

Novos Agentes Farmacológicos: Farmacocinética e Farmacodinâmica Aplicada à anestesia pediátrica

*Carlos Alberto da Silva Junior, TSA/SC**

Introdução

Anestesia em pediatria é mais desafiante que nos adultos, devido às diferenças psicológicas, fisiológicas e farmacológicas. Os agentes anestésicos e outras drogas, quando já testados e aprovados nos adultos, nem sempre são em crianças pela dificuldade de pesquisa clínica e desinteresse dos laboratórios.

É difícil usar “novos” agentes em crianças, porque eles são “órfãos da terapêutica”¹.

A indução inalatória, um dogma na anestesia pediátrica, não é desprovida de problemas.

Drogas “novas” tendem a prover uma maior flexibilidade na anestesia pediátrica, como os pré-anestésicos, inalatórios, venosos, bloqueadores neuromusculares, e os anti-eméticos, mas nenhum deles é desprovido de efeitos colaterais e contraindicações².

Farmacologia³

A farmacologia envolve o estudo da farmacocinética: influência do organismo nas drogas e da farmacodinâmica: o oposto, a influência da droga no corpo.

As crianças não são “adultos em miniatura” e há muitas alterações anatômicas e fisiológicas durante o crescimento.

Nos RNs a água corporal (75%), é dividida em 45% intracelular e 30% extracelular, nos adultos, dos 60%, dividida em 40% é intra e 20% é extracelular

* Professor Titular de Anestesiologia da Universidade Federal de Santa Catarina.
“Clin. Res. Fellow - BC's Children's Hospital-UBC” Universidade da Columbia Britânica-Vancouver-BC, Canada.
Anestesiologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão - Florianópolis, SC
Co-responsável CET/SBA Integrado sa SES/SC.
Membro da CAI/SBA.

Drogas administradas parenteralmente, fixam-se à duas proteínas de conjugação, fabricadas no fígado: a albumina, que se liga à ácidos fracos (ex.: aspirina, ácido valpróico, fenil-hidantoinas) e a α -1-glicoproteína ácida (AAG), que liga-se à bases fracas (ex.: opióides, anestésicos locais).

As taxas baixas de AAG nos RN, elevam os opióides plasmáticos, provocando depressão respiratória (sufentanil).

Quanto mais uma droga se fixa à proteínas plasmáticas, menor será a fração livre, menor o seu volume de distribuição e menos intensos serão seus efeitos.

A distribuição de drogas depende da composição corporal, permeabilidade das membranas tissulares, débito cardíaco, sangue e tecidos, lipossolubilidade, ionização e das ligações plasmática e tecidual (farmacodinâmica).

Metabolismo

O fígado é a principal sede do metabolismo das drogas, estas são de alto e de baixos coeficientes de extração hepática. O metabolismo hepático é mais acentuado para as drogas hidrofílicas

As alto coeficiente (fentanil, morfina), tem eliminação dependente do fluxo sanguíneo hepático, enquanto as de baixo (sufentanil, alfentanil) dependem da fração livre no plasma.

O fluxo sanguíneo hepático entra em queda pelos: aumento da pressão intrabdominal, ventilação com pressão positiva, hipoxemia, hipercarbia, aumento de catecolaminas, bloqueadores β -adrenérgicos, anestesia geral, anestesia regional e persistência do ducto venoso (não confundir com o ducto arterioso) fetal, que pode persistir de 6 a 11 dias após o nascimento.

A maioria das drogas administradas intravenosamente, são lipossolúveis e a sua biotransformação é hepática ou plasmática.

As reações metabólicas das drogas são classificadas em duas fases:

Fase I (citocromo dependente): oxidação, redução e ou hidrólise, que não estão bem desenvolvidas nos RN. As drogas dependentes dos citocromos para o metabolismo hepático (vecurônio) pode-se prever maior duração.

Os citocromos (enzimas proteicas) P-450 (CYPs) sofrem mudanças à medida, que ocorre o desenvolvimento. Ao nascer a atividade do CYP2E1, aumenta e em seguida aparecem os 2D6, 3A4, 3A5, 2C19; o CYP1A2 é o ultimo. A excreção do midazolam IV do plasma depende dos 3A4 e 3A5. A atividade dos CYPs podem afetar a excreção num modelo simulado no computador, que introduziu conceitos farmacológicos, principalmente na infusão contínua de agentes venosos: tempo de equilíbrio, biofase, efeito compartimento e meia vida contexto-dependente (“*context-sensitive half-time*”).

O conceito de meia vida de eliminação, $t_{1/2}$, que é o tempo que um agente venoso diminui 50%), é monocompartmental, já o meia vida contexto-dependente, as meias vidas de eliminação, são expressas por modelos matemáticos multicompartmentais⁵.

Nas crianças as taxas de CYPs é de 50% abaixo dos adultos e os opióides dependem deles, para serem metabolizados. O alfentanil, pode agir como um opióide de longa ou de curta duração, dependendo dos CYPs⁴.

Os inalatórios (halotano) estudados *in vitro*, e em animais depletam aos CYPs.

Fase II: conjugação da droga ou seu metabolito com o substrato facilitando sua excreção.

Estas reações são limitadas no nascimento. A ontogenia das reações de conjugação (que envolvem enzimas da Fase II), está menos estabelecida, que a ontogenia das reações envolvendo enzimas da Fase I.

A glicoronidação da morfina pode ser detectada em fetos com menos de 24 semanas de idade gestacional(IG).

