

A INFLUENCIA DA TRANSFORMAÇÃO METABÓLICA NA AÇÃO DE ALGUMAS SUBSTÂNCIAS USADAS EM ANESTESIOLOGIA

DR. FRANCIS F. FOLDES (*)

As ações farmacológicas das substâncias, tanto as desejáveis, como os efeitos colaterais indesejáveis, assim como as manifestações tóxicas, dependem efetivamente de suas concentrações nos locais de ação; em última análise, a concentração vai depender da absorção, distribuição e remoção das substâncias dos seus sítios de ação e da corrente sanguínea.

Neste trabalho de revisão é vista a influência da transformação metabólica na maneira de ação das drogas utilizadas em anestesia.

Analisa-se inicialmente os fatores que determinam a distribuição das substâncias no organismo, o seu nível plasmático e a concentração no local de ação. É destacado o papel das enzimas metabolizantes dos microsomas das células hepáticas, para os diversos tipos de configurações químicas, mecanismos estes que sofrem a interferência de fatores físicos, químicos e fisiológicos, que regulam a velocidade de transformação metabólica e a renovação destas substâncias do organismo.

É mostrado como este mecanismo é alterado por fatores patológicos, tais como doenças hepáticas e renais, mostrando-se também um estudo comparativo da ação destas enzimas nas diversas espécies animais.

O metabolismo das substâncias mais utilizadas em anestesia, tais como hipno-analgésicos, anestésicos locais e relaxantes musculares é passado em revista, mostrando-se que muitas vezes estes mecanismos de degradação podem ser alterados para mais ou para menos, pela ação de outras substâncias.

Como conclusão, chama-se a atenção para os seguintes pontos: os dados obtidos em animais de atividade e toxicidade não são transferíveis diretamente para o homem; a investigação sobre a transformação metabólica deve ser parte integrante da pesquisa clínica e farmacológica; o conhecimento da velocidade relativa da transformação metabólica das substâncias no homem e em animais, permite prever sua eficácia e toxicidade.

Os efeitos farmacológicos de substâncias (drogas ou fármacos) são dependentes de sua absorção, distribuição, excreção e transformação metabólica. Conseqüentemente o conhecimento de todos esses fatores é essencial para a com-

(*) Departamentos de Anestesiologia do Centro Médico e Hospital Montefiore e do Colégio de Medicina Albert Einstein, New York.

preensão do início, duração e intensidade da ação de substâncias usadas em anestesiologia.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E EXCREÇÃO DE SUBSTÂNCIAS (1)

Os efeitos farmacológicos desejáveis e os efeitos colaterais indesejáveis assim como as manifestações tóxicas das substâncias dependem de sua concentração em seus locais de ação. As substâncias, de acordo com suas características físicas e químicas podem se distribuir de uma maneira relativamente uniforme em todos os compartimentos do organismo, sua distribuição pode ser limitada ao compartimento extracelular ou elas podem ser fixadas a locais receptores específicos ou não específicos.

Entre os fatores que determinam a absorção e distribuição de substâncias (Tabela I) se incluem:

TABELA I

FATORES QUE DETERMINAM A DISTRIBUIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

- a — Relação de solubilidade lipídio/água
- b — Tamanho molecular
- c — Mecanismos especiais de transporte
- d — Grau de ionização.

a — *Solubilidade relativa lipídio/água.* Substâncias hidrossolúveis são pouco absorvidas porque não penetram facilmente nas membranas celulares. Tais compostos somente são absorvidos se forem suficientemente pequenos (e.g. H₂O, uréia) para penetrar os poros das membranas ou se existir um mecanismo especial de transporte capaz de carregá-los (e.g. glicose ou aminoácidos) através as membranas lipídicas.

b — *Grau de ionização.* As moléculas ionizadas usualmente não são solúveis em lipídios e penetram mal através as membranas lipídicas. O grau de ionização de um composto é usualmente expresso pelo seu pKa. O pKa é o logaritmo negativo da constante de dissociação ácida. O pKa dos ácidos pode ser calculado a partir da equação

$$\log \frac{C_n}{C_i} = pKa - pH$$

Nesta equação C_n e C_i representam a concentração das moléculas não ionizadas e ionizadas,

respectivamente. Quando 50% de um composto está ionizado então $n = C_i \frac{C_n}{C_i} = 1$ e portanto $\log 1 = 0$

$$0 = \text{pKa} - \text{pH}$$

$$\text{pKa} = \text{pH}$$

Ou em outras palavras o pKa de um composto é igual ao pH no qual 50% de suas moléculas estão ionizadas.

Por conveniência o grau de ionização de bases é também expresso pelo pKa. Para o cálculo do pKa de bases, contudo, a equação

$$\log \frac{C_i}{C_n} = \text{pKa} - \text{pH}$$

é usada. Os ácidos fortes têm um pKa baixo e os ácidos fracos, alto. Inversamente, as bases fortes têm um pKa alto e as bases fracas, baixo. A dissociação de moléculas ácidas aumenta com um aumento do pH (solução mais alcalina). Inversamente, a dissociação de bases aumenta com a diminuição do pH (solução mais ácida). Desde que a ionização (dissociação) tanto de ácidos como de bases, além de depender do seu pKa é também dependente do pH do meio e como as moléculas não ionizadas são melhor absorvidas do que as ionizadas, a velocidade de absorção e distribuição de uma dada substância dependerá também do pH do meio em que se encontra. Por exemplo, um ácido forte como o ácido acetilsalicílico (aspirina) com um pKa de cerca de 3.5, é dissociado cerca de 50% no suco gástrico que tem um pH semelhante, mas dissocia-se quase completamente no líquido intestinal alcalino, que tem um pH mais alto. Conseqüentemente, ceteris paribus, o ácido acetilsalicílico tem uma chance melhor de ser absorvido pelo estômago de que nos intestinos.

