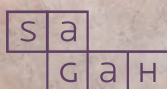


FARMACOLOGIA APLICADA

Daikelly Iglesias Braghirolli



SOLUÇÕES
EDUCACIONAIS
INTEGRADAS



Farmacocinética: absorção, vias de administração, distribuição, biotransformação e excreção

Objetivos de aprendizagem

Ao final deste texto, você deve apresentar os seguintes aprendizados:

- Compreender os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos.
- Comparar as principais vias utilizadas para a administração de fármacos.
- Identificar a influência dos processos farmacocinéticos sobre a ação dos fármacos.

Introdução

O estudo da farmacologia é dividido em duas grandes áreas: farmacocinética e farmacodinâmica. Enquanto a farmacodinâmica estuda os efeitos do fármaco sobre o organismo, a farmacocinética avalia “o que o organismo faz com o fármaco”. A farmacocinética descreve os processos de administração, absorção, biotransformação e de eliminação das substâncias pelo organismo. O conhecimento e a aplicação desses conceitos possibilitam a escolha da dose, da posologia e da via de administração a ser utilizada para determinado fármaco, propiciando o seu uso seguro e racional.

Neste capítulo, você vai acompanhar o movimento do fármaco no organismo humano, desde sua absorção, até sua eliminação. Além disso, você vai aprender sobre as principais vias utilizadas para a administração de medicamentos.

A farmacocinética e o transporte transmembranas

A farmacocinética é a área da farmacologia que estuda o movimento do fármaco por meio do organismo. Ela compreende as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos. Tais processos influenciam o início, a duração e a extensão do efeito de um fármaco. O conhecimento dessas propriedades permite a determinação da dose, posologia e escolha da via de administração de determinado medicamento, contribuindo para o maior sucesso de sua aplicação terapêutica e para a redução de possíveis efeitos adversos.

Os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dependem da passagem do fármaco pelas membranas celulares. Basicamente, os fármacos podem atravessar as membranas pelos mecanismos de difusão passiva, por transporte mediado por carreadores ou por endocitose. Vamos agora entender mais sobre esses mecanismos de transporte (Figura 1).

- **Difusão passiva:** grande parte dos fármacos são absorvidos por esse mecanismo. Nesse processo, fármacos lipossolúveis atravessam as membranas lipídicas por meio de difusão, sendo o gradiente de concentração, sua força motora. O fármaco se movimenta de regiões de alta concentração para regiões de baixa concentração até que o equilíbrio seja atingido.
- **Transporte mediado por carreadores:** a difusão facilitada e o transporte ativo são mecanismos de transporte mediados por carreadores proteicos. Na difusão facilitada, os fármacos atravessam a membrana celular através de proteínas transportadoras transmembrana especializadas, sem o gasto de energia. O gradiente de concentração também é a força-motriz para esse processo de transporte. A difusão facilitada possibilita o transporte de moléculas grandes ou hidrossolúveis, que não conseguem passar passivamente pela membrana. Enquanto isso, o transporte ativo envolve proteínas transportadoras dependentes de energia. Pela quebra da molécula de adenosina trifosfato (ATP), essas proteínas estruturais da membrana são capazes de transportar moléculas de fármacos contra seu gradiente de concentração.
- **Endocitose:** esse processo permite o transporte de moléculas do meio extra para o intracelular, através da invaginação da membrana plasmática e formação de vesículas endocíticas. Essas vesículas são “engolfadas” para o interior da célula. Moléculas de fármacos com alto peso molecular podem ser transportadas através desse processo.

