise e metahemoglobinemia (²⁵).

5 — Certos indivíduos que apresentam uma apnéia prolongada após a administração de uma pequena dose de succinilcolina, podem ter uma deficiência completa da enzima pseudocolinesterase. Em outros indivíduos a atividade da pseudocolinesterase pode ser deficiente ou muito reduzida (²⁸).

RESUMO

Na terapêutica, o clínico pode obter um efeito farmacológico desejado com um mínimo de efeitos colaterais e ao mesmo tempo, controlar a intensidade e duração do efeito. O conhecimento dos princípios farmacocinéticos, interação de drogas e farmacogenéticos podem auxiliar consideravelmente na obtenção destes propósitos.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam sua gratidão para a Sra. Elizabeth Mckean por sua valiosa assistência na preparação deste artigo.

NOMES GENÉRICOS E COMERCIAIS DAS DROGAS

- Cloranfenicol — cloromicetina, simtomicetina, quemicetina.
- Difenhidantoina — hidantal, eplim, comital.
- Tiopental — thionembutal, nesdonal.
- Tricloroetileno — trilene.
- Succinilcolina — quelicin, taquicurin.
- Propanolol — inderal.
- Metoxifluorano — pentrane.
- Warfarin sódio — tromexan.
- Pentobarbital — nembutal.
- Acetrioato de sódio.

- Fenilbutazona — butazolidina.
- Neostignina — prostignina, euperistal.
- Amobarbital — amital.
- Halotano — fluothane, fluotano, halotano.
- Clortetraciclina — aureomicina.
- Isoniazida — hidrazida, ditubin, miscidrazina.

SUMMARY

SOME BASIC PHARMACOLOGIC PRINCIPLES

Considering the many drugs and their combinations encountered in the practice of surgical anesthesia, critical care medicine and related areas, the anesthesiologist must have a fundamental comprehension of clinical pharmacology. With the widespread use of drugs, it is surprising that serious complications of therapy are not encountered more frequently.

Two factors are important in drug therapy: 1) obtaining the desired pharmacologic effect while minimizing undesirable effects; and 2) controlling the intensity of the effect, and how the intensity varies as a function of time. In patients with severe dehydration or cardiovascular, hepatic or renal abnormalities, drugs may be absorbed, distributed or eliminated by different pathways or at different rates. To help the anesthesiologist understand these problems, this paper reviews three main areas of pharmacology: 1) pharmacokinetics; 2) drug interactions; and 3) pharmacogenetics.

Pharmacokinetics deals with the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs with emphasis on the rates of these steps and their changes with time or different physiologic or pathologic conditions. Two or more drugs may interact to potentiate or diminish the intensity or duration of the pharmacologic effects produced by the individual drugs. Several, important, basic mechanisms of drug interactions are considered. Among the general population a wide range in the intensity of pharmacologic effects is produced by a specific dose of a particular drug. These differences in response may be genetically based.

REFERÊNCIAS

1. Melmon K L — Preventable drug reactions-causes and cures. *New Eng J Med* 284:1361-1368, 1971.
2. Friedman G D, Collen M F, Harris L E et al — Experience in monitoring drug reactions in outpatients. *JAMA* 217:567-572, 1971.
3. Solomon H M, Barakat M J, Ashly C J — Mechanics of drug interaction. *JAMA* 216:1997-1999, 1971.
4. Van Dyke R A — Introduction: Metabolic pathways and anesthetic detoxification in. *Toxicity of Anesthetics*, edited by Fink BR. Baltimore, Williams and Wilkins Company. pp 61-64, 1968.
5. Dollery C T, Davis D S, Conolly M E — Differences in the metabolism of drugs depending upon their routes of administration. *Ann N Y Acad Sci* 179:108-114, 1971.
6. Wagner J G — Generic equivalence and inequivalence of oral products. *Drug Intell Clin Pharm* 5:115-128, 1971.
7. Lindenbaum J, Mellow M H, Blackstone M O, et al — Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *New Eng J Med* 285:1344-1347, 1971.
8. Anon: Brand, Generic drugs differ in man. *JAMA* 205(9):23-25, 1968.

9. Price H L, Kovnat T J, Safer J N, et al — The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. *Clin Pharmacol Ther* 1:16-22, 1960.
10. Byington K H, Liebman K — Metabolism of trichloroethylene in liver microsomes. I. Characteristics of the reaction. II. Identification of the reaction product as chloral hydrate. *Mol Pharmacol* 1:239-254, 1965.
11. Paddock R B, Parker J W, Guadagni N P — The effects of methoxyflurane on renal function. *Anesthesiology* 25:707-708, 1964.
12. Brown B R, Colella J J, Son S L — The effect phenobarbitone on the metabolism of methoxyflurane to oxalic acid in the rat. *Brit J Anaesth* 44:1224-1228, 1972.
13. Gibaldi M, Levy G, Hayton W L — Tubocurarine and renal failure. *Brit J Anaesth* 44:163-165, 1972.
14. Nagashima R, O'Reilly R A, Levy G — Kinetics of pharmacologic effects in man: The anticoagulant action of warfarin. *Clin Phar Ther* 10:22-35, 1969.
15. Frank J T — Septic shock. *Drug Intell Clin Pharm* 7:25-32, 1973.
16. Davidson C — Protein binding. In *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition*, eds La Du B N, Mandel H G, Way El, Baltimore, The Williams and Wilkins Company, pp 63-74, 1971.
17. Lasser E C, Elizondo-Martel G, Granke R C — Potentiation of pentobarbital anesthesia by competitive protein binding. *Anesthesiology* 24:665-671, 1963.
18. Koch-Weser J, Sellar E M — Drug interactions with coumarin anticoagulants. *New Eng J Med* 285:487-498, 1971.
19. Volle R L — Cholinomimetic drugs. In *Drill's pharmacology in medicine*. New York, McGraw Hill Book Company, p 597, 1971.
20. Brown B R — The diphasic action of halothane on the oxidative metabolism of drugs by the liver. *Anesthesiology* 35:241-246, 1971.
21. Hartshorn E A — *Handbook of drug interactions*. Cincinnati, Donald E. Franke, p 33, 1970.
22. Van Dire R A — The metabolism of volatile anesthetics III Induction of microsomal dechlorinating and ether cleaving enzymes. *J Pharm Exp Ther* 154:364-369, 1966.
23. Vesell E S — Drug therapy: Pharmacogenetics. *New Eng J Med* 287:904-909, 1972.
24. La Du B N, Kalow W (editors): *Pharmacogenetics*. *Ann N Y Acad Sci* 151:691-1001, 1968.
25. La Du B N — The genetics of drug reactions. *Hosp Pract* 6:97-107, 1971.
26. Motulsky A G, Yoshida A, Stamatoyannopolos G — Variants of g-6-phosphate dehydrogenase. *N Y Acad Sci* 179:636-643, 1971.
27. O'Reilly R A — The second reported kindred with hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. *New Eng J Med* 282:1448-1451, 1970.
28. Hodgkin W E, Giblett E R, Levine H, et al — Complete pseudocholinesterase deficiency: genetic and immunologic characterization. *J Clin Invest* 44:486-493, 1965.