A não ser para os compostos de ação irreversível (e.g. reserpina, inibidores da monoamina oxidase e inibidores da colinesterase tipo organofosfórico) que usualmente são meta-

bolizados muito rapidamente, mas que durante a sua rápida presença destroem um sistema enzimático ou um local receptor, o equilíbrio de distribuição dinâmica entre o nível inicial depende não da concentração plasmática total da substância mas somente da porção que está presente sob a forma livre e difusível. A adsorção de uma substância [e.g. um composto amoniacal quaternário (neostigmina, d-tubocurarina)] a vários componentes sanguíneos (e.g. a albumina sérica) exercerá uma grande influência em sua concentração no seu local de ação ou em seus efeitos farmacológicos. (2)

O nível plasmático de substâncias livres (Tabela II) depende de:

TABELA II

FATORES QUE DETERMINAM O NÍVEL PLASMÁTICO

- a — Velocidade de absorção
- b — Conjugação com um componente plasmático ou Tissular
- c — Inativação (desdobramento, precipitações)
- d — Difusão plasma tecidos
- e — Excreção (rim, fígado, pulmão, etc.).

Mesmo com aquelas substâncias que eventualmente se tornem distribuídas de maneira uniforme em todos os compartimentos corporais a intensidade e início da ação são influenciados pelo fluxo sanguíneo (Tabela III) ao local do efeito farmacológico desejado ou tóxico indesejável. Inicialmente, ocorrerão concentrações mais elevadas dessas substâncias nos órgãos com fluxo sanguíneo elevado (e.g. suprarrenais, rins, tireóide, fígado, cérebro, coração) de que nos de circulação mais pobre (e.g. pele, músculo, tecido conjuntivo, gordura). Nos órgãos com bom fluxo sanguíneo ocorrem concentrações relativamente elevadas durante o equilíbrio de distribuição primário do sangue que irão diminuindo gradativamente até ao aparecimento de um equilíbrio de distribuição secundário causado pela captação das substâncias por tecidos com suprimento sanguíneo relativamente normal.

TABELA III

FLUXOS SANGÜÍNEO AOS VÁRIOS TECIDOS NO HOMEM

Órgão	Peso corporal %	Débito Cardíaco %	Fluxo sanguíneo ml/100g/min
Rim	0.4	24	450
Fígado	2.0	25	95 (HEP. + PORT.)
Coração	0.4	4	70
Cérebro	2.0	15	55
Pele	7.0	5	5
Músculo	40.0	15	3
Gordura	15.0	2	1

Na Tabela IV estão resumidos os fatores que determinam a concentração de uma substância em seu local da ação.

TABELA IV
FATORES QUE DETERMINAM A CONCENTRAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS NO LOCAL DE AÇÃO

- a — Nível plasmático da forma livre
- b — Suprimento sanguíneo
- c — Permeabilidade capilar no local
- d — Acesso ao receptor
- e — Propriedades fisicoquímicas do agente
- f — Transformação metabólica no local

Para prolongar a ação de uma substância de forma ideal seria desejável manter uma concentração plasmática constante a um determinado nível, que após a ocorrência de equilíbrio primário e secundário, mantivesse a concentração

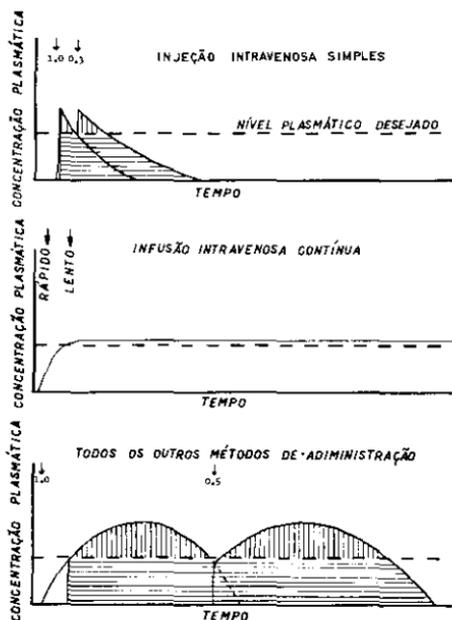


FIGURA 1

Curvas hipotéticas da variação de nível plasmático de substâncias após absorção por várias vias de administração. Notar que a administração preferível das substâncias é por infusão venosa contínua (traçado do meio). Após a administração venosa de várias doses fracionadas o nível plasmático atingido por uma dose única pode ser mantido pela administração de doses fracionadas repetidas de cerca de um terço da dose original. Após a administração subcutânea, e muscular ou outras, é preferível administrar a metade da dose original mais cedo do que repetir a dose total mais tarde.

ótima da substância no seu local de ação. Este objetivo somente pode ser obtido quando as substâncias são administradas por inalação ou por infusão venosa contínua (Fig. I). Com todos os outros métodos de administração de uma substância a duração de ação é obtida conforme as doses.

Compostos hidrossolúveis são menos absorvidos pelos túbulos renais e são excretados na urina mais completamente do que agentes lipossolúveis.

Com excessão da transformação metabólica há pouca variação de espécie animal ou individual (sob condições fisiológicas) nos vários fatores (e.g. absorção dos locais de administração, distribuição, excreção urinária) que influenciam a ação de substâncias nos mamíferos. A variação considerável de espécie animal e individual na intensidade e duração de ação de substâncias é devida primariamente as variações em sua transformação metabólica.

ENZIMAS METABOLIZANTES DE SUBSTÂNCIAS (3)

A transformação metabólica das substâncias ocorre principalmente no fígado devido a ação das enzimas de microsomas das células hepáticas que são capazes de oxidar um grande número de substâncias por relativamente poucos tipos de reações químicas (Tabela V). Essas reações incluem: hidroxilação dos anéis aromáticos, oxidação de cadeias laterais N-dealcoilação, O-dealcoilação, desaminação e sulfoxidação. Outras enzimas dos microsomas hepáticos catalizam a hidrólise de estéres e amidas, a redução de grupos nitro e azo e a formação de glicuronídios. Existem no fígado outras enzimas metabolizantes de substâncias que não estão incorporadas aos microsomas. No plasma e em vários outros locais (e.g. músculos, intestinos, etc.) existem também enzimas que metabolizam substâncias [e.g. esterases (colinesterase, esterase aromática)].