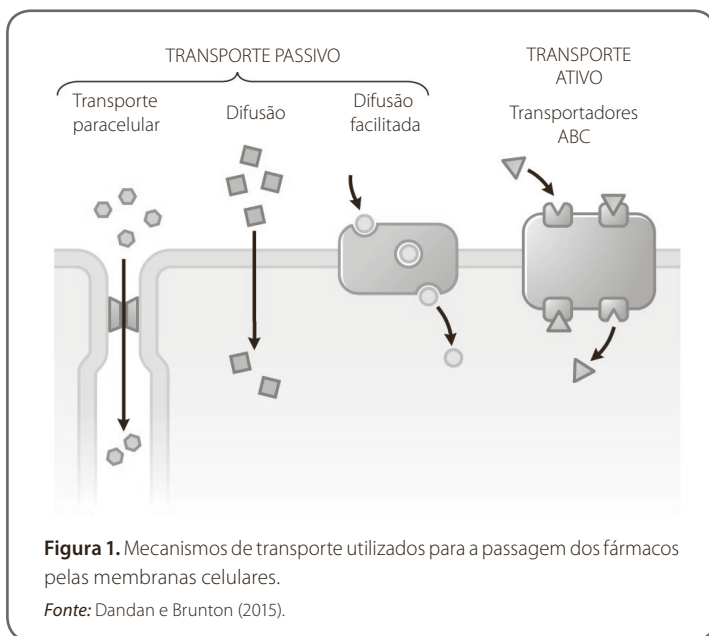


Figura 1. Mecanismos de transporte utilizados para a passagem dos fármacos pelas membranas celulares.

Fonte: Dandan e Brunton (2015).



Fique atento

Medicamentos de referência (também chamados de medicamentos de marca) e medicamentos genéricos são intercambiáveis, isto é, podem ser substituídos um pelo outro. Isso ocorre porque esses medicamentos apresentam equivalência farmacêutica e bioequivalência comprovadas. A equivalência farmacêutica se refere ao fato de esses medicamentos apresentarem os mesmos componentes ativos, mesma concentração, igual forma farmacêutica e via de administração. Enquanto isso, a bioequivalência ocorre quando as formulações do fármaco não apresentam diferenças significativas em sua biodisponibilidade e no tempo para que o fármaco alcance o pico de concentração plasmática e início de ação.

Movimento do fármaco no organismo

A primeira etapa farmacocinética consiste na absorção do fármaco. A absorção consiste na passagem do fármaco de seu local de administração para a corrente sanguínea. As propriedades físico-químicas do fármaco, bem como

as características da membrana influenciam esse processo. Na Tabela 1, você poderá verificar alguns dos principais fatores que influenciam a absorção.

Tabela 1. Fatores que alteram a absorção de fármacos.

Fator	Descrição
Tamanho da molécula do fármaco	Moléculas pequenas têm maior facilidade em se difundir pelas membranas celulares. Fármacos grandes, por exemplo, algumas proteínas, têm dificuldade em permeiar as membranas, sendo necessária sua administração diretamente no local de ação.
pH	Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas. Esses fármacos podem se encontrar na forma conjugada ou ionizada, de acordo com o pH do meio em que se encontram: Fármaco ácido: $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ Fármaco básico: $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$ A forma não ionizada desses fármacos (sem cargas) apresenta maior lipossolubilidade. Portanto, os fármacos ácidos ou bases fracas apresentam maior facilidade em passar as membranas quando estão nas suas formas não ionizadas (HA, para ácidos fracos e B, para bases fracas). A relação entre as formas conjugada ou ionizada de um fármaco é dada pelo seu pKa e pH do meio. Assim, fármacos ácidos são absorvidos em locais em que o pH é ácido. Enquanto isso, fármacos básicos, são absorvidos em ambientes com pH básico.
Área disponível para absorção	Ambientes com maior área superficial facilitam a absorção dos fármacos. A mucosa intestinal, por exemplo, facilita a chegada dos fármacos ao sangue, pois apresenta uma superfície cheia de microvilosidades, que aumentam a superfície de contato com os fármacos.
Fluxo sanguíneo	Órgãos com maior fluxo sanguíneo favorecem o processo absorptivo.
Tempo de contato do fármaco com a superfície de absorção	O tempo de contato entre o fármaco e as membranas celulares determina a extensão da sua absorção. Fármacos administrados por via oral e que ficam por pouco tempo em contato com a mucosa do trato gastrointestinal (por exemplo, na diarreia), podem ter sua absorção reduzida. Contudo, um esvaziamento gástrico lento, retarda a chegada do fármaco ao intestino, o que pode reduzir a velocidade com que é absorvido.

