



Centro Universitário São Miguel

FARMACOCINÉTICA

Prof. Me. Yuri Albuquerque

DEFINIÇÕES

FARMACOCINÉTICA

O que o organismo faz sobre a droga.

FARMACODINÂMICA

O que a droga faz no organismo.

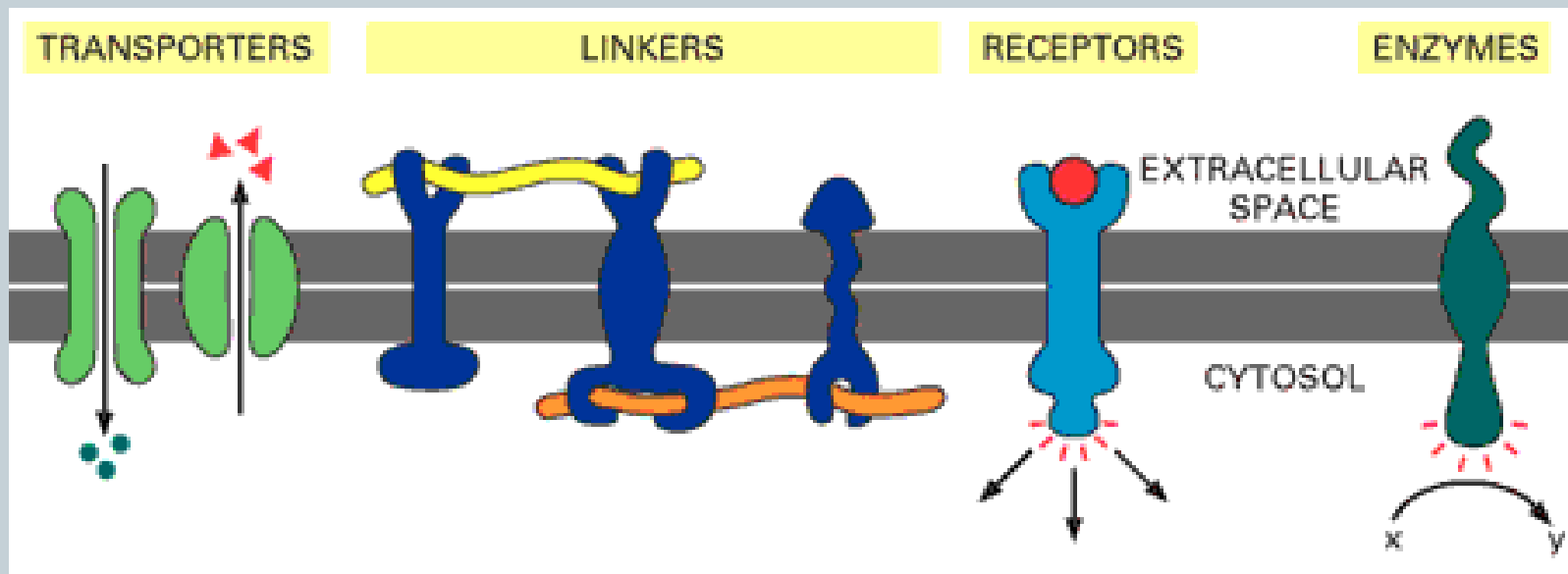
Farmacologia



Atua sobre proteínas-alvo:

- Enzimas
- Transportadores
- Canais de ions
- Receptores

Funções das proteínas na membrana celular



Farmacologia



- Especificidade: Recíproca entre substâncias e ligantes. (subst se liga somente em determinados alvos e os alvos só reconhecem determinada substancia)
- Nenhum fármaco é totalmente específico: o aumento da dose faz com que ele atue em outros alvos diferentes provocando efeitos colaterais.

Farmacologia



- Agonistas: Fármaco que se liga ao receptor e produz uma resposta biológica que mimetiza a resposta do ligante endógeno.
- Antagonistas: Substância que se liga ao receptor sem causar ativação impedindo consequentemente a ligação do agonista.

Farmacologia



- Antagonismos:
- Antagonismo químico: duas substâncias se combinam em solução , perdendo-se o efeito do fármaco ativo. Ex: Uso de agentes quelantes (dimercaprol) que se ligam a metais pesados reduzindo sua toxicidade

Farmacologia



- ▣ Antagonismo farmacocinético: o Antagonista reduz efetivamente a concentração do fármaco ativo em seu local de ação. Podendo ser:
- ▣ Através do aumento da velocidade de degradação do fármaco ativo. Ex: Warfarin + Fenobarbital = - efeito do warfarin;
- ▣ Redução da velocidade de absorção da substância ativa ;
- ▣ Aumento na taxa de excreção renal

Farmacologia



Antagonismo competitivo: ambos os fármacos se ligam aos mesmos receptores (reversível ou irreversível)

Antagonismo fisiológico: substâncias de ações opostas tendem anular uma o efeito da outra. Ex: histamina atua sobre os receptores das células parietais da mucosa gástrica estimulando a secreção de ácido, enquanto o omeprazol bloqueia esse efeito ao inibir a bomba de prótons.

PERÍODO DE LATÊNCIA

**⇒ tempo entre a administração
até o aparecimento do primeiro efeito**

EFEITO MÁXIMO

**⇒ geralmente atingido quando a concentração da
droga chega ao máximo**

Farmacologia



Dessensibilização ou Taquifilaxia:

- Diminuição do efeito de um fármaco que ocorre gradualmente quando administrado de modo contínuo ou repetidamente.

Farmacologia



Mecanismos envolvidos

- Alterações nos receptores
- Perda de receptores: exposição prolongada reduz o número de receptores expressos na superfície celular.
- Aumento do metabolismo da substância. Substâncias como etanol e barbitúricos quando administradas repetidamente, aparecem em concentrações plasmáticas reduzidas.

Farmacologia



- Exaustão de mediadores : a dessensibilização está associada à depleção de uma substância intermediária essencial.
- Adaptação fisiológica: Pode ocorrer uma diminuição do efeito de um fármaco, devido à sua anulação por uma resposta homeostática. Ex: Redução de efeitos colaterais como náuseas e sonolência de alguns fármacos quando se dá a administração contínua.

Farmacologia



Farmacocinética: Estuda os processos metabólicos da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação.

