

Prof. Dr. Luiz Henrique Amarante

- Farmacêutico-Bioquímico
- Especialista em Toxicologia
- Ph.D. em Farmacologia e Fisiologia

BIBLIOGRAFIA

Portal Amarante:
www.amaranteconsultoria.com.br

BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L.
As bases farmacológicas da terapêutica.
11. ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana, 2007.

DALE, M. M.; RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.
Farmacologia. 6. ed. São Paulo: Elsevier, 2007.

KATZUNG, Bertram G. *Farmacologia Básica & Clínica*.
10. ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana, 2008.

INTRODUÇÃO À FARMACOLOGIA FARMACOCINÉTICA

FARMACOLOGIA

Estuda a interação dos
compostos químicos
com os sistemas vivos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

SISTEMA VIVO

- ◆ Organela Celular
- ◆ Um órgão ou Tecido
- ◆ Sistema Orgânico
- ◆ Espécie Animal ou Vegetal

Jamais é estático

Integra-se ao meio externo,
alterando ou sendo alterado
por este meio

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

COMPOSTOS QUÍMICOS

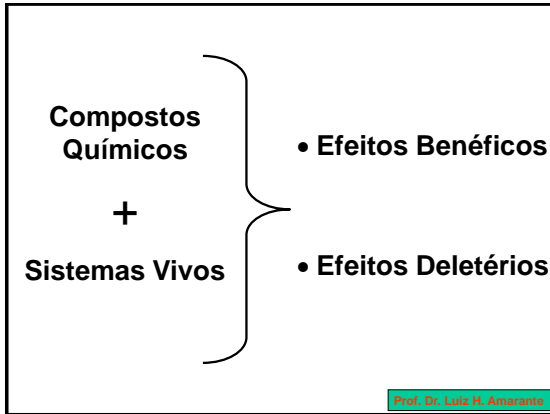
Exógenos:

- Molécula bem definida (AAS)
- Mistura de substâncias (antigripais)
- Extratos de plantas (chás)
- Alimentos (nutracêuticos)

Endógenos:

- Hormônios
- HCl gástrico
- Neurotransmissores

Prof. Dr. Luiz H. Amarante



EFEITOS BENÉFICOS

- Cura (farmacoterapia)
- Prevenção (Profilaxia)
- Diagnóstico
- Anovulatórios
- Cosméticos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

EFEITOS DELETÉRIOS

(Tóxicos)

Estudados pela Toxicologia

- Forense
- Ocupacional
- Social
- De medicamentos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FARMACOLOGIA

- Farmacognosia
- Farmacotécnica
- Farmacocinética
- Farmacodinâmica

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FARMACOGNOSIA

Estuda a droga em seu estado natural

- Matéria Prima
- Fitoterapia

FARMACOTÉCNICA

Estuda as técnicas de produção de medicamentos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FARMACOCINÉTICA

Estuda o comportamento da droga no organismo

- Absorção
- Distribuição
- Biotransformação
- Excreção

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FARMACODINÂMICA

Estuda as alterações causadas no organismo pelas drogas

Farmacocinética:

o que o organismo faz com a droga

Farmacodinâmica:

o que a droga faz com o organismo

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

TERMOS USUAIS EM FARMACOLOGIA

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DROGA

Qualquer substância ou conjunto de substâncias químicas, capaz de interagir com o sistema vivo provocando alterações somáticas e/ou funcionais, benéficas ou deletérias (maléficas)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FÁRMACO

Droga com estrutura química bem definida com ação BENÉFICA ao sistema vivo

MEDICAMENTO

Fármaco quando utilizado com fins

- Terapêuticos
- Profiláticos
- Diagnósticos
- Anovulatórios

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

AGENTE TÓXICO

Droga com estrutura química bem definida com ação MALÉFICA ao sistema vivo

VENENO

Droga com ação maléfica ao sistema vivo, produzida por animais ou plantas e inoculada em humanos ou em animais acidentalmente

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

Preparo industrial de um ou mais fármacos (princípio ativo) com outros componentes (adjuvantes), tais como:

Veículo, edulcorantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes

Comercializado embalado e com um nome próprio
O medicamento vendido em drogarias

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

REMÉDIO

Qualquer dispositivo ou (terapia), inclusive o medicamento, que sirva para tratar o doente.