TABELA V

REAÇÕES QUÍMICAS DE DETOXIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS POR ENZIMAS DOS MICROSOMAS HEPÁTICOS

Hidroxilação dos anéis aromáticos	Desaminação
Oxidação de cadeias laterais	Sulfoxidação
N-Dealcoilação	Hidrólise de esteres de amidas
O-Dealcoilação	Redução de grupos nitro ou azo
Formação de glicuronideo	

Em geral somente os compostos lipossolúveis são transformados por enzimas metabolizantes. Durante sua transformação metabólica estes compostos se tornam mais "pola-

res" ou, em outras palavras, mais hidrossolúveis. Então, não são reabsorvidos pelos tubos renais e são muito mais facilmente excretados na urina do que os compostos iniciais. A conjugação de metabólitos com formação de glicuronídeos, sulfatos etéreos etc., aumenta mais ainda a polaridade e facilita a excreção. Os metabólitos são em geral menos ativos e menos tóxico de que seus compostos iniciais. Ocasionalmente, entretanto, os metabólitos são mais ativos ou adquirem ações farmacológicas que não existem no composto inicial (e.g. conversão do prontossil em sulfanilamida, do paration em paraoxon, do acetanilide para p-hidroxiacetanilide, etc.).

As enzimas metabolizantes não existem em espécies animais inferiores (e.g. peixes, anfíbios, anfíbios aquáticos). Aparecem primeiramente, na ordem de desenvolvimento filogenético, nos répteis, depois nos pássaros e mamíferos. As enzimas metabolizantes também aparecem relativamente tarde no curso do desenvolvimento ontogenético e assim estão ausentes no feto e no recém-nato.

Existe uma variação quer qualitativa quer quantitativa nas várias espécies com relação a atividade das enzimas metabolizantes. Os gatos, por exemplo, não conseguem converter fenóis em glicuronídeos e os cães acetilam as aminas primárias. Muitas substâncias são metabolizadas mais lentamente no homem do que em outros mamíferos, com exceção do gato. A vida média da meperidina é de cerca de 4 horas no homem e menos do que uma hora no cão. Uma exceção interessante são as drogas do tipo estér [e.g. relaxantes musculares (succinilcolina) anestésicos locais (procaína)] que são hidrolisados muito mais rapidamente pela colinesterase plasmática do homem do que pela dos animais. (Tabela VI).

TABELA VI

VELOCIDADE RELATIVA DE HIDRÓLISE ENZIMÁTICA DA PROCAÍNA EM VÁRIOS PLASMAS DE MAMÍFEROS

Homem	100
Camundongo	18
Gato	17
Cavalo	10
Cão	8
Boi	7
Cochinho	6
Cobaia	6
Rato	3

Note que a colinesterase plasmática humana hidrolisa a procaína 5 a 30 vezes melhor do que a de outros mamíferos.

FATORES QUE INFLUENCIAM O METABOLISMO ENZIMATICO
DAS SUBSTANCIAS

No homem, o metabolismo enzimático das substâncias é influenciado por vários fatores físicos e fisicoquímicos (Tabela VII), fisiológicos (Tabela VIII), adquiridos ou patológicos geneticamente e por outras substâncias.

TABELA VII

FATORES FISICOS E FISICOS-QUÍMICOS QUE INFLUENCIAM
O METABOLISMO ENZIMÁTICO DE SUBSTANCIAS

- a — pH
b — Temperatura
c — Solubilidade Lipídica

TABELA VIII

FATORES FISIOLÓGICOS QUE INFLUENCIAM O METABOLISMO
ENZIMÁTICOS DE SUBSTANCIAS

- a — Idade
b — Sexo
c — Gravidez

Fatores físicos e fisicoquímicos — A queda ou elevação da temperatura corporal ou do pH a partir do ótimo (normalmente 37°C e pH 7.4, no homem) diminuirá o metabolismo enzimático das substâncias.

Fatores fisiológicos — No recém-nato há um desenvolvimento incompleto de enzimas dos microsomas hepáticos. A atividade da colinesterase plasmática é significativamente mais alta no adulto jovem masculino do que no feminino (Tabela IX). A atividade da colinesterase plasmática dimi-

TABELA IX

COMPARAÇÃO DE HIDRÓLISE DE VÁRIOS SUBSTRATOS EM PLASMA
DE ADULTOS JOVENS E SAUDÁVEIS, DE AMBOS OS SEXOS

Substrato	Homens	Mulheres	Valor do T	Valor do P
Acetilcolina	122.8* ± 6.30+	83.1 ± 5.60	4.7	< 0.01
Benzoilcolina	43.4 ± 2.60	28.1 ± 2.20	4.5	< 0.01
Succinilcolina	3.0 ± 0.10	2.1 ± 0.10	5.0	< 0.01
Butirilcolina	259.3 ± 12.20	179.6 ± 13.70	4.7	< 0.01
Procaina	0.658 ± 0.03	0.488 ± 0.02	4.6	< 0.01

* Micromoles de substrato hidrolizado por 1 ml de plasma em 30 minutos.

+ Erro padrão.

Note que colinesterase plasmática de adultos masculinos jovens hidrolisa vários substratos consideravelmente mais rapidamente de que a de jovens do sexo feminino.

nui nos velhos do sexo masculino mas não nos do sexo feminino (Tabela X). A atividade da colinesterase plasmática pode estar intensamente diminuída na gravidez.