Farmacologia – Droga Ideal



PROPRIEDADES DA DROGA IDEAL

EFETIVIDADE

SEGURANÇA

SELETIVIDADE

REVERSIBILIDADE

FÁCIL ADMINISTRAÇÃO

MÍNIMAS INTERAÇÕES

ISENTA DE REAÇÕES ADVERSAS



RELAÇÕES ENTRE FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

DROGA

FARMACOCINÉTICA

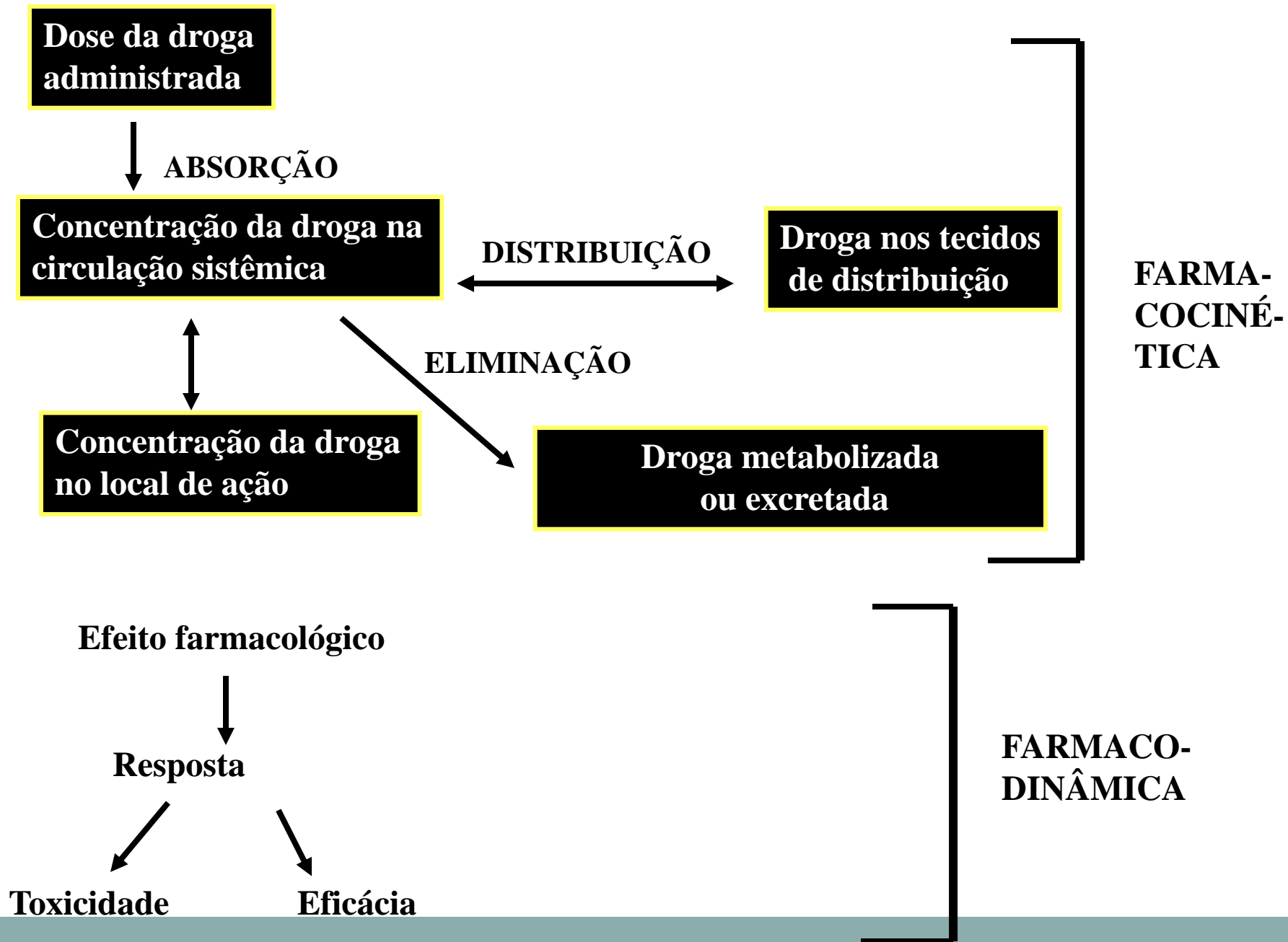
- **Vias de administração**
- **Absorção**
- **Distribuição**
- **Biotransformação**
- **Eliminação**

ORGANISMO

FARMACODINÂMICA

- **Local de ação**
- **Mecanismo de ação**
- **Efeitos**

Concentração no local do receptor



ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS:

- **passagem da FÁRMACO do seu local de aplicação até a corrente sangüínea**

FATORES ENVOLVIDOS NA ABSORÇÃO

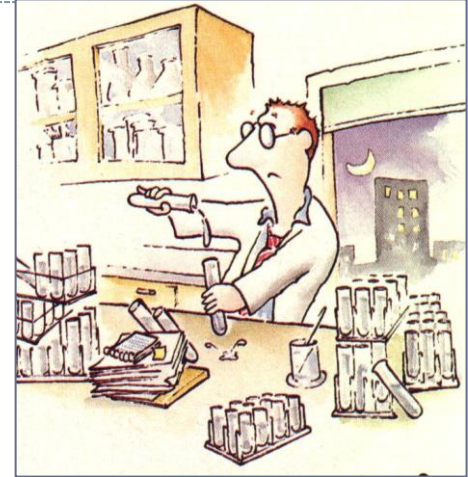
LIGADOS AO MEDICAMENTO

- **Lipossolubilidade**
- **Peso molecular**
- **Grau de ionização**
- **Concentração**

LIGADOS AO ORGANISMO

- **Vascularização do local**
- **Superfície de absorção**
- **Permeabilidade capilar**

PROPRIEDADES FÍSICO QUÍMICAS E ATIVIDADE BIOLÓGICA



- As principais propriedades Físico Química da molécula capazes de alterar o perfil farmacoterapêutico são:

Lipofilicidade

Coeficiente de
ionização



pKa

Mecanismos de transporte através de membranas



- *Transporte passivo*
- *Transporte ativo*
- *Transporte facilitado*
- *Pinocitose (líquidos)*
- *Fagocitose (sólidos)*

Mecanismos de transporte através de membranas

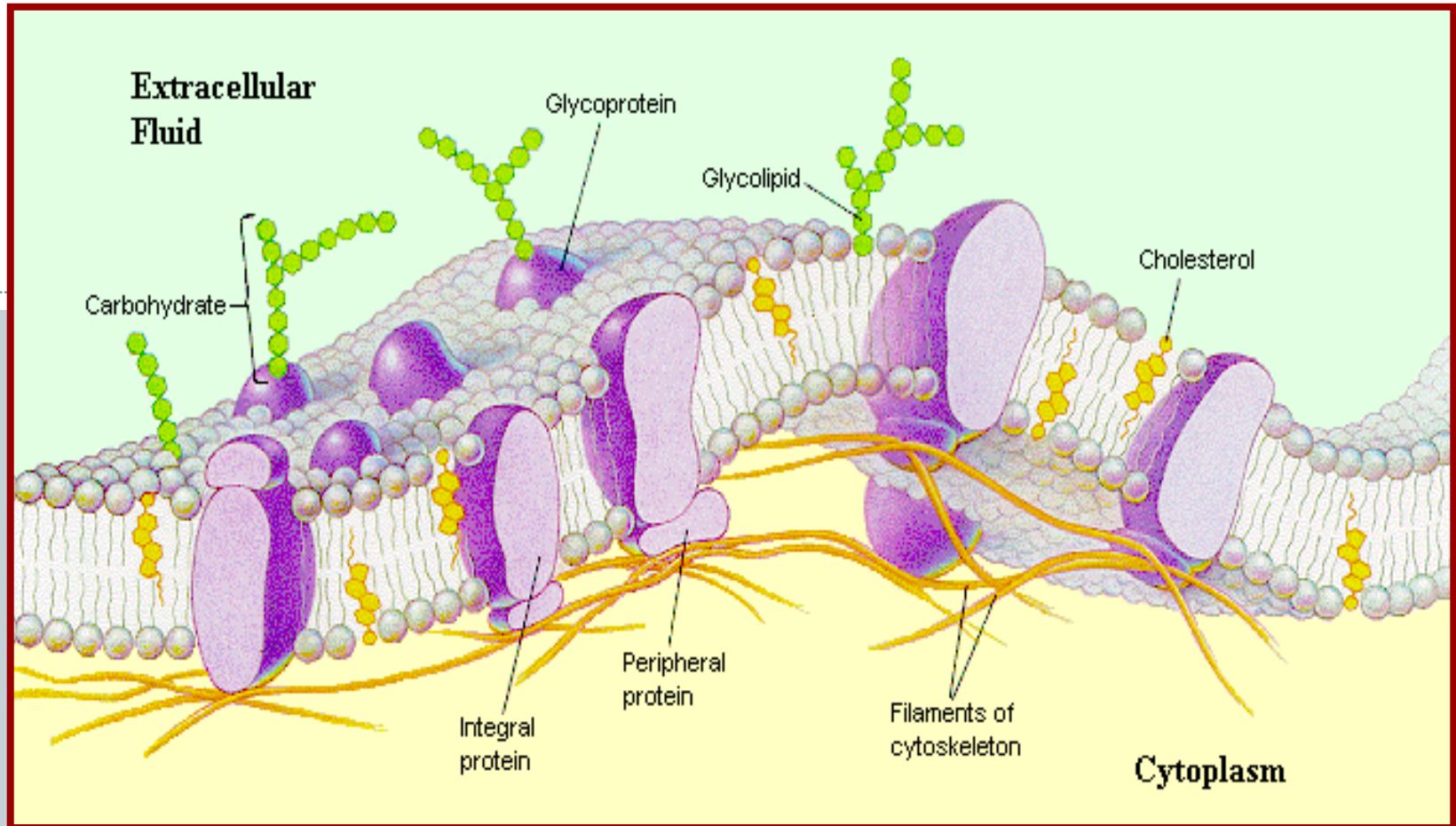


Transporte Passivo

Principal mecanismo para a passagem de drogas que possuem certo grau de lipossolubilidade.

