

A INFLUÊNCIA DA TRANSFORMAÇÃO METABÓLICA NO EFEITO DE DROGAS USADAS EM ANESTESIOLOGIA

DR. FRANCIS F. FOLDES (*)

A absorção e distribuição das drogas dependem da solubilidade óleo-água e do grau de ionização.

A transformação metabólica de drogas usadas em anestesiologia é o caráter principal que diferencia a ação do medicamento no homem e no animal.

Discute-se as diferenças enzimáticas microssômicas e plasmáticas e sua importância sobre a metabolização de diversas drogas usadas em anestesia, especialmente relaxantes musculares, anestésicos locais, narcóticos e barbitúricos.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E EXCREÇÃO RENAL DOS MEDICAMENTOS

As ações farmacológicas e os efeitos colaterais indesejáveis, bem como os de natureza tóxica, dependem da concentração do medicamento nos diversos locais de ação. Dependendo de suas características físico-químicas as drogas podem se distribuir de um modo mais ou menos uniforme em todos os compartimentos do organismo, sua distribuição pode-se se limitar ao compartimento extra-celular ou ainda fixar-se seletivamente em receptores específicos ou não específicos.

Os fatores que determinam a absorção e distribuição de drogas incluem:

a) Coeficiente de solubilidade óleo-água: As drogas hidrossolúveis são absorvidas com dificuldades, porque não penetram facilmente pela membrana celular. Tais substâncias são absorvidas apenas se suas moléculas são suficientemente pequenas para atravessar pelos poros da membrana celular (exemplo: água, uréia) ou se existe um mecanismo especial que as transporte através da membrana celular lipídica: (Exemplo, glicose, amino-ácidos).

b) Ionização. As moléculas ionizadas geralmente são pouco solúveis nos lipídios e portanto penetram com muita dificuldade através da membrana celular. O grau de ioniza-

(*) Da Divisão de Anestesiologia do Hospital Montefiore, Nova York, EE.UU.

ção de um composto orgânico é geralmente determinado pela sua constante de dissociação, que corresponde à fração do composto presente sob forma ionizada. A constante de dissociação geralmente é representada pelo seu pKa que é o logaritmo negativo de sua constante de dissociação ácida. Ácidos fortes tem pKa baixo, ácidos fracos o tem alto. Por outro lado bases fortes tem um pKa alto e bases fracas, baixo.

Excetuados os compostos que atuam de um modo não reversível (ex.: reserpina, inibidores da monoamino-oxidase e da colinesterase do tipo organo-fosforado), que são metabolizados rapidamente, mas que durante a sua breve presença destroem um sistema enzimático ou um receptor, existe um equilíbrio de distribuição dinâmico entre o nível plasmático e os locais onde atuam, determinando a intensidade e o tempo de ação dos medicamentos. O equilíbrio da distribuição depende não só da concentração total no plasma, mas também da porção livre da droga, presente em forma difusível. A adsorção de uma droga, como por exemplo os compostos de amônio quaternário (neostigmina, d-tubocurarina), a vários componentes do sangue (albumina) exercerá uma influência capital sobre sua concentração nos locais de ação e seus efeitos farmacológicos. Mesmo as drogas que eventualmente se distribuem por todos os compartimentos do organismo tem o seu modo e tempo de ação determinados pelo suprimento sanguíneo ao nível do local de ação farmacológica ou tóxica que influencia a concentração eventual da droga a cada momento. Assim inicialmente a concentração será maior nos órgãos de circulação abundante (supra-renais, rins, tireoide, fígado, cérebro, coração) do que nos de circulação relativamente mais pobre (pele, músculos, tecido conjuntivo, gorduras). Nos órgãos de circulação rica, as concentrações altas atingidas durante o primeiro período de distribuição irão decrescer gradativamente durante o estabelecimento de um equilíbrio secundário, causado pela distribuição das drogas nos tecidos menos vascularizados.

O nível plasmático de uma droga livre no plasma depende de:

- a) Velocidade de absorção do local de administração.
- b) Inativação no local de administração ou durante o transporte (por precipitação ou transformação metabólica, por exemplo).
- c) Combinação com a albumina sérica ou outros componentes do sangue.
- d) Difusão do plasma para os tecidos e vice-versa.
- e) Velocidade de transformação metabólica (por exemplo, no plasma, fígado, rim).
- f) Excreção (através do rim, pulmão, intestino ou pele).

