

**Terça-feira, 19 de setembro de 2006.  
Farmacocinética. Prof. Cabral.**

A farmacocinética estuda os princípios relativos ao processamento da droga: o que acontece com a droga desde o momento em que ela entra no organismo até a sua saída (excreção renal). É o que dita normas na hora da prescrição de medicamentos, é o que determina de quanto em quanto tempo a droga deve ser tomada (esquema de posologia) porque reflete quanto tempo a droga permanece no organismo, por exemplo. A dosagem já está mais relacionada com a farmacodinâmica porque depende da potência da droga, da sua eficácia.

Cada grupo de drogas possui sua farmacocinética específica.

**Conceito:** refere-se ao processamento dos fármacos no organismo, incluindo sua via de administração, absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Apresenta influência direta na posologia (esquema de dosagem).

**Vias de administração:** como o medicamento é introduzido no organismo.

**A) Enterais:** são as vias em que o medicamento passa para a circulação sistêmica por meio da mucosa gastrointestinal (na realidade por meio da mucosa que envolve desde a boca até o reto).

**A.1) Oral:** via mais comum.

Serve para administração de medicamentos cuja apresentação pode ser:

- Comprimido: o medicamento é misturado com um aglutinante (amido) e uma máquina comprime a mistura de tal forma que ela adquire a conformação desejada (arredondada, triangular, bastão, etc). O comprimido é desintegrado na água, na saliva ou no suco gástrico e libera o componente ativo. Deste modo o comprimido pode ser mastigado, quebrado, diluído, etc antes de ser deglutido.
- Drágea: é o comprimido com um revestimento. É colorida. O revestimento é uma proteção para o medicamento e, desse modo, muitas vezes recebe o nome de "liberação entérica". Ex. aspirina de liberação entérica: a aspirina nesse caso só vai ser desintegrada em meio mais alcalino e dessa forma encontra-se protegida do suco gástrico.
- Cápsula: envólucro que carrega o medicamento. A cápsula (de gelatina) já vem pronta e recebe o medicamento nas farmácias de manipulação. Pode-se abrir a cápsula e tomar seu conteúdo sem maiores problemas.
- Suspensão: corresponde ao pó. É aquela em que o soluto não se dissolve no solvente. Desse modo, deve-se agitar antes de usar sempre tomar sem muita espera.
- Solução: o soluto está dissolvido no solvente. Não há necessidade de agitar antes de usar.

**Desvantagens da via oral:**

- Latência da ação é alta: o tempo que vai da administração ao início do efeito. Desse modo não é usada em casos de emergência. A presença ou não de alimentos no estômago pode retardar ou inibir totalmente a absorção. Por isso existem drogas que devem ser tomadas de estômago vazio: para evitar que elas se combinem com componentes da alimentação e não sejam absorvidas. Essas drogas devem ser tomadas fora do período pós-prandial (2 horas após alimentação) ou 1 hora antes do período de alimentação. Outros medicamentos para serem absorvidos devem ser tomados juntamente com alimentos.
- Metabolismo de primeira passagem: a droga é metabolizada no fígado antes de chegar ao seu alvo. Como há perda de droga na via oral efetua-se a administração de um pouco mais da droga.
- O indivíduo idoso deve tomar doses reduzidas de medicamento.
- Complicada na pediatria porque a criança pode não querer deglutir o medicamento.

**Vantagem da vida oral:**

- Pode fazer automedicação: não precisa de ninguém para ajudar na administração.
- Em casos de intoxicação pode em determinado nível de tempo evitar a absorção pelo organismo (pode neutralizar através de outras drogas, promovendo vômito, etc).

Medicamentos causadores de gastrite são aqueles que inibem prostaglandinas porque estas são responsáveis pela produção de muco para proteger o estômago e deste modo não importa a via pela qual o medicamento é administrado. Desse modo, é lenda o fato de que medicamentos administrados por via oral causam mais gastrite do que os administrados por via intravenosa.

