

Princípios de Farmacocinética Aplicada à Anestesiologia

Flávio Fernandes, TSA¹

Fernandes F - Pharmacokinetics principles applied to anesthesiology.

Key Word: PHARMACOLOGY: pharmacokinetics

O princípio fundamental da Farmacologia clínica é que exige uma relação entre a resposta farmacológica (terapêutica ou tóxica) e a concentração ao nível dos receptores dos órgãos efetadores (relação dose x efeito). A concentração final da droga ao nível do local dos órgãos efetadores é o resultado da interação de fatores biológico e de propriedade físico-químicas desta droga. Para a compreensão destes princípios foram idealizados modelos matemáticos ou biológicos, ou seja, "espaços teóricos" que representam a farmacocinética de drogas injetadas.

A seguir analisaremos o comportamento farmacocinético de uma droga dentro destes "espaços teóricos". Este estudo farmacocinético determina os parâmetros que regulam a concentração plasmática no equilíbrio dinâmico e as doses necessárias de manutenção para se atingir o nível terapêutico sanguíneo.

Os anestesiológicos têm conceituado parâmetros na distribuição e eliminação de drogas injetadas intravenosamente, usando modelos que foram desenvolvidos para os anestésicos inalatórios. Estes modelos são denominados de fisiológicos e de perfusão porque se baseiam no comportamento da droga e dependem de conceitos anatômicos ou fisiológicos, tais como: tamanho do órgão, fluxo sanguíneo e coeficiente de partição^{1,6,10}.

Nós utilizaremos os modelos de compartimentos para o estudo da farmacocinética das drogas.

Conceitos farmacocinéticos

Antes de iniciarmos o equacionamento dos modelos compartimentais, vamos definir alguns parâmetros que regem o comportamento da distribuição e eliminação das drogas.

A maioria das drogas segue, no seu processo de eliminação, a chamada cinética de 1ª ordem, ou seja, "uma fração constante da droga é removida durante período finito de tempo"^{11,6}.

Isto quer dizer que o desaparecimento na cinética de 1ª ordem segue uma lei de decaimento onde é constante a quantidade removida no tempo.

Baseando-se nesta propriedade, os parâmetros farmacocinéticos são:

Volume de distribuição (V_d)

Parâmetro farmacocinético que qualifica a extensão da distribuição da droga. O V_d pode variar amplamente, dependendo dos seguintes fatores físico-químicos:

- pKa (colog Ka): constante de ionização da droga;
- coeficiente de participação (óleo: água, tecido/sangue etc.);
- pH (colog [H⁺]).

Depuração (clearance) (Cl)

O clearance (Cl) é a relação da velocidade de eliminação pela concentração da droga no estado de equilíbrio dinâmico (Steady-State, C_{ss}). Este parâmetro mede o desaparecimento da droga. A depuração é constante em torno das variações encontradas clinicamente. Isto é, não sendo os sistemas de eliminação saturados, a velocidade de eliminação é função linear de sua concentração plasmática, ou seja, cinética de 1ª ordem:

¹ Pós-graduado em Farmacologia pela FMRPUSP.

Correspondência para Flávio Fernandes
Rua Bernardino de Campos, 690- ap- 101.
14015 - Ribeirão Preto - SP

Recebido em 17 de janeiro de 1991
Aceito para publicação em 6 de março de 1991
© 1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

$$Cl_{sist} = Cl_{renal} + Cl_{hepático} + Cl_{outros}$$

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

$$Cl_{pt} = Vm / (Km + C_p),$$

onde Cl_{pt} é a depuração plasmática total, o V_m é a velocidade máxima de eliminação e o K_m é a concentração plasmática em que a metade da velocidade máxima de eliminação é atingida.

A velocidade de eliminação obedece à seguinte equação:

$$\text{Velocidade de eliminação} = Q (C_A - C_V)$$

Q = Fluxo Sangüíneo

C_A = Concentração Arterial

C_V = Concentração Venosa

O *clearance* serve para avaliar a capacidade do organismo em eliminar a droga. Para se calcular o *clearance* de uma droga é necessário o cálculo do grau de extração hepática.

Grau de extração hepática (E)^{1,10}

O grau de extração hepática pode ser assim relacionado:

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

onde C_A = concentração da droga na veia porta e artéria hepática (entrada no fígado). C_V = concentração da droga na veia hepática (saída do fígado) As drogas podem ser classificadas quanto ao grau de extensão hepática em:

- a) Baixa = diazepam, lorazepam, tiopental.
- b) Média = alfentanil, meto-hexital.
- c) Alta = bupivacaína, lidocaína, fentanil, quetamina, morfina, meperidina, alprenolol, metoprolol, propranolol.