Excreção/Eliminação

As drogas anestésicas venosas, são excretadas através dos rins, concomitantemente com as alterações de maturação hepática. A nefrogênese que se inicia na oitava semana e se completa, na 36ª. semana de IG. A taxa de filtração glomerular(TFG) é de apenas 5% do valor dos adultos. Medidas do fluxo sanguíneo renal (FSR) e da TGF, se aproximam da dos adultos lá pelos 6 anos e a maturação da função renal tubular aos 18 meses.

Alterações da função renal, influem na excreção plasmática de compostos por esta via e afeta a seleção das drogas.

A betametasona e a indometacina, pode alterar a maturação renal nos RN.

Drogas eliminados pelos rins, as posologias são adaptadas à maturação da função renal com o adequado tratamento.

Os opióides, tem seus efeitos desejáveis e colaterais relacionados aos receptores *mu*.

Farmacologia das drogas intravenosas⁶

Os processos farmacocinéticos (ação do organismo nas drogas), agem no sitio efetor/local de ação isto é, no SNC para os anestésicos.

A farmacodinâmica, ação das drogas/anestésicos no organismo (sitio efetor/local de ação), em crianças, não está ainda bem estudada.Os RN, são mais susceptíveis à drogas anestésicas, devido à imaturidade da barreira hematoencefálica.

Farmacologia das drogas inalatórias⁶

A farmacocinéticas (organismo sobre as drogas) influenciar na concentração dos agentes inalatórios (inals.) no cérebro e na velocidade que este processo ocorre(absorção e distribuição).

O aumento da quantidade dos agentes inalatórios, nos pulmões é determinado pela sua concentração e pelo volume minuto do paciente ou seja a relação entre a concentração alveolar e a inspirada (FA/FI).

Por peso corporal, as crianças tem um maior o volume minuto respiratório e uma maior a relação do volume corrente com o volume residual. Por isto relação FA/FI é mais rápida na indução inalatória em crianças.

Os inalatórios chegando aos pulmões, são absorvidos na corrente circulatória, cuja velocidade é determinada pelo débito cardíaco, pelo coeficiente sangue-gás e pela diferença de concentração artério-venosa (A-V).

O débito cardíaco por kg-1 de peso é maior nas crianças que nos adultos, que tendem a tornar mais lenta a indução anestésica, devido à rápida remoção (lavagem) alveolar.

O coeficiente de partição sangue-gás também influe na velocidade, este em crianças tem pouca expressão clinica quando são comparados com os adultos.

O anestésico respirado para o alvéolo, move-se para a corrente circulatória, devido à diferença no gradiente de concentração alveolar/sangue.Quanto maior for diferença de concentração A-V pulmonar, mais rapidamente o anestésico sai do alvéolo, mais lenta é a indução. O anestésico é absorvido dos alvéolos para o sangue e é distribuído pelo corpo.

As pressões parciais nos tecidos equilibram-se com as do sangue, a concentração dos agentes, que retornam aos pulmões aumentam na artéria pulmonar, diminuindo a diferença A-V, reduzindo a quantidade removida de anestésicos alveolares, incrementando a pressão parcial do anestésico, acelerando a perda da consciência.

A combinação destes vários diferentes fatores, que afetam a absorção e a distribuição dos agentes anestésicos inalatórios, justificam por que a indução inalatória é mais rápida, nas crianças quando comparada com a nos adultos.

A farmacodinâmica (drogas/anestésicos sobre o organismo) dos inalatórios ou seja a potencia relativa, é quantitativamente expressa pela concentração alveolar mínima (CAM). A CAM se altera relativamente com a idade, é baixa nos prematuros, se eleva, gradualmente até os 6 meses, tendendo à baixar com o avanço da idade. As razões destas alterações da potencia anestésica com a idade é desconhecida.

Finalizando citaremos “novos” agentes, mais promissores em anestesia pediátrica⁶:

Pré-anestésicos: midazolam, cetamina, fentanil oral transmucoso, clonidina, dexmedetomidina; Inalatórios: sevoflurano, desflurano; Venosos: propofol; Opióides: remifentanil; Bloqueadores neuromusculares: rocurônio e cisatracurio; Antieméticos: antagonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina: ondasetron, dolasetron, granisetron e tropisetron.

Concluindo, a industria farmacêutica poderia incentivar e propiciar mais recursos, na pesquisa das novas drogas lançadas no mercado, em anestésica pediátrica, com o mesmo empenho utilizado nos adultos, não se valendo apenas de nossos estudos clínicos e eventuais reveses.

Referências Bibliográficas

1. Davis PJ - Pharmacology for infants and children. Anesth Analg, IARS Review Course Lectures, 2006:37-39.
2. Everett LL - Newer drugs in pediatric anesthesia. Sem Ped Surg, 1999;8:6-12.
3. Stoelting RK, Hillier SC-Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4a.Ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins,2006.
4. Kharash ED,Russell M,Mautz D,et al.- The role of cytochrome P450 3A4 in alfentanil clearance.Implications for interindividual variability in disposition and perioperative drug interactions.Anesthesiology,1997;87: 36-50.
5. Duval Neto GF-Anestesia Venosa,em Manica J-Anestesiologia, Princípios e Técnicas. 3ª.Ed.Porto Alegre, Artmed, 2004:598-620.
6. Litman RS - Developmental Physiology and Pharmacology,em Hines RL-Pediatric Anesthesia, The Requisites in Anesthesiology. 1a. Ed. Philadelphia. Elsevier Mosby, 2004 :7-15