

# FARMACOCINÉTICA

# **FARMACOCINÉTICA**

**O que o organismo faz sobre a droga.**

# **FARMACODINÂMICA**

**O que a droga faz no organismo.**

# RELAÇÕES ENTRE FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

**DROGA**

**ORGANISMO**

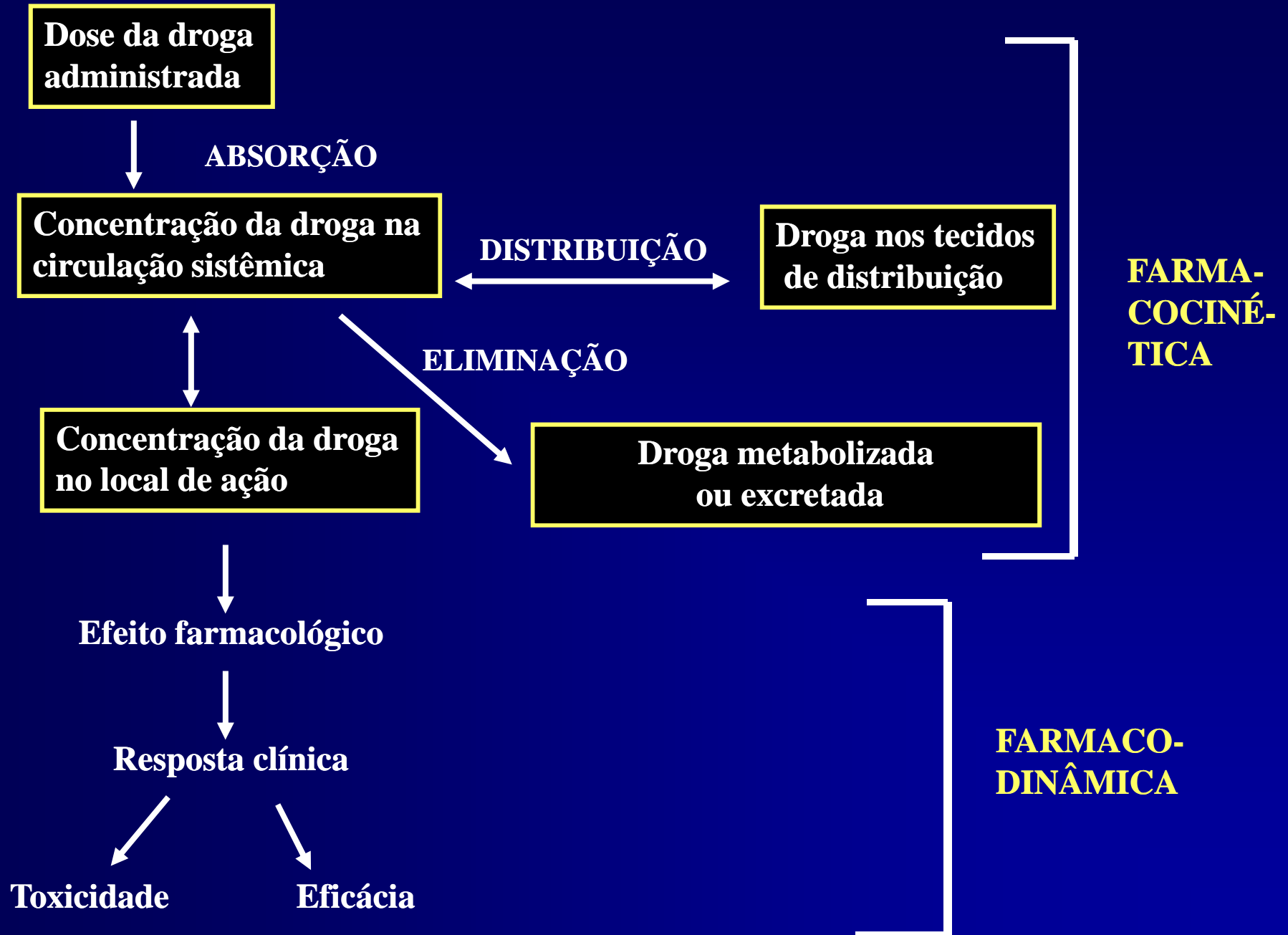
## FARMACOCINÉTICA

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

## FARMACODINÂMICA

- Local de ação
- Mecanismo de ação
- Efeitos

**Concentração no local do receptor**



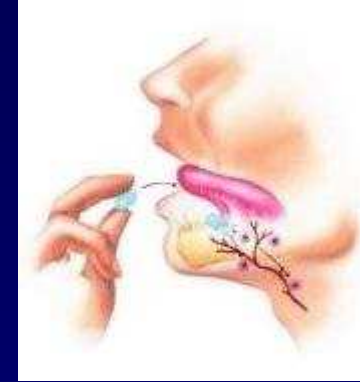
# **VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS**

- **1. Gastrointestinal**
  - Oral ou bucal.
  - Sublingual.
  - Gástrica.
  - Retal.
  - Duodenal.
- **2. Respiratória**
- **3. Vaginal**
- **4. Cutânea**
- **5. Ocular**
- **6. Nasal**
- **7. Auricular**
- **8. Parenteral:**
  - intramuscular (IM).
  - subcutânea (SC).
  - intradérmica (ID).
  - endovenosa (EV)  
ou intravenosa (IV).
  - outras

# **ABSORÇÃO**

- **passagem da droga do seu local de aplicação até a corrente sanguínea**

# ABSORÇÃO



Locais: **mucosa oral** Dependentes da via de administração

**intestino**

*Ingestão oral*

**músculos**

*Administração sublingual (ex. nitroglicerina)*

**pele**

*Administração parenteral (i.v., intramuscular, subcut)*

*Administração transdérmica (adesivos estrogênicos, de nitroglicerina, insulina)*