Depende do gradiente de concentração do agente químico e de sua solubilidade nos lipídios, que é caracterizada pelo coeficiente de partição lipídeo/água

Lipofilicidade

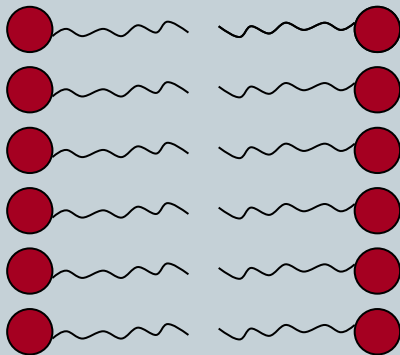


CELULAR

Membrana celular

Lipofilicidade

Bicamada lipídica

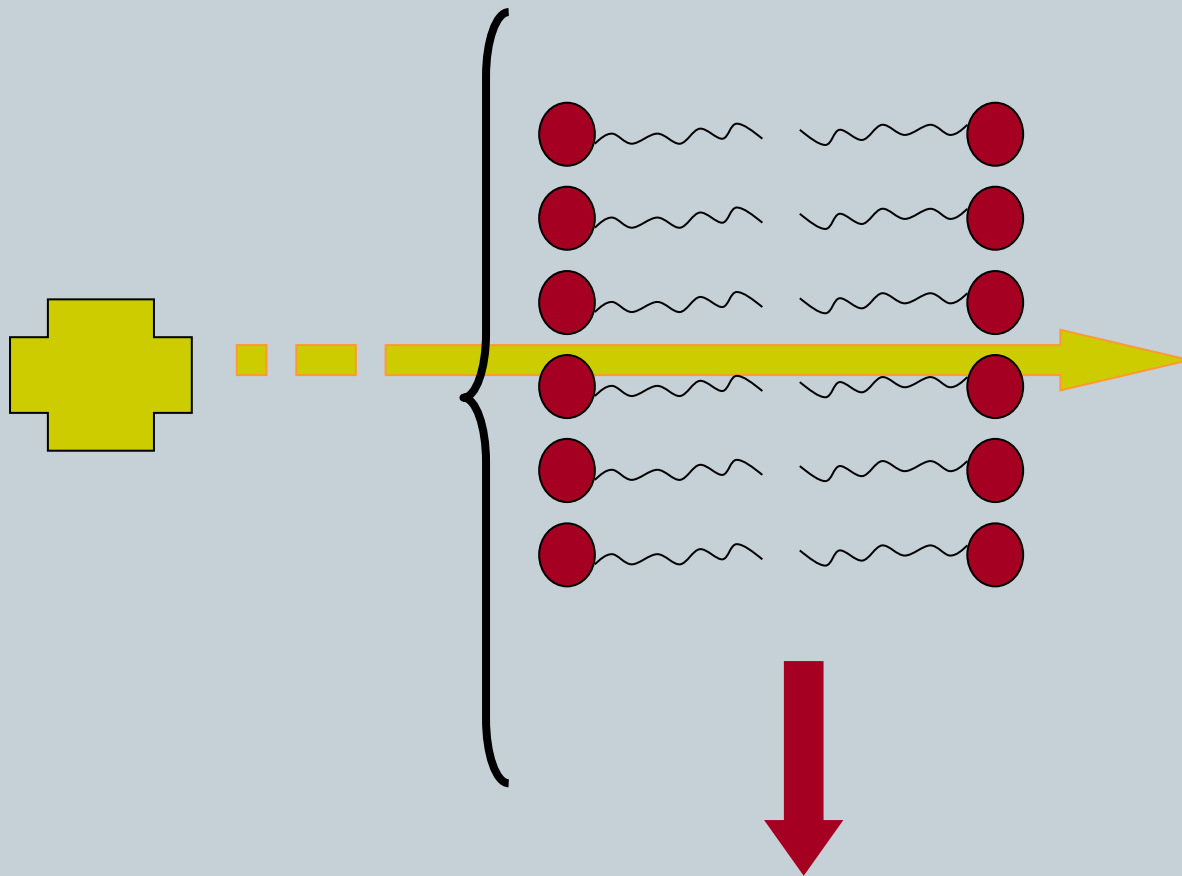


Interior hidrofóbico

Os fármacos que apresentam maior coeficiente de partição, tem maior afinidade pela fase orgânica e, portanto, tendem a ultrapassar com maior facilidade as biomembranas hidrofóbicas.