**A.2) Sublingual:** Trata-se de uma via de emergência. A droga para ser absorvida por essa via deve ser lipossolúvel. A absorção se dá no plexo sublingual. O comprimido pode ser absorvido em 2 ou 3 minutos (latência curta). Ex. Drogas anti-anginosas (nitratos).

Vantagens:

- Latência curta;
- Não sofre metabolismo de primeira passagem;
- Não há perda já que não se mistura com os alimentos.

**A.3) Retal:** Via de utilização na pediatria e em pacientes comatosos que não possuem uma via parenteral a disposição. Apesar de alguns livros considerarem que há metabolismo de primeira passagem, na realidade não há. A latência não é tão curta quanto a da via sublingual e nem tão grande quanto a da via oral.

**B) Parenterais:** todas as vias que não são enterais são ditas parenterais.

**B.1) Intravenosa:** na prática, quando fala-se em via parenteral está se referindo à via intravenosa. A via intravenosa apresenta latência zero: administrou, o efeito aparece. Não há perda de nada: se forem injetados 100 mg e há 4L de plasma, tem-se 25 mg/L de concentração plasmática. A biodisponibilidade é sempre igual a 1, ou seja, 100% do administrado.

Possui limitações: não se podem administrar soluções oleosas porque pode gerar embolia. Também não pode haver administração de suspensões (por isso a penicilina Benzetacil não pode ser administrada por essa via). Permite administração de grandes volumes gota a gota. Não necessita de cuidado de ajuste de pH porque o sistema tampão é eficiente.

**B.2) Intramuscular:** a administração por essa via apresenta limites de volume (dependendo do músculo pode-se administrar até 5 mL, mas mais do que isso não). Usa-se o deltóide, glúteos e o vastol-ateral da coxa. Permite a injeção de sais com absorção lenta (como o Benzetacil). Neste último caso, utiliza-se uma concentração muito mais elevada do que a da Penicilina G que é injetada via intravenosa. O medicamento deve ter pH compatível com o tecido.

**B.3) Subcutânea:** muda o tamanho da agulha em relação à via intramuscular. Utilizada para absorção de hormônios como insulina e hormônio do crescimento. A latência é próxima da intramuscular, mas a absorção é menor.

**B.4) Intradérmica:** mais usada para vacinas e testes de alergia. A diferença em relação à subcutânea é a inclinação da agulha que neste caso está mais inclinada.

**B.5) Transdérmica:** Um exemplo é constituído pelos adesivos de nicotina. Trata-se de uma absorção lenta. Testosterona para indivíduos que chegaram na andropausa também pode ser administrada por essa via. Normalmente esses adesivos possuem um agente irritante da pele porque a pele íntegra poderia impedir absorção.

**B.5) Intratecal:** é a antiga anestesia raquidiana que consistia na introdução da agulha no espaço subaracnóide. Hoje foi substituída pela anestesia peridural.

**B.6) Peridural:** o paciente está bloqueado e consciente. O anestésico é aplicado na periferia da dura-máter e atinge as terminações nervosas da região.

Analgesia: consiste na utilização da via peridural para introdução de opióides e não de anestésicos locais (como na anestesia), por exemplo durante o parto. Neste caso o opióide não pode ser injetado pela via intravenosa porque é um depressor respiratório e pode atingir o feto. Este método bloqueia as vias descendentes da dor durante as contrações uterinas.

**B.7) Alveolar:** utilizada para gases (óxido nítrico) e drogas voláteis (halotano, fluortano). Utilizados para anestesia geral.

**B.8) Mucosas:** via conjutival, via nasal.

OBS:

Uso externo (intravenosa) X Uso interno (estômago): apesar de parecer um contrasenso e na maioria das vezes ser uma maneira errônea de prescrever medicações. O termo Uso externo refere-se à administração de remédios pela via intravenosa e o termo Uso interno à administra pela via oral.