TABELA X

COMPARAÇÃO DA HIDRÓLISE DE VÁRIOS SUBSTRATOS NO PLASMA DE INDIVÍDUOS IDOSOS DE AMBOS OS SEXOS

Substrato	Homens	Mulheres	Valor do T	Valor do P
Acetilcolina	93.9* ± 7.00+	88.5 ± 6.20	0.50	> 0.5
Succinilcolina	2.2 ± 0.10	2.3 ± 0.10	0.5	> 0.5
Procaina	0.398 ± 0.03	0.392 ± 0.03	0.16	> 0.5

* Micromoles de substratos hidrolisado por 1 ml de plasma por 30 minutos

+ Erro padrão

Note que não há diferença na velocidade de hidrólise e de vários substratos pela colinesterase do plasma de homens e mulheres idosos

TABELA XI

COMPARAÇÃO DA ATIVIDADE DA COLINESTERASE NO PLASMA E DURAÇÃO DE APNÉIA EM INDIVÍDUOS NORMAIS, PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA E PACIENTES COM COLINESTERASE PLASMÁTICA ATÍPICA

	N.º de Casos	Velocidade da Hidrólise *		Duração da Apnéia
		Acetilcolina	Succinilcolina	
Indivíduos Normais	29	116.0 ± 4.0+	3.0 ± 0.1	180 ± 9
Pacientes com doença hepática moderada	7	59.0 ± 9.5	1.4 ± 0.2	346 ± 50
Pacientes com doença hepática severa	11	25.0 ± 5.7	0.8 ± 0.1	515 ± 40
Pacientes com colinesterase atípica	5	30.9	1.4	240 minutos
		30.8	1.0	150 minutos
		10.5	1.0	240 minutos
		7.5	0.7	90 minutos
		31.7	1.7	23 minutos

Note que a velocidade de hidrólise enzimática da acetilcolina e succinilcolina pela colinesterase plasmática é mais ou menos inversamente proporcional a duração da apnéia provocada por uma dose padrão de 0.6 mg/kg de succinilcolina. Ao contrário, em pacientes com colinesterase atípica embora a velocidade de hidrólise enzimática da acetilcolina e succinilcolina não seja mais lenta do que em pacientes que apresentam doença hepática severa a duração da apnéia é prolongada além da proporção.

* — M/ml plasma por 30 minutos

+ — Erro padrão

Fatores patológicos — Na doença hepática a transformação das substâncias pode estar bastante diminuída. As variações hereditárias ou a ausência da atividade da coli-

nesterase plasmática interfere com a transformação metabólica de relaxantes hidrolisáveis (e.g. succinilcolina) e de agentes anestésicos locais (e.g. procaina, cloroprocaina, tetracaina). Nestas condições, a intensidade e duração de ação de relaxantes e de agentes anestésicos locais ficam bastante aumentadas.

Outras substâncias — Várias substâncias podem inibir (Tabela XII) ou estimular a atividade de enzimas dos microsomas e da colinesterase plasmática.

TABELA XII

INIBIDORES DO METABOLISMO ENZIMÁTICO DE SUBSTÂNCIAS

- a — SKF 525-A
- b — Analgésicos narcóticos
- c — Anticolinesterásicos

O SKF 525-A (dietilaminetilester do ácido difenilpropilacético) e compostos similares inibem, tanto em vivo como in vitro, a ação enzimática de numerosos compostos [e.g. barbituratos (mas não tiobarbituratos) narcóticos, anfetamina, procaina]. Os analgésicos narcóticos (e.g. morfina, levorfan) apresentam efeito inibitório semelhante (Tabela XIII).

TABELA XIII

EFEITO INIBITÓRIO DOS ANALGÉSICOS NARCÓTICOS E DE SEUS ANTAGONISTAS NA COLINESTERASE HUMANA

Composto	Valor (M/lit) I_{50} com substrato de ACh para	
	chE do plasma	chE das Hemácias
Morfina	4.0×10^{-3}	9.8×10^{-4}
Nalorfina	2.0×10^{-4}	1.1×10^{-3}
Levorfan	7.1×10^{-4}	5.6×10^{-5}
Levalorfan	8.5×10^{-5}	4.0×10^{-5}
Alfaprodina	2.8×10^{-3}	3.4×10^{-3}
N-Alil-Alfaprodina	5.0×10^{-4}	1.0×10^{-3}

Os anticolinesterásicos (e.g. neostigmina, hexafluorênio) (Figura II) inibem a atividade da colinesterase plasmática e por isso intensificam e prolongam os efeitos farmacológicos ou aumentam a toxicidade de compostos hidrolisados por esta enzima. Inibindo o desdobramento de compostos biológicos que existem normalmente (e.b. acetilcolina) pode

haver ainda um efeito indireto na ação farmacológica de certos fármacos (e.g. d-tubocurarina).

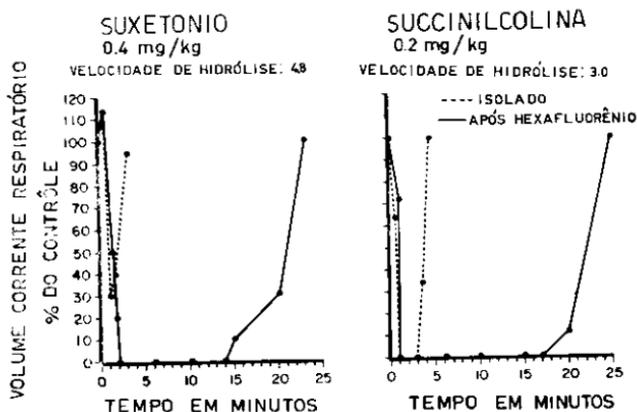


FIGURA 2

O efeito do hexafluorênio sôbre o efeito neuromuscular da succinilcolina e suxetônio. Notar que a administração de hexafluorênio, um inibidor seletivo da colinesterase plasmática, prolonga bastante a duração de ação dos relaxantes hidrolisáveis, succinilcolina e suxetônio.