A biodisponibilidade representa a fração de fármaco que chega à corrente circulatória na sua forma inalterada, após sua administração. Na via intravenosa, o fármaco é administrado diretamente na circulação sistêmica. Desse modo, a via intravenosa (IV) apresenta biodisponibilidade total (1 ou 100%). Com exceção da via IV, as demais vias de administração sempre apresentam perdas do fármaco até a sua chegada ao sangue, e sua biodisponibilidade é inferior a 1 (ou 100%). A forma farmacêutica do medicamento, a solubilidade do fármaco e o metabolismo de primeira passagem são alguns fatores que influenciam na biodisponibilidade.

Após a absorção ou administração do fármaco pela via IV, ele passa da corrente circulatória para o líquido intersticial e, então, para as células dos tecidos. Essa etapa farmacocinética é denominada distribuição. A distribuição do fármaco é afetada por fatores fisiológicos, como débito cardíaco, fluxo sanguíneo regional, permeabilidade capilar e volume do tecido, como também pelas características físico-químicas do fármaco, como lipossolubilidade e afinidade por proteínas plasmáticas e teciduais.

Inicialmente, os fármacos se distribuem para órgãos com maior irrigação sanguínea, por exemplo, rins, fígado e pulmões. A chegada e interação do fármaco com tecidos menos irrigados, como músculo esquelético, pele, tecido adiposo é mais lenta.

Alguns fármacos circulam no sangue ligados a proteínas plasmáticas, tais como a albumina, glicoproteína ácida α -1 e globulinas. Essas proteínas atuam como reservatórios e podem retardar a distribuição do fármaco. Somente a fração livre do fármaco está em equilíbrio entre os líquidos extra e intracelular. Portanto, à medida que a concentração de fármaco livre reduz, em função da sua liberação nos diferentes tecidos e eliminação, o fármaco ligado se solta da proteína. Essa propriedade também pode limitar a biotransformação e a filtração do fármaco.

Após a entrada do fármaco no organismo, o processo de eliminação já inicia. O organismo elimina fármacos e outras moléculas exógenas pelos processos de biotransformação e excreção. A biotransformação consiste no metabolismo do fármaco. Esse processo ocorre para tornar moléculas lipofílicas em mais hidrofílicas. Os fármacos com maior lipofilicidade apresentam maior dificuldade em serem eliminados do organismo. Esses fármacos são filtrados pelo glomérulo renal, porém, são facilmente reabsorvidos pela circulação sistêmica em função da sua afinidade pelas membranas celulares. Para que possam ser eliminados, fármacos lipofílicos primeiramente são biotransformados em moléculas mais polares.

As reações de biotransformação são classificadas em dois grupos: reações de fase I e reações de fase II. As reações de fase I, também chamadas de reações não sintéticas ou catabólicas, se constituem por oxidação, redução, hidrólise, ciclização ou desciclização. Nessas reações, grupos hidrofílicos (p. ex., -OH, -NH₂, -SH), são introduzidos ou liberados na molécula do fármaco, tornando-o mais polar. Grande parte das reações de fase I são catalisadas pelas enzimas da família citocromo P450 (CYP). Quando os produtos das reações de Fase I são polares o suficiente, eles podem ser excretados facilmente. Contudo, muitos metabólitos de Fase I passam por uma reação subsequente. As reações de fase II são também chamadas de sintéticas, anabólicas ou de conjugação e são constituídas por acetilação, metilação e conjugações. Nessas reações, os produtos de fase I são conjugados a moléculas endógenas, altamente hidrofílicas. Normalmente, o metabólito é conjugado a ácido glicurônico, ácido sulfúrico, ácido acético ou a um aminoácido, por exemplo, a glicina. Essas reações resultam em moléculas altamente polares, normalmente inativas, e que são facilmente eliminadas. As reações de biotransformação ocorrem principalmente no fígado. Com menor frequência, essas reações também podem ocorrer no trato gastrointestinal (TGI), nos pulmões, na pele, nos rins e no cérebro.

