



FARMACOCINÉTICA

CURSO

FARMACOLOGIA

MO
M
D
S
E
R

FARMACOCINÉTICA

CONTEÚDO: FABIANA SCARPA D'ANGELO
CURADORIA: THAYSSA TAVARES DA SILVA

MONSIEURS

SUMÁRIO

FARMACOCINÉTICA	4
ABSORÇÃO	4
Biodisponibilidade (F)	4
Via de Administração	4
Via Oral.....	5
Via Intravenosa	5
Via Subcutânea	5
Via Intramuscular	6
Via Retal.....	6
pKa e pH dos Fármacos.....	6
DISTRIBUIÇÃO	6
Ligação às Proteínas Plasmáticas	7
Volume de Distribuição	7
METABOLIZAÇÃO	8
Metabolismo de Fase I – Conjugação	8
Reações de Fase II	8
EXCREÇÃO	8
Clearence	8
Receptor Ligado à Proteína G	9
REFERÊNCIAS	10



FARMACOCINÉTICA

Didaticamente, podemos dividir a farmacologia em dois campos que explicam e estudam a relação entre o fármaco e o corpo. A atuação do corpo sobre o fármaco é estudada pela farmacocinética.

A farmacocinética compreende os seguintes processos: **absorção, distribuição e eliminação.**

ABSORÇÃO

A absorção descreve o movimento do fármaco do seu sítio de administração para seu sítio de ação. Para tal, as moléculas do fármaco precisam ultrapassar a membrana plasmática. Essa passagem pode ocorrer por difusão passiva ou transporte por membrana com carreador.

Biodisponibilidade (F)

Descreve a fração do fármaco que chega ao sítio de ação ou no fluido biológico. Um fármaco administrado por via oral deve ser absorvido pelo trato gastrointestinal, e essa passagem pode ser limitada por características físico-químicas do fármaco, pelo transporte pelo epitélio intestinal e, posteriormente, pela circulação portal.

Exceto em casos de síndromes de má absorção intestinal, a biodisponibilidade é um conceito mais importante na prática clínica que a absorção.

$F = \frac{\text{Quantidade de fármaco que chega a circulação sistêmica}}{\text{Quantidade de fármaco administrado}}$

Ao adentrar a circulação porta e passar pelo fígado, o fármaco absorvido sofre metabolização hepática e excreção biliar antes de chegar à circulação sistêmica. Esse processo, ao qual damos o nome de **Efeito de Primeira Passagem**, reduz de forma importante a biodisponibilidade.

Isso explica o porquê a biodisponibilidade varia de acordo com a via de administração:

- Via Intravenosa: 1
- Subcutânea e Intramuscular varia entre 0,75 e 1
- Via Oral entre 0,05 a 1 (sendo a mais variável).

Via de Administração

O fármaco pode ser administrado e absorvido por diversas vias: via oral, parenteral (intravenosa, subcutânea, intramuscular, intra-arterial e intratecal), via pulmonar, tópica (pele, olhos e mucosas) e retal.

Como mencionado, as vias de administração variam de biodisponibilidade, além de apresentarem características particulares, o que torna importante o conhecimento destas.



Via Oral

Trata-se do método mais utilizado e convencional, por ser seguro, prático e econômico. No entanto, apresenta algumas limitações de absorção a depender das características do fármaco em questão.

Primeiramente, os fármacos administrados por via oral são os que mais sofrem com o metabolismo de primeira passagem, o que tem interferência direta na biodisponibilidade. Além disso, alguns fármacos podem ser destruídos pelo próprio pH ácido do estômago, e até mesmo não absorvidos em razão de doenças com irregularidade de absorção ou até mesmo propulsão se administrados junto às refeições.

A absorção do fármaco no trato digestivo depende de alguns fatores como superfície de absorção, fluxo sanguíneo local, estado físico do fármaco, solubilidade em água e sua concentração do local.

A maior parte da absorção se dá por processos passivos a favor do gradiente de concentração. Se o fármaco não é um eletrólito, haverá um equilíbrio, com a mesma concentração do fármaco livre em ambos os lados da membrana. Porém, muitos fármacos se apresentam em solução em duas formas: **ionizadas** e **não ionizadas**. Isso ocorre com os ácidos e bases fracas, como anestésicos locais e opioides, por exemplo.

Sendo assim, a absorção é favorecida quando a substância está em sua forma **não ionizada e mais lipofílica**.

Essa transferência é, então, diretamente proporcional à: **magnitude do gradiente de concentração transmembrana, coeficiente de bipartição lipídeo-água e área da membrana exposta ao fármaco**.

Via Intravenosa

A grande vantagem da administração intravenosa é a biodisponibilidade total, já que o fármaco é administrado direto na corrente sanguínea. Isso faz com que sua ação também seja rápida, o que é benéfico em emergências.