TABELA XIV

ATIVADORES DO METABOLISMO ENZIMÁTICO DE SUBSTÂNCIAS

Barbituratos	Agentes anti-inflamatórios
Anestésicos gerais	Relaxantes de ação central
Estimulantes	Analgésicos não narcóticos
Anticonvulsivantes	Antihistamínicos
Tranquilizantes	Hormônios esteróides
Agentes hipoglicemiantes	ACTH

Em administração prolongada, diversos compostos (Tabela XIV) (e.g. barbituratos e outros sedativos, anestésicos gerais (óxido nitroso, éter, clorofórmio, mas não halotano ou éter divinílico), estimulantes do sistema nervoso central (niketamina), anticonvulsivantes (difenilhidantoina), tranquilizantes (e.g. clorpromazina, meprobabato), agentes hipoglicemiantes (e.g. tolbutamina), agentes anti-inflamatórios (e.g. fenilbutazona), relaxantes de ação central (e.g. carisoprodol), analgésicos narcóticos (e.g. aminopirina), antihistamínicos (e.g. difenidramina) hormônios esteróides e compostos correlatos (e.g. testosterona cortisona, ACTH)

etc.] podem induzir, in vivo, um aumento de atividade dos enzimas dos microsomas. Este aumento de atividade é evidente dentro de 24 horas chegando a um máximo após vários dias. A atividade retorna aos níveis normais dias ou semanas após o término da administração das substâncias.

SIGNIFICADO DO METABOLISMO ENZIMÁTICO DAS SUBSTÂNCIAS EM ANESTESIOLOGIA (4)

Muitas das variações descritas na transformação metabólica de substâncias apresentam significado prático em anestesiologia. Destas, a variação de atividade da colinesterase plasmática é talvez a mais importante. Tais modificações afetam a intensidade, duração de ação e toxicidade de relaxantes hidrolisáveis e a toxicidade de agentes anestésicos locais, também hidrolisáveis.

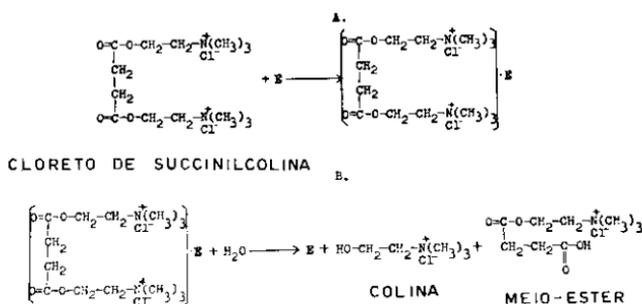


FIGURA 3

Desdobramento enzimático da succinilcolina. Notar que o desdobramento enzimático ocorre em duas fases. Na primeira, a succinilcolina é desdobrada em succinilmonocolina e colina; subseqüentemente a succinilcolina é desdobrada, com velocidade muito mais lenta, em colina e ácido succínico.

Influência da transformação enzimática na ação de relaxantes hidrolisáveis — O relaxante muscular, amplamente usado, succinilcolina é desdobrado pela colinesterase plasmática primeiramente em succinilmonocolina e depois em ácido succínico e colina⁽⁵⁾ (Fig. 3) Existe uma correlação bastante direta entre o efeito in vivo e a velocidade de hidrólise da succinilcolina (Tabela XV). As mulheres e os homens velhos são mais predispostos a sensibilidade para com a succinilcolina e compostos similares do que os adultos

TABELA XV

NIVEL DE PSEUDO-COLINESTERASE E EFEITOS DA SUCCINILCOLINA ANTES E APÓS INJEÇÃO DE COLASE *

N.º de Casos	Pseudo-colinesterase Unidade		Apnéia após succinilcolina Segundo	
	Antes Colase	Após Colase	Antes Colase	Após Colase
1	90	183	130	66
2	72	95	210	110
3	34	73	375	135
4	23	36	555	345

* — de Evans

Note que a duração de ação de doses idênticas de succinilcolina é inversamente proporcional a atividade da pseudo-colinesterase.

homens. Quando a colinesterase plasmática estiver diminuída por diversas condições patológicas (e.g. doença hepática, jejum) existe um aumento correspondente na intensidade e na duração dos efeitos da succinilcolina (7). Há também uma íntima correlação entre a velocidade de hidrólise enzimática e a atividade neuromuscular de outros relaxantes hidrolisáveis (e.g. derivados da gama aminobutirilcolina) (8) (Figuras 4 e 5).

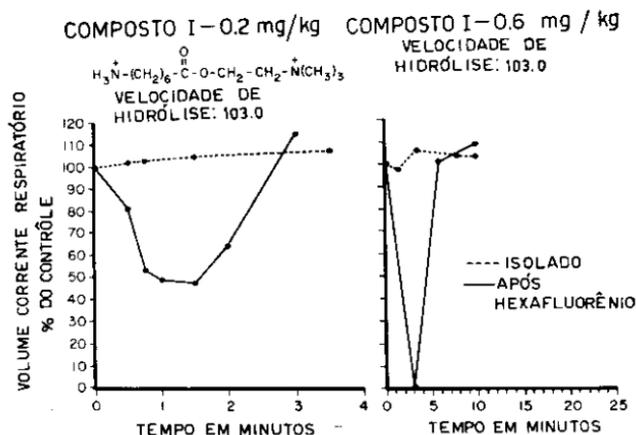


FIGURA 4

Relação entre a velocidade de hidrólise enzimática e a atividade neuromuscular da 7-aminoeptanoilcolina. Notar que doses relativamente altas deste composto rapidamente hidrolisável não tem efeitos neuromusculares apreciáveis. O efeito é curto terminando mesmo após a administração preliminar do anticolinesterásico hexafluorenio.