Baseado no E , temos dois tipos de depuração ou *clearance*:

Clearance Perfusão Dependente:

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

Clearance Capacidade Dependente:

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

Meia-vida de uma droga

A meia-vida de uma droga é o tempo necessário para a concentração inicial cair à metade. Dependendo dos modelos farmacocinéticos, a meia-vida poderá se relacionar em diferentes fases, ou seja, distribuição e eliminação.

$$t_{1/2} = \frac{1.414}{K} \quad \text{ou} \quad t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

Modelos de compartimentos^{1,6}

Modelo de um compartimento

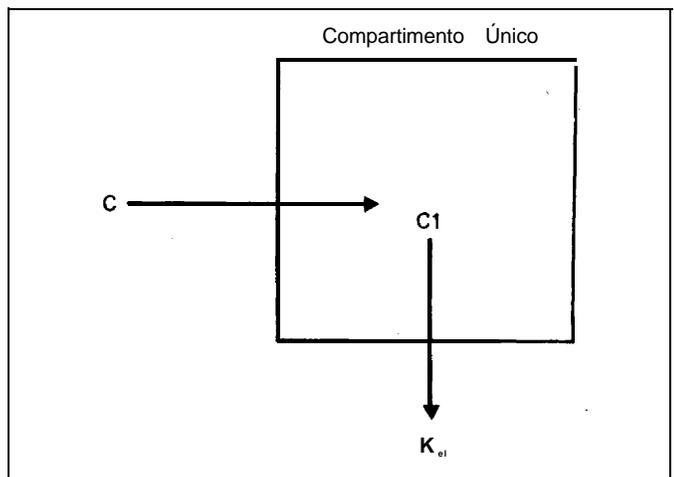


Fig. 1 Modelo de um compartimento onde a droga é injetada, distribuída e eliminada.

Este modelo (Fig. 1) aceita que o órgão é apenas um compartimento homogêneo onde os fenômenos de distribuição e eliminação são simultâneos. Neste caso, *clearance* é $Cl = K (V_D)$, onde K é uma constante de proporcionalidade e o V_D o Volume de Distribuição. O valor de K é:

$$K = \frac{0.693 \cdot V_D}{t^{1/2}} \quad \text{e portanto} \quad t^{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_D}{Cl}$$

a) Quando a droga é injetada no sangue, a concentração inicial máxima (C) começará a cair de acordo com características próprias dela. Este decaimento será mais ou menos acentuado, porém sempre seguirá a curva apresentada na Fig. 2. Em se tratando de um compartimento, a distribuição da droga seguirá uma equação uniexponencial. Quando esta equação for colocada em escala logarítmica de concentração

ela se retificarÁ; a reta obtida (Fig. 3) indica que não há distinção entre meia-vida de distribuição e eliminação, pois tudo ocorre dentro de um único compartimento⁶.

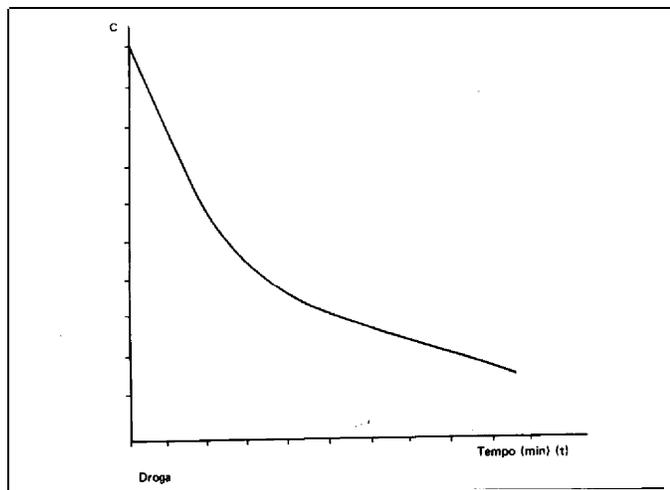


Fig. 2 Curva de decaimento de uma droga no modelo de um, dois ou três compartimentos, onde a concentração é uma função do tempo ($C = f(t)$).