Em condições ideais seria desejável manter uma concentração plasmática constante a fim de manter um efeito continuado da droga; após o estabelecimento dos equilíbrios primário e secundário haveria uma concentração constante no local de ação do agente. Este objetivo só pode ser alcançado pela infusão venosa contínua ou pela inalação de drogas. Com todos os outros métodos de administração, a duração dos efeitos se faz às custas da dose total.

Os compostos hidrossolúveis são menos reabsorvidos nos túbulos renais e portanto eliminados com maior facilidade do que os agentes lipossolúveis. Nos mamíferos, de um modo geral, há pouca variação individual ou de espécie nos vários fatores que influenciam a ação de drogas (tais como a absorção dos locais de administração, distribuição e excreção urinária), em condições fisiológicas. A causa da diversidade de duração e intensidade de ação das drogas nas diversas espécies é função de diferenças de metabolização.

ENZIMAS QUE METABOLIZAM DROGAS

A transformação metabólica das drogas ocorre primordialmente no fígado, pela ação de enzimas dos microsomas, que são capazes de oxidar uma infinidade de drogas através de um número relativamente pequeno de reações químicas. Estes processos incluem: hidroxilação de anéis aromáticos, oxidação de cadeias laterais, N-dealcoilação, O-dealcoilação, desaminação de sulfo-oxidação. Outras enzimas de microsomas hepáticos catalizam a hidrólise de ésteres e amidas, a redução de grupamentos nitro e azo e formação de conjugados glicurônicos. Há no fígado outras enzimas metabolizadoras de drogas que não estão incorporadas a microsomas. Outras enzimas capazes de metabolizarem drogas, como por exemplo as esterases (colinesterase, esterases aromáticas) estão presentes no plasma e outros locais (músculos, intestinos, etc.).

Em geral apenas os compostos lipossolúveis são transformados por enzimas metabolizadoras de drogas. Durante a sua transformação metabólica estas substâncias se tornam mais "polares" ou seja, mais solúveis em água. Elas não são reabsorvidas nos túbulos renais e assim são excretadas mais facilmente do que o composto original. A conjugação de metabólitos formando glicuronatos, sulfatos, etéreos, etc. aumenta ainda mais a polaridade e facilita a sua excreção. Os metabólitos geralmente são menos ativos e menos tóxicos do que as substâncias originárias.

Ocasionalmente, no entanto, os metabolitos são mais ativos do que a substância inicial ou apresentam ações farmacológicas não observadas com a substância primitiva. (Por exemplo: a conversão do Prontosil em sulfanilamida, paration em paraoxon, acetanilida em p-hidroxiacetanilida, etc.).

As enzimas capazes de metabolizar drogas estão ausentes nas espécies inferiores (peixes, anfíbios aquáticos). Elas aparecem inicialmente, na evolução filogenética, nos répteis e depois nas aves e mamíferos. As enzimas capazes de metabolizar drogas também aparecem tardiamente na evolução ontogenética e faltam no feto e recém-nato.

Há uma grande variação qualitativa e quantitativa de enzimas metabolizadoras de drogas nas diversas espécies. O gato, por exemplo, é incapaz de metabolizar os fenóis para glicuronatos e o cão não acetila as aminas primárias. A maioria das drogas se metaboliza mais lentamente no homem do que em outros mamíferos, com exceção do gato. A "meia-vida" da meperidina no homem é de aproximadamente 4 horas e menos de uma hora no cão. Uma exceção importante são as drogas do tipo éster (relaxantes musculares) que são hidrolizados mais rapidamente pelo homem do que pela colinesterase plasmática de animais.

FATÔRES QUE INFLUENCIAM O METABOLISMO ENZIMÁTICO DE DROGAS

O metabolismo enzimático de drogas é influenciado por vários fatores físicos, físico-químicos, fisiológicos (idade, sexo, gravidez) e fatores patológicos adquiridos ou genéticos ou ainda alterações produzidas por outras drogas.

Fatores físicos ou físico-químicos — Aumentando ou diminuindo-se a temperatura corpórea ou o pH do seu ótimo fisiológico (37° C e pH 7.4, no homem) diminuirá o metabolismo enzimático de drogas.

Fatores fisiológicos — No recém nato há um desenvolvimento incompleto das enzimas dos microsomas hepáticos. A atividade da colinesterase plasmática é significativamente mais alta em homens jovens do que em mulheres. A atividade da colinesterase plasmática decresce no homem idoso, mas não na mulher. A atividade da colinesterase plasmática pode se encontrar muito diminuída durante a gravidez.