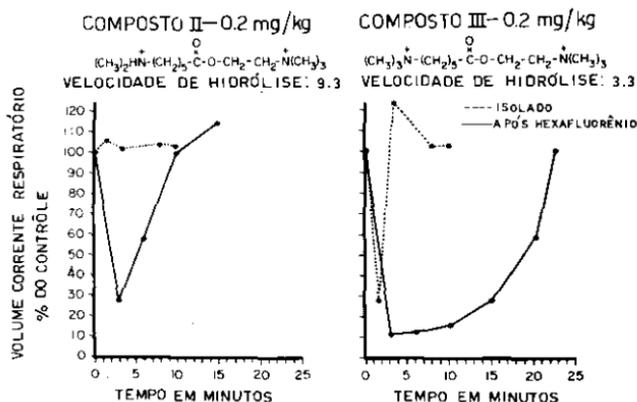


FIGURA 5

Relação entre as velocidades de hidrólise enzimáticas e da atividade neuromuscular da 6-dimetilamino-caproilcolina e 6-trimetilamino-caproilcolina. Notar que a duração e intensidade do efeito neuromuscular é inversamente proporcional a velocidade de hidrólise enzimática.

A apnéia prolongada observada em pacientes com colinesterase plasmática atípica determinada geneticamente⁽⁹⁾ não pode ser somente explicada pela diminuição de velocidade de hidrólise da succinilcolina.

A inibição da atividade da colinesterase plasmática intencional (e.g. com hexafluorênio) tem sido utilizada para a manutenção de relaxamento muscular durante cirurgia, com pequenas doses de succinilcolina.

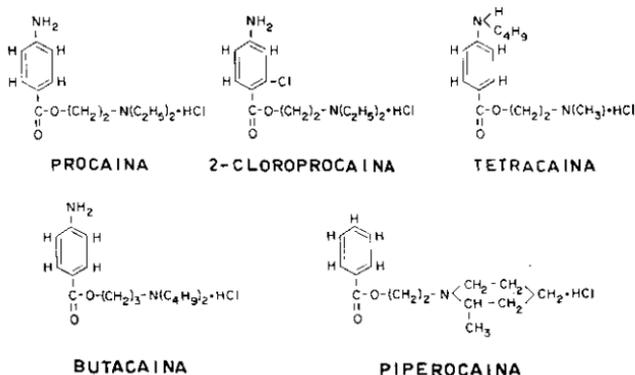


FIGURA 6

Fórmulas estruturais dos agentes anestésicos locais hidrolisáveis do tipo éster.

A influência da transformação enzimática na toxicidade de agentes anestésicos locais hidrolisáveis. — A intensidade e duração de ação de agentes anestésicos locais hidrolisáveis não é influenciada por sua velocidade de hidrólise enzimática. A razão para isso é de que existe pouca ou nenhuma colinesterase plasmática presente nas fibras nervosas ou em torno delas.

TABELA XVI

INFLUÊNCIA DA SUBSTITUIÇÃO DE HALÓGENOS NA HIDRÓLISE DE AGENTE ANESTÉSICO LOCAL TIPO ESTER PELA COLINESTERASE PLASMÁTICA HUMANA

Compostos	Velocidade de hidrólise relativa
Procaina	1.0
2-Cloroprocaina	4.2
2-Promoprocaina	2.4
Tetracaina	0.3
2-Clorotetracaina	1.4

Note que a substituição de halógenos na posição 2 do anel benzênico aumenta bastante a velocidade de hidrólise enzimática dos agentes anestésicos locais do tipo ester.

Ao contrário, a toxicidade dos agentes anestésicos locais, que depende de seu nível plasmático, é profundamente influenciada por sua velocidade de hidrólise enzimática (Figura 6). Após a absorção do seu local de administração terapêutica os agentes hidrolisados rapidamente (e.g. 2 cloroprocaina) (tabela XVI) são rapidamente desdobrados e pode ser demonstrado no plasma ⁽¹¹⁾ concentrações relativamente altas de seu componente polar hidrossolúvel. Por outro lado, os agentes anestésicos locais hidrossolúveis lentamente (e.g. procaina, tetracaina) ou não hidrolisáveis (e.g. lidocaina, mepivacaina) são pouco ou nada influenciados (Fig. 7) pela colinesterase plasmática podendo acumular-se no plasma concentrações tóxicas.

Em indivíduos normais, pode aparecer toxicidade sistêmica após a administração de grandes doses de agentes anestésicos locais em territórios de absorção rápida (e.g. espaço peridural) ou após injeção intravascular acidental. Com exceção para a administração intravenosa rápida a toxicidade de agentes anestésicos locais hidrolisáveis é inversamente proporcional a velocidade de sua transformação enzimática. Após administração intravenosa rápida, acidental ou intencional, devido a falta de tempo, a velocidade de hidrólise enzimática passa a ser relativamente sem importância e portanto a toxicidade é paralela com a potência clínica

(4) (Tabela XVII). O aparecimento de toxicidade ocasionada por absorção rápida pode ser diminuída pela associação de vasoconstrictores ou pelo uso de agentes anestésicos locais rapidamente hidrolisáveis. Se a toxicidade aparece após injeção intravenosa acidental de agentes anestésicos locais, a duração dos sinais e sintomas é muito mais curta com agentes hidrolisáveis rapidamente e os pacientes se recuperam mais rápido com intervenção terapêutica mínima. Com agentes pouco ou não hidrolisáveis a duração dos efeitos tóxicos pode ser prolongada (12) (tabela XVIII).