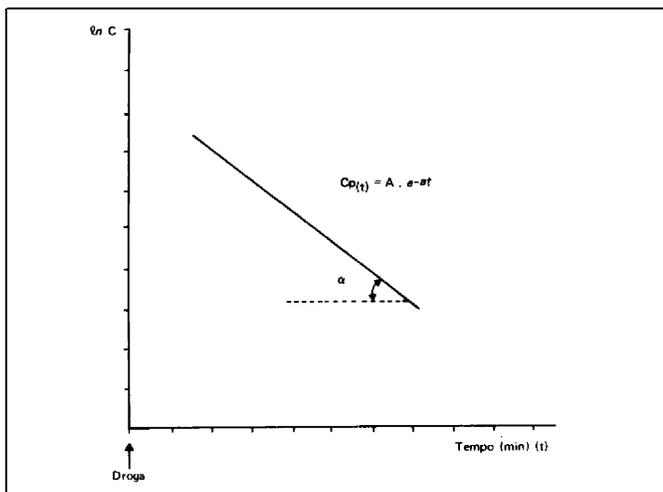


Fig. 3 Curva de decaimento de uma droga onde $\ln C = f(t)$. Este caso segue o modelo de um compartimento onde as fases de eliminação e distribuição são simultâneas, obtendo-se a mesma constante, e a equação é uniexponencial.

Neste modelo (Fig. 4) a droga é injetada diretamente no compartimento central. Este é o conjunto de órgãos de alta perfusão sanguínea (coração, cérebro, pulmões, rins e fígado). De acordo com as propriedades físico-químicas da droga (pKa, coeficiente de lipossolubilidade etc.), há a distribuição também para o compartimento periférico (órgãos de baixa perfusão sanguínea, ou seja, gorduras, músculos etc.). Ela atinge o equilíbrio e de acordo com o seu *clearance*

segue um decaimento. Este decaimento segue uma equação biexponencial que, colocada na forma logarítmica, passa a ser de primeira ordem (Fig. 5). Os parâmetros apresentados na Fig. 5 têm os seguintes significados:

- C_{pt} = Concentração plasmática
- A = Intercepto no eixo y da curva na fase de distribuição
- B = Intercepto no eixo y da curva na fase de eliminação
- a = Constante da fase de distribuição
- β = Constante da fase de eliminação
- e = Base dos logaritmos neperianos
- t = Tempo após início da dose global

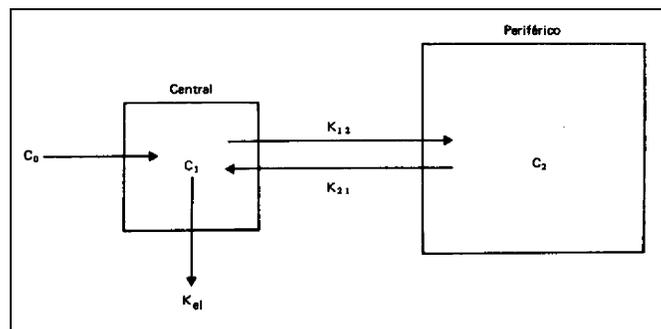


Fig. 4 Modelo de dois compartimentos. Os parâmetros K_{12} e K_{21} são constantes de primeira ordem que regulam a transferência compartimental e K_{el} é a constante de eliminação.

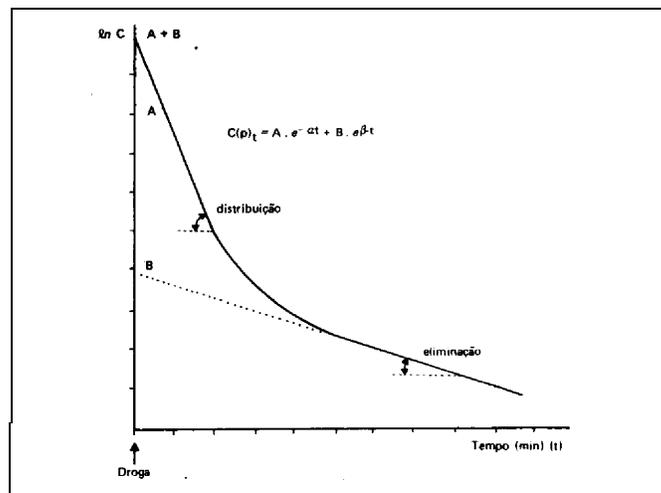


Fig. 5 Curva de decaimento de uma droga onde $\ln C = f(t)$. Este caso segue o modelo de dois compartimentos onde a fase de distribuição ($A.l^{\alpha}$) é distinta da fase de eliminação ($B.l^{\beta}$). A equação é biexponencial.