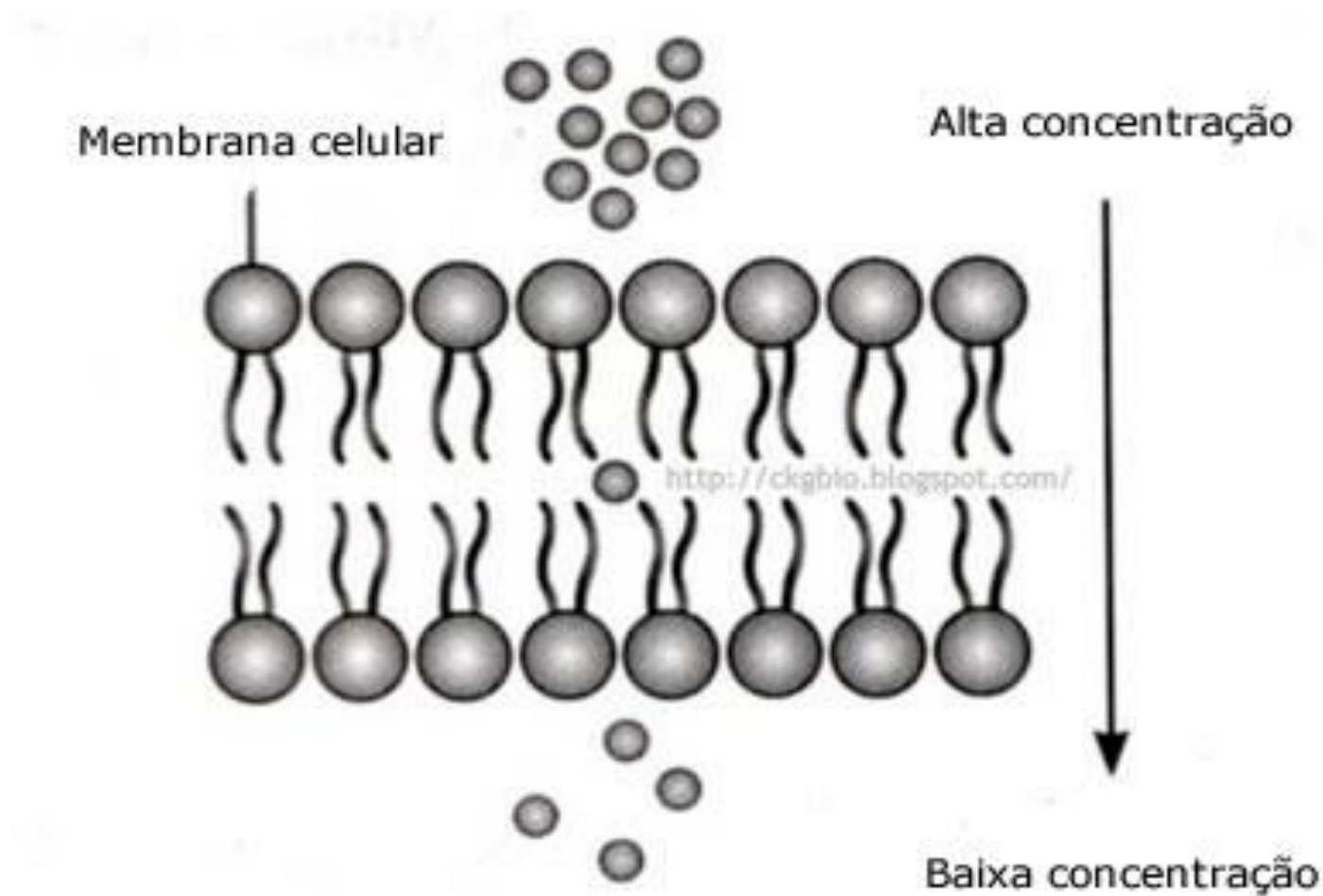
Membrana celular

Lipofilicidade

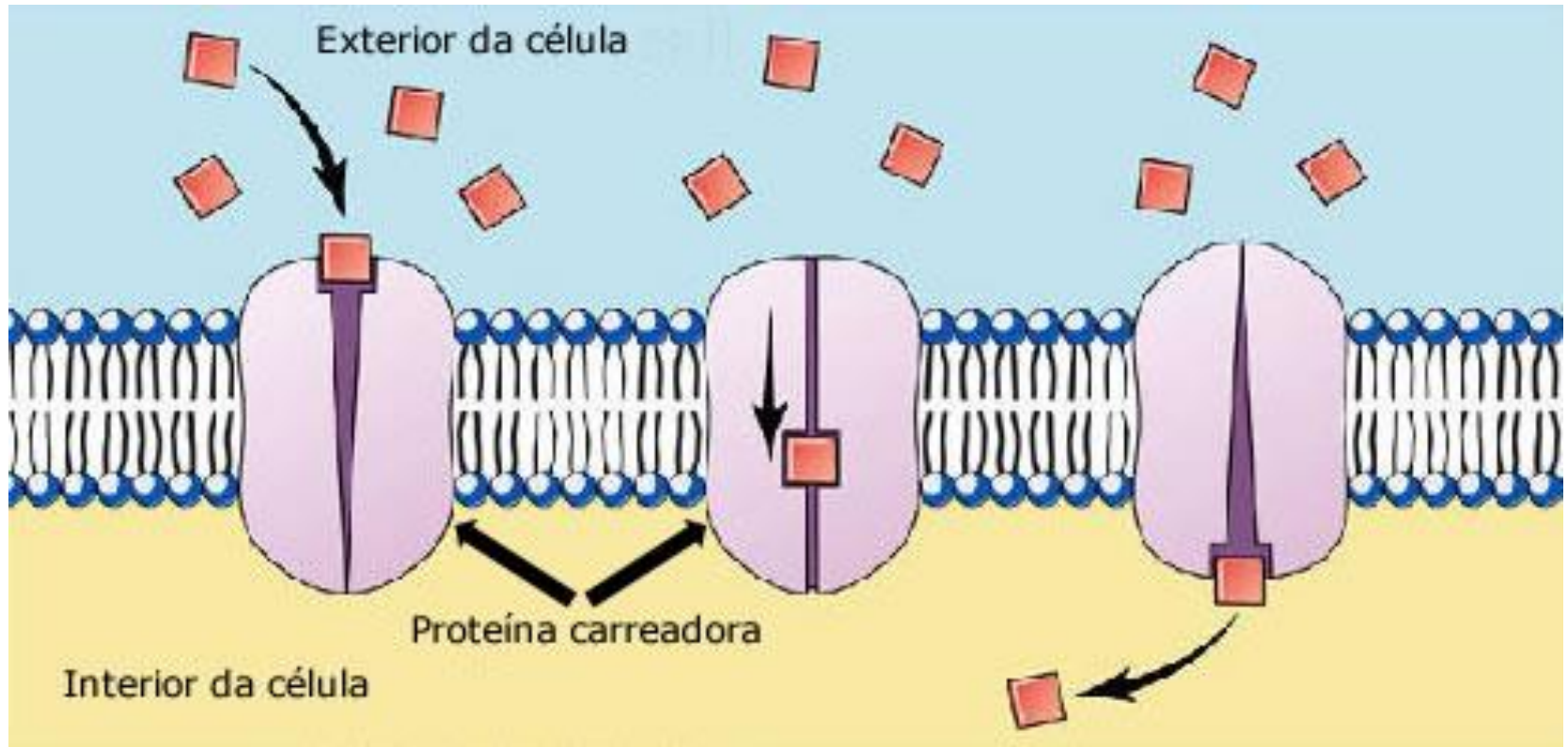


Aumento da BIODISPONIBILIDADE

DIFUSÃO PASSIVA

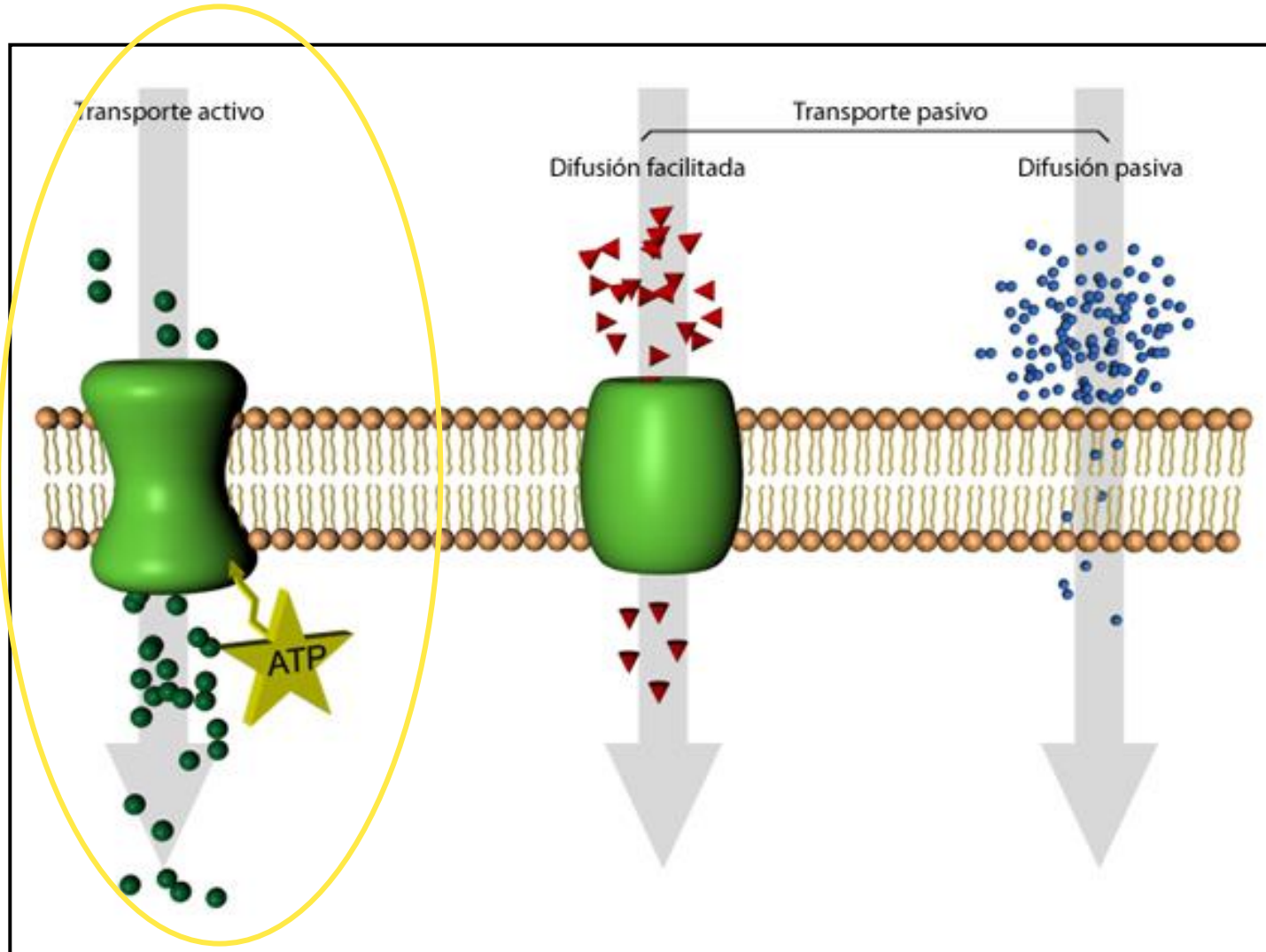


DIFUSÃO FACILITADA



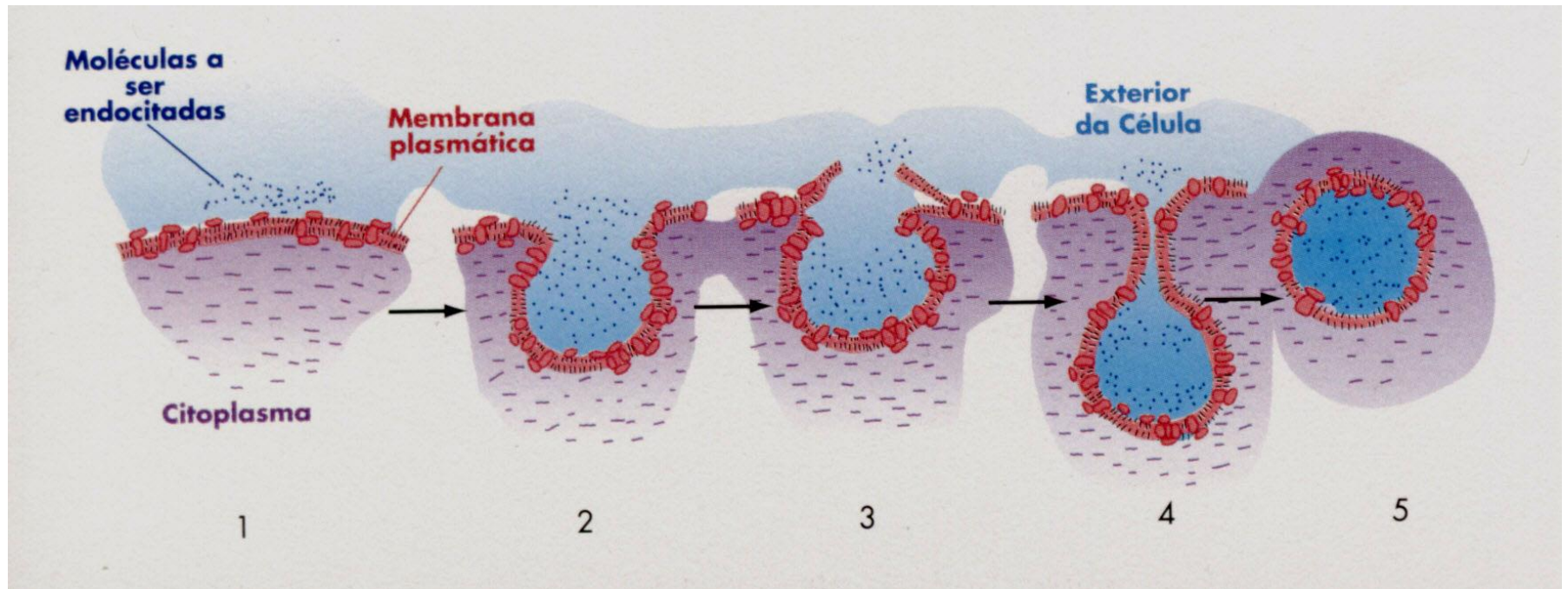
difusão mediada por carreadores: interação das moléculas ou íons com proteína carreadora - facilita sua passagem através da membrana, provavelmente por se fixar quimicamente a ela e se deslocar, através da membrana, nessa forma fixada.