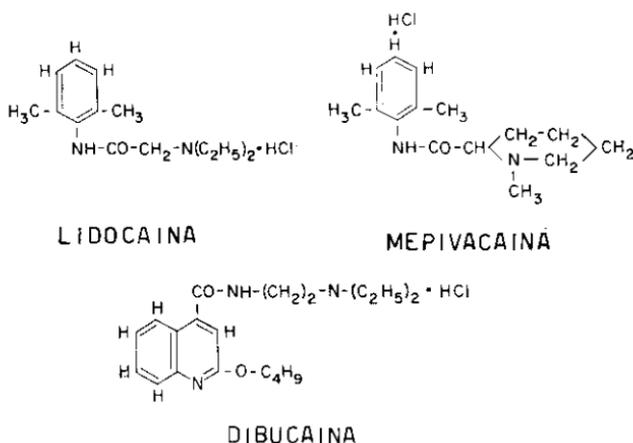


FIGURA 7

Fórmulas estruturais dos agentes anestésicos locais não hidrolisáveis.

A toxicidade sistêmica aumentada pode ser observada com doses normais de agentes hidrolisáveis em indivíduos cuja colinesterase plasmática está diminuída (e.g. por doença hepática, gravidez, anomalia hereditária).

Influência das alterações de atividade dos enzimas de microsomas, induzida por certas substâncias na ação de outras substâncias usadas em conjunto com a anestesia — A administração crônica de grande número de substâncias (sedativos, tranqüilizantes, estimulantes do sistema nervoso central, anticonvulsivantes, agentes hipoglicemiantes, etc.) podem aumentar a transformação metabólica de outras substâncias (e.g. analgésicos narcóticos, barbituratos, certos relaxantes musculares) usadas em anestesia. Outras substâncias (e.g. analgésicos narcóticos) podem inibir o desdobramento enzimático de substâncias usadas durante a anes-

TABELA XVII

RELAÇÃO ENTRE A TOXICIDADE SUBCUTÂNEA E INTRAVEÑOSA, VELOCIDADE DE HIDRÓLISE ENZIMÁTICA E POTÊNCIA DE AGENTES ANESTÉSICOS LOCAIS DO TIPO ÉSTERES EM CAMONDONGOS

Compostos	Subcutânea LD ₅₀ (mg/kg)	Toxicidade Subcutânea Relativa	Velocidade de hidrólise enzi- mática relativa	Intravenosa LD ₅₀ (mg/kg)	Toxicidade Intravenosa	Potência Relativa
Procaína	660 ± 60++	1.0	1.0	60 ± 1.8	1.0	1.0
2-Cloroprocaína	1000 ± 76	0.7	4.5	43 ± 1.6	1.4	1.5
Tetracaína	48 ± 3	13.7	0.3	8 ± 0.4	7.5	8.0

* — Comparado com procaína

+ — Em homem

++ — Erro padrão médio

Note a correlação inversa entre a velocidade de hidrólise enzimática e a toxicidade subcutânea; e a correlação direta entre toxicidade intravenosa e potência clínica.

TABELA XVIII

EVOLUÇÃO DOS EFEITOS TÓXICOS DOS AGENTES ANESTÉSICOS LOCAIS ADMINISTRADOS POR INFUSÃO VENOSA CONTÍNUA EM HOMENS

	Velocidade de administração (mg/kg/min.)	Velocidade relativa de hidrólise *	Duração da infusão (min.)	Início dos sintomas após o tempo de infusão (min.)	Desaparecimento dos sintomas após o fim da infusão (min.)
Procaína	1.0	1.0	19.2 ± 1.7+	2.8 ± 0.3+	12.3 ± 2.8+
2-Cloroprocaína	1.0	4.2	22.8 ± 1.3	3.0 ± 0.4	4.7 ± 1.3
Tetracaína	0.125	0.3	20.1 ± 1.6	5.4 ± 1.6	11.9 ± 2.8
Lidocaína	0.5	—	12.8 ± 1.6	2.8 ± 0.3	18.5 ± 3.2
Mepivacaína	0.5	—	19.6 ± 0.9	10.3 ± 0.5	29.3 ± 6.1

* — Comparado a procaína

+ — Média (de 10 indivíduos) e erro padrão

Note que a duração de efeitos tóxicos após a infusão intravenosa contínua de agentes anestésicos locais é muito mais curta com a 2-cloroprocaína rapidamente hidrolisada do que com a procaína e tetracaína hidrolisada mais lentamente ou de que a lidocaína e a mepivacaína, não hidrolisáveis.

tesia. A estimulação ou a inibição de atividade dos enzimas de microsomas poderão alterar a intensidade e duração de ação de substâncias metabolizadas por estes enzimas e modificar as necessidades de substâncias durante a anestesia. É de interesse, que durante o jejum aparece uma substância inibidora das enzimas de microsomas, nos microsomas hepáticos de rato. O aparecimento de tais inibidores pode explicar parcialmente o aumento de sensibilidade a diversas substâncias observado em casos de má nutrição e caquexia no homem.

IMPLICAÇÕES DA VARIAÇÃO DO METABOLISMO DAS SUBSTÂNCIAS EM DIFERENTES ESPÉCIES ANIMAIS, NA PESQUISA DE NOVOS AGENTES TERAPÊUTICOS

A variação de espécie animal tem grande significado na transformação metabólica de diversas substâncias com relação a pesquisa de novos agentes terapêuticos e de sua introdução na prática clínica. A atividade das enzimas de microsomas hepáticos é muito maior em animais de laboratório (com exceção do gato) do que no homem. Ao contrário, a capacidade da colinesterase plasmática humana em metabolizar relaxantes musculares hidrolisáveis e agentes anestésicos locais é muito maior do que em animais de laboratório. Devido a isso a dose mg/kg de muitas substâncias (e.g. barbituratos, narcóticos) metabolizadas pelas enzimas hepáticas é muito maior nos animais de laboratório do que no homem. Com freqüência também a duração da ação, apesar de doses muito maiores, é também muito mais curta em animais.

Com substâncias desdobradas pela colinesterase plasmática a situação é o inverso. A dose mg/kg efetiva e a tóxica de relaxantes hidrolisáveis é consideravelmente maior no homem do que nos animais de laboratório ⁽⁸⁾ (tabela XIX).