Fármacos absorvidos em órgãos do TGI, como estômago e intestino, entram na circulação portal antes de alcançar a circulação sistêmica. Tais fármacos estão sujeitos à biotransformação por enzimas metabolizadoras localizadas na parede intestinal e, principalmente, no fígado. Esse processo é denominado metabolismo de primeira passagem e faz com que a biodisponibilidade oral seja reduzida, já que a quantidade de fármaco inalterado que de fato chega à circulação sistêmica é reduzida.

A excreção consiste na saída do fármaco do organismo. Ela pode ocorrer por diferentes vias, sendo a urinária a principal. A excreção pelo sistema renal envolve os processos de filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção. Os fármacos hidrofílicos são facilmente eliminados por essa via. Eles são filtrados pelo glomérulo e permanecem no túbulo renal, pois não têm afinidade pelas membranas celulares. Alterações da função renal afetam o processo de excreção do fármaco. A insuficiência renal, por exemplo, pode limitar a excreção de fármacos e de outras substâncias exógenas, ocasionando seu acúmulo no organismo. Além da excreção renal, a excreção biliar e pulmonar são importantes modalidades de saída do fármaco do organismo. Suor, leite materno, lágrimas, fezes e saliva também representam algumas vias de excreção.



Saiba mais

Grande parte das interações medicamentosas ocorre por alteração do metabolismo dos fármacos. Alguns fármacos podem induzir ou inibir o metabolismo de outro, alterando sua farmacocinética. Alguns fármacos podem aumentar a taxa de síntese ou reduzir a taxa de degradação do complexo enzimático P450, sendo chamados indutores enzimáticos. A indução enzimática pode provocar o aumento do metabolismo de outros fármacos, que são biotransformados pelo P450. Esses fármacos podem ter sua ação limitada, pois acabam sendo eliminados precocemente. Para os fármacos que são metabolizados em metabólitos ativos, a indução enzimática pode fazer com suas concentrações plasmáticas aumentem rapidamente, exacerbando sua toxicidade. Alguns fármacos podem ocasionar a inibição enzimática por se ligar ao P450 e reduzir a sua atividade. Esse mecanismo faz com que fármacos metabolizados por essa enzima permaneçam por mais tempo na corrente circulatória, elevando suas concentrações plasmáticas e tissulares.

Vias de administração

A via de administração compreende a maneira pela qual o fármaco entra em contato com o organismo humano. A sua escolha é determinada por diferentes fatores, como as características físico-químicas da molécula do fármaco, a forma farmacêutica em que ele se apresenta, efeito local ou sistêmico, assim como pelas características do paciente, quadro clínico, tempo necessário para o início do efeito e duração do tratamento.

As vias de administração podem ter ação local ou ação sistêmica quando chegam à corrente circulatória. Além disso, elas podem ser classificadas em enterais e parenterais. As vias enterais são aquelas em que o medicamento é administrado por algum órgão que compõe o TGI. Enquanto isso, vias parenterais são aquelas que não entram em contato com os órgãos do TGI.

Vias enterais

- **Via oral:** representa a administração e deglutição do medicamento pela boca. Essa via é a forma mais utilizada para administração de medicamentos. Entre suas vantagens se destacam o baixo custo e a facilidade na administração, o que favorece a autoadministração. Além disso, ela é considerada uma via de uso relativamente seguro, visto

que a toxicidade e doses exacerbadas de medicamentos podem ser neutralizadas ou revertidas por lavagem gástrica, carvão ativado ou outros antídotos que previnam a absorção do fármaco. Contudo, essa via apresenta algumas desvantagens, como a baixa biodisponibilidade devido a absorção limitada de alguns fármacos, metabolismo de primeira passagem e inativação de alguns fármacos por enzimas ou pH gástrico. Ainda, a via oral não pode ser utilizada em pacientes que apresentam quadro de náuseas, vômitos ou que se encontram desacordados.