Além disso, a via permite a titulação da dose e a administração de grandes volumes e substâncias irritantes (desde que diluídas). No entanto, não é apropriada para soluções oleosas ou insolúveis.

Suas desvantagens decorrem da necessidade de assepsia do aumento do risco de efeitos adversos, especialmente se a dose for rapidamente administrada.

Via Subcutânea

Esta via é adequada para suspensões insolúveis e para implante de pallets. No entanto, não é apropriada pra administração de grandes volumes, além de haver risco de dor ou necrose se administradas substâncias irritantes.



Via Intramuscular

Trata-se de uma via com padrão de absorção quase imediata quando administrada com solução aquosa. É adequada apenas para volumes moderados e veículos oleosos.

Deve ser evitada durante terapia anticoagulante, além de poder interferir no resultado de alguns exames diagnósticos (ex: creatinocinase).

Via Retal

Esta via é útil quando a ingestão por via oral não é possível, em episódios de vômitos ou quando o paciente está inconsciente.

Metade do fármaco absorvido nesta via sofre metabolismo de primeira passagem, embora a queda da biodisponibilidade seja menor do que a oral. No entanto, a absorção pela via retal é considerada irregular e incompleta, além de poder causar irritação na mucosa retal.

pKa e pH dos Fármacos

Como mencionado anteriormente, a absorção de um fármaco é favorecida quando este se encontra na forma não ionizada. Sendo assim, é importante sabermos qual a porcentagem do fármaco se apresenta na sua forma não ionizada de acordo com cada meio.

O **pKa** de um fármaco nada mais é que o valor de pH do meio em que 50% da concentração administrada encontra-se em

sua forma ionizada e a metade na forma não ionizada.

Cada fármaco possui um pKa diferente e, portanto, irá responder de forma diferente a variações de pH do meio.

Exemplo: pKa do Alfentanil, uma base fraca, é aproximadamente 7,5. Sendo assim, no pH de 7,5, metade de suas moléculas estão ionizáveis e a outra metade não. O pH do sangue, no entanto, é por volta de 7,35, logo, grande parte do Alfentanil estará não ionizado passando com facilidade para as células do sítio de ação, garantindo que ele tenha um rápido efeito de ação.

DISTRIBUIÇÃO

Após ser absorvido ou administrado na circulação sistêmica, o fármaco irá se distribuir no meio intersticial e intracelular.

A capacidade de distribuição do fármaco em um determinado tecido é influenciada por:

- Fluxo sanguíneo regional
- Permeabilidade capilar
- Volume tecidual.

A permeabilidade capilar é essencial para difusão rápida (com exceção do cérebro) e depende essencialmente do coeficiente de partição da molécula de do sangue. Ou seja, sofre influência direta da lipossolubilidade da substância que determina a capacidade de passar



do plasma para outros tecidos, se distribuindo mais pelo corpo.

Ligação às Proteínas Plasmáticas

As principais proteínas que servem de carreadora para os fármacos são: albumina e α 1-glicoproteína ácida. A albumina tende a se ligar aos ácidos, enquanto a α 1-glicoproteína ácida se liga às bases.

Trata-se de uma ligação covalente (fraca), saturável e reversível cuja magnitude é determinada pela concentração do fármaco, da proteína e pela afinidade entre ambos.

Além disso, a extensão da ligação às proteínas pode ser alterada por processos patológicos. No caso de uma hipalbuminemia decorrente de uma doença hepática grave, haverá diminuição da ligação às proteínas e maior aumento da fração livre. Ao passo que em casos que geram uma reação de fase aguda com rápido aumento da α -1-glicoproteína ácida (como câncer e infarto agudo do miocárdio), haverá maior ligação às proteínas e queda da fração livre do fármaco.

No entanto, este fato só se faz relevante clinicamente em fármacos com alto clearance e baixo índice terapêutico, administrados por via venosa, como a lidocaína (por ser uma base fraca, se liga à α 1 glicoproteína-ácida).

Outra questão diz respeito a má interpretação de concentrações medidas no

plasma, uma vez que a maioria dos ensaios não distingue a quantidade de fármaco ligado a proteínas.

Volume de Distribuição

Este conceito relaciona a quantidade de fármaco no corpo com a concentração deste no sangue ou em outro líquido. Não compreende um volume real, mas o *volume que seria necessário para conter todo o fármaco no corpo na mesma concentração que no sangue*.

Podemos dizer, desse modo, que o volume de distribuição (Vd) reflete a extensão da distribuição do fármaco nos meios extravasculares.

Pode ser calculado pela fórmula:

$$Vd = \frac{\text{quantidade de fármaco no corpo}}{\text{concentração do fármaco dosada}}$$

São fatores de alterar o volume de distribuição:

- Ligação às proteínas plasmáticas
- Coeficiente de partição lipídica
- Idade
- Sexo
- Doença de base

O Vd pode ser um volume imaginário já que muitos fármacos excedem o volume conhecido dos compartimentos sanguíneos. Isso ocorre com substâncias muito lipofílicas, que se difundem para tecidos lipofílicos, excedendo o volume intravascular.