**Absorção:** obedece aos princípios dos transportes de moléculas através das membranas biológicas. Do meio externo para o meio interno (sangue).

**Transportes:**

- **Ativos:** aquele transporte em que a membrana participa ativamente, independente de usar ou não ATP. A membrana pode usar um carreador de membrana.

+ Primário ou propriamente dito: utiliza ATP. É um tipo de transporte que não se satura, ou seja, enquanto tiver droga ela vai entrar.

+ Difusão facilitada: seria fisiologicamente um transporte passivo por não utilizar ATP. Mas na farmacologia é considerada um transporte ativo porque utiliza um carregador. A diferença de concentração entre o meio extra e intracelular (gradiente) determina o quanto vai ser transportado. Ex. Transporte de glicose no túbulo renal: a glicose vai da luz tubular para a célula tubular em co-transporte com o sódio. E vai da célula tubular para o interstício por meio da difusão facilitada. Por isso, na hiperglicemia há glicose na urina: a concentração de glicose no filtrado ultrapassou o Tm (transporte máximo) e dessa forma não há como transportar da célula para o interstício. Desse modo, concentra-se glicose dentro da célula e isso impede o seu movimento do líquido tubular para a célula.

+ Endocitose: semelhante à fagocitose. A partícula da droga é englobada por uma evaginação da célula. É um transporte que precisa ATP e não é saturável. Geralmente é um transporte para macromoléculas (proteínas).

- **Passivos:** a droga acha o local para ultrapassar a membrana e esta não participa de nada, deixando-se permear.

+ Filtração: principalmente no glomérulo onde a droga é arrastada pela água.

+ Difusão simples: 99,9% das drogas utilizam esse transporte. Trata-se de um processo complexo. Utiliza a energia do gradiente. Exige algumas propriedades físico-químicas da droga, como:

- lipossolubilidade;

- tamanho da molécula;

- grau de ionização da molécula (mais importante): moléculas ionizadas (íons) apresentam alta solubilidade em água. As formas moleculares (não ionizadas) apresentam solubilidade maior em lipídios. **Dessa forma os íons não atravessam as membranas por difusão simples.**

**Regra:**

**Toda droga ou é uma base fraca ou é um ácido fraco.**

Base fraca diluída em meio alcalino (básico) predomina na forma não ionizada (molecular). Base fraca diluída em meio ácido predomina na forma ionizada (íons).

Ácido fraco diluído em meio ácido predomina na forma molecular. Ácido fraco em meio básico predomina na forma de íons.

Exs. de situações clínicas:

- A aspirina (ácido acetilsalicílico) é bem absorvida no estômago porque nessa região apresenta-se mais na forma molecular.

- Anestésicos locais são bases fracas e dessa forma se aplicados numa área inflamada não funcionam. Isto acontece porque para funcionar precisariam estar em meio básico já que nesse ambiente estariam na forma molecular e na área inflamada predomina o meio ácido.

Toda substância possui um pKa que define o limite de dissociação e associação

Anestésico local possui pKa igual a 8: ou seja, em pH igual a 8 há 50% na forma ionizada e 50% na forma molecular.

### **Biodisponibilidade:**

- Refere-se à taxa e extensão com que um fármaco administrado atinge a circulação geral; este parâmetro é especialmente importante quando o fármaco é administrado por via oral.

**Fatores que influenciam a biodisponibilidade plasmática pela via oral (concentração no medicamento pronta para ser usada pelos tecidos):** a biodisponibilidade pela via oral é sempre menor que 1.

+ Solubilidade do fármaco no conteúdo gástrico;

+ Padrões dietéticos: droga pode formar complexos com elementos da alimentação, por exemplo.

+ Forma de apresentação: influência muito pequena.

**Distribuição do medicamento:** após sua absorção ou injeção, os fármacos podem distribuir-se nos líquidos intersticiais.