- Massagem
- Clima agradável
- Intervenção cirúrgica
- Psicoterapia
- Desabafo
- Farmacoterapia

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DROGA ÓRFÃ

Droga para doenças **raras** (atinge menos de 200.000 pessoas) ou do **terceiro mundo**, não transformada em forma utilizável devido aos custos que não serão reembolsados.

Droga órfã → Doença não tratada

=

Paciente Órfão do sistema de saúde

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

“Toda substância é um veneno. Não há uma que não seja.

A diferença entre um remédio e um veneno é a DOSE utilizada”

(Paracelsus, 1493-1541)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FORMAS FARMACÊUTICAS

Apresentação física do medicamento, com seus adjuvantes

- Comprimido
- Drágea
- Xarope
- Pomada

A escolha da forma farmacêutica depende das características do paciente e da doença

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Para Uso Interno – Via Oral



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Para Uso Externo

• Cutâneo (tópico)

Pomadas, cremes, unguentos, pastas, loções

• Transvaginal

Óvulos, comprimidos, geléias

• Retal

Supositórios

• Oftalmológicos e Otorrinolaringológicos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Para Uso Parenteral

- **Grandes Volumes** $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nutrição Parenteral} \\ \text{Soros} \end{array} \right.$
- **Pequenos Volumes** → Ampolas
- **Contrastes radiológicos**
- **Pellets (intradérmicos)**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FORMAS FARMACÊUTICAS ESPECIAIS

- **Com revestimento entérico**

Protege a droga do suco gástrico e o epitélio gástrico da droga

- **Liberação contínua**

Para que drogas que são rapidamente metabolizadas e excretadas. Os níveis sanguíneos são mantidos por mais tempo

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS

A escolha da via depende de:

- ♦ Tipo de Ação Desejada
 - Local
 - Sistêmica
- ♦ Rapidez de Ação Desejada
- ♦ Natureza do Medicamento
 - Voláteis: Pulmonar
 - Cáusticos: IV
 - Resistência ao Suco Gástrico: Insulina
 - Insolúveis: Parenteral

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

- **Vias Enterais**

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Oral} \\ \text{Retal} \end{array} \right.$

- **Vias Parenterais**

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Subcutânea (SC)} \\ \text{Intravenosa (IV)} \\ \text{Intradérmica} \\ \text{Intrarterial} \\ \text{Intracardiaca} \\ \text{Intra-raquidiana} \\ \text{Peridural} \\ \text{Intraperitoneal} \\ \text{Intrapleural} \\ \text{Intra-articular} \end{array} \right.$

- **Vias Transmucosas**

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Sublingual} \\ \text{Conjuntival} \\ \text{Rinofaríngea} \\ \text{Traqueobronquiolar} \\ \text{Alveolar} \\ \text{Genitourinária} \end{array} \right.$

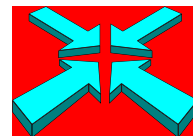
- **Vias Acidentais**

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Feridas} \\ \text{Cáries Dentárias} \end{array} \right.$

- **Vias Transcutâneas**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO



DROGAS

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO DE DROGAS

Absorção é a passagem de substâncias do local de administração para a circulação sanguínea.

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Quando a via de administração é intravenosa ou intra-arterial, logicamente, não se observa o fenômeno de absorção, pois a molécula da droga é injetada diretamente na circulação sanguínea

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Para serem absorvidas, as moléculas das drogas atravessam membranas biológicas:

- Epitélio Estratificado da Pele
 - Epitélio Pulmonar
 - Epitélio do TGI

e, por fim, o **Endotélio Capilar**

e isto ocorre pelos mecanismos de já citados

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

MECANISMOS DE TRANSPORTE ATRAVÉS DE MEMBRANAS

- ◆ **Endocitose** → macromoléculas
- ◆ **Poros aquosos** → água
- ◆ **Transporte ativo** → absorção intestinal
- ◆ **Difusão facilitada** → insulina
- ◆ **Difusão lipídica** → subst. lipossolúveis

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

LOCAIS DE ABSORÇÃO DE DROGAS

Depende da Forma Farmacêutica e Via de Administração da Droga:

- ◆ **Pela pele e mucosas** → Uso tópico, sublingual, transvaginal, oftalmol., otorrinolaringológico
- ◆ **Pelo Trato Respiratório** → Inalantes
- ◆ **Pelo TGI** → Uso oral, retal
- ◆ **Regiões SC e IM** → Injetáveis

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO PELA PELE E MUCOSAS

Medicamentos de uso:

- Tópico
- Transdérmico
- Transvaginal
- Sublingual
- Otorrinolaringológico
- Oftalmológico

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO ATRAVÉS DA PELE

Pele

Órgão formado por múltiplas camadas de tecidos QUERATINIZADOS

Tipos

- ◆ Transepidérmica e Transfolicular

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

MUCOSAS

Genitourinária
Conjuntiva
Peritônio

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO PELA PELE E MUCOSAS

Permeabilidade

- ◆ Relativamente impermeáveis à maioria dos íons e substâncias hidrossolúveis
- ◆ Permeáveis a substâncias lipossolúveis
- ◆ Permeáveis a substâncias de elevado coeficiente de partição óleo/água

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO PELA PELE E MUCOSAS

Cuidados Especiais

- ◆ Cosméticos e fármacos de uso tópico podem exercer ação SISTÊMICA.
- ◆ Contato com solventes orgânicos aumenta a absorção de drogas pela pele e mucosas
- ◆ Ferimentos em pele e mucosas aumentam a absorção de drogas

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO PELA PELE E MUCOSAS

Vasoconstrição Local, diminui a absorção

Hidratação Prolongada, aumenta a absorção

Sabões, aumentam a absorção, por alterar a estrutura da queratina (de alfa para beta)

Solventes Orgânicos, aumentam a absorção, por removerem camada lipoproteica, tornando a pele mais permeável

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO PELO TRATO RESPIRATÓRIO

- ◆ Excelente via de entrada de substâncias tóxicas
- ◆ Tem pouca importância como via de administração de medicamentos, apesar da rápida transferência da droga do ar alveolar para a corrente sanguínea (absorção)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ABSORÇÃO PELO TRATO RESPIRATÓRIO

Limitações

Partículas maiores que 5 µm são retidas na região nasofaríngea e removidas por processos mecânicos de limpeza do nariz ou pelo espirro

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TRATO RESPIRATÓRIO

Limitações

Partículas menores que 5 µm são retidas na região traqueobronquiolar e eliminadas pelo muco

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TRATO RESPIRATÓRIO

Gases e Substâncias Voláteis

- ◆ Substâncias hidrossolúveis são parcialmente retidas pela mucosa nasal (água)
- ◆ Substâncias lipossolúveis são melhores absorvidas

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELA VIA RESPIRATÓRIA

Coefficiente de Partição Ar Alveolar/Sangue (K)

- ◆ Depende da lipossolubilidade da substância

$$K = \frac{\text{Solubilidade no Ar Alveolar}}{\text{Solubilidade no Sangue}}$$

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELA VIA RESPIRATÓRIA

K baixo

Boa solubilidade no sangue (hidrossolúvel)

K alto

Pouca solubilidade no sangue (lipossolúvel)

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELA VIA RESPIRATÓRIA

K baixo → hidrossolúvel

Saturação sanguínea lenta

Portanto: Distribuição lenta aos compartimentos periféricos

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELA VIA RESPIRATÓRIA

Relação entre Frequência Cardíaca (FC) e
Frequência Respiratória (FR):

K baixo:
Aumento na FR
aumenta-se a absorção

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO SUBCUTÂNEA

E INTRAMUSCULAR

- ✓ Absorção direta pelos vasos sanguíneos e linfáticos

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO SUBCUTÂNEA

E INTRAMUSCULAR

- ✓ **Mecanismo:**
 - ♣ difusão lipídica
 - ♣ poros aquosos

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO SUBCUTÂNEA

E INTRAMUSCULAR

- ✓ **Interferentes:**
 - Coef. Óleo/Água
 - Peso Molecular
 - Fluxo Sanguíneo

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TGI

- ◆ É a via de administração de medicamentos mais usada
- ◆ Importante na ingestão acidental ou intencional de agentes tóxicos