# FATORES ENVOLVIDOS NA ABSORÇÃO

## LIGADOS AO MEDICAMENTO

- Lipossolubilidade
- Peso molecular
- Grau de ionização
- Concentração

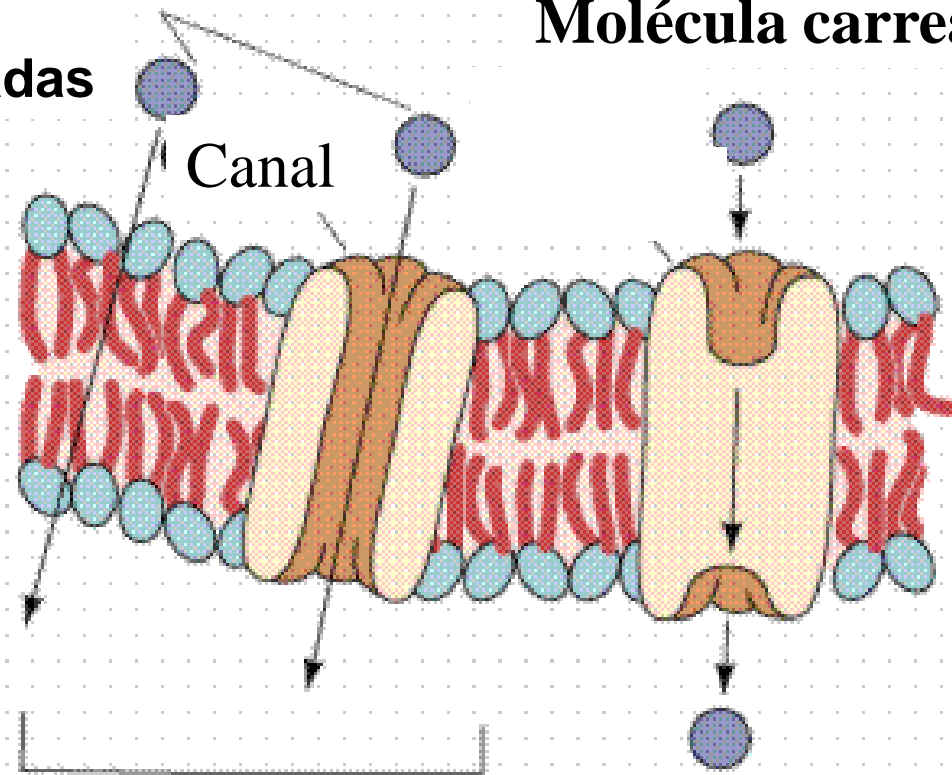
## LIGADOS AO ORGANISMO

- Vascularização do local
- Superfície de absorção
- Permeabilidade capilar



**Moléculas transportadas**

**Molécula carreadora**



**Difusão simples**

**Difusão facilitada**

**Transporte passivo**

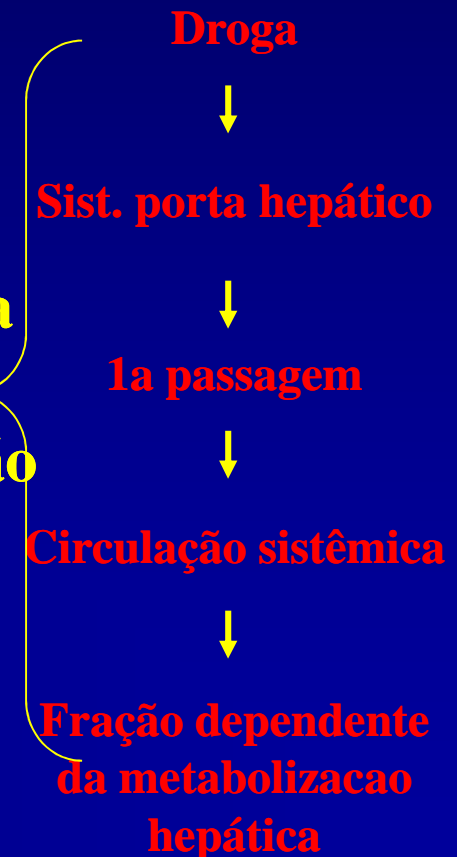
# BIODISPONIBILIDADE:

Proporção de uma dose administrada que atinge a circulação sistêmica

## Fatores dependentes:

- velocidade e magnitude de absorção da droga
- fração de droga absorvida após metabolização

Ex: Propanolol {  
I.V. = 5mg  
Oral = 40mg a 80mg



# DISTRIBUIÇÃO

Proporção de distribuição da droga pelo organismo,  
após haver alcançado a circulação sistêmica

*Fatores dependentes:*

- *Lipossolubilidade e do grau de ionização da droga*
- *Tamanho da molécula ou complexo droga-proteína*
- *pH local*
- *vascularização do tecido*

**Ex:** \* Coração, fígado, t. digestivo, rins, cérebro e órgãos com ↑ perfusão (> 0.5 L/Kg/min)

\*\* Músculos, algumas vísceras e tegumentos com média perfusão (0.5 L/Kg/min)

\*\*\* Tecido adiposo com ↓ perfusão (0.02 L/Kg/min)

# LIGAÇÃO PROTÉICA

Somente a droga livre é capaz de cruzar as membranas celulares ou ligar-se aos sítios receptores e, conseqüentemente, eliciar efeitos farmacológicos.

## LEMBRAR:

“ a redução da ligação protéica de uma droga em consequência de doenças (hipoalbuminemia, uremia) ou de deslocamento por outra droga, aumenta sua fração livre (quantidade da droga acessível aos locais de ação)

Ex: Se a ligação protéica de uma droga é 98% e sofre uma redução para 96%, então sua fração livre duplicará de 2% para 4%.