Toda droga possui um percentual livre e um percentual ligado às proteínas do plasma. É a droga livre que pode acessar sítios:

- de receptores para causar os efeitos farmacológicos (terapêutico, colateral, etc);

- do fígado para ser metabolizada;

- de excreção;

- e sítios inespecíficos: que armazenam a droga (tecido adiposo, tecidos mineralizados – caso da tetraciclina que pode se fixar definitivamente nesses últimos).

Drogas ácidas se ligam à albumina.

Drogas básicas se ligam a glicoproteínas ácidas.

Drogas que se apresentam com maior porcentagem ligada a proteínas apresentam uma meia vida maior (tempo necessário para eliminar 50% da droga), pois estando ligadas, são mais dificilmente excretadas uma vez que proteínas não são filtradas no glomérulo.

Ex. clínico importante:

Após uma cirurgia cardíaca de trocar valvar por uma prótese mecânica os pacientes assinam um termo de compromisso em que se responsabilizam por efetuar um controle rigoroso do uso de anticoagulantes juntamente com o médico cardiologista assistente para evitar trombose ou sangramento nas referidas próteses. Existe um índice chamado INR que mede o grau de coagulabilidade do indivíduo (quanto maior esse índice, maior a possibilidade de sangramento, ou seja, menor a coagulabilidade). Antiinflamatórios/analgésicos podem competir com as proteínas plasmáticas de ligação dos anticoagulantes receitados e fazer com que estes se apresentem na forma livre (forma ativa) numa porcentagem maior. Dessa forma INR aumenta e há riscos de hemorragias porque a coagulabilidade diminuiu.

Aspirina é antiagregante.

### **Fatores que afetam a distribuição:**

- Características físicas e químicas do fármaco (lipídio/água);

- Débito cardíaco;

- Permeabilidade capilar nos diversos tecidos;

- Conteúdo de lipídio do tecido;

- Ligação às proteínas plasmáticas e tecidos.

**Metabolismo:** serve para ativar ou inativar drogas.

O Enalapril é uma pró-droga: precisa passar para outra forma a fim de dar origem a um inibidor da ECA. Entretanto, em geral, as drogas depois de metabolizadas se tornam inativas. O metabolismo prepara a droga para eliminação renal, ou seja, torna-a hidrossolúvel pela introdução de radicais.

**- Oxidação:**

+ Sistema (misto) microsomal hepático: está presente no REL e a enzima responsável pela oxidação (metabolismo) é o CITO Cromo P450.

+ Oxidação de aminas (serotonina, adrenalina, noradrenalina, etc): ocorre na mitocôndria pela ação da MAO (monoamino oxidase). Os inibidores da MAO são drogas antidepressivas porque aumentam a quantidade de serotonina e noradrenalina no cérebro.

**- Redução:** introdução de hidrogênio na molécula. É restrita aos azocorantes e aos radicais nitro (por exemplo drogas do tipo nitrato).

+ Sistema microsomal hepático: ocorre no sistema também no microsomal e a enzima responsável é uma flavoproteína.

Azo-redução: R-N=N-R. Essas drogas são altamente solúveis em lipídios. Após a quebra dessa droga em duas outras que possuem NH<sub>2</sub> elas adquirem maior hidrossolubilidade.

Nitro-redução: NO<sub>2</sub>. Essa droga perde o oxigênio e ganha hidrogênio ficando mais hidrossolúvel.

**- Hidrólise:** restrita aos ésteres e amidas.

+ Ésteres (plasmática);

+ Amidas (hepática);

Anestésicos locais ou são ésteres (procaína) ou amidas (lidocaína ou xilocaína). Em pacientes com insuficiência hepática prefere-se utilizar anestésicos locais que são ésteres.

**- Conjugação:** geralmente é realizada por transferases que transferem radicais endógenos para as drogas para torná-las mais hidrossolúveis.