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

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

Modelo de três compartimentos

Neste modelo (Fig. 6), após a injeção global ocorre uma fase inicial de distribuição rápida e uma de distribuição lenta, seguindo-se a fase de eliminação.

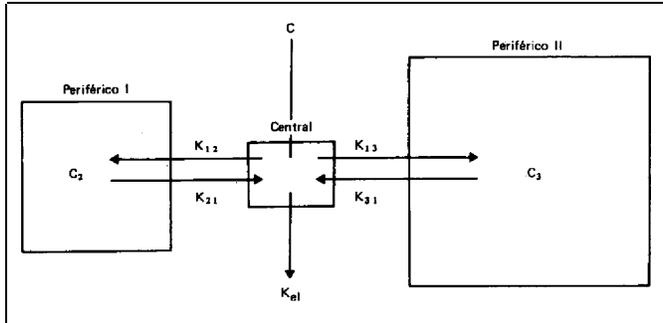


Fig. 6 Modelo de três compartimentos. Os parâmetros K_{21} - K_{13} - K_{31} são constantes de primeira ordem que regulam a transferência intercompartimental e K_{e1} é a constante de eliminação.

Após a injeção intravenosa da droga, a concentração inicial máxima (C) segue um decaimento também de acordo com propriedade da droga se difundindo para os compartimentos. Esta queda segue uma equação triexponencial que, colocada em escala logarítmica, passa a ser equação de 1ª ordem (Fig. 7). Os parâmetros apresentados na Fig. 7 têm os seguintes significados:

- P = Intercepto da curva no eixo da concentração na fase de distribuição rápida.
- A = Intercepto da curva no eixo da concentração na fase de distribuição lenta.
- B = Intercepto da curva no eixo da concentração na fase de eliminação.
- Π = Constante da fase de distribuição rápida.
- α = Constante da fase de distribuição lenta.
- β = Constante da fase de eliminação.

Concentração de uma droga no estado de equilíbrio dinâmico (C_{PSS} = "Steady-state")

A concentração de uma droga no estado de equilíbrio dinâmico será alcançada quando ela for administrada à velocidade constante. Neste estado a eliminação da droga dependerá da sua biodisponibilidade. No estado de equilíbrio dinâmico ocorrerão flutuações em

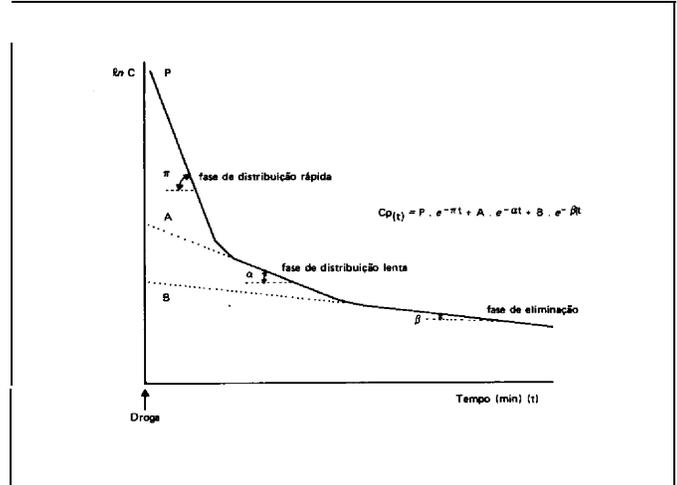


Fig. 7 Curva de decaimento de uma droga onde $\ln C = f(t)$. Este caso segue o modelo de três compartimentos onde a fase de distribuição distingue-se de outras duas fases de distribuição rápida ($P.e^{-\pi t}$) e fase de distribuição lenta ($A.e^{-\alpha t}$) e distingue a fase de eliminação ($B.e^{-\beta t}$). A equação é triexponencial.

torno de determinada concentração acumulada, dependendo da vida média e das doses de manutenção desta droga. Assim, a Tabela I nos indica, de acordo com o número de meias-vidas de eliminação, a quantidade de droga remanescente e a eliminada.

Tabela I - Relação do número de meias-vidas com as porcentagens das concentrações da droga remanescente e eliminada no sangue^{1,6}

Número de meias-vidas	Frações	% remanescente	% eliminada
0	0	100	0
1	1/2	50	50
2	1/4	25	75
3	1/8	12,5	87,5
4	1/16	6,25	93,75
5	1/32	3,13	96,87

É necessário o tempo de cinco vezes a meia-vida de eliminação ($5 \times t_{1/2} \beta$) para ocorrer a eliminação de 96,87%. Por isso o acúmulo é previsível, se a manutenção for feita em intervalos menores que este.

A Fig. 8 nos indica, quando da injeção repetida de dose de uma droga, o comportamento do acúmulo e a sua oscilação em torno do nível terapêutico.

Como podemos observar, para atingir o equilíbrio dinâmico e, portanto, o nível terapêutico, a droga deve ser administrada pelo menos antes de quatro vezes a meia-vida de eliminação. Acima disso, a eliminação de 94-96% é considerada efetivamente zero para sua ação farmacológica. A velocidade de dosagem deve

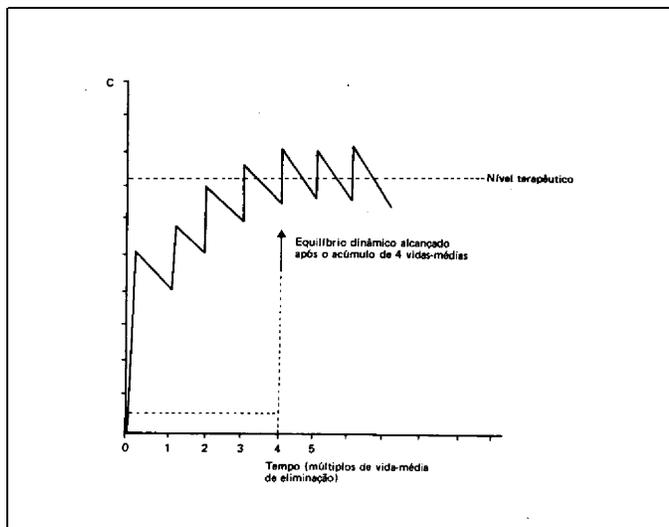


Fig. 8 Gráfico de acúmulo de doses repetidas de uma droga indicando o equilíbrio dinâmico e o nível terapêutico.

ser o produto do *clearance* (Cl) pela concentração no estado de equilíbrio dinâmico ($Cl \times C_{ss}$).

Alterações dos parâmetros farmacocinéticos em diferentes situações

Doença hepática e renal

O elemento comum nas duas patologias consiste da diminuição da ligação de proteínas plasmáticas. Nesta situação as drogas que têm V_d baixo passam a ter potência alta devido a maior biodisponibilidade; por outro lado, se as proteínas não constituem reservatórios de “neutralização” da droga, a alteração das proteínas plasmáticas não alterará o V_d da droga e, portanto, não influenciará a potência. As drogas são limitadas ao V_d quanto à ionização, lipossolubilidade, hidrossolubilidade etc. As que têm V_d limitado (como os curares) têm pico de ação muito rápido; além disso, drogas com V_d baixo têm *clearance* alto.

Nos pacientes portadores de cirrose hepática, há inicialmente uma resistência, porque o V_d é maior devido aos edemas (ascite), comuns do paciente portador da insuficiência hepática. Porém, como o *clearance* está diminuído, as doses subseqüentes das drogas serão menores, pois os compartimentos se manterão por mais tempo saturados.

Na Tabela II, verificamos que, para alguns curares que não dependem do estado fisiopatológico do fígado (atracúrio, por exemplo), não ocorrem alterações significativas de parâmetros farmacocinéticos destas drogas. As drogas bastante ionizadas no pH fisiológico têm eliminação renal. A fração não ligada a proteí-

nas tem depuração próxima do ritmo de filtração glomerular.

Tabela II - Alteração dos parâmetros farmacocinéticos de BNM adespolarizantes em pacientes adultos normais (N), em presença de doença hepática (H) e renal (R)

BNM	$t_{1/2} b(\text{min})$			$V_d(1/\text{kg})$			Cl (ml/kg/min)		
	N	H	R	N	H	R	N	H	R
Vecurônio	80	73	97	0,19	0,23	0,24	3,0	2,7	2,5
Atracúrio	20	22	23	0,12	0,21	0,17	7,6	6,5	6,7
Pancurônio	100	208	490	0,20	0,42	0,24	1,0	1,4	0,34

A d-tubocurarina e um curare eliminado em torno de 40% por via renal, de tal modo que a insuficiência renal diminui o *clearance* deste curare. Acontecendo este fato haverá um aumento de 40% na meia-vida de eliminação da d-tubocurarina (menor decaimento da curva concentração x tempo). A recuperação da paralisia induzida por este bloqueado sera 40% mais vagarosa que o paciente normal¹⁰.