# FASES DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

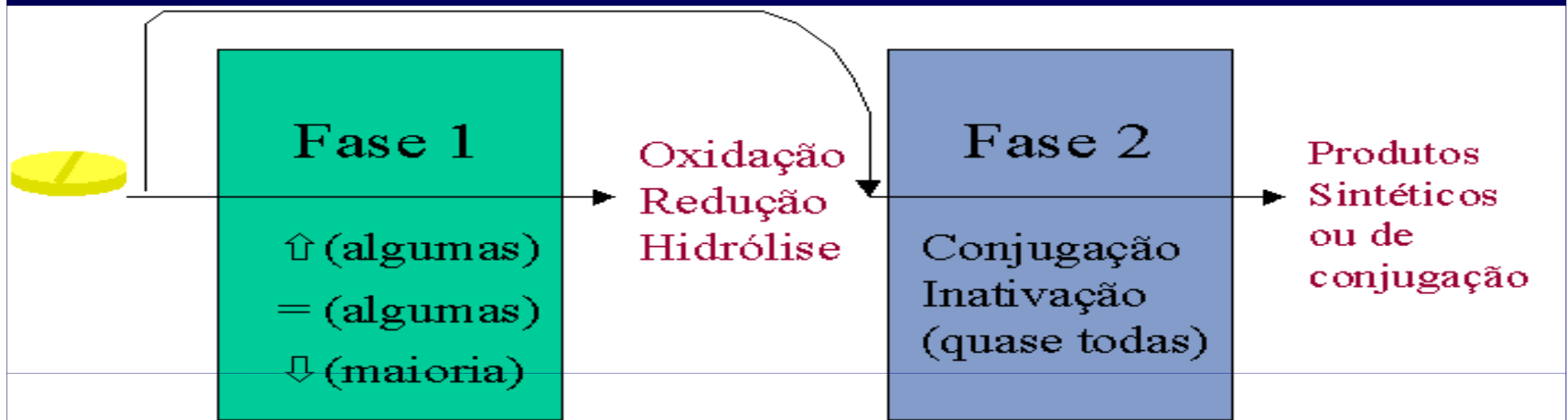


## EXEMPLO:



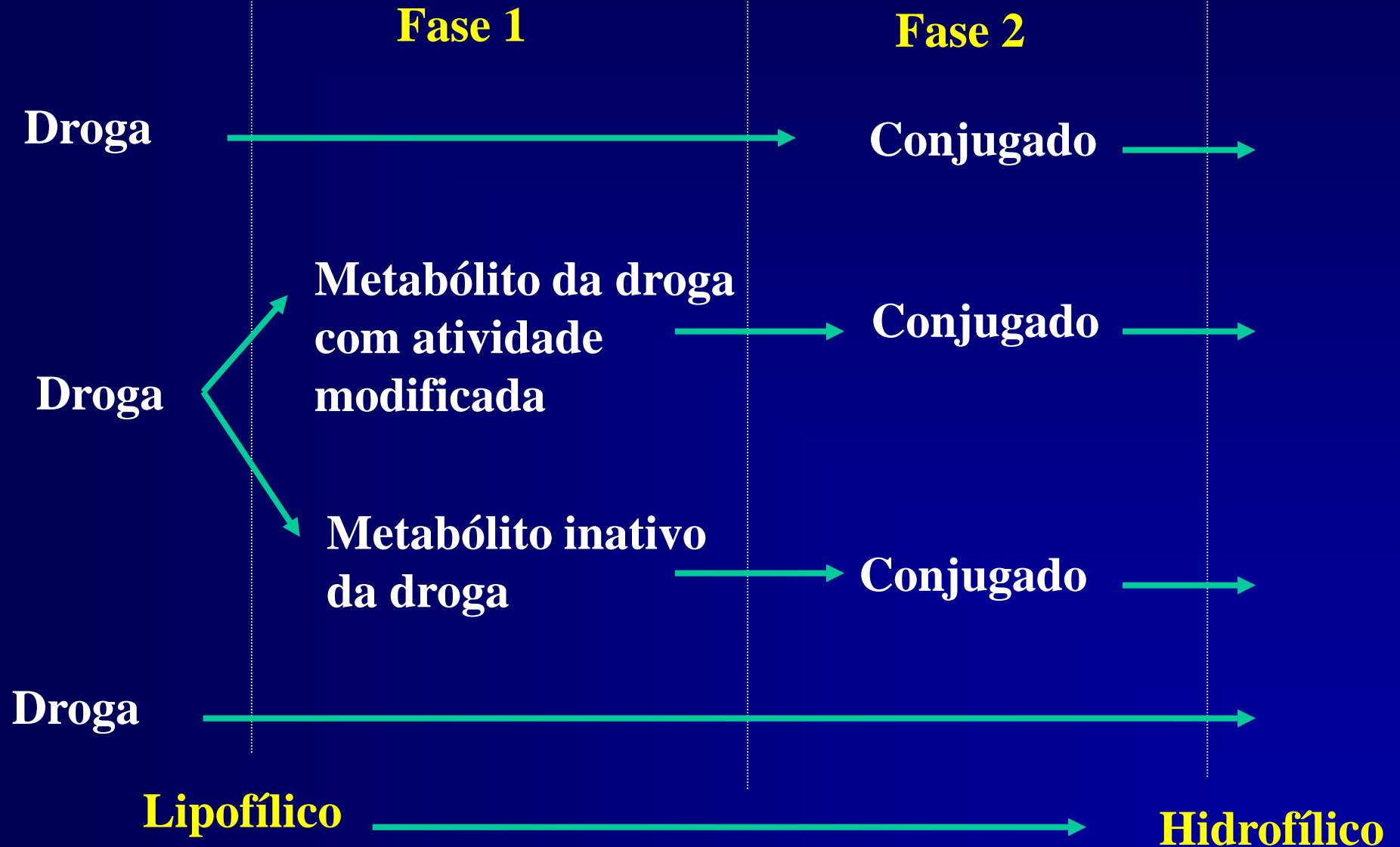
# METABOLISMO DAS DROGAS

## 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 DROGAS



# REAÇÕES DE FASE I

- REDUÇÃO,
- HIDRÓLISE.
- OXIDAÇÃO,

**Resultam em produtos, em geral, mais reativos quimicamente e, portanto, algumas vezes mais tóxicos ou carcinogênicos do que a droga original**

**Preparam a droga para sofrer a reação de fase II.**



# REAÇÕES DE FASE II

- **CONJUGAÇÃO**

**Resultam normalmente em  
compostos inativos**

# INDUÇÃO ENZIMÁTICA

A estimulação da atividade das enzimas microsossomais por medicamentos e outras substâncias representa importante problema clínico.