- **Via sublingual:** consiste na administração do medicamento sob a língua e sua difusão para a rede de capilares presentes no local. Essa via apresenta vantagens, como a rápida absorção, ausência do metabolismo de primeira passagem e ausência do contato com demais órgãos do TGI, em que pode ocorrer a inativação do fármaco.

Vias parenterais

- **Via intravenosa:** consiste na administração do fármaco diretamente na circulação sistêmica. Essa via apresenta biodisponibilidade total e é bastante utilizada em situações de emergência. Porém, é de difícil reversão e deve ser aplicada por profissionais capacitados. O local de aplicação da injeção deve ser adequadamente higienizado para que infecções sejam evitadas. A velocidade da injeção deve ser controlada de acordo com o fármaco a ser administrado. Hemólise ou precipitação do fármaco no sangue pode ocorrer em função da sua chegada rápida no sangue. Assim, o paciente deve ser monitorado durante e após a administração de fármacos pela via IV.
- **Via intramuscular (IM):** utilizada para efeito rápido, bem como para efeito prolongado. Fármacos em soluções aquosas são rapidamente absorvidos e apresentam início de ação rápido. Enquanto isso, preparações oleosas ou suspensões do fármaco em outros veículos proporcionam sua difusão lenta para fora do tecido muscular, favorecendo sua liberação sustentada durante um maior período de tempo. A via intramuscular deve ser utilizada por profissionais qualificados e não deve ser empregada para fármacos que causem danos teciduais, que possam causar irritação ou necrose, por exemplo.

- **Via subcutânea (SC):** a administração do fármaco logo abaixo da camada cutânea, assim como a via IM, pode apresentar uma absorção rápida ou prolongada, de acordo com as características físico-químicas da formulação farmacêutica. Essa via é utilizada para administração de algumas vacinas e de alguns hormônios (anticoncepcionais, insulina), por exemplo. A via subcutânea apresenta menor risco de hemólise ou distúrbios sanguíneos, como a trombose, do que a via intravenosa. Contudo, assim como a via IM, a via SC não deve ser utilizada para fármacos que apresentem risco de danos teciduais.
- **Via inalatória:** utilizada para efeito local ou sistêmico. Essa via é bastante vantajosa para administração de fármacos utilizados para problemas respiratórios. Por meio da inalação, esses fármacos são administrados diretamente no local de ação, evitando efeitos sistêmicos. Para fármacos com efeito sistêmico, ele é absorvido pela mucosa do trato respiratório e epitélio pulmonar. Em função da grande área superficial pulmonar, a absorção dessa via é bastante rápida. Além disso, a via inalatória evita perdas pelo metabolismo de primeira passagem.
- **Via tópica:** alguns fármacos são aplicados diretamente na pele ou mucosas, como nasofaringe, conjuntiva, vagina, colo, uretra, a fim de provocar efeitos locais.



Link

O artigo disponível no link a seguir descreve interações medicamentosas farmacocinéticas em função de uma proteína chamada glicoproteína P, que provoca o transporte de efluxo de fármacos das células.

<https://goo.gl/sQyDiZ>





Exemplo

A nitroglicerina é um fármaco vasodilatador, utilizado para evitar a crise de angina. Nesse quadro, é importante que esse medicamento apresente início de efeito rápido. Em função disso, os comprimidos de nitroglicerina são administrados pela via sublingual. Ao serem colocados embaixo da língua, são rapidamente dissolvidos e absorvidos pela mucosa oral, proporcionando efeito rápido. A angina pode ocorrer em função do infarto agudo do miocárdio. Portanto, a administração da nitroglicerina pela via oral não é indicada nesse quadro. A absorção pela via oral é mais lenta, além dessa via ser suscetível ao metabolismo de primeira passagem.



Referência

DANDAN, R. H.; BRUNTON, L. L. *Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman e Gilman*. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

Leituras recomendadas

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

WHALEN, K.; FINKELI, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

Encerra aqui o trecho do livro disponibilizado para esta Unidade de Aprendizagem. Na Biblioteca Virtual da Instituição, você encontra a obra na íntegra.

Conteúdo:

