



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA
DISCIPLINA DE FARMACOLOGIA

FARMACOCINÉTICA

METABOLISMO E EXCREÇÃO

PROF. DR. RICARDO DE ARAÚJO MARQUES
2024.2

OBJETIVOS DA AULA

- I. **EXPLICAR O QUE É METABOLISMO E EXCREÇÃO DE FÁRMACOS E SUA IMPORTÂNCIA NA FARMACOLOGIA**
- II. **IDENTIFICAR OS PRINCIPAIS ÓRGÃOS E VIAS DE METABOLISMO E EXCREÇÃO**
- III. **COMPREENDER A IMPORTÂNCIA DOS METABÓLITOS NA AÇÃO DE UM FÁRMACO**
- IV. **ANALISAR FATORES DE INFLUENCIAM O METABOLISMO E A EXCREÇÃO**
- V. **DISCUTIR ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAR A TERAPIA MEDICAMENTOSA**

ROTEIRO DA AULA

- I. ELIMINAÇÃO DE FÁRMACOS DO ORGANISMO**
- II. METABOLISMO DE FÁRMACOS**
- III. EXCREÇÃO DE FÁRMACOS**
- IV. ESQUEMAS E OTIMIZAÇÕES DAS DOSAGENS**

I. ELIMINAÇÃO DE FÁRMACOS DO ORGANISMO

- A ELIMINAÇÃO DE UM FÁRMACO REPRESENTA A SUA EXCLUSÃO IRREVERSÍVEL DO CORPO
- ENVOLVE DOIS PROCESSOS:

METABOLISMO

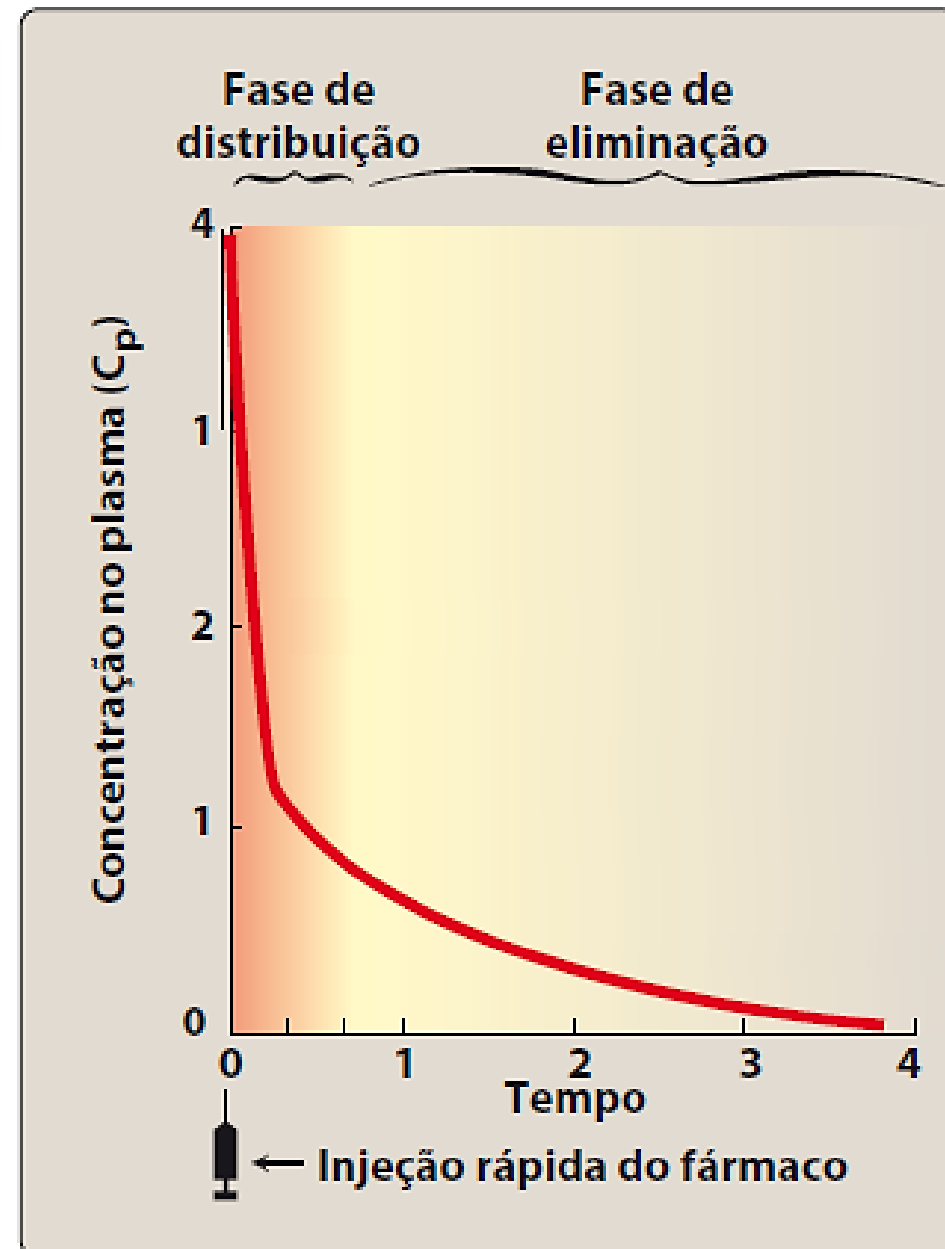


ENVOLVE A CONVERSÃO
ENZIMÁTICA DO FÁRMACO
EM SEUS METABÓLITOS

EXCREÇÃO



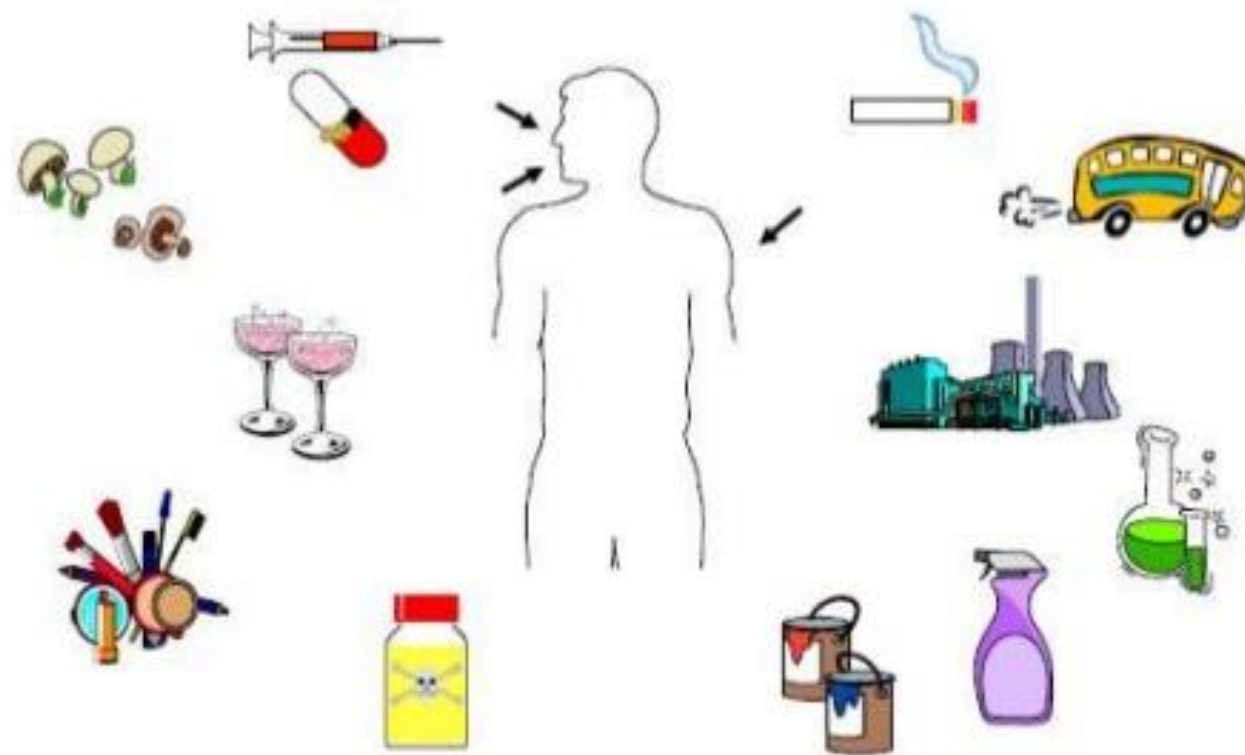
ENVOLVE A EXCREÇÃO
DO FÁRMACO E DE SEUS
METABÓLITOS



II. METABOLISMO DE FÁRMACOS

- DIARIAMENTE NOSSOS TECIDOS SÃO EXPOSTOS A **XENOBIÓTICOS**
- OS FÁRMACOS SÃO, EM SUA MAIORIA, XENOBIÓTICOS
- ESSAS SUBSTÂNCIAS SÃO MODIFICADAS POR UMA ENORME VARIEDADE DE ENZIMAS
- TODOS ESSES PROCESSOS SÃO DESIGNADOS COMO **METABOLISMO** OU **BIOTRANSFORMAÇÃO DE FÁRMACOS**

O QUE É UM XENOBIÓTICO?



A PALAVA XENOBIÓTICO DERIVA DO GREGO
XENO = EXTRANHO OU ARTIFICIAL
BIO = VIDA

- AS BIOTRANSFORMAÇÕES PODEM ACARRETAR PROFUNDAS ALTERAÇÕES NA RESPOSTA BIOLÓGICA
- DESTA FORMA UM FÁRMACO ORIGINALMENTE ATIVO, PODE GERAR METABÓLITOS INATIVOS, EM UM PROCESSO CONHECIDO COMO **BIOINATIVAÇÃO**
- EM OUTRAS CIRCUNSTÂNCIAS PODE GERAR METABÓLITOS ATIVOS, EM UM PROCESSO CONHECIDO COMO **BIOATIVAÇÃO**
- O PROCESSO METABÓLICO DE BIOATIVAÇÃO É A BASE FUNDAMENTAL DO DESENVOLVIMENTO DE **PRÓ-FÁRMACOS**

Fármaco ativo

Metabólito inativo (*Bioinativação*)

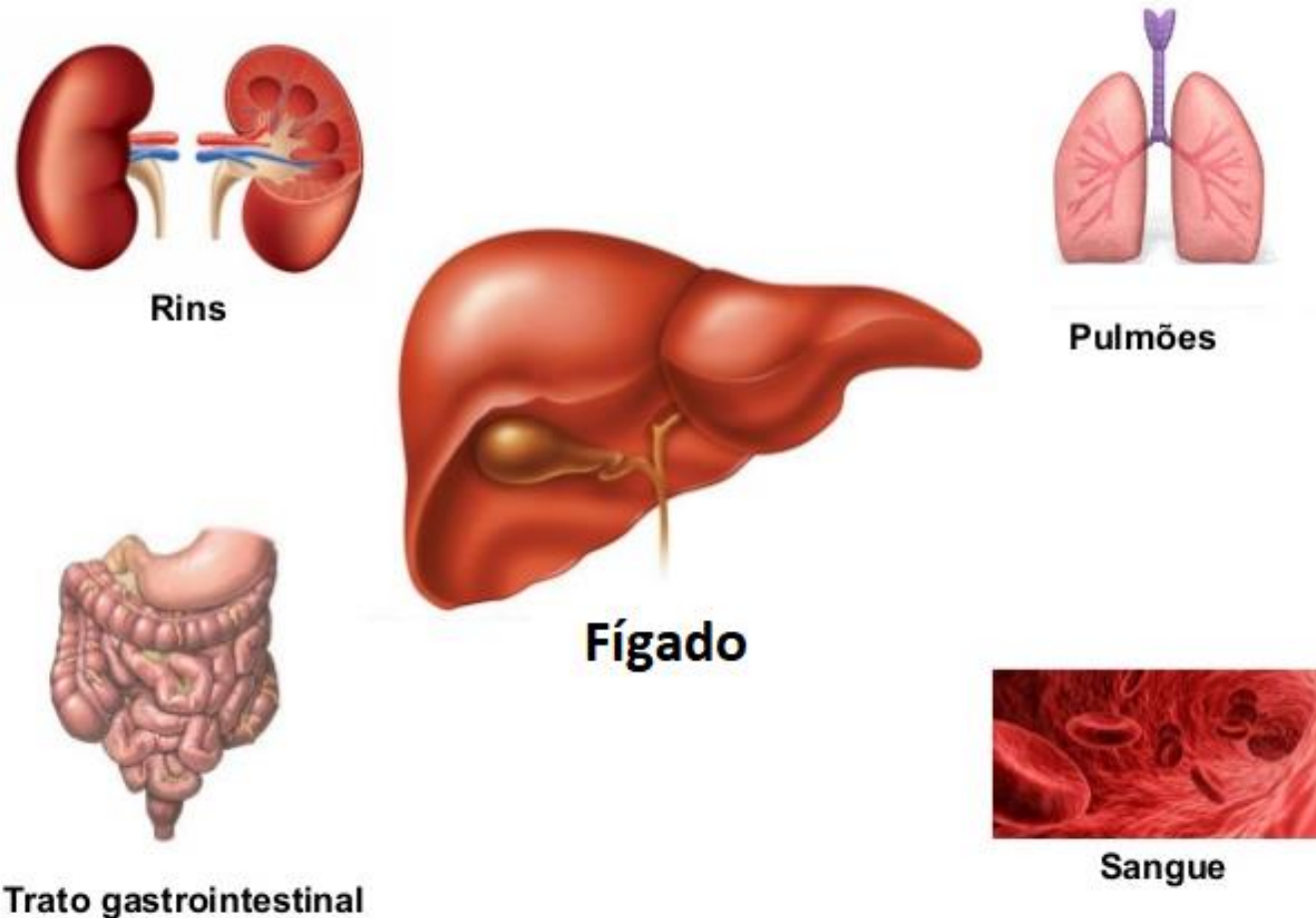
Fármaco ativo

Metabólito ativo (*Bioativação* ou *Toxificação*)

Fármaco inativo (Pró-fármaco)

Metabólito ativo (*Bioativação*)

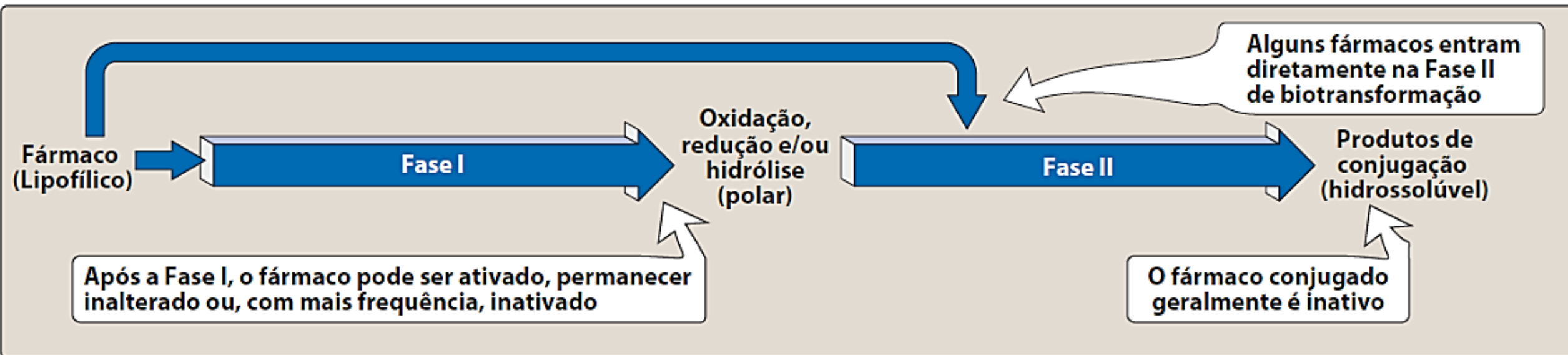
- O **FÍGADO** É O **PRINCIPAL ÓRGÃO** DE METABOLISMO DOS FÁRMACOS
- ESSE FATOR EVIDENCIA-SE PROEMINENTEMENTE NO FENÔMENO CONHECIDO COMO **EFEITO DE PRIMEIRA PASSAGEM**



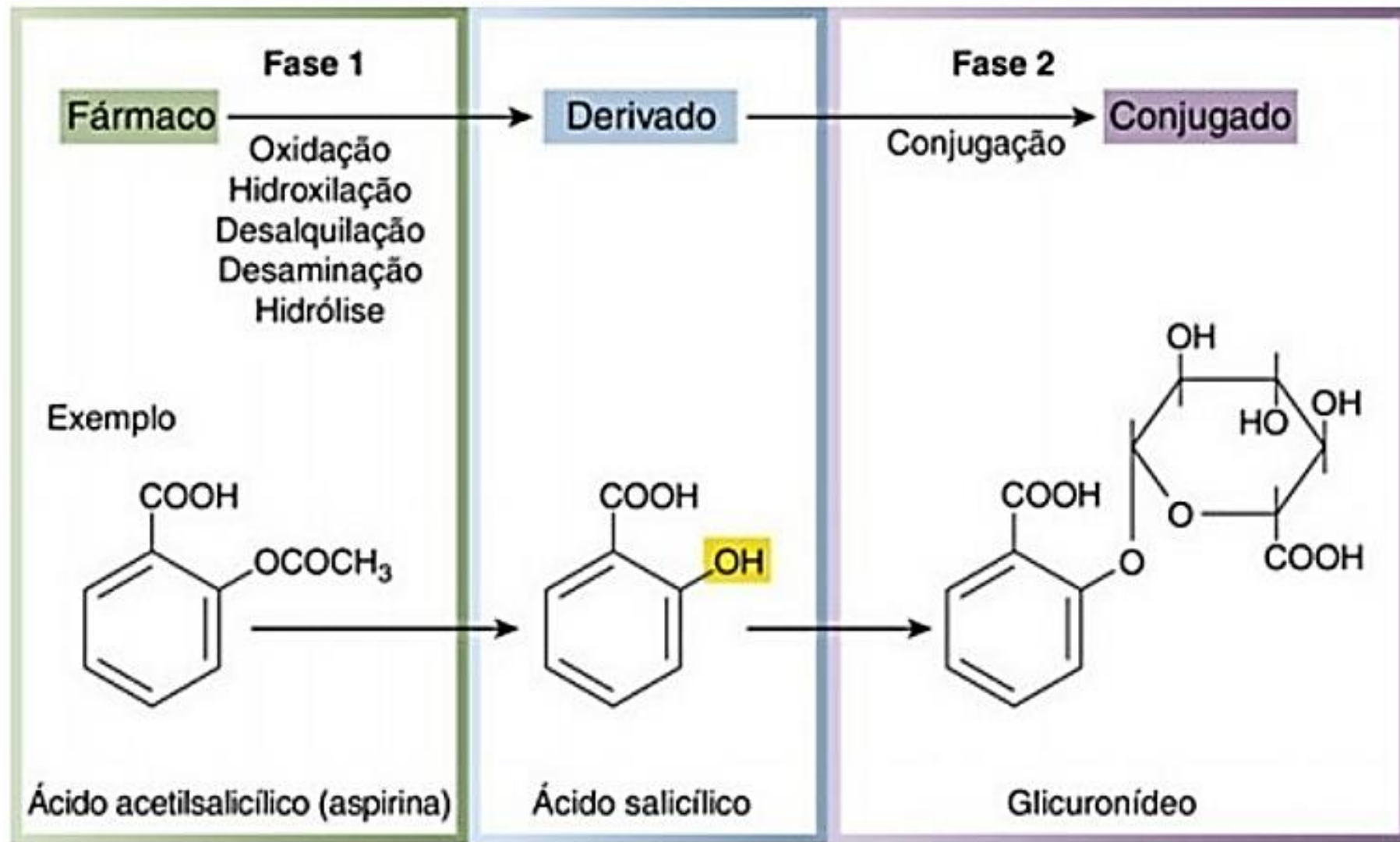
II.1 REAÇÕES DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

- O METABOLISMO É DIVIDIDO TRADICIONALMENTE EM:

- METABOLISMO DE FASE 1 OU BIOTRANSFORMAÇÃO
- METABOLISMO DE FASE 2 (CONJUGAÇÃO)



FASES DO METABOLISMO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO



II.I.I REAÇÕES DE FASE I

- AS REAÇÕES METABÓLICAS DE **FASE I** CARACTERIZAM-SE POR ENVOLVER REAÇÕES DE **OXIDAÇÃO, REDUÇÃO E HIDRÓLISE**
- AS REAÇÕES INTRODUZEM OU “DESMASCARAM” GRUPOS FUNCIONAIS POLARES COMO:

OH, COOH, NH₂, SH

- AS REAÇÕES DE FASE 1 FREQUENTEMENTE SÃO INSUFICIENTES PARA PERMITIR A EXCREÇÃO RENAL
- O METABOLISMO DE FASE 1 TEM COMO OBJETIVO FUNCIONALIZAR A ESTRUTURA DO FÁRMACO, DE MODO A TORNÁ-LO SUBSTRATO PARA AS REAÇÕES DE FASE 2

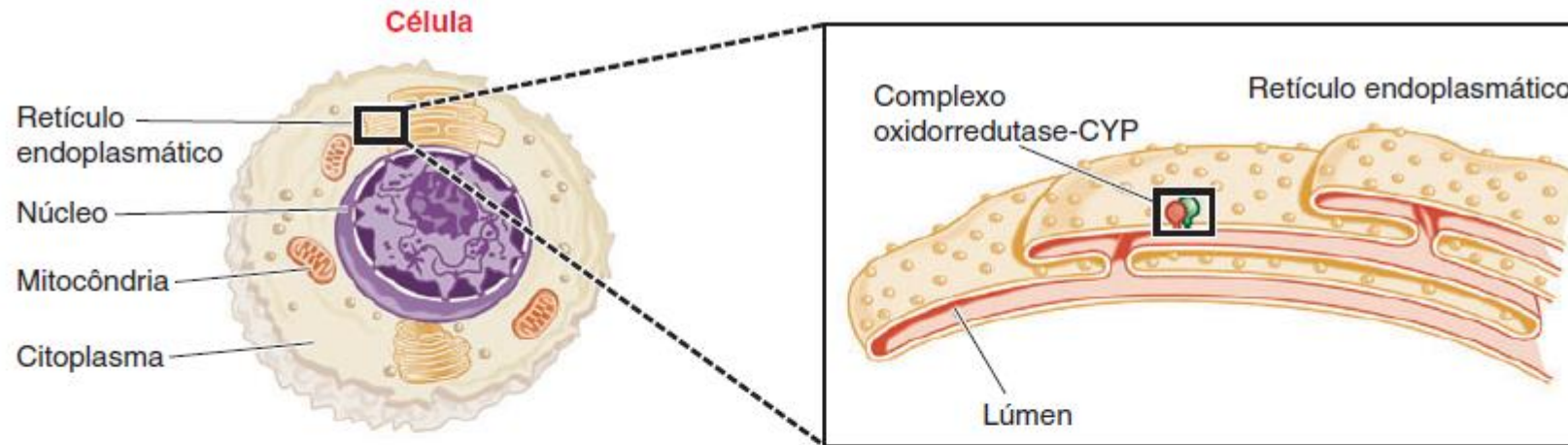
→ CITOCROMO P450 (CYP450)

- O METABOLISMO DE FASE 1 COLOCA O CITOCROMO P450 EM LUGAR DE DESTAQUE
- CYP540 É UM NOME GENÉRICO DADO A UMA SUPERFAMÍLIA DE HEMEPROTEÍNAS (OXIDASES DE FUNÇÃO MISTA)
- SÃO MONOXIGENASES QUE PROMOVEM A OXIDAÇÃO A PARTIR DA INSERÇÃO DE UM ÁTOMO DE “OXIGÊNIO ATIVADO” EM UM SUBSTRATO ORGÂNICO

EXEMPLO ESQUEMÁTICO DE REAÇÃO CATALISADA POR MONOXIGENASES

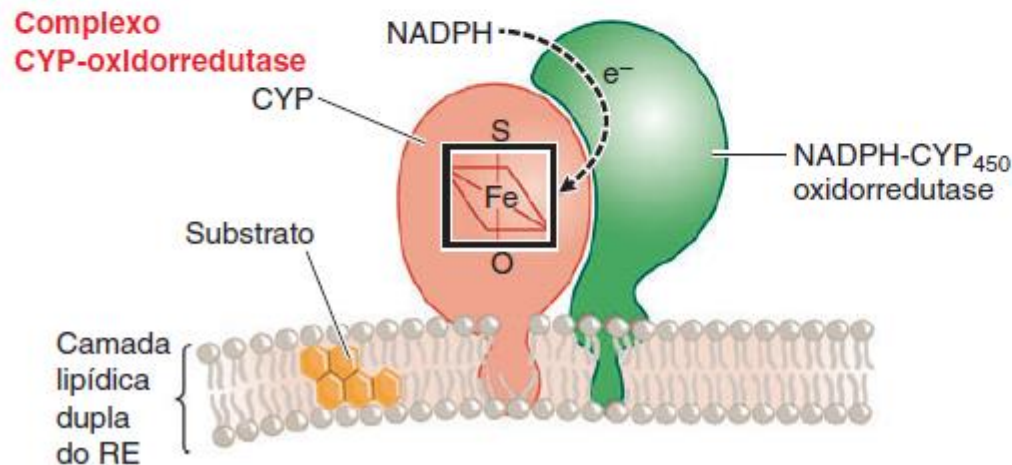


LOCALIZAÇÃO CELULAR DO COMPLEXO CYP450

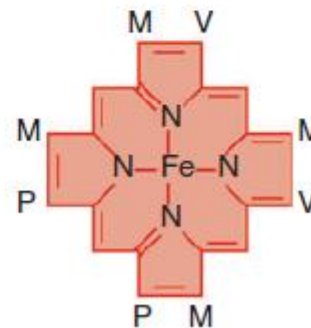


- **AS ENZIMAS CYP450 SÃO AGRUPADAS EM 3 CATEROGIAS:**

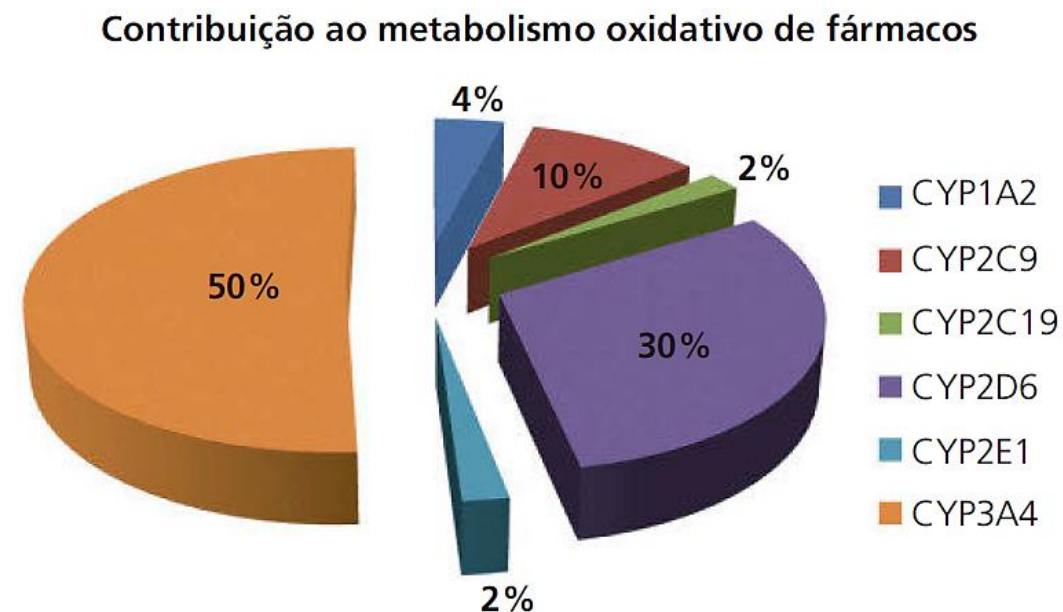
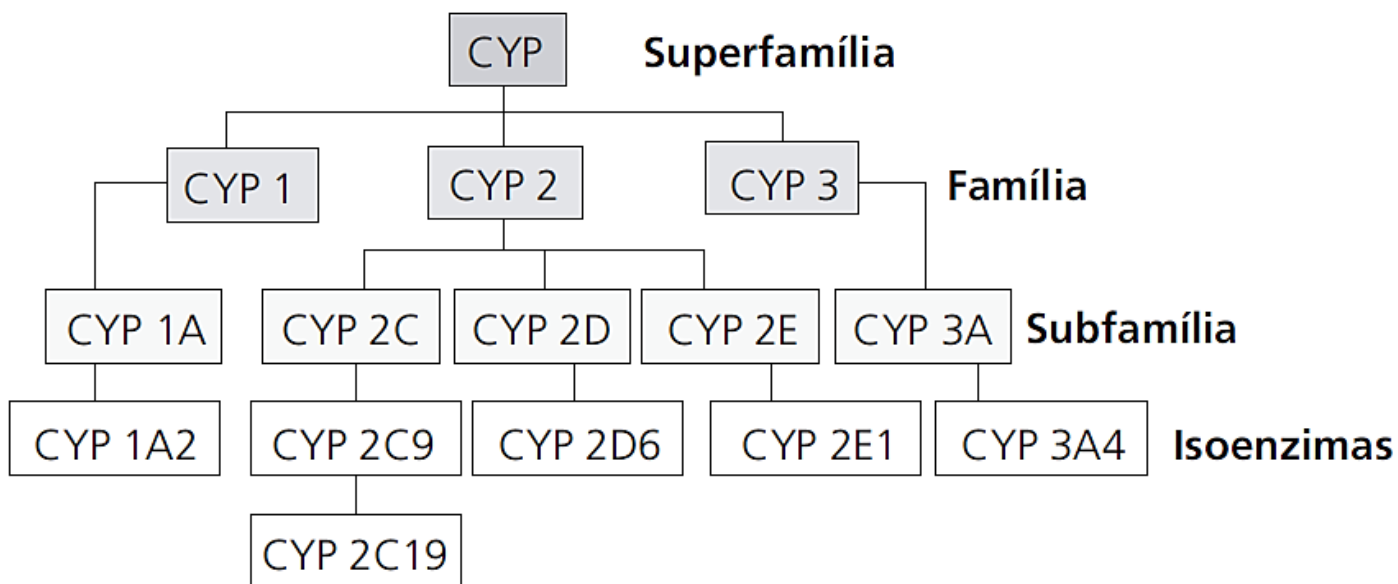
- 1) **MICROSSOMAI**
- 2) **MITOCONDIAIS**
- 3) **CITOSÓLICAS**



Ferroprotoporfirina X (Heme)

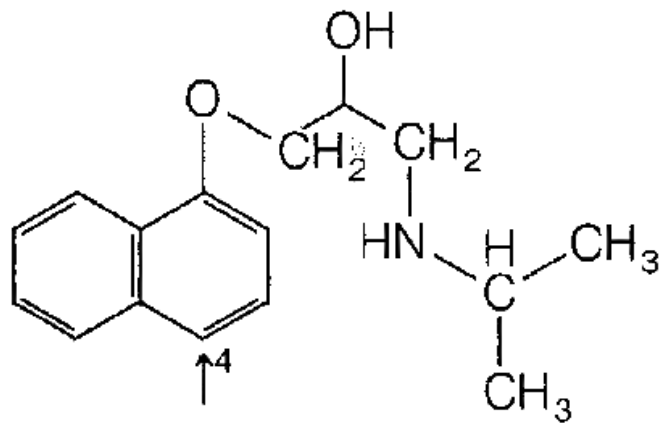


- APENAS TRÊS ENTRE AS 18 FAMÍLIAS DE CYP450 ESTÃO RELACIONADAS AO METABOLISMO DE FÁRMACOS

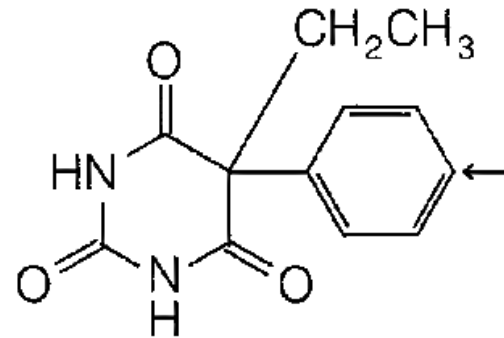


- AS ISOENZIMAS EM CONJUNTO CORRESPONDEM A CERCA DE 90% DO METABOLISMO DOS FÁRMACOS DISPONÍVEIS NO MERCADO

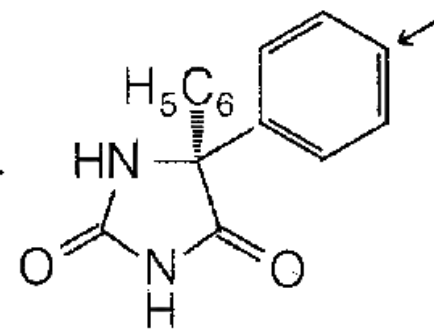
EXEMPLOS DE REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DE FÁRMACOS



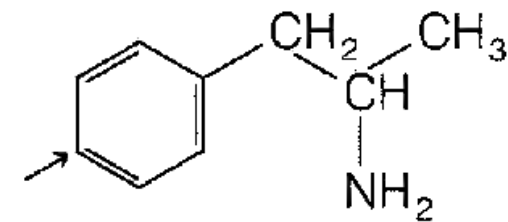
Propranolol



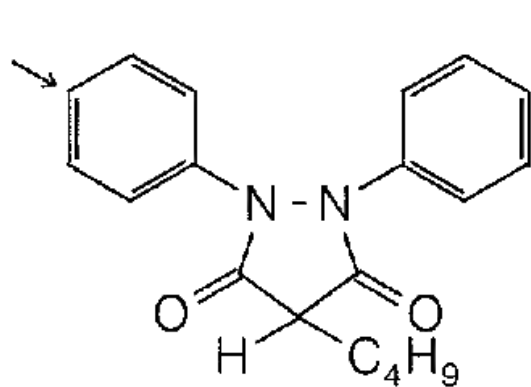
Fenobarbital



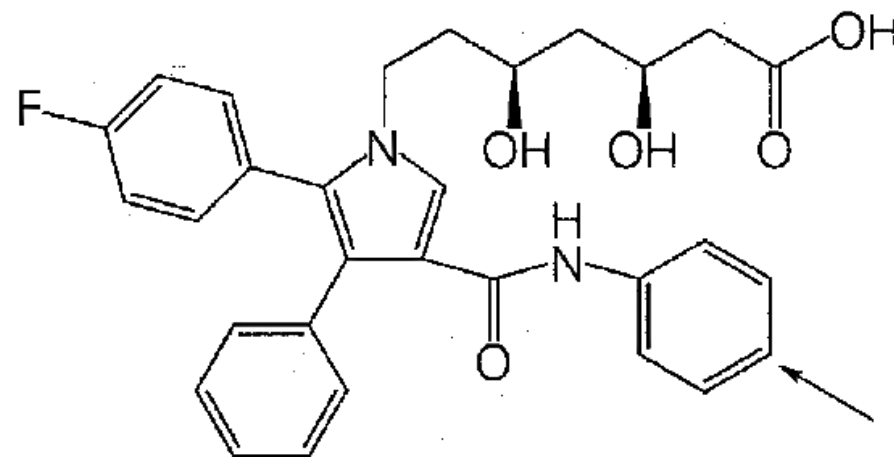
Fenitoína



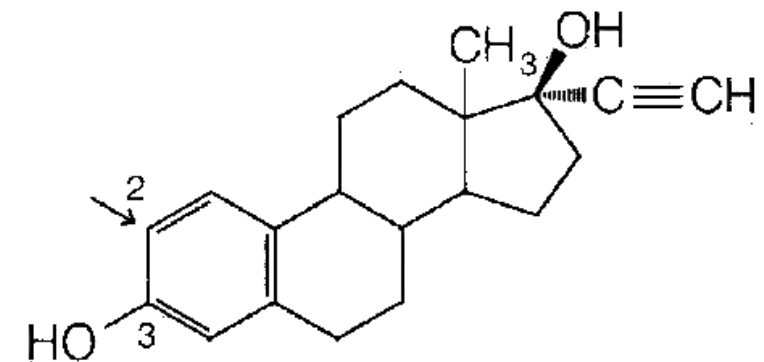
Anfetamina



Fenilbutazona

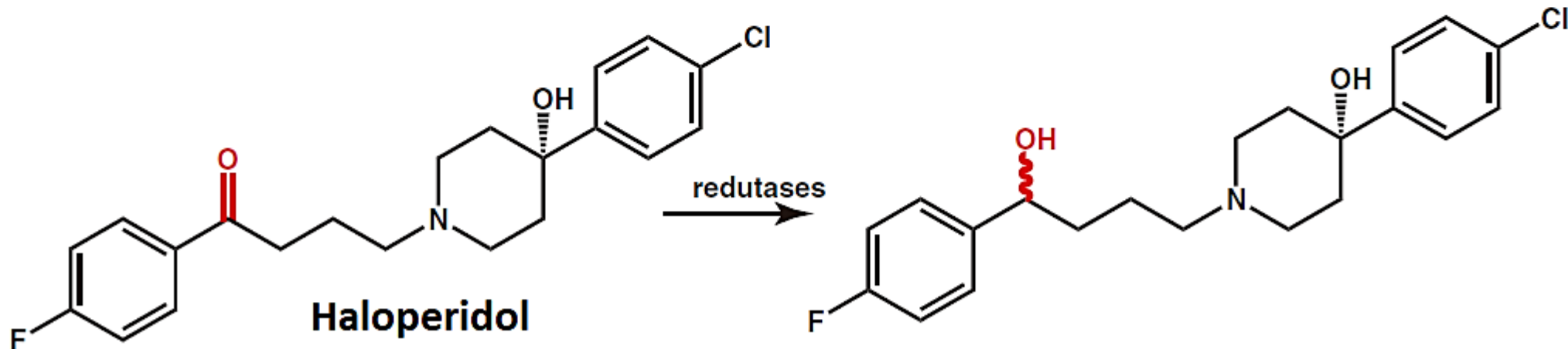
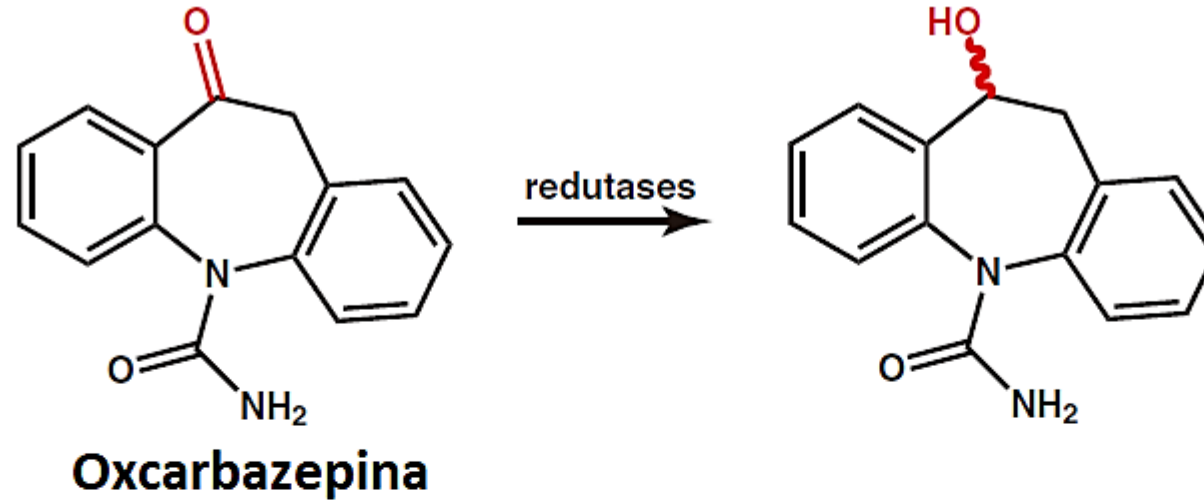


Atorvastatina

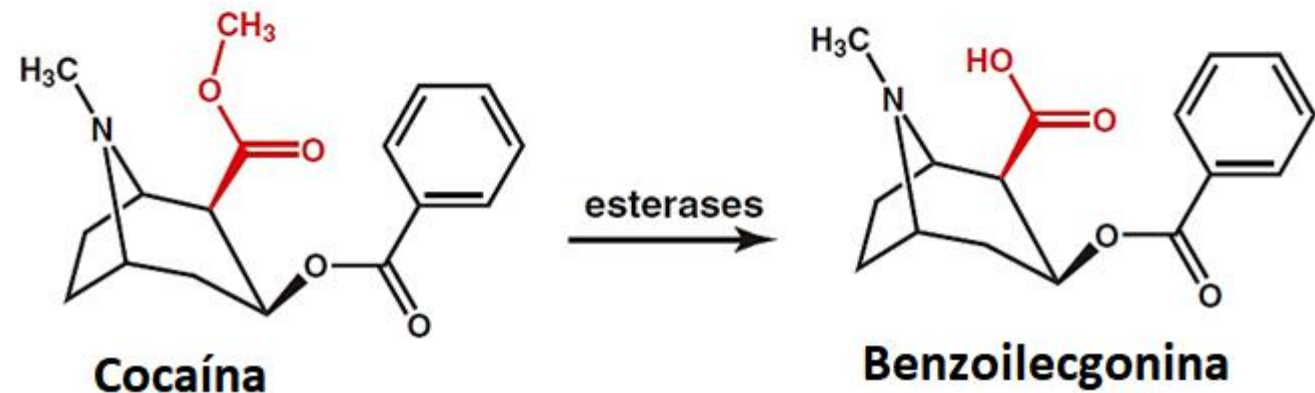
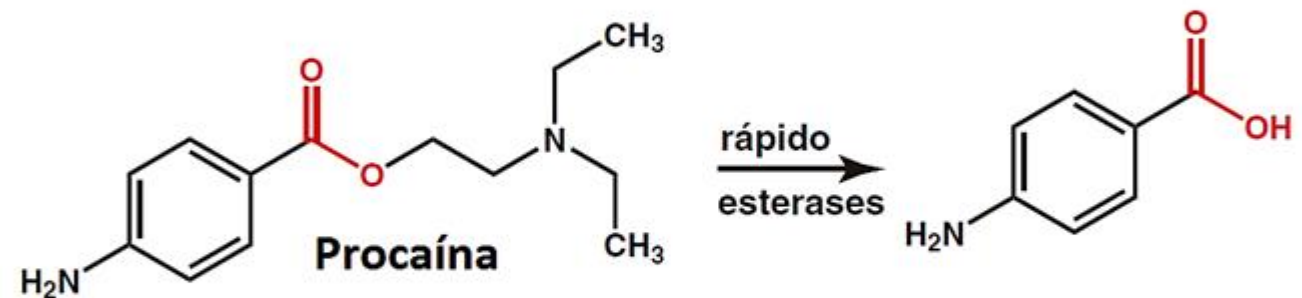
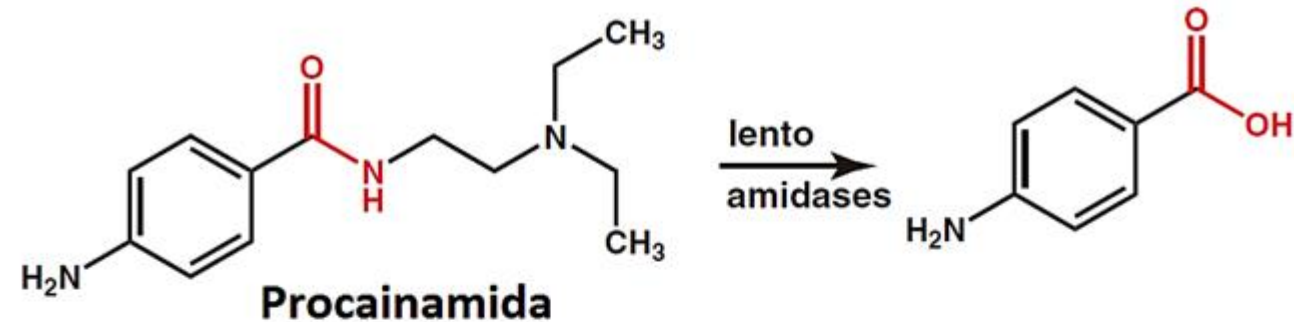


Etinilestradiol

EXEMPLOS DE REAÇÕES DE REDUÇÃO DE FÁRMACOS

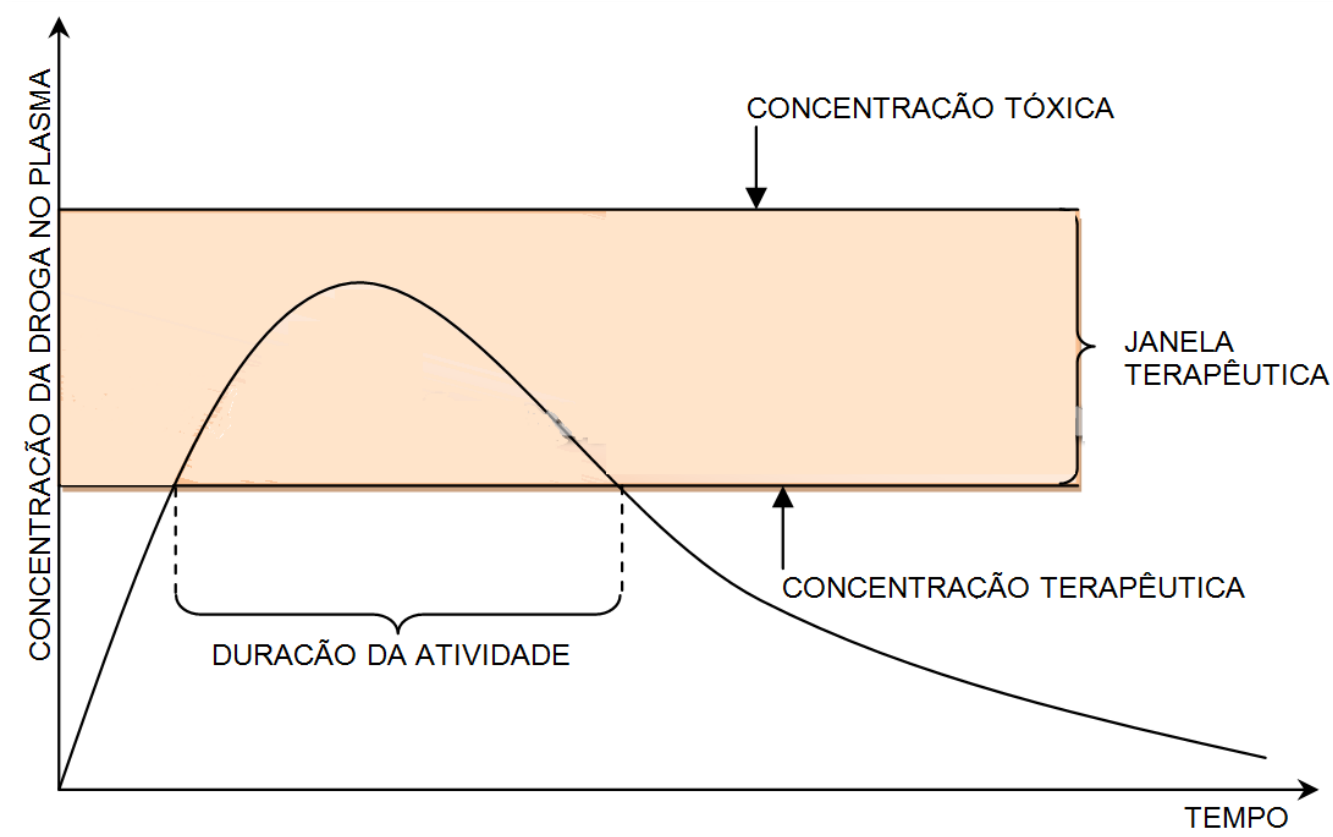


EXEMPLOS DE REAÇÕES DE HIDRÓLISE DE FÁRMACOS



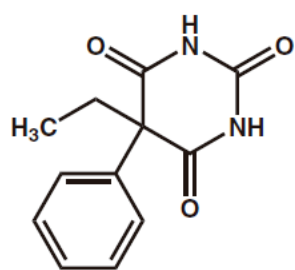
→ INDUÇÃO E INIBIÇÃO DAS ENZIMAS CYP

- OS FENÔMENOS DE INDUÇÃO E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA RESULTAM NO AUMENTO OU DIMINUIÇÃO, RESPECTIVAMENTE, DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE UM DETERMINADO FÁRMACO



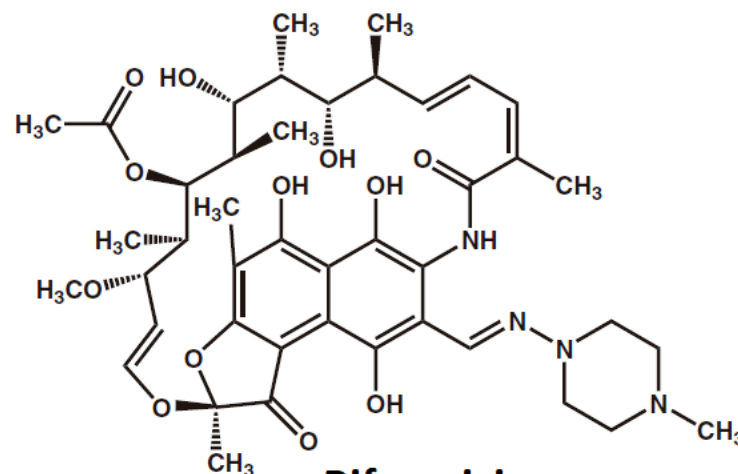
- A INDUÇÃO ENZIMÁTICA É CARACTERIZADA PELO AUMENTO DA QUANTIDADE DAS ENZIMAS CYP E RESULTA NA DIMINUIÇÃO DA MEIA VIDA DO FÁRMACO

EXEMPLOS DE FÁRMACOS INDUTORES DE ENZIMAS CYP



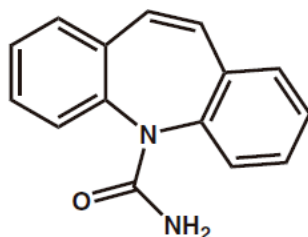
Fenobarbital

CYP1A2; CYP2C9



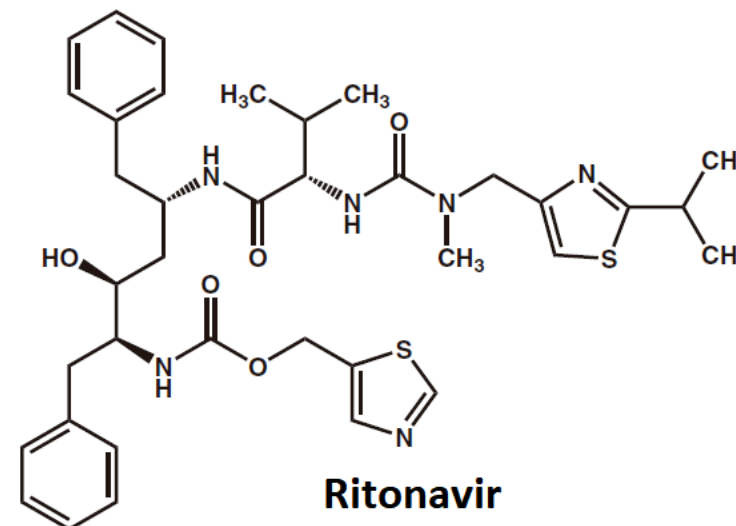
Rifampicina

CYP1A2; CYP2C9; CYP2C19



Carbamazepina

CYP1A2; CYP2C9; CYP2C19; CYP3A4

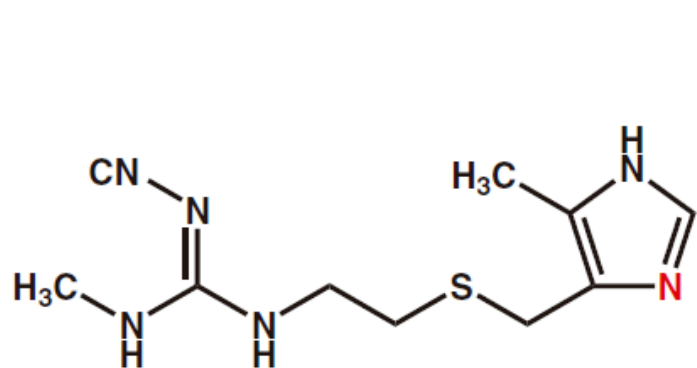


Ritonavir

CYP1A2; CYP2D6; CYP2E1; CYP3A4

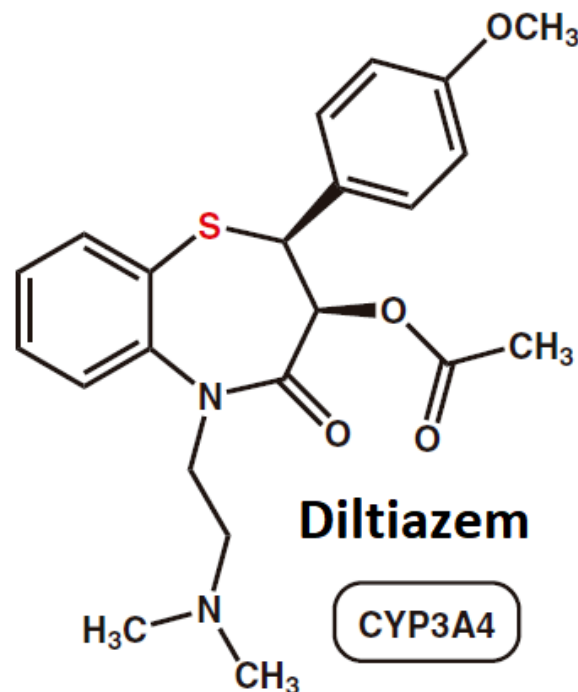
- A INIBIÇÃO ENZIMÁTICA É CARACTERIZADA PELA DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DE ENZIMAS METABOLIZADORAS
- O PROCESSO DE INIBIÇÃO PODE OCORRER DE FORMA REVERSÍVEL OU IRREVERSÍVEL

EXEMPLOS DE FÁRMACOS INIBIDORES REVERSÍVEIS DAS ENZIMAS CYP450



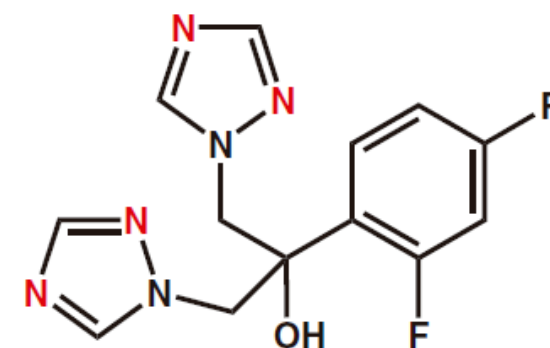
Cimetidina

CYP2C9; CYP2C19



Diltiazem

CYP3A4



Fluconazol

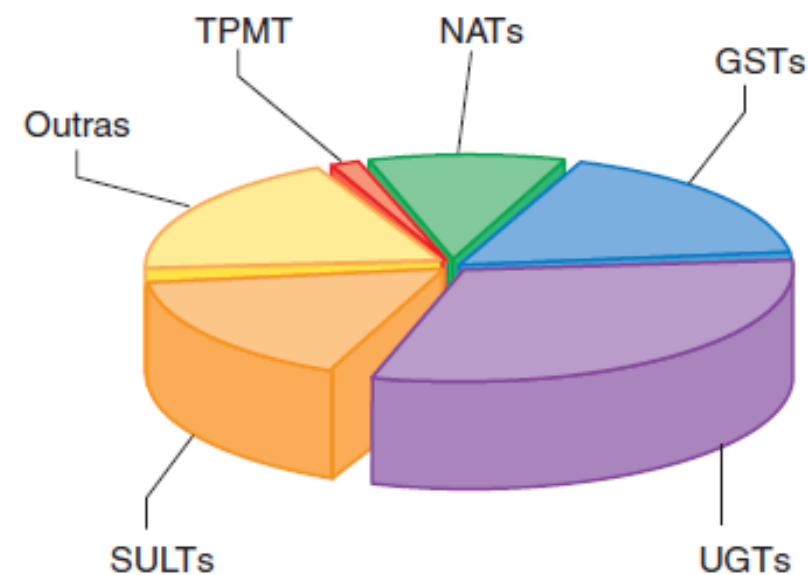
CYP2C9; CYP3A4

II.I.II REAÇÕES DE FASE II

- A MAIOR POLARIDADE DOS METABÓLITOS DE FASE I NEM SEMPRE É SUFICIENTE PARA ASSEGURAR A SUA EXCREÇÃO RENAL
- ESSES METABÓLITOS SOFREM ENTÃO REAÇÕES SUBSEQUENTES POR MEIO DO METABOLISMO DE FASE II

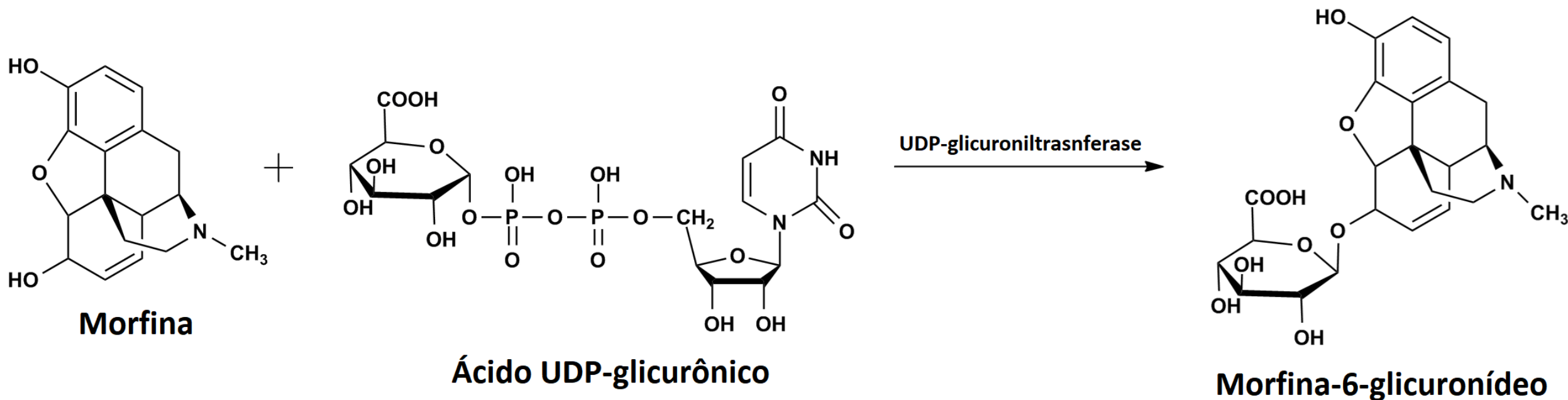
Enzimas metabolizadoras dos xenobióticos

ENZIMAS	REAÇÕES
<i>“Transferases” da fase 2</i>	
Sulfotransferases (SULT)	Adição de sulfato
UDP-glicuronosiltransferases (UGT)	Adição de ácido glicurônico
Glutathione-S-transferase (GST)	Adição de glutathione
N-acetiltransferases (NAT)	Adição do grupo acetila
Metiltransferases (MT)	Adição do grupo metila

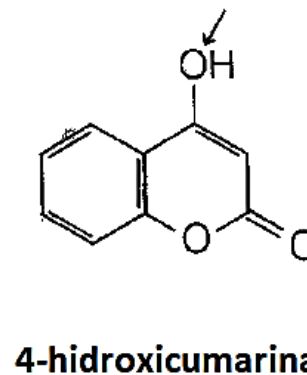
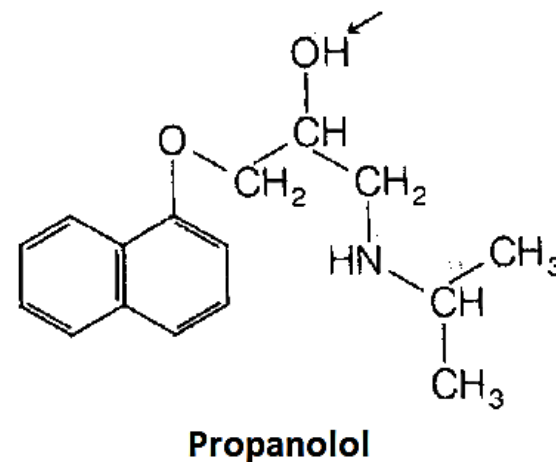
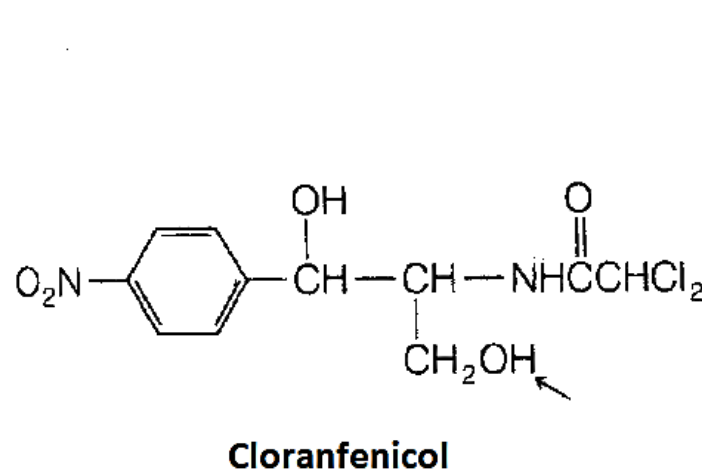
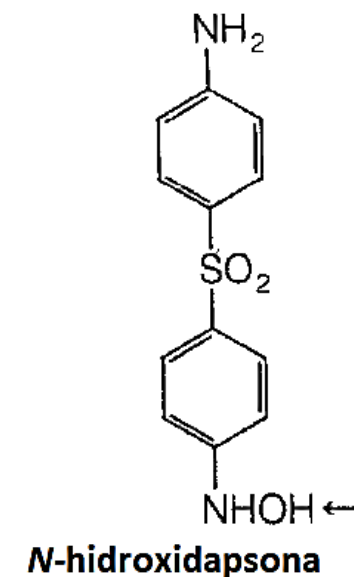
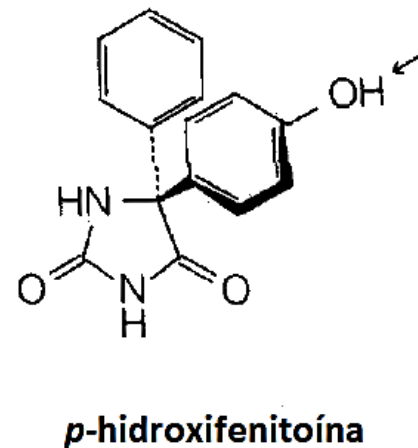
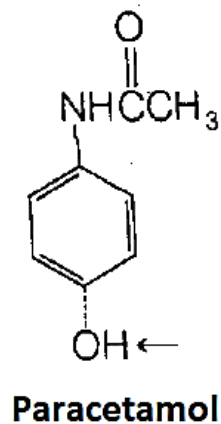
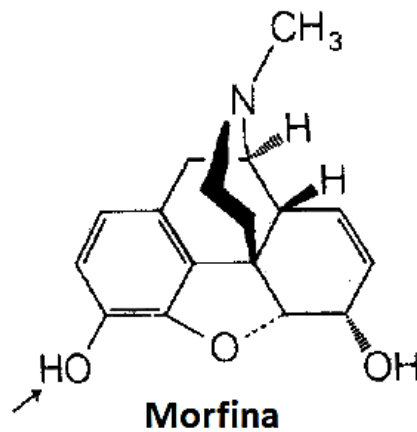


→ CONJUGAÇÃO COM ÁCIDO GLICURÔNICO OU GLUCURONIDAÇÃO

- REAÇÃO DE CONJUGAÇÃO MAIS ENCONTRADA NO METABOLISMO DE FÁRMACOS
- TRANSFERÊNCIA DE ÁCIDO GLICURÔNICO PARA A ESTRUTURA DO FÁRMACO, RESULTANDO EM METABÓLITOS FACILMENTE ELIMINADOS POR VIA RENAL

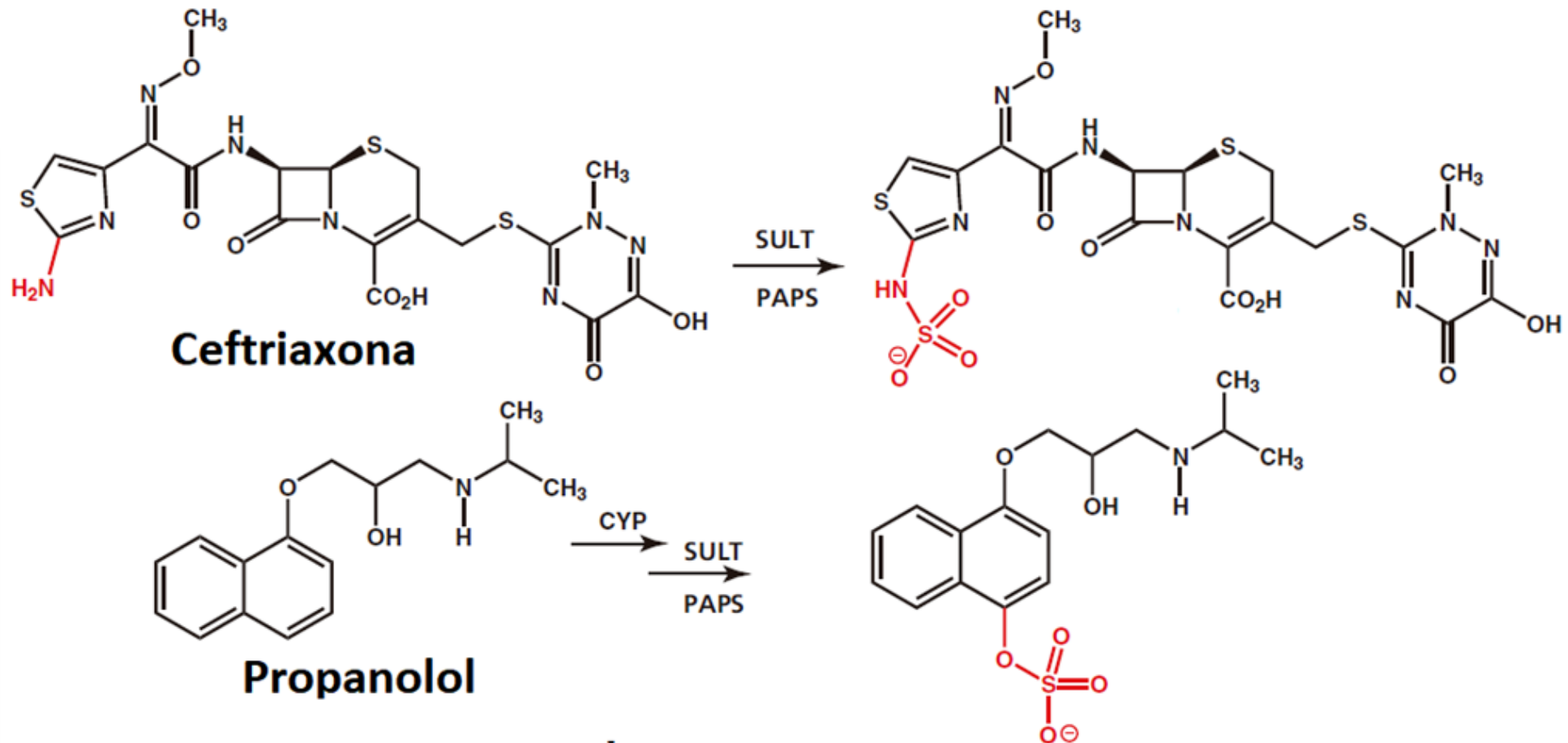


EXEMPLOS DE REAÇÕES DE GLICURONIDAÇÃO DE FÁRMACOS



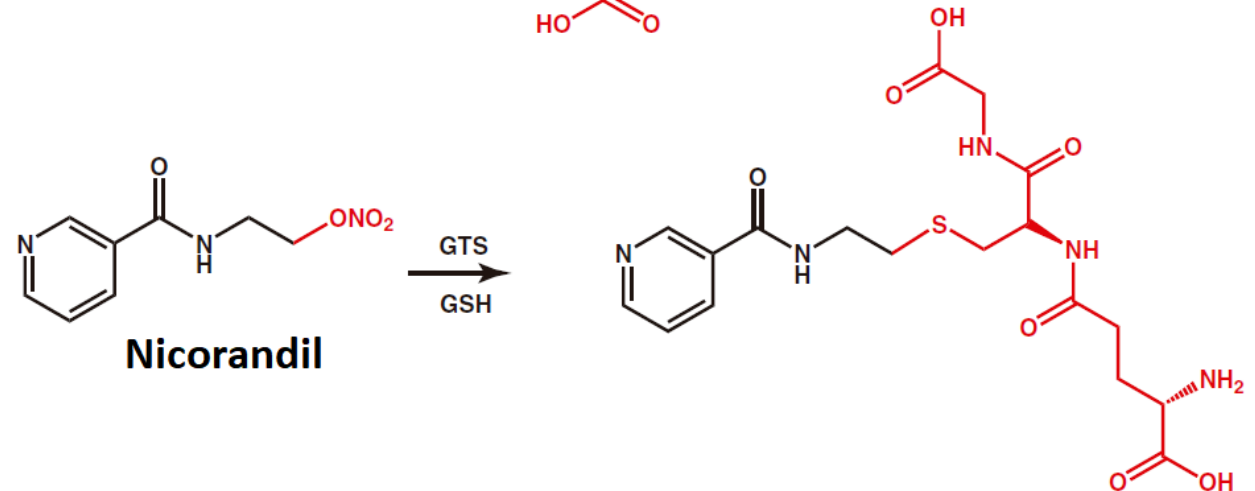
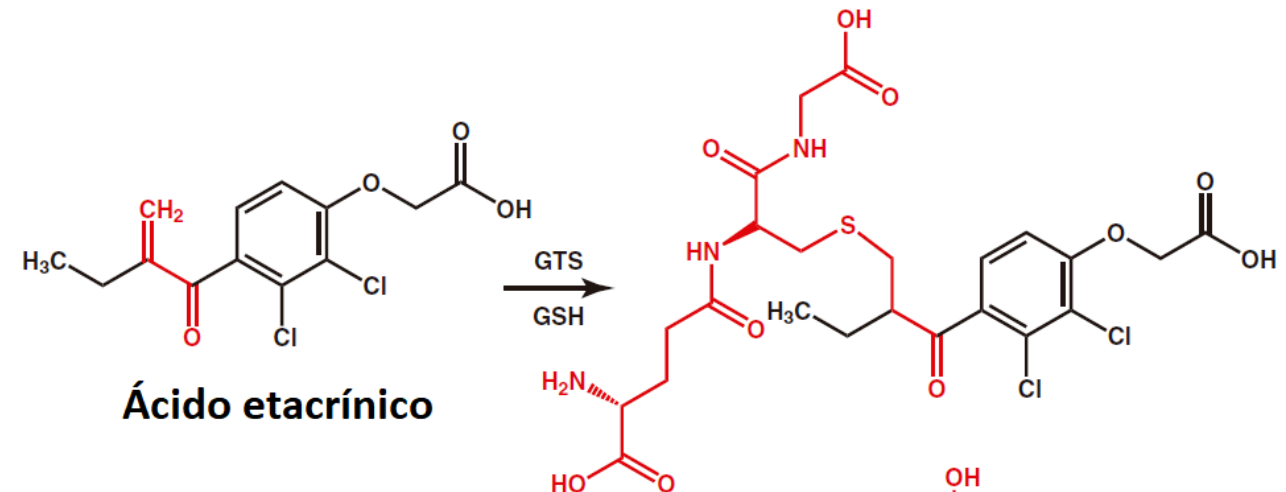
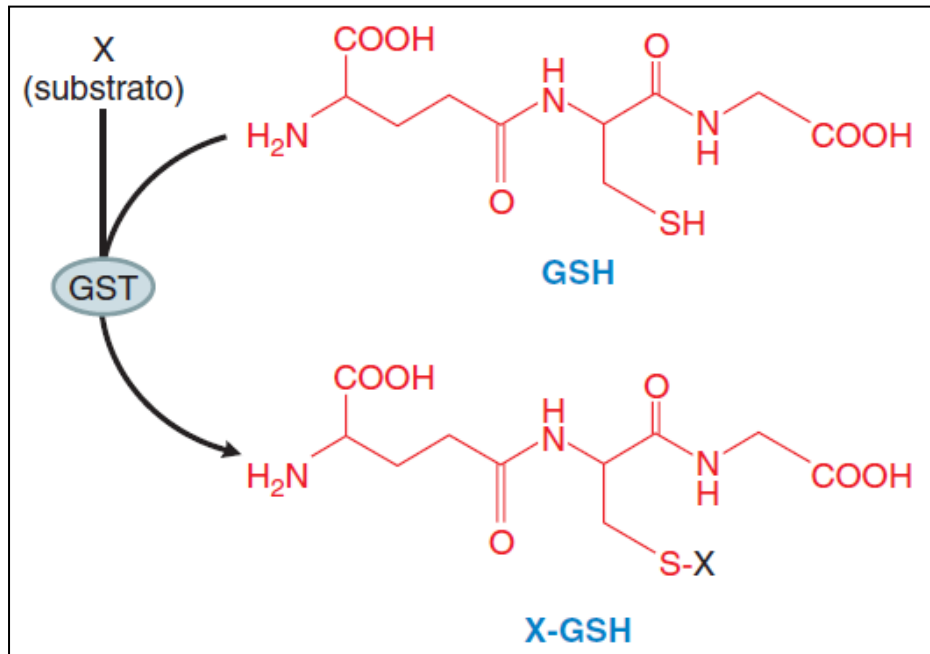
→ SULFOCONJUGAÇÃO OU SULFATAÇÃO

- RESULTA NA OBTENÇÃO DE METABÓLITOS HIDROSSOLÚVEIS, FREQUENTEMENTE ESTÁVEIS E INATIVOS



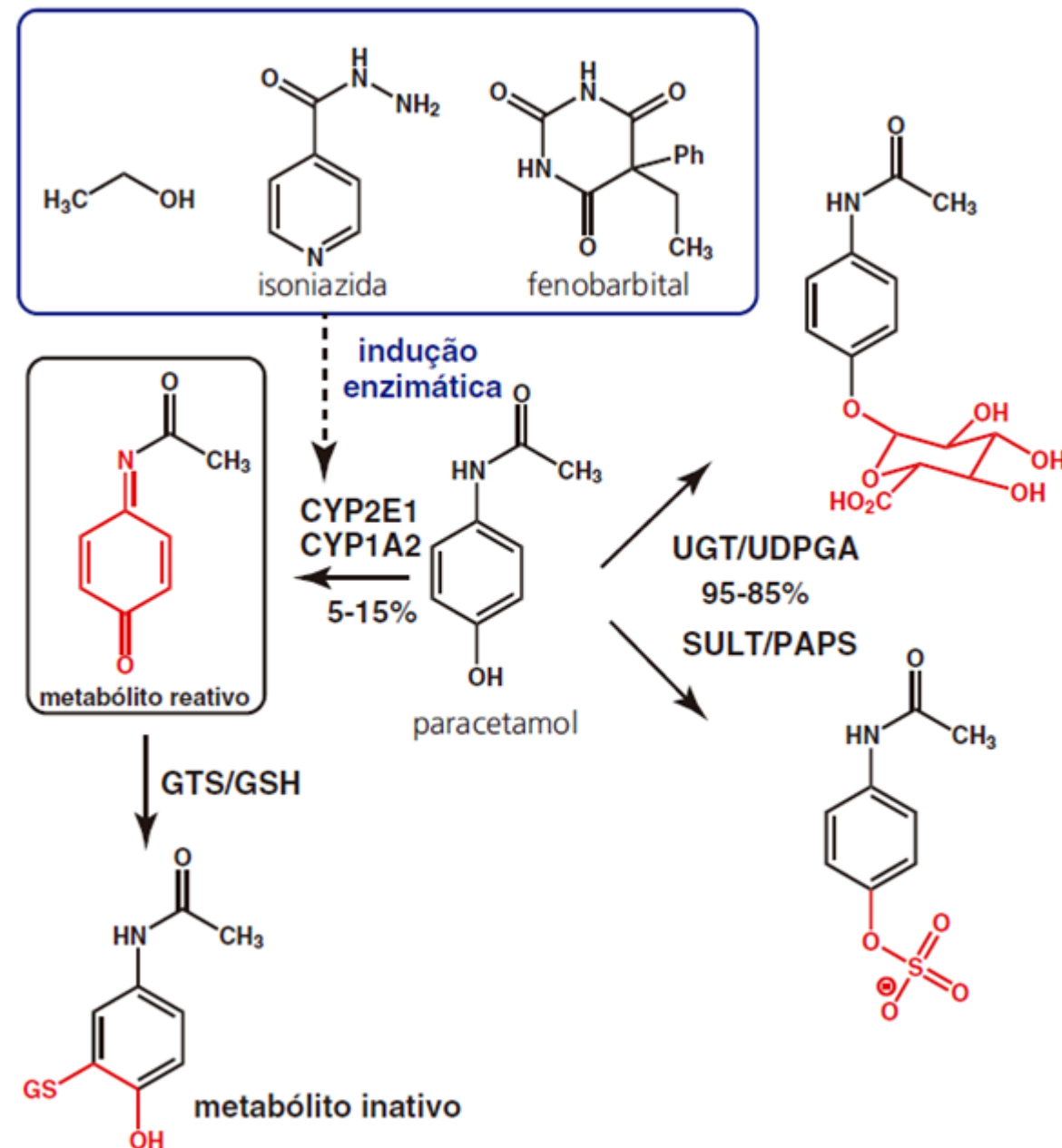
→ CONJUGAÇÃO COM A GLUTATIONA

- CONSIDERADA ETAPA-CHAVE PARA O PROCESSO DE DETOXIFICAÇÃO DE FÁRMACOS E OUTROS XENOBIÓTICOS



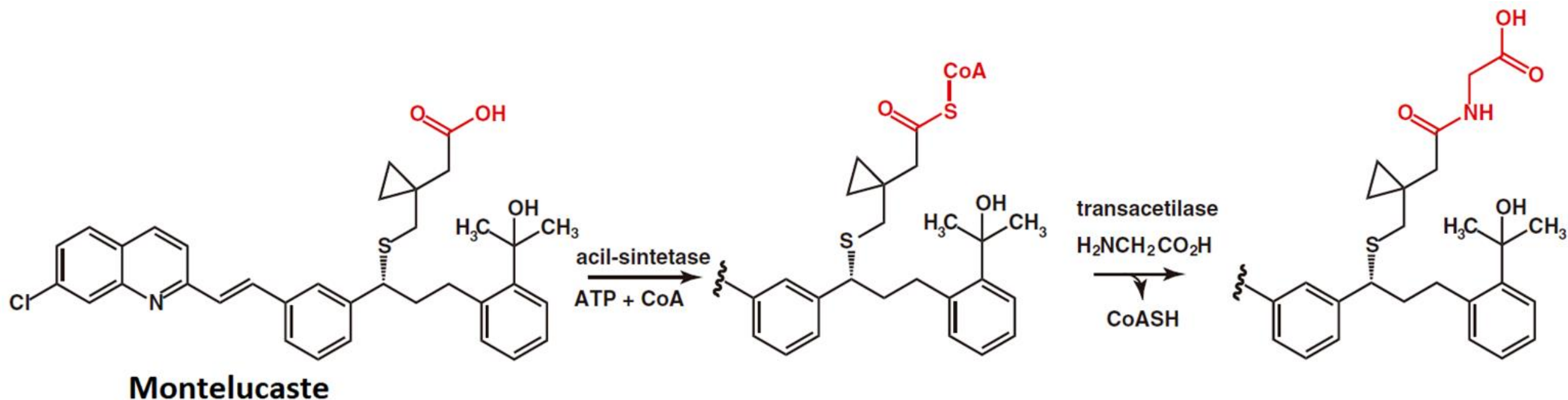
IMPORTÂNCIA DO METABOLISMO PARA A TOXICIDADE DOS FÁRMACOS

- A HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL É DOSE-DEPENDENTE E IRREVERSÍVEL
- EM SITUAÇÕES DE NORMALIDADE A TOXICIDADE DO METABÓLITO REATIVO É NEUTRALIZADA POR CONJUGAÇÃO COM A GLUTATIONA
- METABÓLITO REATIVO SE LIGA A PROTEÍNAS DOS HEPATÓCITOS CAUSANDO HEPATITE



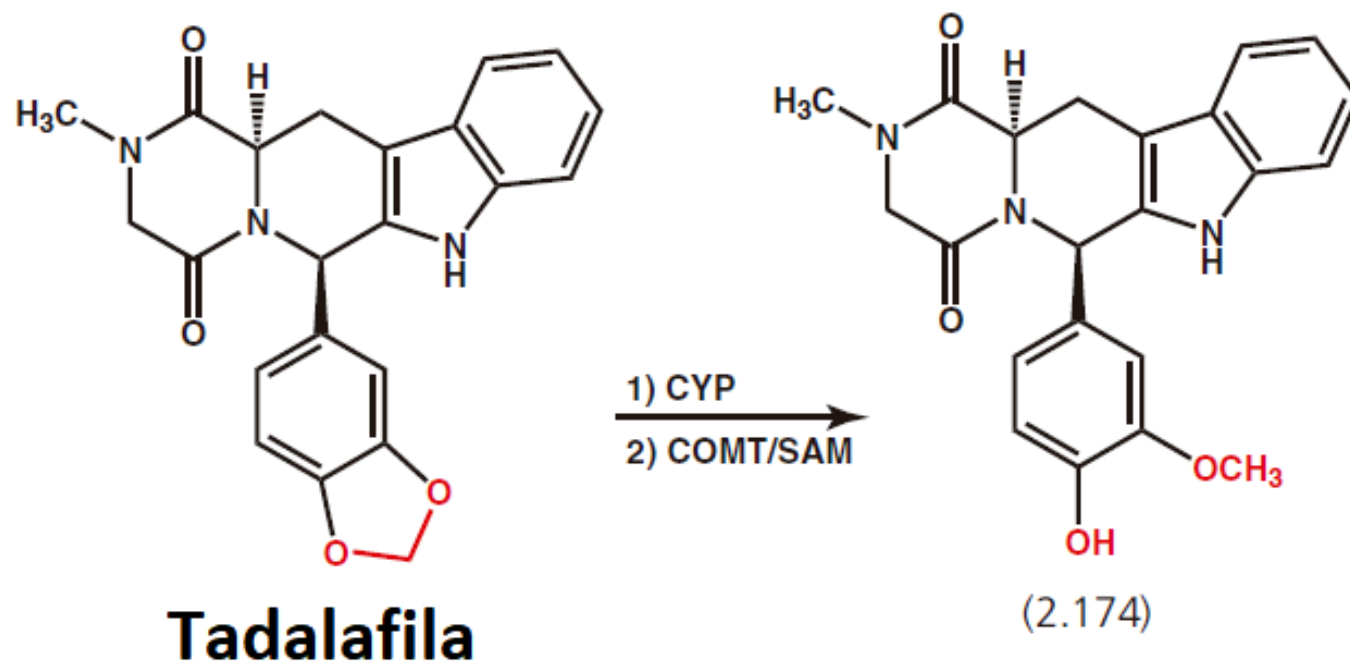
→ CONJUGAÇÃO COM GLICINA

- A CONJUGAÇÃO COM AMINOÁCIDOS CONSTITUI ROTA TRADICIONAL, EMBORA MINORITÁRIA, DO METABOLISMO DE FÁRMACOS CONTENDO GRUPOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS (PREVIAMENTE ATIVADOS)



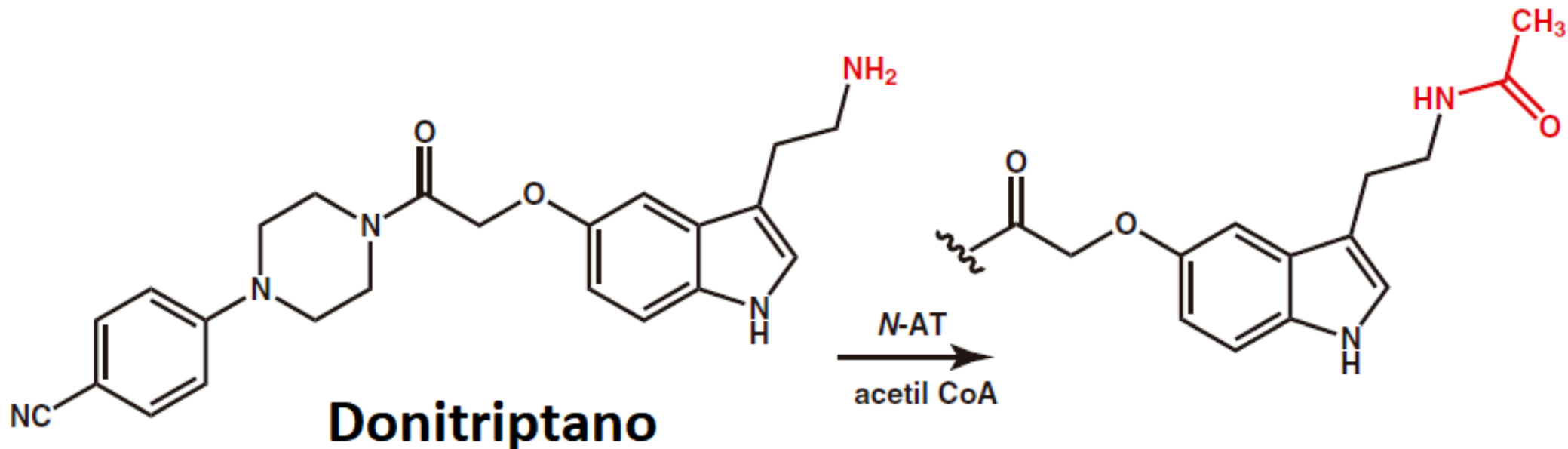
→ METILAÇÃO

- RESULTA EM METABÓLITOS FREQUENTEMENTE MENOS POLARES, TENDO COMO FINALIDADE CONTRIBUIR PARA O PROCESSO DE BIOINATIVAÇÃO



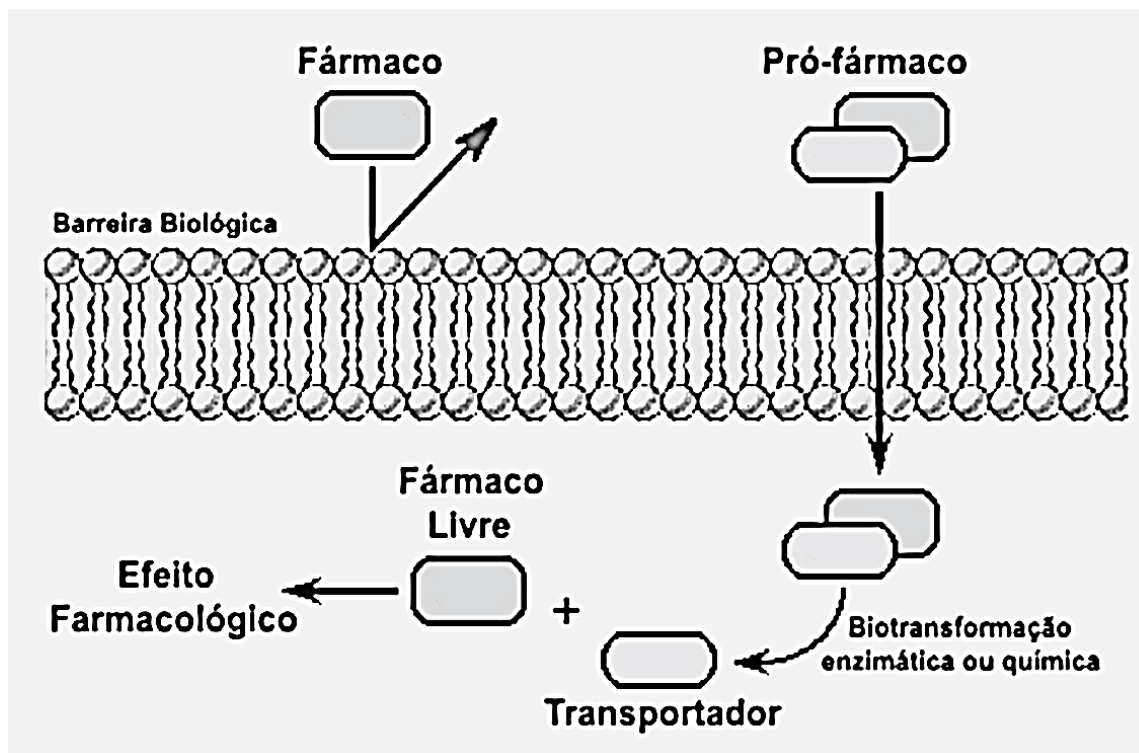
→ ACETILAÇÃO

- ACETILAÇÕES SÃO REAÇÕES QUE OCORREM SOB A CATÁLISE DE ENZIMAS CHAMADAS ACETILTRANSFERASES
- PROMOVEM A TRANSFERÊNCIA DE UM GRUPO ACETILA, A PARTIR DO COFATOR ACETIL-CoA, PARA A ESTRUTURA DO SUBSTRATO

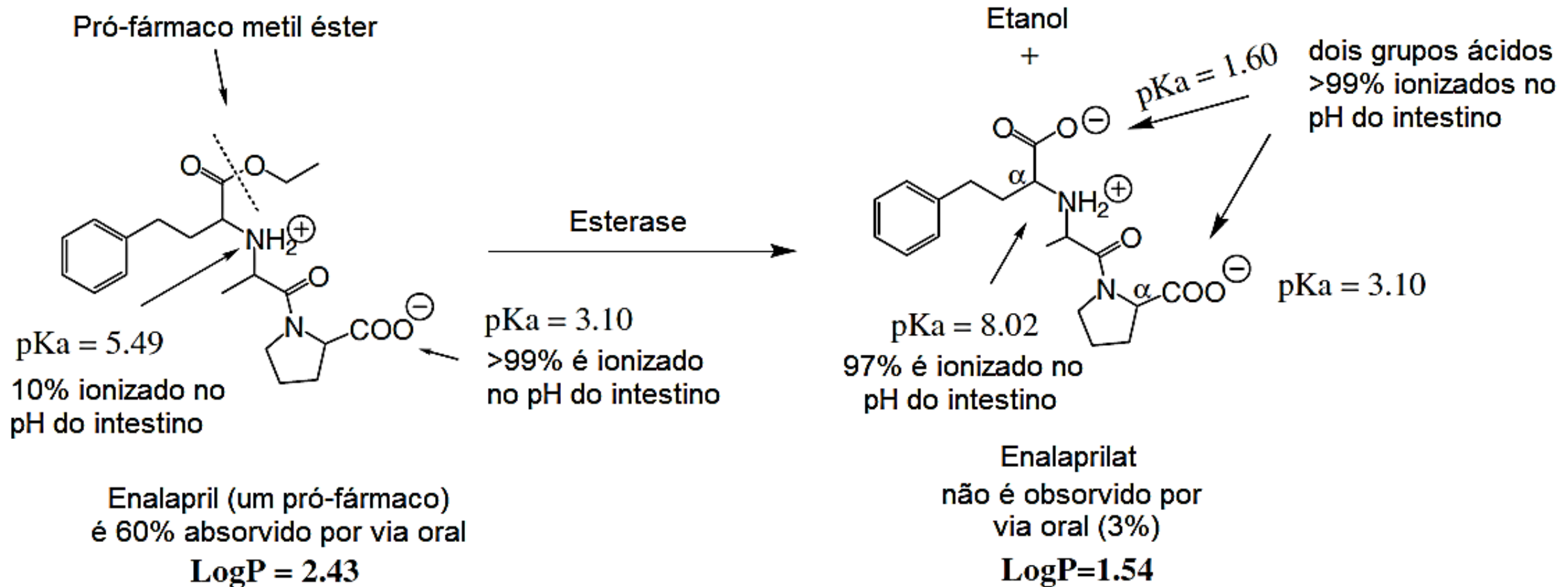


II.I.III PRÓ-FÁRMACOS

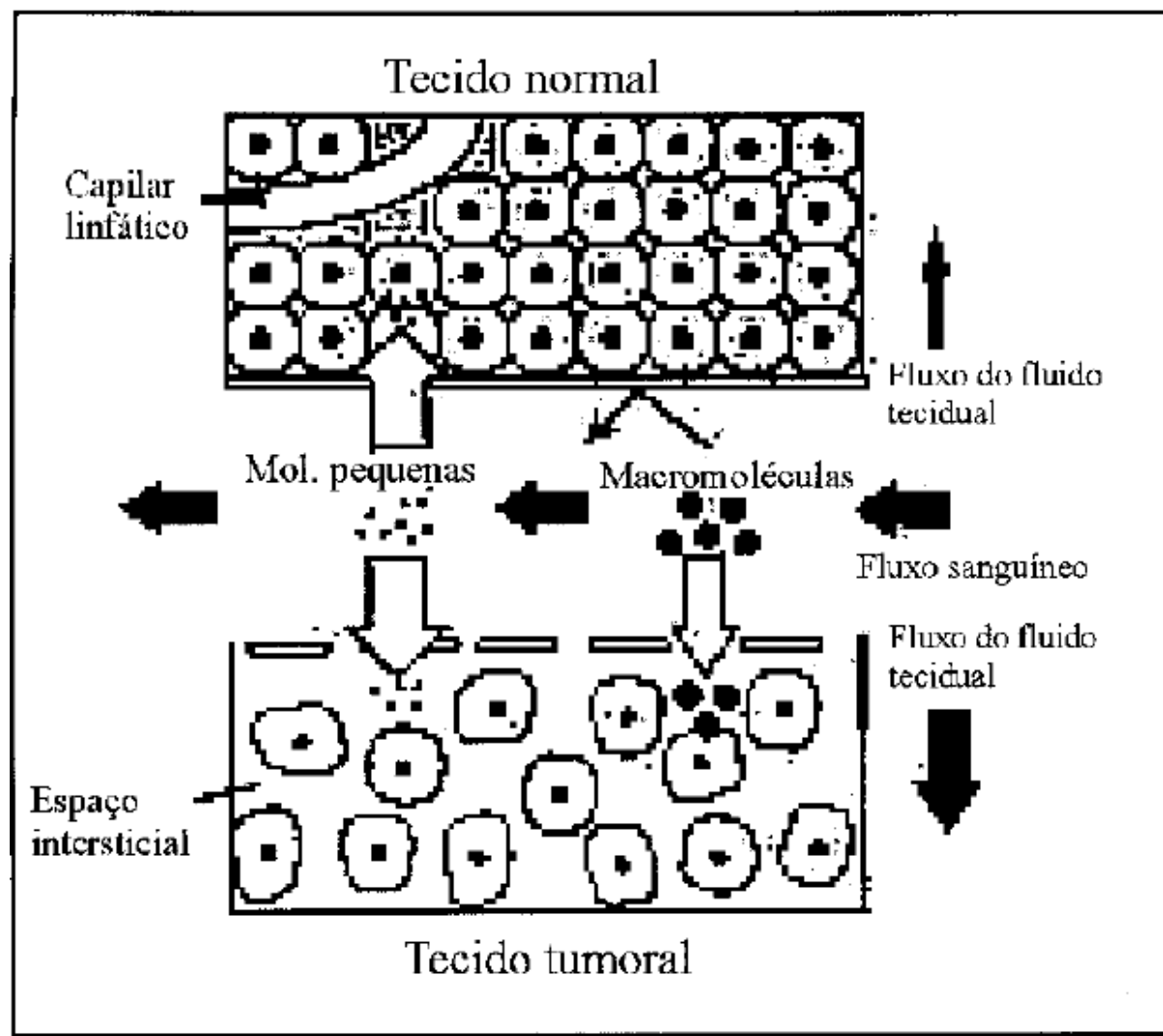
- PARA OTIMIZAR AS PROPRIEDADES DE UM FÁRMACO PODE SER UTILIZADA UMA ESTRATÉGIA ESPECIAL DENOMINADA **LATENCIAÇÃO DE FÁRMACOS**
- A FORMA LATENTE OBTIDA MEDIANTE ESTE PROCESSO DENOMINA-SE **PRÓ-FÁRMACO**



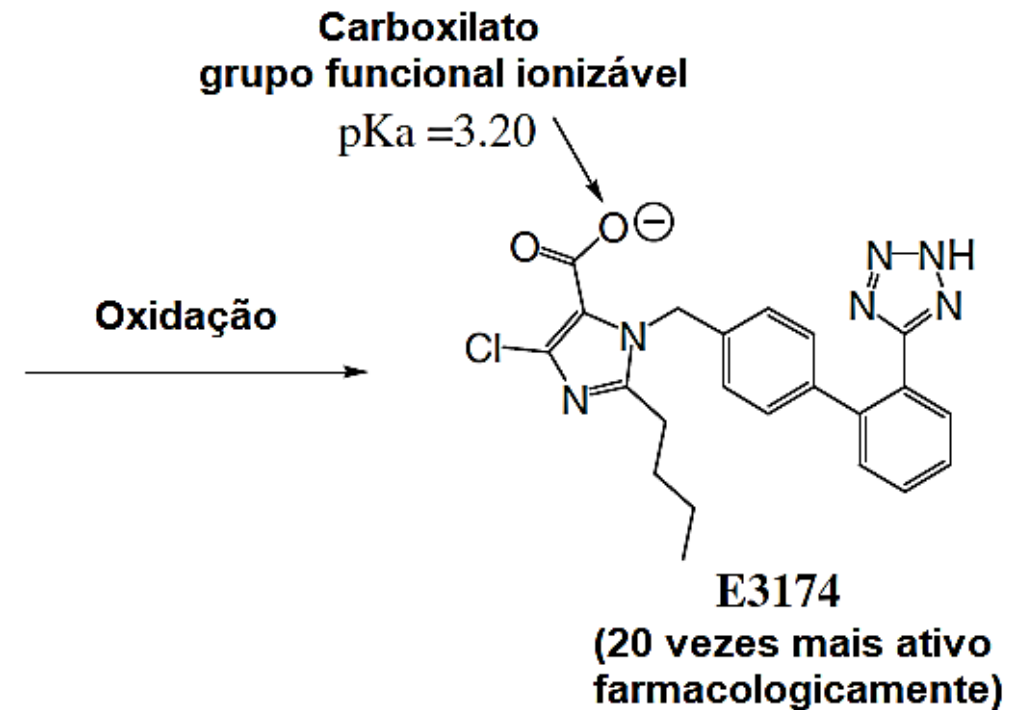
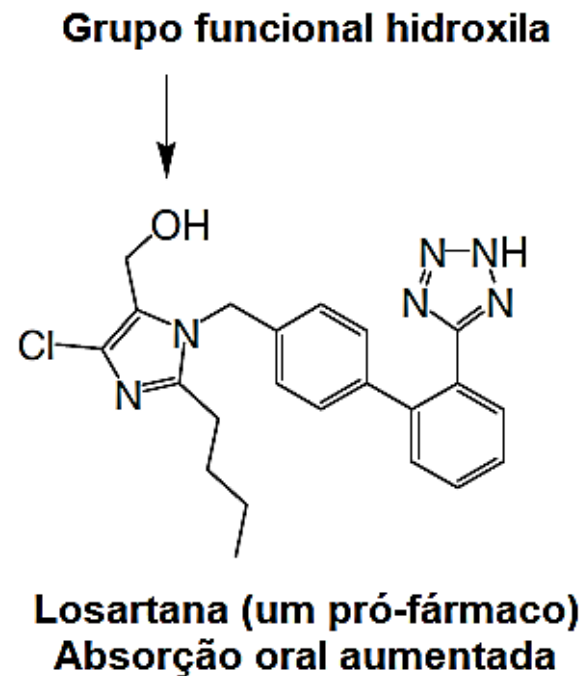
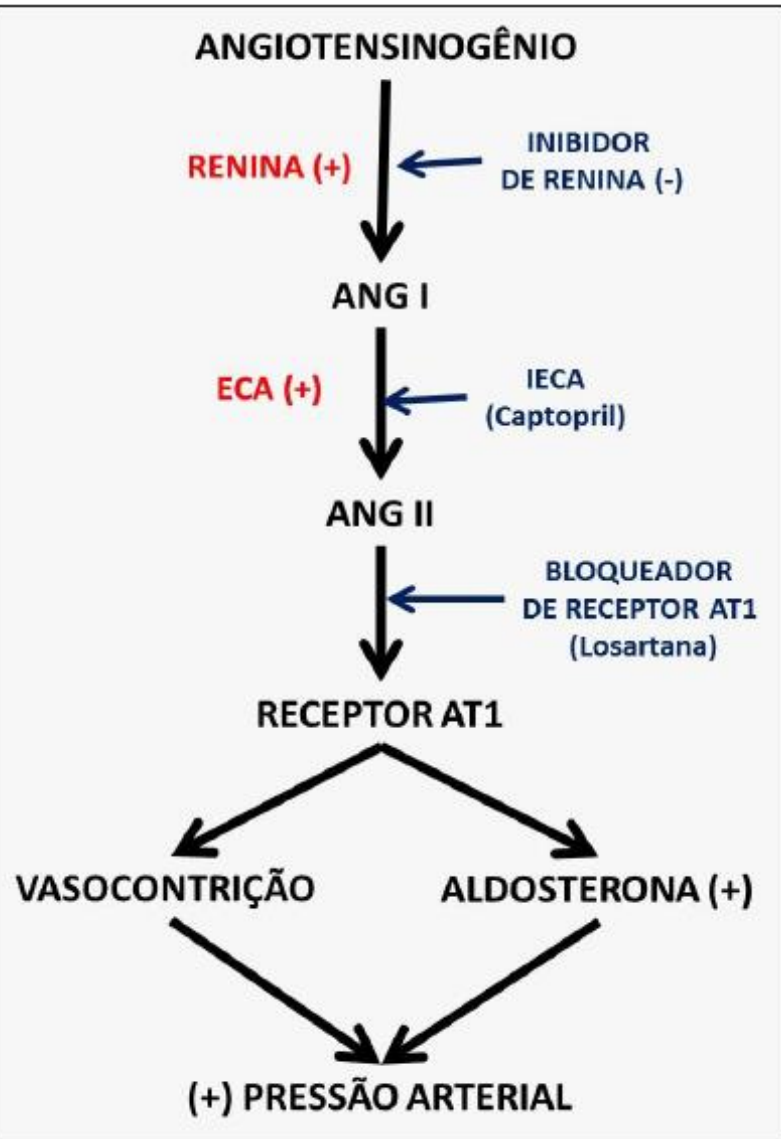
ENALAPRIL – PRÓ-FÁRMACO CLÁSSICO



- VÁRIAS MACROMOLÉCULAS BIOLÓGICAS NATURAIS E SINTÉTICAS TÊM SIDO EMPREGADAS COMO TRANSPORTADORES DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