Quando se fazem testes de toxicidade de agentes anestésicos locais nos animais de laboratório podem se obter resultados falsos com relação a sua segurança relativa no homem. Devido ao baixo desdobramento enzimático dos compostos hidrolisáveis em animais, sob o ponto de vista de toxicidade, os compostos hidrolisáveis e os não hidrolisáveis, terão efeitos tóxico similares. Ao contrário no homem os compostos rapidamente hidrolisáveis serão relativamente mais seguros.

Quando se relacionam os efeitos das substâncias no homem e em vários animais de laboratórios aos níveis plas-

máticos e tissulares, grande parte desta discrepância aparente, na ação das substância, desaparecerá.

TABELA XIX

COMPARAÇÃO ENTRE A VELOCIDADE DE HIDRÓLISE ENZIMÁTICA E A ATIVIDADE NEUROMUSCULAR RELATIVA DE RELAXANTES HIDROLISÁVEIS, NO GATO E NO HOMEM

Composto	Velocidade de hidrólise pela * pchE		Relativa + Atividade Neuromuscular	
	Gato	Homem	Gato ++	Homem x
7-Amineptanoilcolina	0	207.4	144	12
6-Delítílamino-Caprolícolina	0	18.6	121	58
6-Trietílamino-Caprolícolina	0	6.6	79	98
Succínícolina	0	6.0	100	100

* Micromol/ml em plasma/60 minutos

+ Succínícolina = 100

++ Determinado a partir da dose PD_{50} na preparação nervo peroneiro/músculo tibial.

x Determinada a partir da duração da depressão respiratória.

Notar que os efeitos neuromusculares relativos de vários compostos é mais ou menos o mesmo no gato, cuja colinesterase plasmática não hidrolisa estes compostos. Ao contrário, o efeito neuromuscular relativo é inversamente proporcional a atividade neuromuscular relativa, ao homem.

CONCLUSÕES

Os conhecimentos sôbre a transformação metabólica das substâncias que são de interesse para o anestesíologista ajudam a enfatizar diversos pontos:

- a — Devido a ampla variação na transformação metabólica das substâncias em diferentes espécies, os dados obtidos com animais sôbre sua atividade e toxicidade não são transferíveis diretamente ao homem.
- b — Sempre que possível a investigação sôbre a transformação metabólica das substâncias deve ser uma parte integral da pesquisa farmacológica e clínico-farmacológica das drogas.
- c — O conhecimento da velocidade relativa de transformação metabólica das substâncias no homem e nos animais de laboratório juntamente com as informações sôbre sua absorção, distribuição e excreção urinária tornarão possível prever, a partir dos dados obtidos em animais, a eficácia terapêutica e a toxicidade no homem.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF METABOLIC TRANSFORMATION ON THE ACTION OF SOME DRUGS USED IN ANESTHESIA

The pharmacologic action of all drugs, including the side effects, depend on the effective drug concentration at the site of their action. This concentration will depend on the absorption, distribution and metabolic transformation plus excretion rates.

Because of the wide species variation in the metabolic transformation of drugs animal data on activity and toxicity are not directly transferable to man.

Whenever feasible, investigation of the metabolic transformation of drugs should be an integral part of the pharmacological and clinical-pharmacological screening of drugs.

Knowledge of the relative rates of metabolic transformation of drugs in man and laboratory animals, coupled with information on their absorption, distribution and urinary excretion would make it possible to predict from animal data, therapeutic efficacy and toxicity in man.

REFERÊNCIAS

1. Absorption and Distribution of Drugs. Binns, T B and Dodds, C H, Editors. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1964.
2. Foldes, F F and Smith, J — The Interaction of Human Cholinesterases With Anticholinesterases Used in the Therapy of Myasthenia Gravis. *Ann. N. Y. Acad Sci* 135:287, 1966.
3. Metabolic Factors Controlling Duration of Drug Action. Proceedings of the First International Pharmacological Meeting. Brodie, B B and Erdős, E G, Editors. The MacMillan Company, New York, 1962.
4. Foldes, F F and Rhodes, Jr, D H — The Role of Plasma Cholinesterase in Anesthesiology. *Anesth Analg* 32:305, 1953.
5. Tsuji, F I, Foldes, F F and Rhodes, Jr, D H — The Hydrolysis of Succinyl-dicholine Chloride in Human Plasma. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 104:146, 1955.
6. Shanor, S P, Van Hees, G R, Baart, N, Erdős, E G and Foldes, F F — The Influence of Age and Sex on Human Plasma and Red Cell Cholinesterase. *Am J Med Sci*, 242:3-357, 1961.
7. Foldes, F F, Swerdlow, M, Lipschitz, E, Van Hees, G, and Shanor, S P — Comparison of the Respiratory Effects of Suxamethonium and Suxethonium in Man *Anesthesiology* 17:559, 1956.
8. Foldes, F F and Foldes, V — Amino Fatty Acid Esters of Choline: Interaction with Che and Neuromuscular Activity in Man. *J Pharmacol Ex Ther*, 150: 220, 1965.
9. Foldes, F F, Foldes, V, Smith, J C and Zsigmond, E K — The Relation Between Plasma Cholinesterase and Prolonged Apnea Caused by Succinylcholine. *Anesthesiology* 24:208, 1963.
10. Foldes, F F, Davis, D L, Shanor, S and Van Hees, G — Hydrolysis of Ester-Type Local Anesthetics and Their Halogenated Analogs by Purified Plasma Cholinesterase. *J Am Chem Soc*, 77:5149, 1955.
11. Foldes, F F, Molloy, R, McNall, P G and Koukal, L R — Comparison of Toxicity of Intravenously Given Local Anesthetic Agents in Man *J Am M A*, 172:493, 1960.
12. Foldes, F F, Davidson, G M, Duncalf, D and Kuwabara, S — The Intravenous Toxicity of Local Anesthetic Agents in Man *Clin Pharmacol Ther.* 6:328, 1965.