Drogas tais como analgésicos, anticonvulsivantes, hipoglicemiantes orais, sedativos e tranquilizantes estimulam a sua própria biotransformação e a de outras drogas.

# A indução enzimática:

- Aumenta a velocidade de biotransformação hepática da droga
- Aumenta a velocidade de produção dos metabólitos
- Aumenta a depuração plasmática da droga
- Diminui a meia-vida sérica da droga
- Diminui as concentrações séricas da droga livre e total
- Diminui os efeitos farmacológicos se os metabólitos forem inativos.

Um indutor pode estimular ativamente a síntese de uma enzima

O citocromo P450 é rapidamente induzido por muitas drogas

# INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

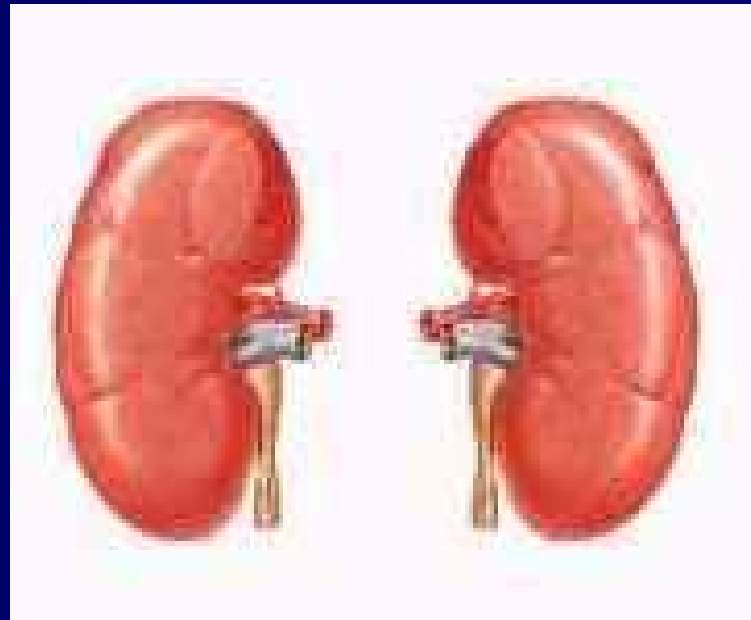
**A inibição das enzimas microsossomais:**