TRANSPORTE ATIVO



FÁRMACO MEDIADO POR TRANSPORTADORES PROTEICOS ESPECIFICOS, DEPENDENTE DE ENERGIA (TRIFOSFATO DE ADENOSINA)

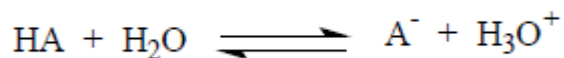
ENDOCITOSE



EFEITO DO pH NA ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Como os fármacos - são ácidos ou bases fracas - no meio biológico estarão mais ou menos ionizados, dependendo da constante de acidez (K_a) e do pH do meio em que se encontram. Considerando-se que a **forma não ionizada de um fármaco é mais lipossolúvel que a forma ionizada**, o K_a da substância e o pH do meio são dois parâmetros que influem diretamente na passagem dos fármacos através das membranas biológicas e, portanto, estes dois parâmetros são determinantes dos processos de absorção, transporte e excreção dos fármacos

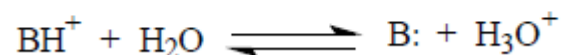
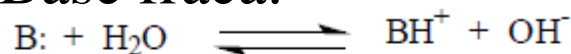
1. Ácido fraco:



$$pK_a - pH = \log \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{íons}]}$$

- EX: ácido fraco $pK_a=3,4$
estômago $pH=1,4$
plasma $pH=7,4$

2. Base fraca:



$$pH - pK_a = \log \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{íons}]}$$

- EX: base fraca $pK_a=8,4$
estômago $pH=1,4$
plasma $pH=7,4$

Difusão Passiva: Difusão Simples

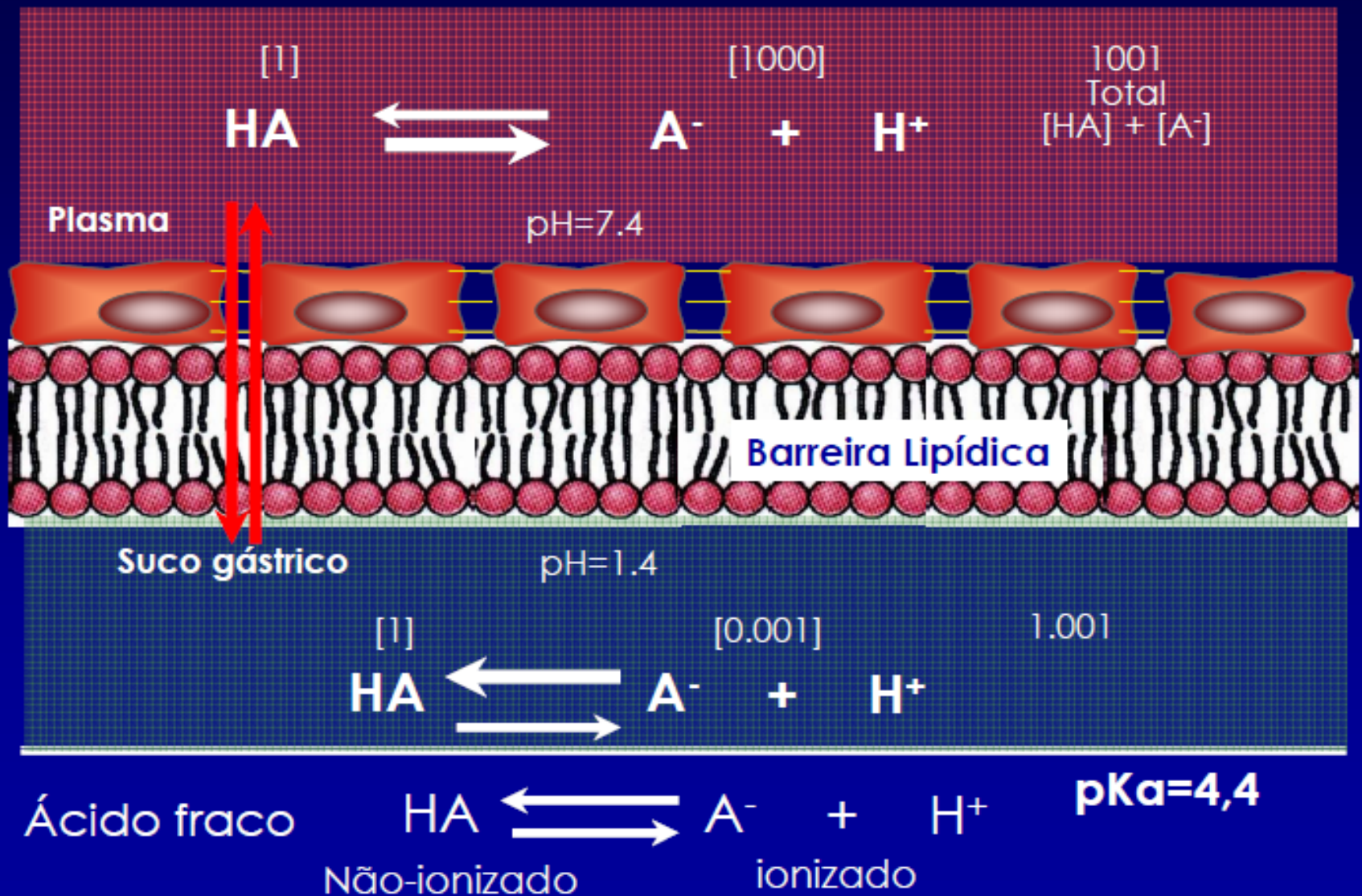
- A maioria das drogas penetra nas células por difusão na forma não-ionizada através da membrana celular:



Não-ionizada \rightarrow **Lipossolúvel** \rightarrow **Bem absorvida**

- **Bases Fracas:** boa absorção em pH \uparrow
- **Ácidos Fracos:** boa absorção em pH \downarrow

Transporte através da membrana

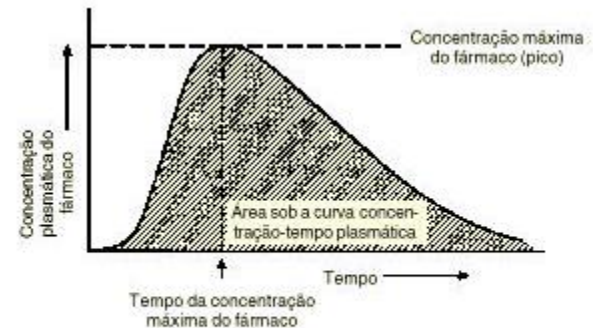
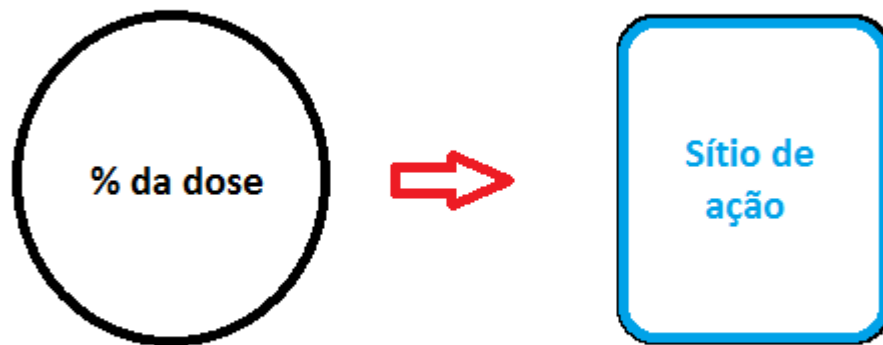