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TGI

Fatores que favorecem a absorção:

- ◆ Microvilosidades Intestinais
- ◆ Boa Irrigação Sanguínea

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TGI

Fatores que favorecem a absorção:

- ✓ Ciclo Entero-Hepático

Reabsorção de substâncias já excretadas com a bile, na forma conjugada, em contato com microrganismos intestinais são degradadas e voltam à forma absorvível

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TGI

Fatores que alteram a absorção:

- ✓ pH e pK

Ácidos: bem absorvidos no estômago

Bases: Mal absorvidas no estômago

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TGI

Fatores que dificultam a absorção:

- ✓ Motilidade Gastrintestinal

Maior Motilidade = menor absorção

Menor Tempo Esvaziamento Gástrico = melhor absorção no intestino delgado

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ABSORÇÃO PELO TGI

Fatores que dificultam a absorção:

- ✓ Presença de alimentos no TGI

- Alimentos aumentam a motilidade, portanto, diminuem a absorção

- Íons metálicos complexam-se com os fármacos e diminuem sua absorção (tetraciclina na presença de cálcio)

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

EFEITO DE PRIMEIRA PASSAGEM

Drogas absorvidas no TGI, antes de serem distribuídas, sofrem inativação (ou ativação) pelas enzimas hepáticas

Exceções:

- Mucosa Bucal
- Mucosa Retal

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

Absorção pela Mucosa Bucal

- Via Transmucosa
- Sem Efeito de Primeira Passagem
- Sem Inativação do Suco Gástrico
- Rica Vascularização
- Absorção Muito Rápida

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

Absorção pela Mucosa Retal

- Sem Efeito de Primeira Passagem
- Sem Inativação do Suco Gástrico
- Pacientes inconscientes ou vomitando

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Absorção pela Mucosa Gástrica

- Pouco usual
- ↑ velocidade esvaziamento ↑ absorção
- Baixo pH favorece absorção ácidos
- Acidez gástrica degrada drogas (revestimento entérico)
- Boa absorção de álcool

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Absorção pela Mucosa do Intestino Delgado

- Principal Superfície de Absorção do TGI
- Dobras e Vilosidades = 200 m²
- pH varia de ácido a levemente alcalino
- ↑ velocidade esvaziamento GÁSTRICO aumenta a absorção no ID

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIODISPONIBILIDADE DAS DROGAS

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIODISPONIBILIDADE SISTÊMICA

Fração da droga inalterada que chega à circulação sistêmica após sua administração, por qualquer via

- ◆ Biodisponibilidade IV = 100%
- ◆ Biodisponibilidade VO < 100%
 - Nem toda a droga é absorvida
 - Degradação Gástrica
 - Efeito de Primeira Passagem

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIODISPONIBILIDADE BIOFÁSICA

“Um Conceito Mais Amplo”

É a quantidade de droga disponível na biofase (local de ação)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

A BIODISPONIBILIDADE DEPENDE:

- Forma Farmacêutica
- Características do Paciente
- Ingestão conjunta com alimentos
- Via de Administração

IV > IM > SC > Retal > Oral

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FORMA FARMACÊUTICA

Via Oral

Sólidos X Líquidos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Características do Paciente

Motilidade TGI

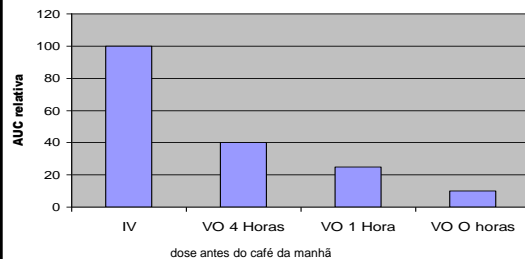
Tempo de Esvaziamento Gástrico

Lesões no Estômago

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

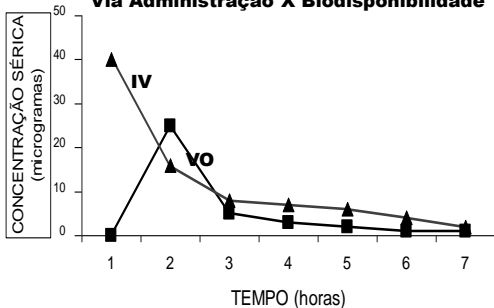
ALIMENTOS X BIODISPONIBILIDADE

BIODISPONIBILIDADE DE UM FÁRMACO EM RELAÇÃO À VIA DE ADMINISTRAÇÃO E INGESTÃO DE ALIMENTOS



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Via Administração X Biodisponibilidade