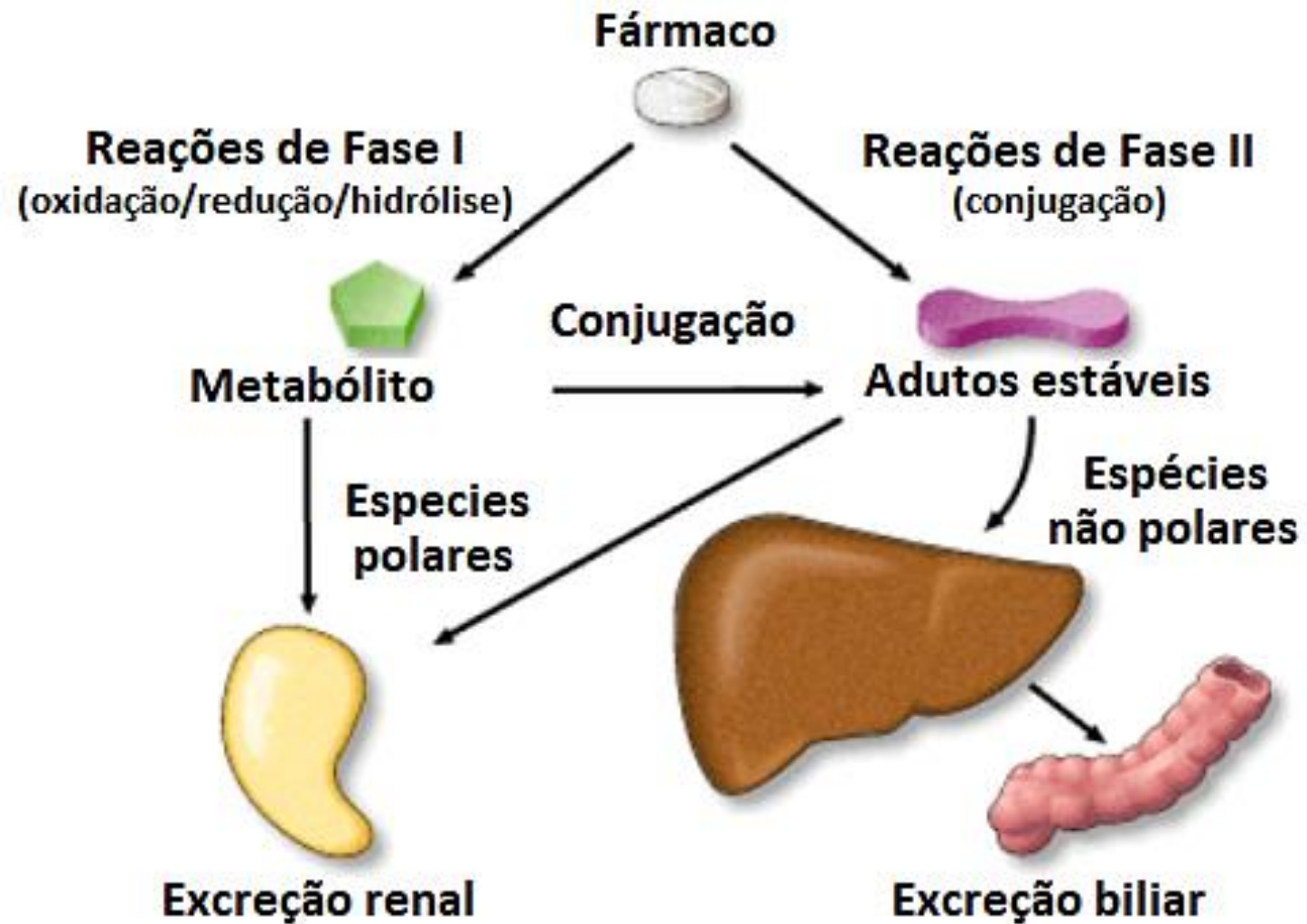


LOSARTANA – PRÓ-FÁRMACO BIOPRECUSSOR



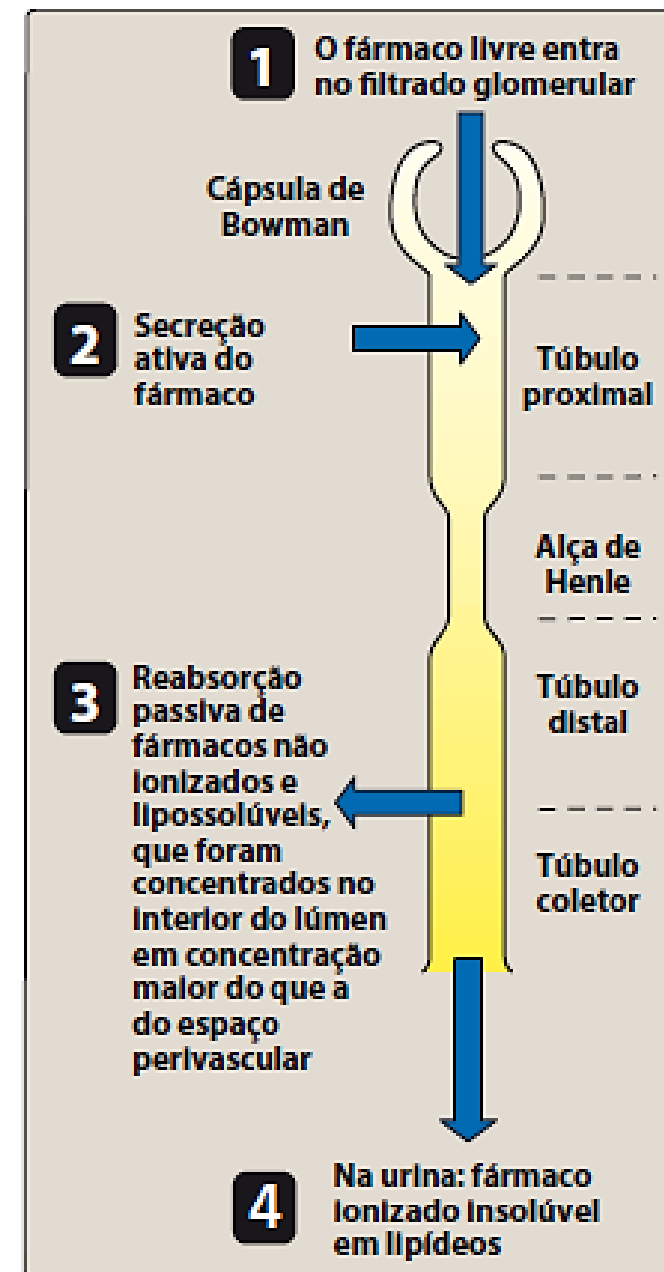
III. EXCREÇÃO DE FÁRMACOS

- FÁRMACOS DEVEM SER SUFICIENTEMENTE POLARES PARA SEREM ELIMINADOS
- A PRINCIPAL VIA É A RENAL
- DISFUNÇÃO RENAL GERA O RISCO DE ACÚMULO (TOXICIDADE)



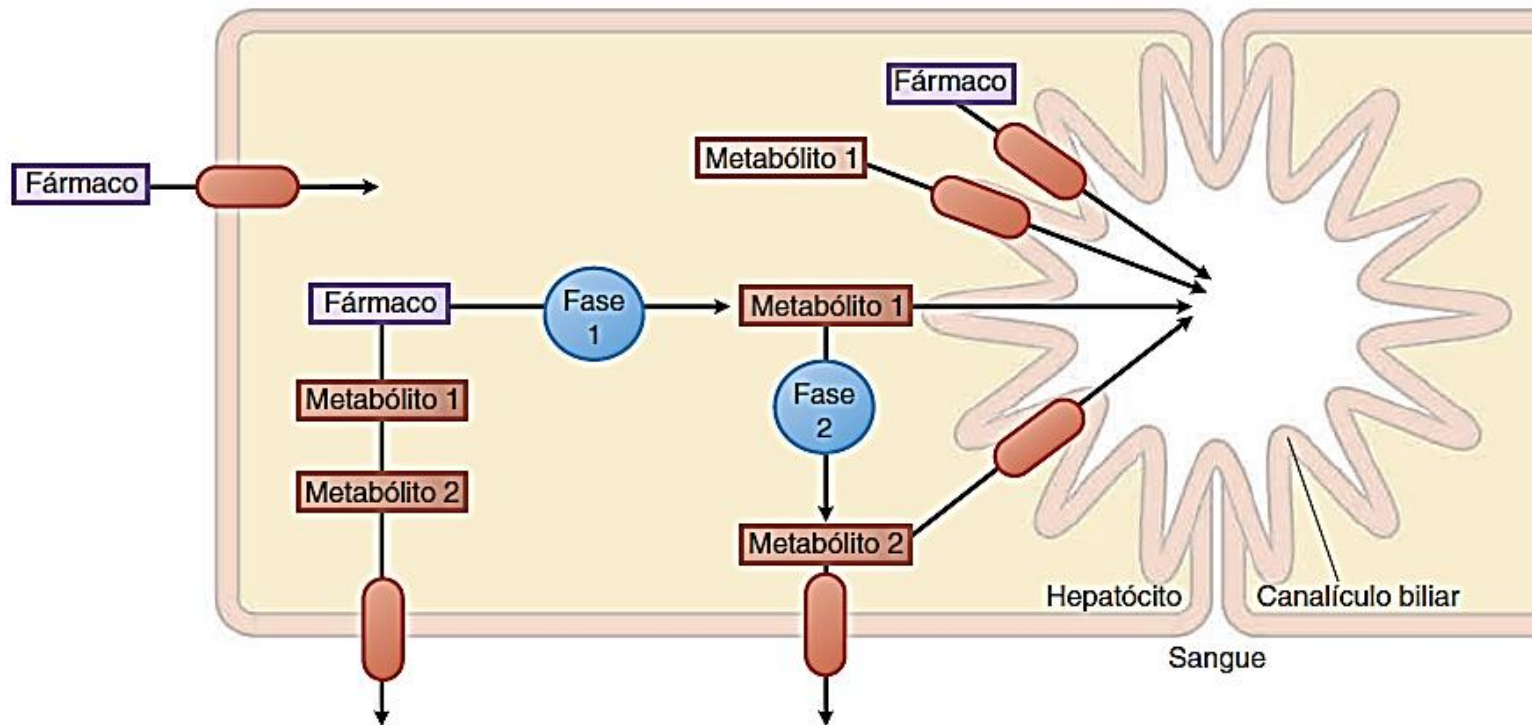
III.I ELIMINAÇÃO RENAL DE FÁRMACOS

- 1) FILTRAÇÃO GLOMERULAR DE FÁRMACOS
 - *MENOS DE 20.000D*
 - *NA FORMA NÃO LIGADA A PROTEÍNAS*
- 2) SECREÇÃO ATIVA DOS FÁRMACOS NO TP
 - *BOMBA CATIÔNICA E ANIÔNICA*
 - *COMPETIÇÃO POR SÍTIO DE LIGAÇÃO*
- 3) REABSORÇÃO PASSIVA DE FÁRMACOS NO TD
 - *NÃO IONIZADOS E LIPOSSOLÚVEIS*
- 4) ELIMINAÇÃO NA URINA
 - *IONIZADOS E HIDROSSOLÚVEIS*



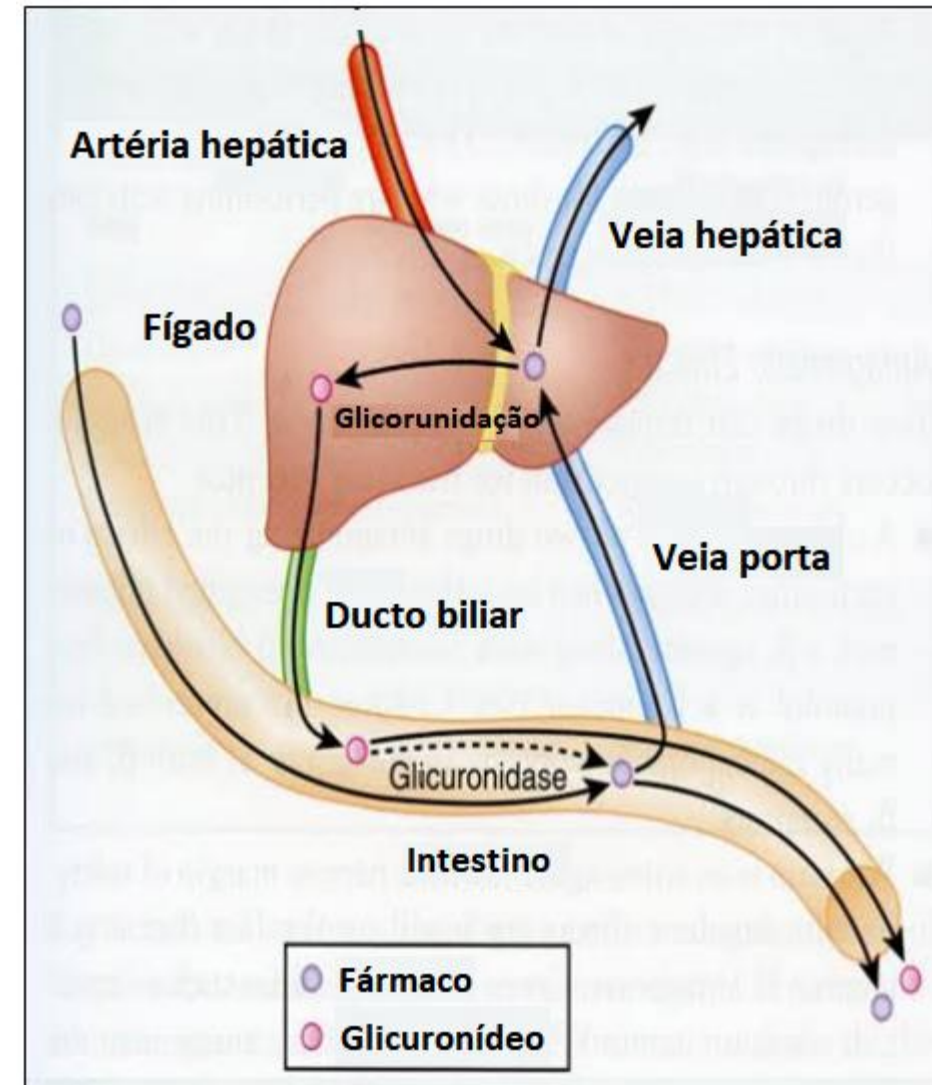
III.II OUTRAS VIAS DE ELIMINAÇÃO

- VIA BILIAR E CIRCULAÇÃO ENTERO HEPÁTICA



- OUTRAS VIAS: LEITE, AR EXPIRADO, SUOR E LÁGRIMAS

CIRCULAÇÃO ENTERO HEPÁTICA DE FÁRMACOS



IV. ESQUEMAS E OTIMIZAÇÕES DAS DOSAGENS

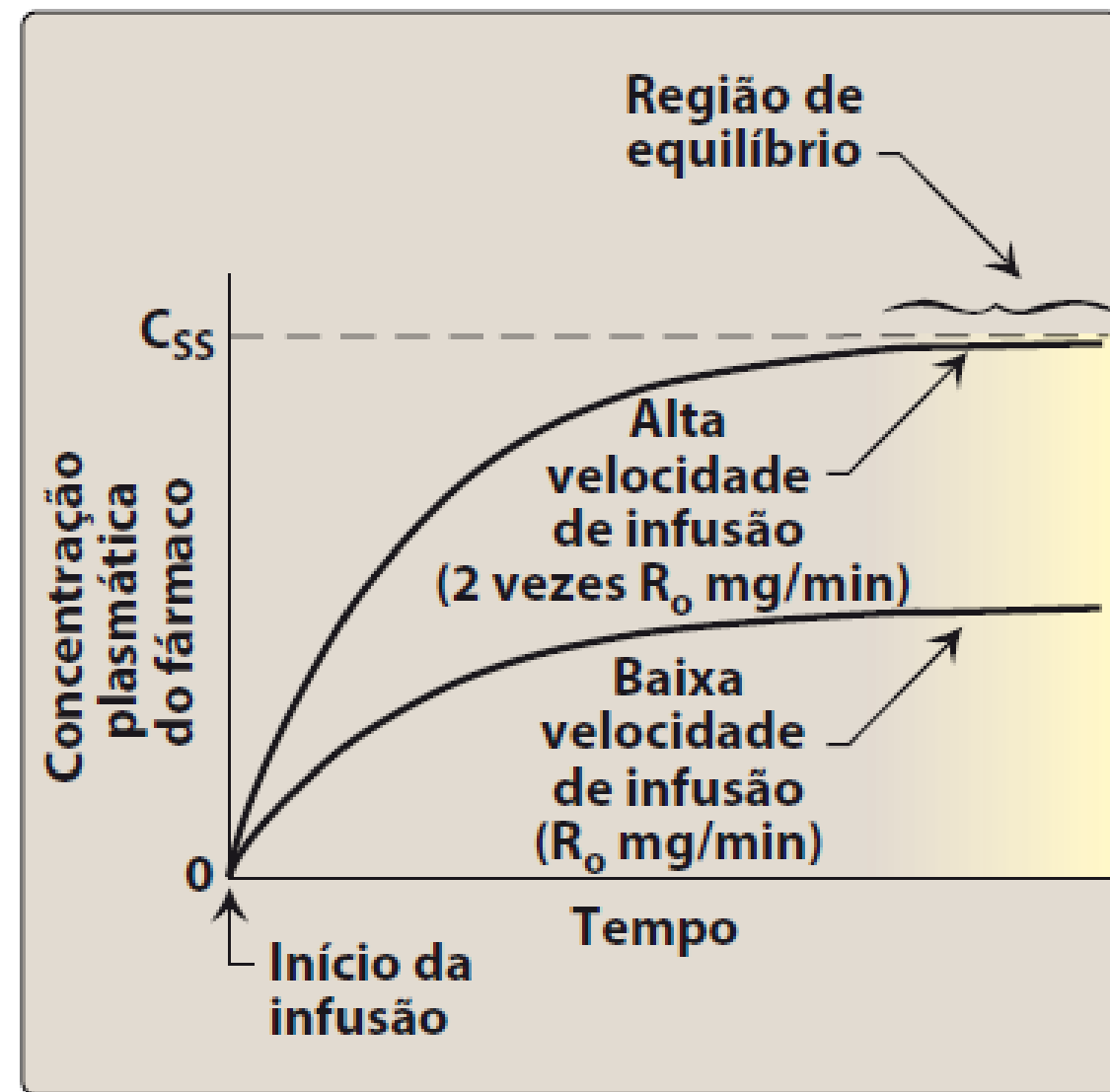
- NO INÍCIO DA FARMACOTERAPIA O CLÍNICO DEVE SELECIONAR:
 - VIA DE ADMINISTRAÇÃO
 - DOSAGEM
 - INTERVALOS APROPRIADOS DE DOSIFICAÇÃO
 - VELOCIDADE PARA ATINGIR O EFEITO TERAPÊUTICO
- DEVE LEVAR EM CONSIDERAÇÃO:
 - FATORES DO PACIENTE
 - FATORES DO FÁRMACO