Exemplo: Cloroquina apresenta V_d de 15000L enquanto a quantidade total de água no corpo é de 42L.

Fármacos que se ligam a proteínas plasmáticas de forma extensa, tem volume de distribuição semelhante ao plasmático.

METABOLIZAÇÃO

Como já mencionado, a lipossolubilidade do fármaco facilita sua absorção pela facilidade de ultrapassar as membranas biológicas. No entanto, essa mesma característica dificulta sua excreção do corpo. Desse modo, os fármacos devem passar por uma sequência de processos hidrossolúveis e passíveis de serem excretados.

Em alguns casos, a metabolização leva à formação de metabólitos ativos que podem ter atuações biológicas e até mesmo tóxicas.

A maioria dos fármacos são metabolizados no fígado, embora esse processo também possa ocorrer no intestino, rins e pulmão.

Vários grupos enzimáticos estão presentes nesse processo, mas as enzimas do **Citocromo P450** são as mais conhecidas.

Metabolismo de Fase I – Conjugação

Nesta fase, ocorre modificação, clivagem ou introdução de um grupo funcional ao fármaco gerando, geralmente, à perda da atividade farmacológica. No

caso dos pró fármacos, essa fase leva à ativação da substância.

Após essa fase alguns fármacos já são excretados, e, aqueles que não são, geralmente se associam a um composto endógeno formando um conjugado hidrossolúvel.



A depuração não indica a quantidade do fármaco que está sendo removido, mas o volume de líquido biológico do qual o fármaco deverá ser re-

Reações de Fase II

Esta fase é responsável pela formação de uma ligação covalente entre um grupo funcional do fármaco proveniente da Fase I com um ácido glicurônico, sulfato, glutathiona, aminoácidos ou acetatos endógenos.

Após esse processo de associação que forma moléculas altamente polares, o fármaco está pronto para ser eliminado.

EXCREÇÃO

Clearence

O **clearance** é o conceito mais importante em um regime de administração de fármacos a longo prazo, uma vez que nosso objetivo ao prescrever um medicamento é manter uma concentração



alvo estável que se mantenha dentro da janela terapêutica, ou seja, na faixa em que trará benefícios com menos efeitos adversos.

É o fator que prediz a taxa de eliminação em relação à concentração do fármaco. Pode ser definido em relação ao sangue (*Clearance sanguíneo- CL_b- "blood"*), plasma (*CL_p*) e livre na água (*CL_u- "unbound"*).

$$Cl = \frac{\text{taxa de eliminação}}{\text{concentração do fármaco}}$$

Sendo assim, se considerarmos a depuração constante, a taxa de eliminação do fármaco é diretamente proporcional à sua concentração.

$$CL = CL \text{ renal} + CL \text{ hepático} + CL \text{ outros}$$

Outra maneira de calcular o *clearance* é utilizar o valor da meia vida do fármaco. Vale lembrar que a **meia vida** ($T_{1/2}$) se refere ao tempo necessário para que a concentração administrada caia à metade.

Quando um fármaco é eliminado por mais de um órgão, para estimar o

clearance, devemos somar os valores correspondentes à cada órgão. Calculado dividindo-se a taxa de eliminação de cada órgão pela concentração do fármaco naquele órgão.

nicotínicos, permeáveis a cátions como sódio e cálcio.

Receptor Ligado à Proteína G

Na situação 5, a molécula se liga a um domínio extracelular do receptor transmembrana, ativando uma proteína que está ligada ao receptor, chamada proteína G. Existem inúmeros exemplos de receptores ligados a proteína G, como os do sistema nervoso autônomo: receptores alfas e beta adrenérgicos do sistema nervoso simpático e muscarínicos do sistema nervoso parassimpático, sendo alvo de inúmeros fármacos.

$$Cl = \frac{0,7 \times Vd}{T_{1/2}}$$

Nem sempre um fármaco age em um receptor específico, e sim em algum canal iônico da célula ou alguma enzima no corpo. Os anestésicos locais, como a lidocaína, inibem canais de Na^+ , já a neostigmina, atua inibindo a enzima acetilcolinesterase.



REFERÊNCIAS

Farmacologia – Farmacologia Geral – **Farmacocinética** (Professora Fernanda Monte). Jaleko Acadêmicos. Disponível em: <<https://www.jaleko.com.br>>.

KATZUNG, B.G; MASTERS, S.B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017

GOODMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006;

VISITE NOSSAS REDES SOCIAIS



@jalekoacademicos



Jaleko Acadêmicos



@grupoJaleko