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIOEQUIVALÊNCIA

Um mesmo medicamento, em diferentes formas farmacêuticas, (OU IGUAIS) pode apresentar diferentes biodisponibilidades

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

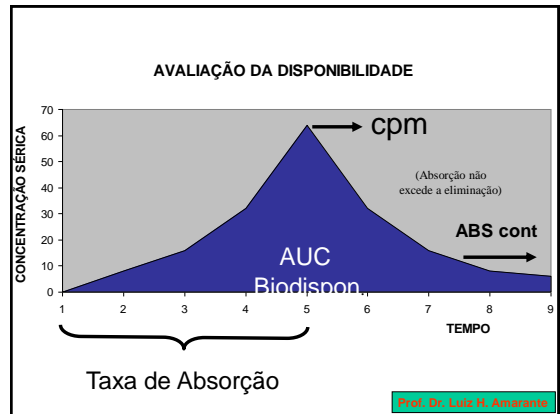
AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE

OBJETIVO:

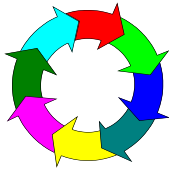
- Avaliar quanto de determinada droga é absorvida pelo paciente.
- Avaliar a bioequivalência de formulações farmacêuticas

Relaciona-se uma formulação de referência administrada VO ou IV, colhendo-se amostras de sangue ou urina

Prof. Dr. Luiz H. Amarante



DISTRIBUIÇÃO



DROGAS

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DISTRIBUIÇÃO DE DROGAS

É a transferência da droga do plasma (compartimento central) para outros órgãos, tecidos e líquidos corporais (compartimentos periféricos)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DISTRIBUIÇÃO DE DROGAS

Depende:

- ◆ Vascularização do órgão/tecido
- ◆ Grau de ligação à Proteínas Plasmáticas
- ◆ pK da Substância X pH do meio (Solubilidade)
- ◆ Barreiras Biológicas

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

IRRIGAÇÃO DO ÓRGÃO OU TECIDO

Inicialmente órgãos e tecidos mais irrigados recebem maior quantidade de drogas

MAS:

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Órgãos e tecidos menos irrigados, apesar de receberem menores quantidades de drogas, têm maior capacidade de retenção da droga, desde que tenham boa afinidade a ela

Ex.: Chumbo

- 2 horas após administração: 50 % Fígado
- 30 dias: 90 % do que permanece no organismo está depositado nos ossos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

LIGAÇÃO AS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

DROGAS

Dissolvida no Plasma

- Distribuição
- Ação

Ligada as Proteínas do Plasma (Receptores Passivos)

- INATIVAS, desligam-se a medida em que a parte livre é utilizada

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

- Albumina
- Globulinas
- Hemoglobina

LIGAÇÃO

- Afinidade entre a droga e a proteína
- Concentração sanguínea da droga
- Concentração da proteína no plasma
- Reversíveis (Wan der Waals, Pontes H)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DESLOCAMENTO DA LIGAÇÃO

Competição Farmacológica

Uma droga desloca a ligação de outra, de menor afinidade, que fica livre para agir no organismo, até níveis tóxicos.