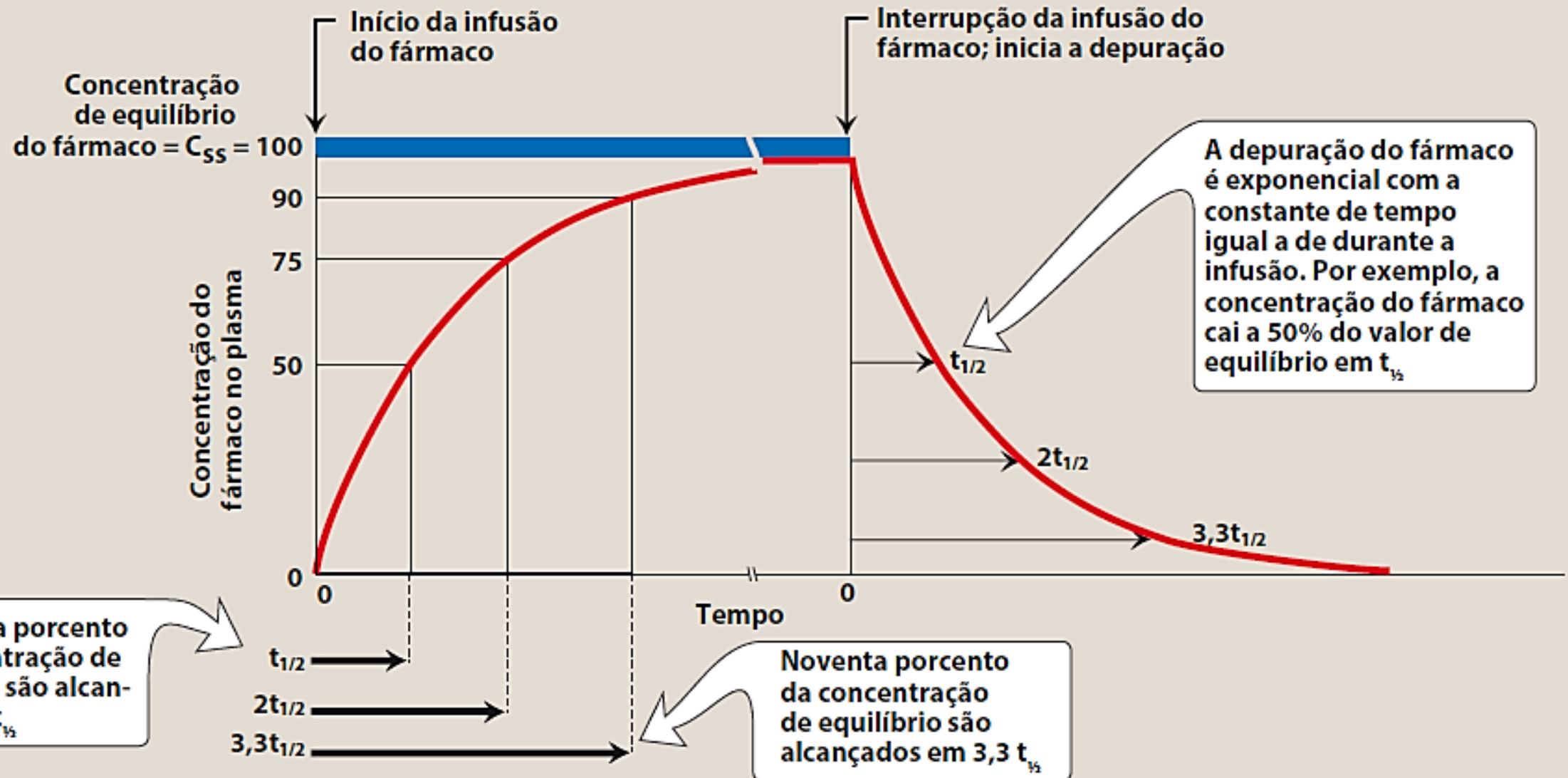


IV.1 REGIME DE INFUSÃO CONTÍNUA

- A ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA OU REPETIDA RESULTA EM UM ACÚMULO DO FÁRMACO ATÉ ALCANÇAR UM ESTADO DE EQUILÍBRIO
- A CONCENTRAÇÃO NO EQUILÍBRIO É PROPORCIONAL À VELOCIDADE DE INFUSÃO
- O ESTADO DE EQUILÍBRIO É ALCANÇADO APÓS 4-5 MEIAS VIDAS*

*MEIA VIDA ($t_{1/2}$) É O TEMPO PARA A CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO SER ALTERADA EM 50%

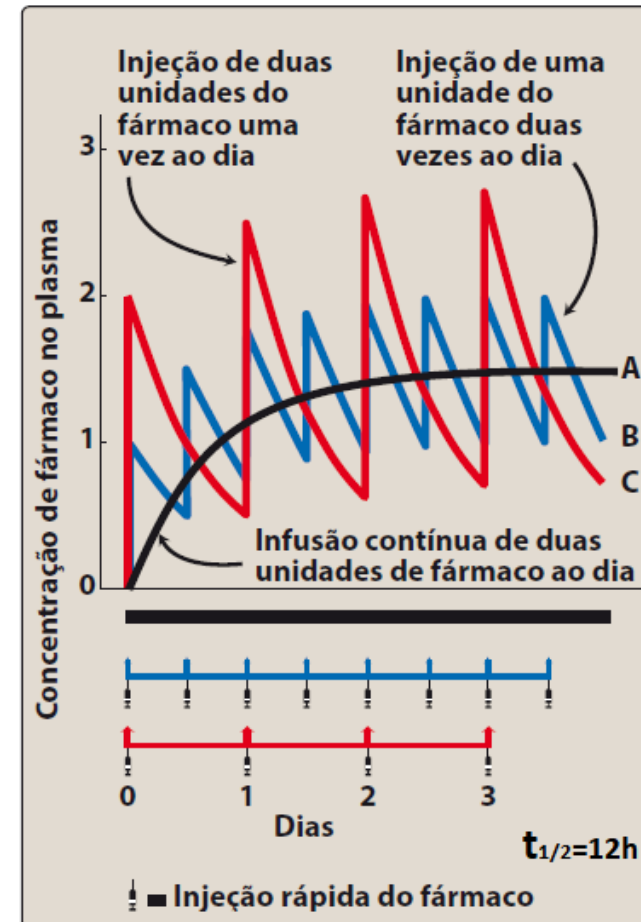




IV.II REGIME DE DOSES/INTERVALOS FIXO

- A ADMINISTRAÇÃO POR DOSES FIXAS COM FREQUENCIA É MAIS CONVENIENTE
- CONCENTRAÇÃO DO FARMACO NO PLASMA OSCILA AO REDOR DA MÉDIA
- DOSES MENORES E INTERVALOS MAIS CURTOS DIMINUEM A AMPLITUDE DAS FLUTUAÇÕES
- ADMINISTRAÇÕES ORAIS MÚLTIPLAS IDEAL PARA PACIENTES EXTERNOS

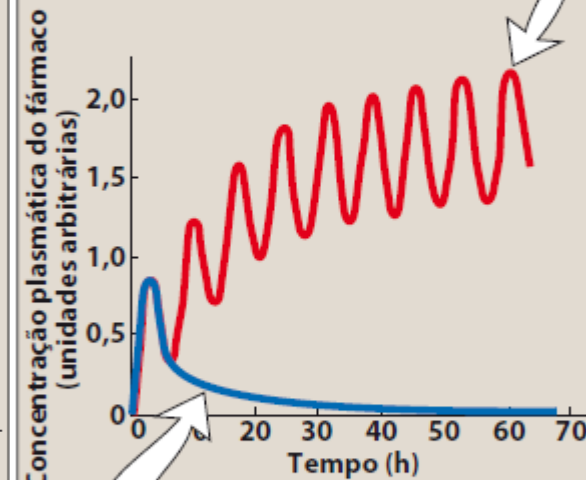
IV



ORAL

DOSE FIXA REPETIDA

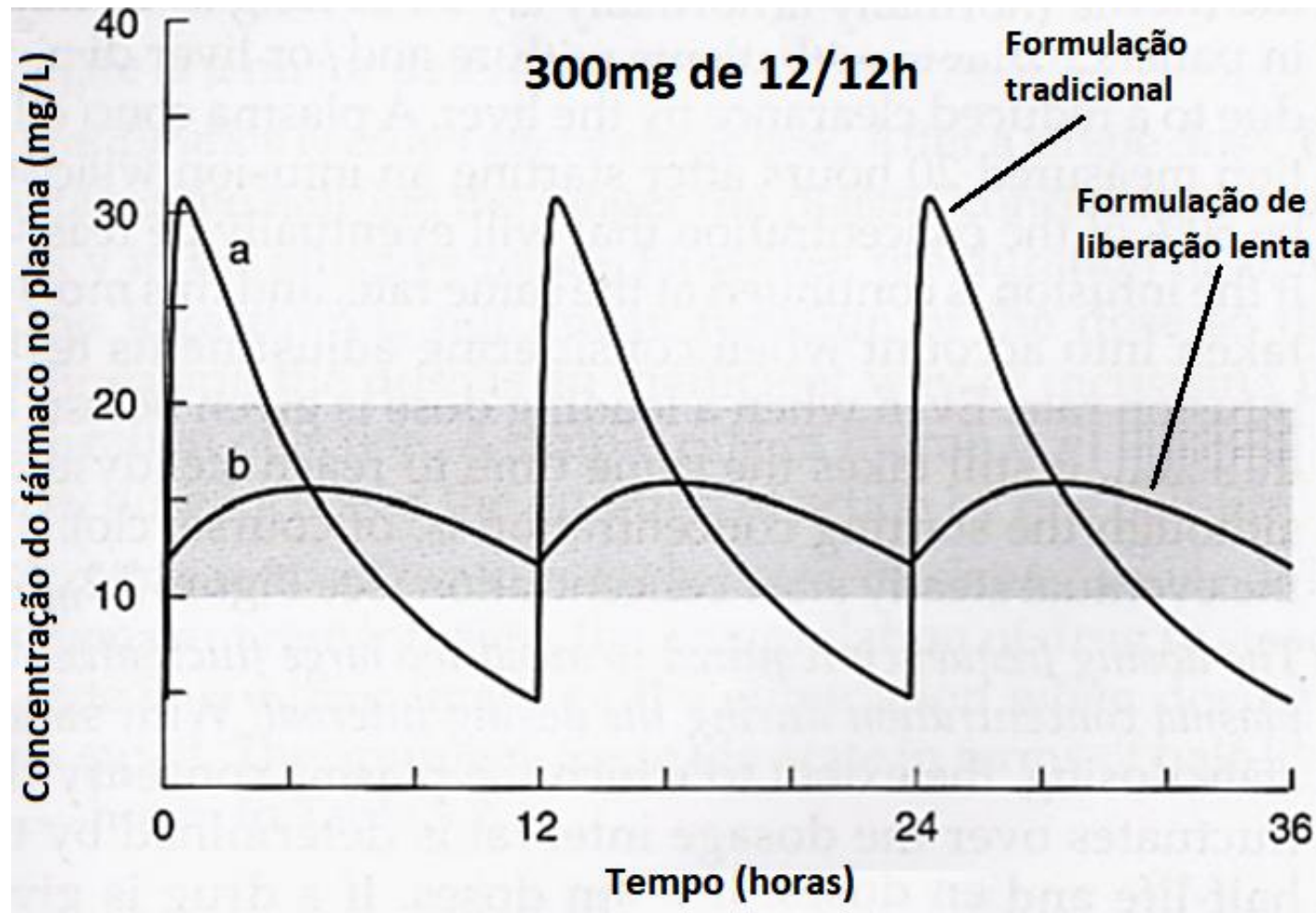
A administração oral repetida de um fármaco resulta em oscilações nas concentrações plasmáticas, as quais são influenciadas tanto pela velocidade de absorção do fármaco como pela sua velocidade de eliminação



DOSE SIMPLES FIXA

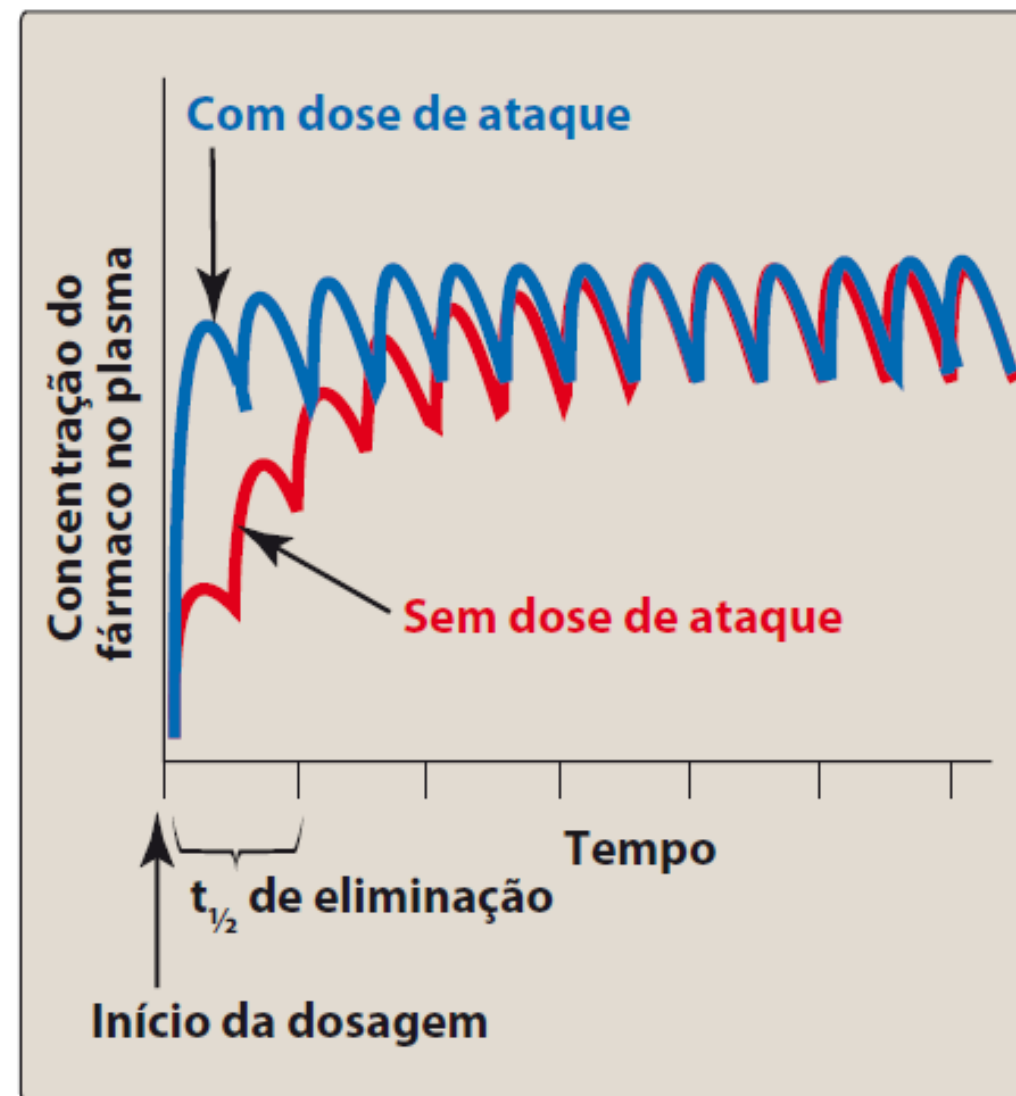
Dose simples do fármaco administrada por via oral resulta em um pico único na concentração plasmática, seguido de um declínio contínuo nos níveis do fármaco

- PREPARAÇÕES ORAIS DE LIBERAÇÃO LENTA DIMINUEM A AMPLITUDE DAS OSCILAÇÕES DE CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO NO PLASMA



IV.III DOSE DE ATAQUE

- UTILIZADA QUANDO É NECESSÁRIO ALCANÇAR OS NÍVEIS NO PLASMA RAPIDAMENTE
- ADMINISTRADA EM DOSE ÚNICA OU MÚLTIPLAS DOSES
- RISCO DE TOXICIDADE
- ÚTIL PARA FÁRMACOS COM MEIA VIDA LONGA



CONCEITOS IMPORTANTES

- 1 – FÁRMACOS SÃO **ELIMINADOS** (DEPURADOS) DO ORGANISMO A PARTIR DA ATUAÇÃO CONJUNTA DE DOIS PROCESSOS: **METABOLISMO** E **EXCREÇÃO**.
- 2 – O **METABOLISMO DE FÁRMACOS** PODE SER CLASSIFICADO COMO DE **FASE 1** E **FASE 2**.
- 3 – AS REAÇÕES DE **FASE 1** CONSISTEM EM REAÇÕES DE **OXIDAÇÃO, REDUÇÃO E HIDRÓLISE**.
- 4 – AS REAÇÕES DE **FASE 2** CONSISTEM EM REAÇÕES **CONJUGAÇÃO**.
- 5 – EM CONJUNTO AS REAÇÕES DE FASE 1 E FASE 2 TORNAM, EM GERAL, OS FÁRMACOS **MAIS HIDROSSOLÚVEIS** E PASSÍVEIS DE EXCREÇÃO.
- 6 – ALGUNS FÁRMACOS PODEM **INDUZIR** OU **INIBIR** O METABOLISMO DE **OUTROS FÁRMACOS** ADMINISTRADOS CONCOMITANTEMENTE.
- 6 – A **PRINCIPAL** VIA DE EXCREÇÃO DE FÁRMACOS É A **RENAL**.

CONCEITOS IMPORTANTES

7 - O REGIME DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS DEVE SER OTIMIZADO PARA MAXIMIZAR OS EFEITOS TERAPÊUTICOS DOS FÁRMACOS E MINIMIZAR OS EVENTOS ADVERSOS.