Fatores patológicos — Na vigência de doença hepática a transformação metabólica de drogas pode estar muito diminuída. Variações hereditárias incluem a diminuição ou ausência da colinesterase plasmática o que interfere com a

metabolização enzimática de relaxantes musculares hidrolizáveis (succinilcolina) e anestésicos locais (procaina, cloroprocaina, tetracaina). Nestas condições os efeitos destas drogas tem a sua intensidade e duração aumentadas, e a sua toxicidade é muito maior.

Drogas — Várias drogas podem inibir ou estimular a atividade enzimática dos microsomas e da colinesterase plasmática.

O SKF 525A (Éster dietilaminoetílico do ácido difenilpropil-acético) e compostos similares inibem a decomposição enzimática de diversos medicamentos in vivo e in vitro; como por exemplo: barbituratos, (mas não tiobarbituratos), narcóticos, anfetamina, procaina. Os analgésicos narcóticos (morfina, levorfan) tem efeitos inibidores semelhantes.

As anticolinesterases (neostigmina, hexafluorênio) inibem a atividade da colinesterase plasmática e assim intensificam e prolongam os efeitos farmacológicos, além de aumentarem a toxicidade, nos compostos hidrolizados por esta enzima. Ainda por inibição do metabolismo de substâncias biológicas existentes normalmente (acetilcolina), as anticolinesterases têm um efeito indireto sobre o efeito farmacológico de certas drogas (d-tubocurarina).

A administração crônica de numerosos compostos pode aumentar in vivo a atividade de sistemas enzimáticos, de microsomas, como por exemplo pela administração de barbitúricos e outros sedativos, agentes anestésicos gerais (protóxido de azoto, éter, clorofórmio, mas não halotano, ou éter divinílico) estimulantes do sistema nervoso central (niquetamida), anti convulsivantes (difenilhidantoína), tranquilizantes (cloropromazina, meprobamato), hipoglicemiantes (tolbutamida), agentes anti-inflamatórios (fenilbutazona), relaxantes de ação central (carisoprodol), analgésicos não-narcóticos (amino-pirina), antihistamínicos (difenilhidramina) hormônios esteróides e similares (testosterona, cortisona, ACTH). O aumento de atividade é evidente após 24 horas, atingindo um máximo após vários dias. A atividade volta ao normal dias ou semanas após cessada a administração da droga.

O SIGNIFICADO DO METABOLISMO ENZIMÁTICO DE DROGAS, EM ANESTESIOLOGIA

Muitas variações acima descritas têm significado prático para o anestesiolegista. Talvez a mais importante seja a variação da atividade da colinesterase plasmática. Estas alte-

rações irão influir na intensidade, duração de ação e toxicidade de relaxantes musculares e a toxicidade de anestésicos locais hidrolisáveis.

Influência da transformação enzimática sobre a ação de relaxantes hidrolisáveis — A succinilcolina, um dos relaxantes musculares mais usados, é transformada pela colinesterase plasmática primeiramente em succinilmonocolina e colina e posteriormente em ácido succínico e colina.

Há uma correlação bastante constante entre os efeitos *in vivo* e a velocidade de hidrólise *in vitro*. Mulheres e homens idosos são, muitas vezes, mais sensíveis à succinilcolina e compostos similares do que o homem adulto. Quando por qualquer motivo há uma diminuição da colinesterase plasmática (por exemplo, doença hepática, inanição) há um momento correspondente da intensidade de duração dos efeitos da succinilcolina. Também há uma relação constante entre a hidrólise enzimática e a atividade neuro muscular bloqueada por outros relaxantes hidrolizáveis. (Exemplo: derivados da gama-aminobutirilcolina).

A apnéia extremamente prolongada, que pode ser encontrada em pacientes portadores de uma colinesterase plasmática atípica de origem genética, não pode ser explicada apenas por uma diminuição da hidrólise da succinilcolina.

A inibição propositada da colinesterase plasmática (com hexafluorênio) foi utilizada clinicamente para manter o relaxamento muscular obtido com pequenas doses de succinilcolina.

A influência da transformação enzimática sobre a toxicidade de agentes anestésicos locais hidrolisáveis — A intensidade e duração da ação de um agente anestésico local hidrolisável não é afetada pela velocidade da hidrólise enzimática. Após a sua deposição terapêutica, os agentes rapidamente hidrolisáveis (cloroprocaína) são transformados rapidamente e pode-se demonstrar, no plasma, concentrações altas de compostos solúveis (polares). Ao contrário, os agentes anestésicos locais pouco hidrolisáveis (mepivacaina, lidocaina) são pouco ou nada afetados pela colinesterase plasmática podendo-se obter um acúmulo tóxico destes compostos no plasma.