+ Radicais endógenos:

Metil

Sulfato

Acetato

Ácido glicurônico

Glicina

A COMT (catecol o-metil transferase) é uma transferase que introduz um radical metil no grupo catecol das catecolaminas, inativando-as.

**- Indutores e inibidores metabólicos:**

Ex. inibidores de MAO, inibidores de colinesterases (utilizados na miastenia gravis). Indução metabólica é quando você utiliza medicamentos e com o tempo você precisa aumentar a dose para que ele produza efeito. Essa tolerância pode ser de dois tipos:

+ Tolerância farmacodinâmica (dessensibilização do receptor): o receptor é incapaz de estimular o segundo mensageiro ou o número de receptores vai diminuindo com o uso da droga. Dessa forma, é preciso maior quantidade da droga para acionar o receptor. É o caso do álcool e da cocaína.

+ Tolerância farmacocinética: a droga estimula o seu próprio metabolismo e o metabolismo de outras drogas. Estimula o sistema enzimático para que produza mais enzimas e para que estas se tornem muito mais ativas. Ex. Gardenal (droga utilizada na epilepsia). Essa droga chama-se fenobarbital. É uma das drogas indutoras enzimáticas mais potentes.

Experiência: ratos foram tratados com fenobarbital durante uma semana e outros ratos não sofreram tal procedimento. Após anestesia geral de ambos os grupos de ratos verificou-se que os ratos que receberam fenobarbital acordavam antes porque esta substância era metabolizada por eles mais rapidamente. Isso acontecia porque o medicamento (gardenal) induzia o sistema enzimático a proliferar. Além disso, percebeu-se que o fígado do grupo que foi tratado era maior.

Também é necessário dar mais droga para obter o mesmo efeito nesse tipo de tolerância. É impossível, clinicamente, saber se uma tolerância é farmacodinâmica ou farmacocinética.

A tolerância é um mecanismo reversível.

**Excreção**

A secreção e reabsorção renais ocorrem geralmente no TCP.

- A droga livre e hidrossolúvel alcança o líquido tubular um meio propício: a urina. Desse modo é excretada.
- A droga livre e lipossolúvel e ainda não preparada pelo metabolismo após ser filtrada encontra o ultrafiltrado que não é um meio propício para ela. O medicamento encosta na célula da parede tubular e é reabsorvido por difusão passiva para o interstício, recolhido para os capilares peritubulares e volta ao fígado para receber radicais e tornar-se hidrossúvel.
- Paciente intoxicado com cocaína sofre de parada respiratória, taquicardia, hipertensão, convulsão, etc. E, dessa forma, procura-se inicialmente manter sinais vitais através inclusive do uso de respiração artificial. Deve-se tentar fazer a cocaína ser eliminada mais rapidamente. Cocaína é uma base fraca e para excretá-la mais facilmente deve acidificar a urina: porque quando alcançar o líquido tubular (ultrafiltrado) ela vai apresentar-se numa maior quantidade na forma ionizada e não vai ser reabsorvida porque não passa por difusão passiva no túbulo renal. Utiliza-se a infusão de cloreto de amônio para acidificar a urina.
- Barbitúrico é ácido e para facilitar sua excreção deve-se alcalinizar a urina. Infusão de bicarbonato de sódio ou acetozalamida (diurético que por atuar na anidrase carbônica nibe a formação do ácido carbônico) na veia.

**TODA DROGA É ELIMINADA SEMPRE EM SEIS MEIAS VIDAS** (quando não há administração de segunda dose).

O que muda entre uma droga e outra é o tempo que dura cada meia vida. Essa eliminação segue uma cinética de primeira ordem.

Meia vida: o tempo necessário para eliminar 50% da concentração plasmática.

Droga que tem meia vida de 24 horas é eliminada em 6 dias. Droga que possui meia vida de 4 horas é eliminada em 1 um dia. Droga que possui meia vida de 8 horas é eliminada em 2 dias.