- **Diminui a velocidade de produção de metabólitos**
- **Diminui a depuração total**
- **Aumenta a meia vida da droga no soro**
- **Aumenta as concentrações séricas da droga livre e total**
- **Aumenta os efeitos farmacológicos se os metabólitos forem inativos**

# Inibidores da biotransformação de drogas

- Exposição aguda ao etanol
- Cloranfenicol e alguns outros antibióticos
- Cimetidina
- Dissulfiram
- Propoxifeno
  
- Enzimas que sofrem interferência de inibidores:
  - - *Colinesterases,*
  - - *Monoaminooxidase (MAO),*
  - - *Aldeído Desidrogenase,*
  - - *Álcool Desidrogenase*
  - - *Citocromo P450.*

# EXCREÇÃO RENAL

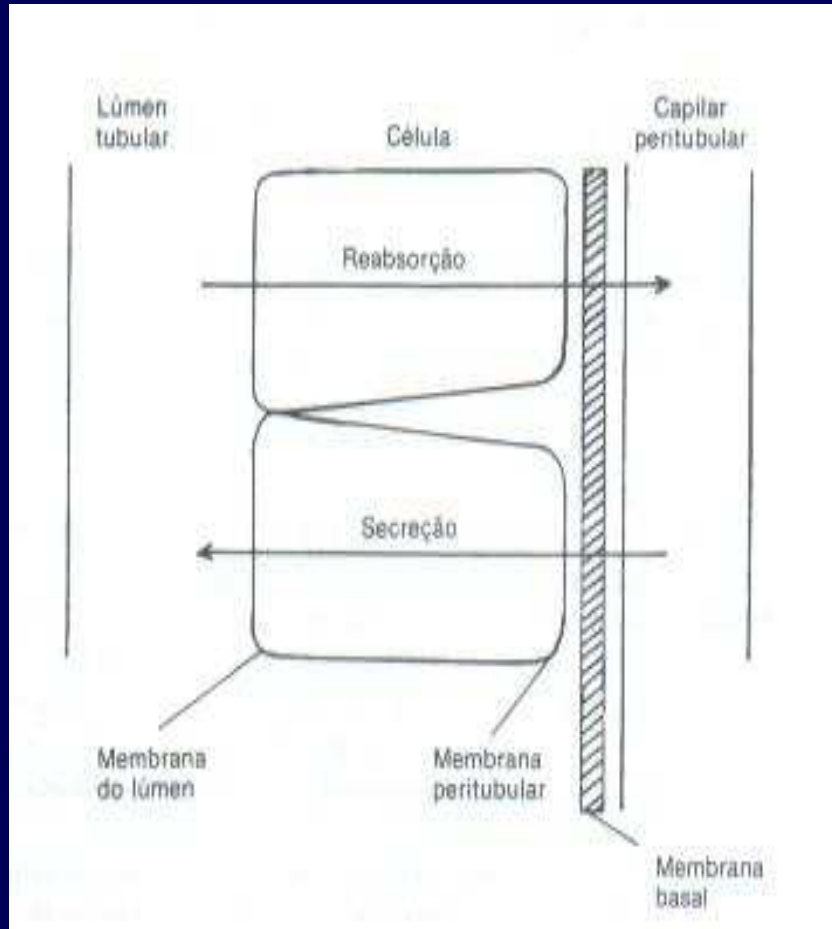


- **As unidades anatômicas funcionais do rim são os néfrons.**
- **O sangue arterial passa em primeiro lugar pelos glomérulos que filtram parte do plasma.**
- **Muitas substâncias também são secretadas nos túbulos proximais.**
- **A maior parte da água é reabsorvida ao longo do néfron, seqüencialmente pelos túbulos proximais, distais e coletores.**
- **Numerosas substâncias também podem ser reabsorvidas pelo epitélio tubular e liberadas no líquido intersticial renal e, a seguir, no plasma.**