Pode-se obter uma intoxicação sistêmica em pacientes normais pela administração de altas doses de anestésicos locais em áreas de absorção rápida como é o espaço peridural, ou após injeção intravascular acidental. Pode-se diminuir a toxicidade causada pela absorção rápida adicionando-se um vasoconstrictor ou usando anestésico local de hidrólise rápida. Se ainda assim se manifestam reações tóxicas, pela administração acidental intravascular, a duração dos sintô-

mas e sinais tóxicos é menor com o uso de anestésicos locais hidrolisáveis, havendo uma recuperação mais rápida do paciente com intervenção terapêutica mínima. Com os agentes pouco ou não hidrolisáveis a duração dos efeitos tóxicos pode ser demorada.

Podemos encontrar uma toxicidade aumentada com doses normais de anestésicos locais hidrolisáveis, quando usados em pacientes cuja atividade da colinesterase plasmática esteja diminuída em consequência de doença hepática, gravidez ou atipia genética.

Influência das alterações induzidas por drogas nos enzimas de microsomas sobre a ação de medicamentos usados em conjunto com a anestesia: — A administração crônica de certas drogas (sedativos tranquilizantes, estimulantes do sistema nervoso central, anticonvulsivantes e hipoglicemiantes) pode aumentar a velocidade do metabolismo de outras drogas (exemplo: narcóticos, barbitúricos e certos relaxantes musculares), usadas em anestesiologia. Outras drogas (analgésicos, narcóticos) podem inibir a transformação enzimática de drogas usadas em conjunto na anestesia. O estímulo ou a inibição da atividade de enzimas dos microsomas altera a intensidade e duração de drogas metabolizadas por estas enzimas, modificando a necessidade de certos medicamentos durante a anestesia. É de notar que durante a inanição em ratos observa-se o aparecimento de uma substância inibidora das enzimas dos microsomas. O aparecimento destes inibidores pode parcialmente explicar uma maior sensibilidade do paciente desnutrido ou em caquexia a algumas drogas.

IMPLICAÇÕES DA VARIAÇÃO NAS ESPÉCIES NO METABOLISMO DE DROGAS E O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES TERAPÊUTICOS

A transformação metabólica de muitas drogas é diferente em diversas espécies o que tem uma grande importância no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e sua introdução na clínica. A atividade das enzimas microsômicas do fígado dos animais de laboratório é muito mais elevada do que no homem (exceto o gato). Em contraste a atividade colinesterásica do plasma humano é maior do que a de animais de laboratório. Nos animais de laboratório a dose mg/kg de muitas drogas (narcóticos, barbitúricos) é maior do que no homem. Frequentemente também, apesar das doses maiores, os efeitos são mais passageiros, nos animais.

Com as drogas metabolizadas pela colinesterase plástica observa-se o contrário. A dose efetiva e a dose tóxica em mg/kg é maior no homem do que nos animais de laboratório.

Quando se testa a toxidês de um agente anestésico local em animais de laboratório pode-se obter resultados de validade duvidosa, quando daí se quer avaliar o efeito da droga no homem. Por causa de sua hidrólise mais lenta em animais, tanto os compostos hidrolisáveis, como os pouco hidrolisáveis apresentarão toxicidade semelhantes nos animais, enquanto no homem os hidrolisáveis serão menos tóxicos.

Quando se comparam os efeitos das drogas no homem e em animais em relação com o nível plasmático ou tissular desaparecem a maioria das discrepâncias.

Conclusões:

Vários detalhes de metabolização de drogas são de interesse para o anestesista, devendo ser destacados:

a) A variação de espécie para espécie no metabolismo de diversas drogas impede a aplicação direta ao homem, dos resultados colhidos em animais de laboratório.

b) Sempre que possível, uma investigação cuidadosa do metabolismo de uma droga, deve ser parte integral da investigação farmacológica e clínica.

c) O conhecimento da velocidade da transformação metabólica de drogas, informações sobre a absorção, distribuição e excreção urinária em animais, podem fornecer dados importantes que permitem predizer os efeitos terapêuticos e toxicidade no homem.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF METABOLIC TRANSFORMATION ON THE EFFECTS OF DRUGS USED IN ANESTHESIA

Absorption and distribution of drugs are dependent of the water oil solubility and the degree of ionization. The metabolic transformation of drugs used in anesthesia is the main characteristic that determines the difference of action in man or animals.

Several microsomic and plasmatic enzymatic processes are discussed, determining the metabolization of many drugs used by anesthesiologists, such as muscle relaxants, local anesthetics, narcotics and barbiturates.