Este aspecto se torna importante no cálculo da dose de manutenção para se atingir o $C_{P_{ss}}$, ou seja, elas serão administradas em tempos maiores, e não mais de quatro a cinco vezes da meia-vida normal, conforme discutido anteriormente.

Oxibarbitúricos e tiobarbitúricos

O tiopental e o meto-hexital têm comportamentos farmacocinéticos diferentes; assim, o primeiro obedece ao modelo de três compartimentos (equação triexponencial) e o segundo o modelo de dois compartimentos (biexponencial), isto porque o tionembotal, tendo pontes dissulfeto, tem muita afinidade pelo tecido adiposo (alta lipossolubilidade) que passa a constituir o terceiro compartimento. A meia-vida de eliminação para o tiopental é 403 minutos, enquanto que para o meto-hexital é 97 minutos, assim o valor do *clearance* para o tiopental e menor ($13,3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), quando comparado ao meto-hexital ($12,1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)¹⁰.

Como conseqüências, os efeitos farmacológicos para o tiopental serão mais prolongados que para o oxibarbitúrico, o meto-hexital.

Narcóticos-analgésicos

As diferenças de parâmetros farmacocinéticos explicam as diferentes ações dos narcóticos-analgé-

sicos (morfina e fentanil). O fentanil é mais lipossolúvel que a morfina e, portanto, segue o modelo de três compartimentos. Os narcóticos têm seu órgão-alvo no sistema nervoso central (SNC). Assim, a penetração na barreira hematoencefálica (BHE) é extremamente dependente da lipossolubilidade da droga. Em conclusão, o fentanil terá ação mais rápida que a morfina, o clearance do fentanil é semelhante ao da morfina e a meia-vida de eliminação é maior para o fentanil¹⁰. A análise farmacocinética destes narcóticos analgésicos nos indica que doses subseqüentes de fentanil são potencialmente perigosas no sentido de depressão respiratória, pois, como dissemos anteriormente, sendo o fentanil bastante lipossolúvel, ele penetrará rapidamente no cérebro, mas também o seqüestro

pelo tecido adiposo, em fase de distribuição e redistribuição, ocorrerá rapidamente.

Na administração de dose subseqüente de fentanil, os compartimentos do tecido adiposo estarão saturados e a droga estará em maior quantidade livre para penetrar no sistema nervoso central (SNC) e provocar seus efeitos desejáveis e também indesejáveis.

Fernandes F - Princípios de farmacocinética aplicada à anestesiologia

Unitermo: FARMACOLOGIA: farmacocinética, princípios

REFERÊNCIAS

1. Barash P G, Cullen B F, Stoelting R K - Basic principles of pharmacology. Clinical Anesthesia. J B Lippincott Co., 1989: 137-64.
2. Braz J R C, Vianna P R G, Farmacocinética dos Bloqueadores Neuromusculares. Rev Bras Anest 1968; 38(1): 15-25.
3. Cronelly R, Fischer D M, Miller R D, Gencarelli P, NaGuygen-Gruenke L, Castagnoli N - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vecuronium and Pancuronium in Anesthetized Humans. Anesthesiology 1983; 58:405-8.
4. Duvaldestin P, Agoston S, Heukel D, Kerten V W, Desmonts J M - Pancuronium Pharmacokinetics in Patients with Liver Cirrhosis. Br J Anesth 1978;50:1131-6.
5. Fahey M R, Cupp S M, Fischer D M, Miller R D, Sharma M, Cauffell C, Castagnoli K, Hennis P J - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atracurium in Patients with and without failure. Anesthesiology 1984; 61:699-792.
6. Goodman L S, Gilman A - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 7ª ed. 1987:14-21.
7. Hugg CC, Murphy MR -Fentanil disposition in CSF and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog.Anesthesiology 1979;50: 342-349.
8. Lebroult C, Berger JL, D'Hollander AA, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P-Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vecuronium in Patients Cirrhosis. Anesthesiology 1985; 62:601-5.
9. McLeod K, Watson M J, Rawlins M D - Pharmacokinetics of Pancuronium in Patients with Normal and Impaired Renal Function.Br J Anaesth 1976; 48:341-5.
10. Stanski DR-The role of Pharmacokinetics in Anesthesia.Refreshers Courses in Anesthesiology.The American Society of Anesthesiologists, Inc. Vol.9, 1981:171-182.