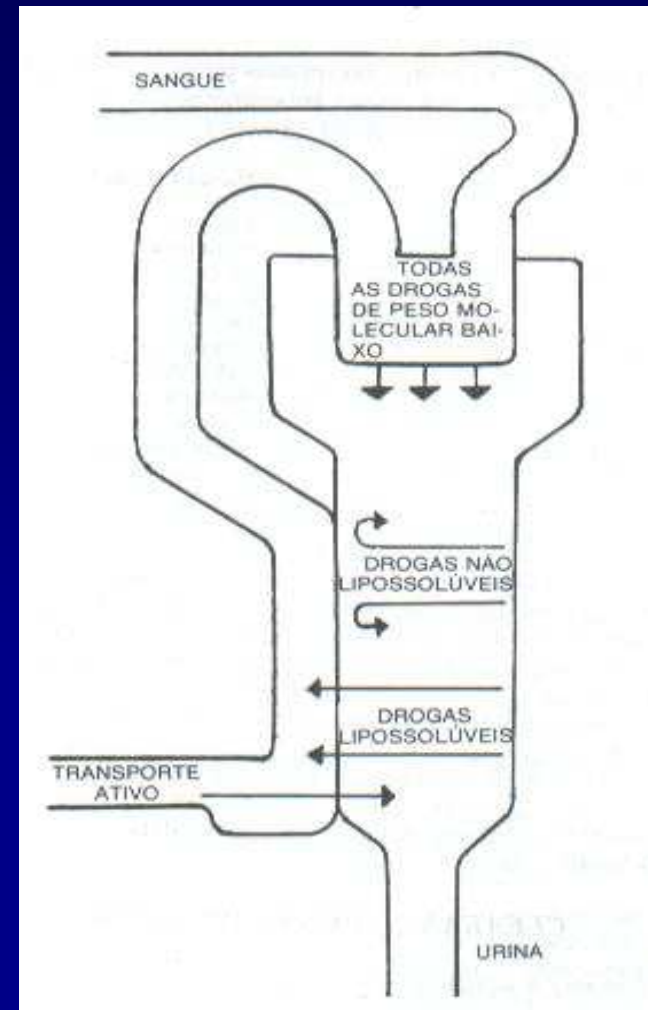
- **As drogas são, na sua maior parte, removidas do corpo através da urina, na forma inalterada ou como metabólitos polares (ionizados)**
- **As substâncias lipofílicas (apolares) não são eliminadas suficientemente pelo rim**
- **As drogas lipofílicas são metabolizadas, em sua maioria, em produtos mais 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**
- **É extremamente relevante para estabelecer a dose da droga em tratamento de longo prazo.**

# Tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ )

- é o tempo necessário para que a concentração plasmática de determinado fármaco seja reduzida pela metade

## **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

# Ateracoes Fisiologicas do envelhecimento que interferem na farmacocinetica

## Absorção:

- ↓ da producao de acido gastrico
- aumento do pH gastrico
- ↓ da motilidade gastrointestinal
- ↓ do fluxo sanguineo
- ↓ da superficie de absorcao

## Distribuição:

- ↓ massa muscular total
- aumento gordura corporea
- ↓ proporcao de agua
- ↓ da albumina plasmatica
- alteracao relativa da perfusao tissular

## Metabolismo:

- ↓ massa hepatica
- ↓ fluxo sanguineo hepatico
- ↓ capacidade metabolica hepatica

## Excreção:

- ↓ do fluxo sanguineo renal
- ↓ da TFG
- ↓ funcao tubular renal