FATORES QUE INFLUENCIAM NA ABSORÇÃO

- **FLUXO DE SANGUE NO LOCAL DA ABSORÇÃO**
- **ÁREA OU SUPERFÍCIE DISPONÍVEL PARA ABSORÇÃO**
- **TEMPO DE CONTATO COM A SUPERFÍCIE DE
ABSORÇÃO**

BIODISPONIBILIDADE

A fração de uma dose administrada de uma droga não alterada que alcança circulação sistêmica



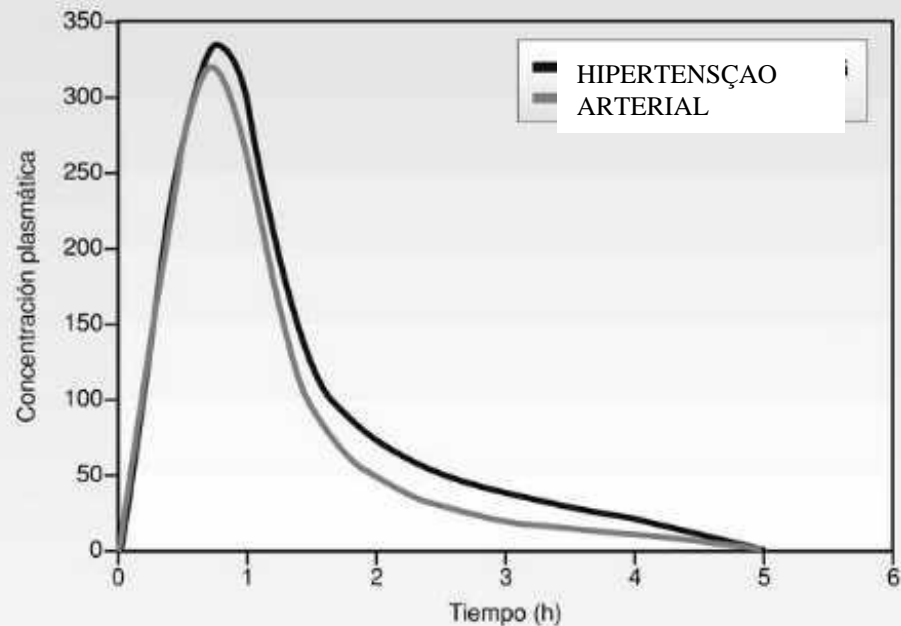
Representação da relação concentração-tempo plasmática após uma dose de um fármaco hipotético.

FATORES QUE ALTERAM A BIODISPONIBILIDADE

- Efeito de primeira passagem
- Solubilidade do fármaco
- Instabilidade Química
- Natureza da formulação do Fármaco

BIOEQUIVALÊNCIA

Dois fármacos são bioequivalentes se mostram biodisponibilidade comparável e tempos similares para alcançar o pico de concentração



	AUC			C _{max}			T _{max} (h)		
	mín.	med.	máx.	mín.	med.	máx.	mín.	med.	máx.
Captopril ratiopharm	307	411	514	227	333	439	0,4	0,78	1,1
Capoten	306	388	471	249	322	395	0,5	0,74	0,9

Biotransformação



- ▣ Reações enzimáticas que normalmente acontecem no fígado. O retículo endoplasmático da célula hepática é degradado em fragmentos muito pequenos.
- ▣ A biotransformação realizada pelo fígado é menos importante para as drogas polares (ionizadas), tendo em vista que estas atravessam mais lentamente a membrana plasmática do hepatócito do que as não polares.

Biotransformação



- Assim, as drogas polares são excretadas em maior proporção pela urina, de forma inalterada. Enquanto os fármacos lipossolúveis (ou lipofílicos ou não polares) não são excretados de modo eficiente pelo rim, pois, a maioria é reabsorvida pelo túbulo distal voltando à circulação sistêmica.

Biotransformação



- ▣ **Fase I** **consistem** **principalmente** **em** **oxidação, redução ou hidrólise, e, os** produtos, com frequência, são mais reativos quimicamente.
- ▣ Após as reações da Fase I, alguns medicamentos também podem se tornar mais tóxicos ou carcinogênicos do que a droga original. Muitas enzimas hepáticas participam da biotransformação das drogas da fase I, incluindo o sistema citocromo P-450 que importância fundamental. Se o metabólito (produto resultante do metabolismo) não for facilmente excretado ocorre a reação da II fase subsequente.

Biotransformação



- O **sistema citocromo P-450** interage com substratos orgânicos, cataliza uma quantidade diversificada de reações oxidativas envolvidas na biotransformação do medicamento que sofre redução e oxidação durante o seu ciclo catalítico.

Biotransformação



- A maioria das interações medicamentosas que ocorrem na biotransformação está relacionadas com a estimulação (indução) ou inibição do sistema citocromo P-450 microsomal hepático.
- O **fenobarbital** (*Gardenal*) (*medicamento anticonvulsivante*) é um potente indutor (estimulador) das enzimas do citocromo P-450 hepático, o que provoca interações medicamentosas levando à redução das concentrações plasmáticas e aumento da eliminação de vários medicamentos, como doo **cloranfenicol** (**fármaco antibiótico**), da **fenitoína** (**anticonvulsivante**), e, de **outros como os anticoncepcionais orais**, podendo reduzir os efeitos terapêuticos destes fármacos.

Biotransformação



- ▣ Enquanto a **cimetidina** (*Tagamet*) (*medicamento que reduz a secreção do ácido clorídrico no estomago*) pode provocar interações medicamentosas porque pode inibir enzimas (inibição do metabolismo) do sistema citocromo P-450 diminuindo a biotransformação, e, conseqüentemente, a eliminação de outros fármacos, o que pode provocar a toxicidade destes medicamentos sendo necessário o reajuste da dosagem (nestes casos, diminuir a dose), como por exemplo, do **propranolol**, **diltiazem** (*Cardizem*) (*Balcor*), (*medicamentos anti-hipertensivos*), e, de medicamentos anticoagulantes.

Biotransformação



- As reações de **fase II – conjugação** - resulta em compostos **inativos**, e facilmente excretáveis, embora com exceções. A glicuronidação (também chamada de glicuronização) é a reação de conjugação mais comum e a mais importante, embora possa ocorrer outra conjugação nesta fase que pode ser acetilação, sulfatação ou amidação.
- Como os recém-nascidos são deficientes deste sistema de conjugação, além de suas funções renais que não estão completamente desenvolvidas, deve ser evitado o uso de alguns fármacos, como por exemplo, o **cloranfenicol que pode se acumular no organismo** provocando depressão da respiração, colapso cardiovascular, cianose e morte. Como provoca a cianose, também é denominada de *Síndrome cinzenta do recém-nascido*.

FASES DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

Fármaco



Derivado



Conjugado

Oxidação
Hidroxilação
Desalquilação
Desaminação

Conjugação

EXEMPLO:

Aspirina



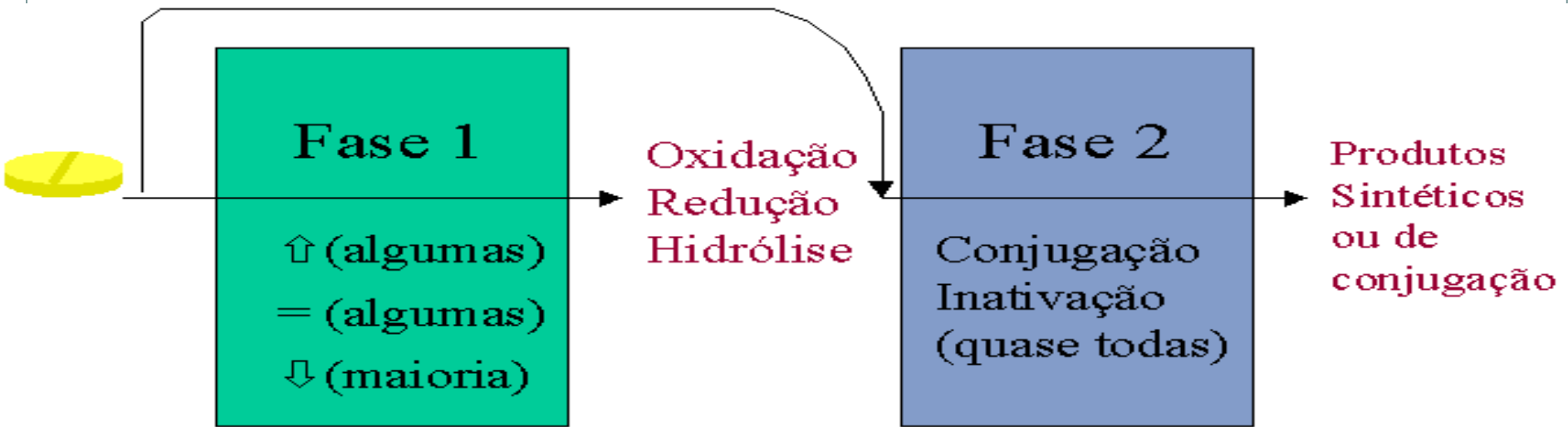
Ácido salicílico



Glicuronídeo

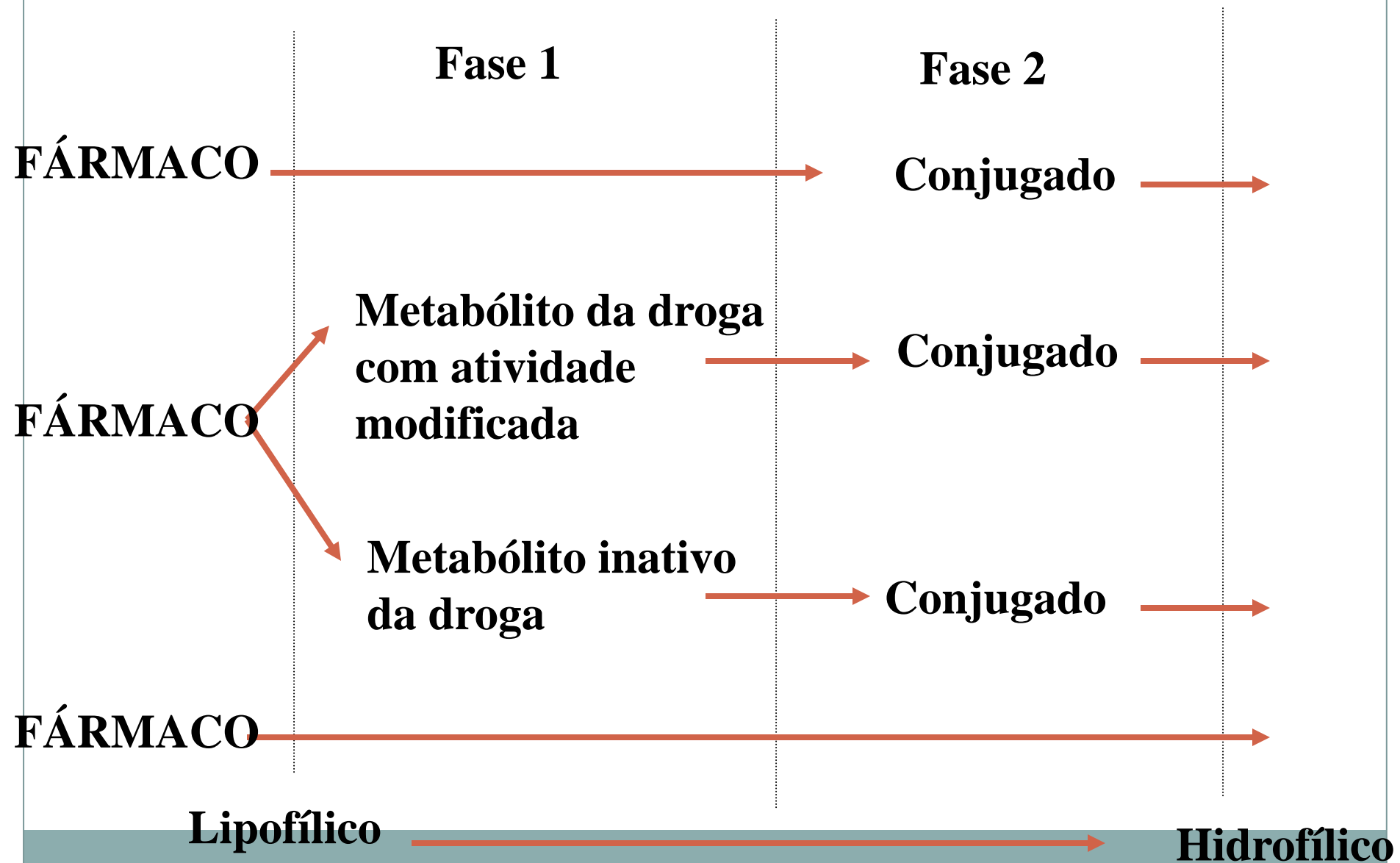
METABOLISMO DAS FÁRMACOS

Representação esquemática



Metabolismos de FASE I : convertem o fármaco original em um **metabólito mais polar** através de **oxidação, redução ou hidrólise**. O metabólito resultante pode ser farmacologicamente **inativo, menos ativo** ou, às vezes, **mais ativo** que a molécula original. Algumas drogas **polares** são conjugadas na sua forma original sem passarem por reações da Fase I.

METABOLISMO DAS FÁRMACOS



Fase II do Metabolismo

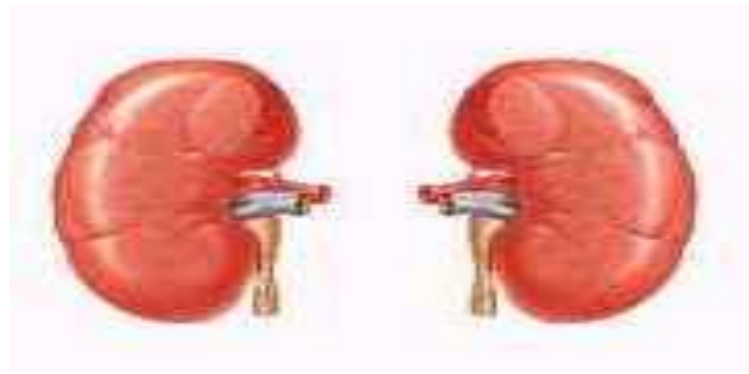
**Compreende reações de
conjugação**

REAÇÕES DE FASE II

- **CONJUGAÇÃO**

Resultam normalmente em compostos inativos

EXCREÇÃO RENAL



Eliminação



- **Eliminação:**
- Os fármacos são eliminados do organismo por **biotransformação e excreção** .
- Rins e fígado:
- Fígado: biotransformação – enzimas capazes de reduzir, oxidar, hidrolisar ou conjugar compostos
- Rins: excreção dos fármacos e seus metabólitos: fármacos excretados na bile e eliminados nas fezes

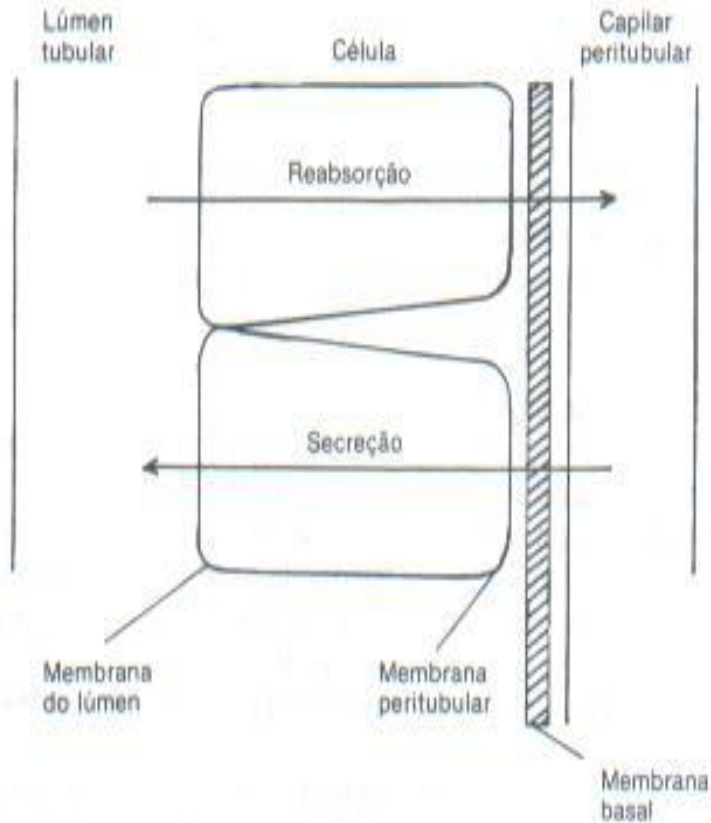
Eliminação dos Fármacos



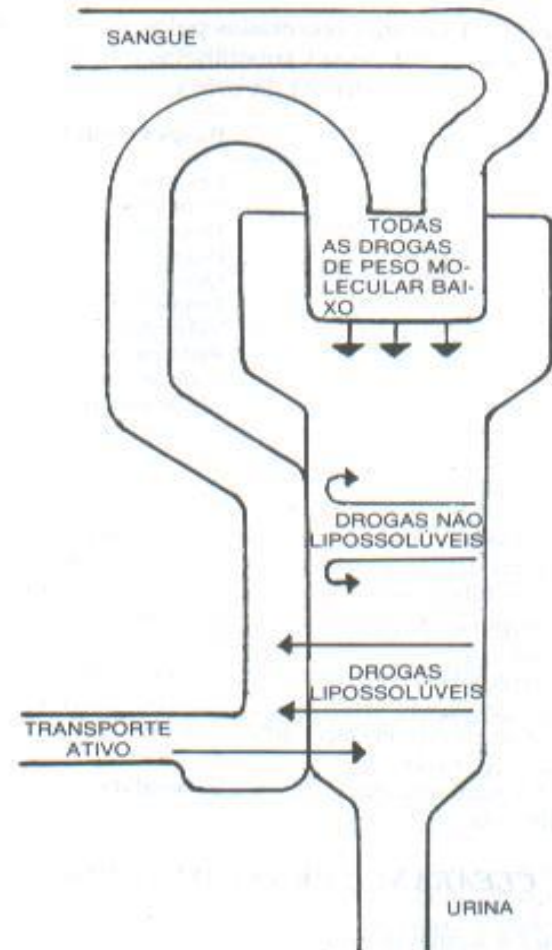
- RINS → GRANDE MAIORIA DOS FÁRMACOS
- PULMÕES → AGENTES VOLÁTEIS OU GASOSOS
- SISTEMA BILIAR → EXCRETADAS PELA BILE ATRAVÉS DO FÍGADO SOFRE REABSORÇÃO INTESTINAL

- **As drogas são, na sua maior parte, removidas do corpo através da urina, na forma inalterada ou como metabólitos polares (ionizados)**
- **As substâncias lipofílicas (apolares) não são eliminadas suficientemente pelo rim**
- **As drogas lipofílicas são metabolizadas, em sua maioria, em produtos mais polares, que são, então, excretados na urina**

FARMACOCINÉTICA - EXCREÇÃO



Representação esquemática da reabsorção e secreção no néfron.



Características da droga (lipossolubilidade, peso molecular), reabsorção e secreção.

CÁPSULA DE BOWMAN

Filtração de todas as substâncias de baixo peso molecular



TÚBULO PROXIMAL

Secreção ativa de algumas drogas eletrolíticas fracas, especialmente ácidos.

Reabsorção de água

ALÇA DE HENLE

Reabsorção de água

TÚBULO DISTAL

Excreção passiva e reabsorção de drogas lipossolúveis.

Reabsorção de água

TUBOS COLETORES

Reabsorção de água

URINA

Esquema de um néfron localizando filtração glomerular, reabsorção e secreção tubulares

Depuração (“Clearance”)

- Taxa de eliminação, normalizada com a concentração de um fármaco
- volume de líquido biológico (sangue ou plasma) que contém a quantidade da droga removida pelo rim (na depuração renal) ou ainda metabolizada pelo fígado (depuração hepática) na unidade de tempo - ml/min ou ml/min/kg $[Cl_{tot} = Cl_{rim} + Cl_{hep} + Cl_{outros}]$
- É extremamente relevante para estabelecer a dose da droga em tratamento de longo prazo.

Farmacologia

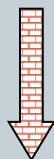
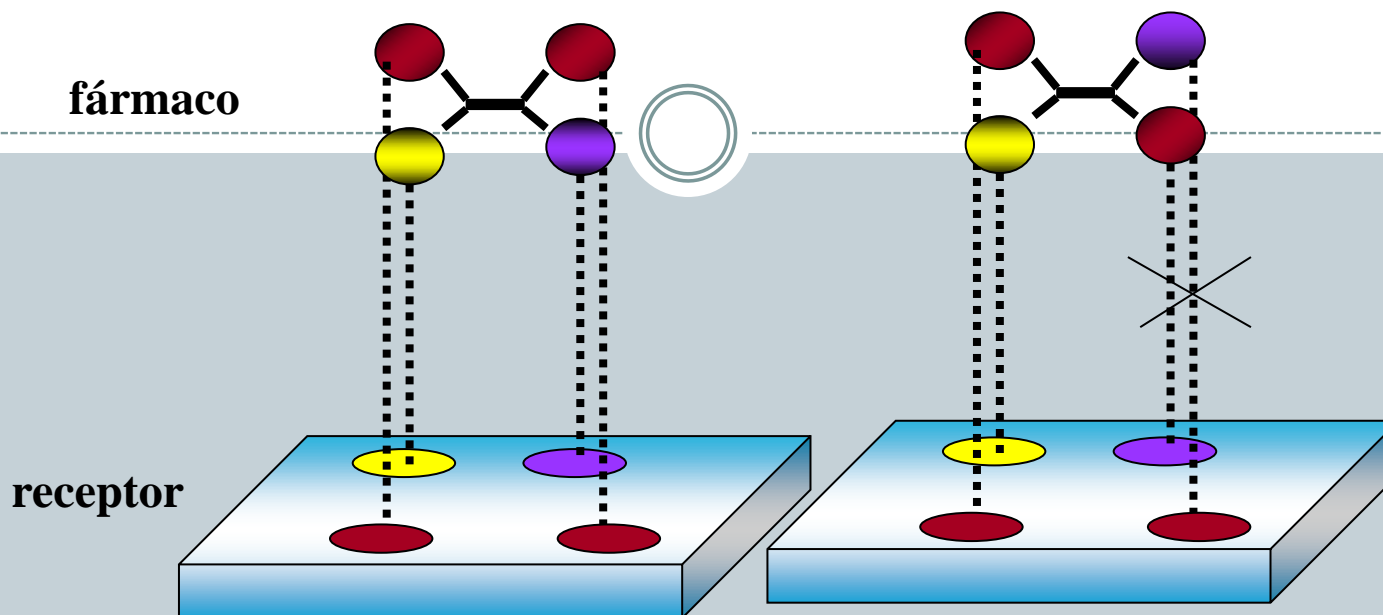


Fatores que podem influenciar os processos farmacocinéticos

Fatores relacionados ao paciente	Estados fisiopatológicos
Idade Sexo Tabagismo Consumo de Alcool Uso de outros Medicamentos	Anemias Disfunção hepática Doenças renais Insuficiência Cardíaca Infecção Queimaduras Febre

PRINCÍPIOS FARMACODINÂMICOS

RECONHECIMENTO LIGANTE - RECEPTOR



Resposta biológica



Estereoquímica

Tipos de ações das drogas

Classificação segundo Krantz e Carr

1 - Estimulação:

provocam aumento da atividade das células atingidas.

Ex: cafeína - aumenta atividade cerebral

Classificação segundo Krantz e Carr

2- Depressão:

provoca diminuição da atividade da célula atingida pela droga.

Ex: barbituricos - deprimem o S N

Classificação segundo Krantz e Carr

3- Irritação:

A droga atua sobre a nutrição, crescimento e morfologia dos tecidos vivos.

Ex: Purgativos: irritam as células da mucosa intestinal, estimulando o peristaltismo e provocando a evacuação.

Classificação segundo Krantz e Carr

4- Antiinfecção:

Destinam-se a destruição ou neutralização de organismos patógenos, do tipo bactérias, fungos e vírus..

Ex: Antibióticos - Azitromicina

Atividade 02

1. Explique o que é farmacocinética?
2. Defina especificidade?
3. Defina agonista e antagonista?
4. Diferencie antagonismo farmacocinético x antagonismo químico.
5. O que é período de latência e efeito máximo?
6. O que é dessensibilização ou taquifilaxia?
7. O que a farmacocinética estuda?
8. O que é biodisponibilidade e os fatores que os afetam?
9. Explique o processo de eliminação.