Exemplo: Fenilbutazona desloca a ligação de anticoagulantes cumarínicos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

LIGAÇÃO AS PROTEÍNAS E METAIS NOS TECIDOS

Favorece o acúmulo da droga em tecidos e órgãos

DDT → Tecido Adiposo

- Cloroquina → Tecido Hepático (até 700 > Sangue)
- Tetraciclina, Flúor e Chumbo → Tecido Adiposo

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Enquanto estiver ligada

as proteínas plasmáticas as drogas:

- São Inativas
- Não São Metabolizadas
- Têm o Clearance Renal Diminuído

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

HEPARINA CONCENTRA-SE NO PLASMA PORQUE A MOLÉCULA É GRANDE DE MAIS PARA ATRAVESSAR O ENDOTÉLIO VASCULAR

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

◆ **SOLUBILIDADE DA DROGA**

Hidrossolúveis

Concentram-se no plasma e líquido intersticial. Muitas não penetram no SNC

Lipossolúveis

São melhor distribuídas

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BARREIRAS BIOLÓGICAS

◆ Barreira Hematoencefálica

- Antimicrobianos
- Hipnóticos, Antidepressivos

◆ Barreira Placentária

- Pouco eficiente
- Pode metabolizar as drogas

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

Volume Real de Distribuição

Volume Aparente de Distribuição (Vd)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

VOLUME REAL DE DISTRIBUIÇÃO

0,55 l/Kg peso

É o volume total de líquido corpóreo, no qual as drogas irão de distribuir

Líquido Extracelular (Plasmático + Intersticial) → **12 litros**

Líquido Intracelular → **28 litros**

TOTAL → **40 litros**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO APARENTE

(Vd)

É o volume no qual a droga teria que se dissolver, a fim de atingir a mesma concentração em que ela se encontra no plasma sanguíneo, após ser distribuída

Descreve a relação entre a quantidade da droga no corpo inteiro e a quantidade existente no plasma

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

O Volume Aparente de Distribuição é expresso em litros em relação ao peso do corpo

EXEMPLOS

<u>Droga</u>	<u>Vd (l/Kg)</u>
Furosemida	0,1
Penicilina G	0,3
Procainamida	2
Nortriptilina	20

Alto Vd = droga com alta concentração tecidual

Baixo Vd = droga com alta concentração plasmática

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Um mesmo medicamento, nas mesmas doses pode provocar diferentes respostas terapêuticas em pacientes diferentes

Vd depende

Características físico-químicas da droga
Características individuais dos pacientes

Exemplo:

Insuficiência Cardíaca
↓ Perusão Sangüínea
↓ VD
↑ Concentração Plasmática

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ELIMINAÇÃO



DROGAS

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ELIMINAÇÃO DAS DROGAS

Eliminação é o desaparecimento da droga do organismo.

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

A eliminação compreende

Dois processos:

- EXCREÇÃO
- BIOTRANSFORMAÇÃO (metabolismo)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

EXCREÇÃO

A droga pode ser excretada com a mesma estrutura química em que foi absorvida ou após ser biotransformada

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

VIAS DE EXCREÇÃO

Urina	Suor
Bile	Muco Nasal
Fezes	Saliva
Ar Expirado	Lágrima
Leite	Outras
	Secreções

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

EXCREÇÃO

A excreção depende das características físico-químicas da molécula da droga

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

EXCREÇÃO

Substâncias Lipossolúveis:

- ☞ Facilmente absorvidas
- ☞ Dificuldade na excreção
 - São Reabsorvidas
 - Acumulam-se

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

EXCREÇÃO

Portanto, para facilitar sua excreção a droga deve ser:

- ⊗ Polar
- ⊗ Hidrossolúvel
- ⊗ Ionizada no pH do meio

Prof. Dr. Luiz H. Amaral



Como ocorre, então, a excreção de drogas apolares, lipossolúveis ?

Prof. Dr. Luiz H. Amaral



BIOTRANSFORMAÇÃO

(Metabolização)

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

BIOTRANSFORMAÇÃO

OBJETIVO:

Facilitar A Excreção de Drogas Apolares, Lipossolúveis, Transformando-as em Substâncias Polares e Hidrossolúveis

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIOTRANSFORMAÇÃO

É toda alteração na estrutura química da droga, devido a sua interação com o organismo. Compreende uma série de reações químicas, em etapas sucessivas, que a transforma em metabólitos com atividade farmacológica (bioativas) ou em metabólitos inativos.

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ELIMINAÇÃO

⊠EXCREÇÃO:

A Substância é Expulsa do Organismo

⊠BIOTRANSFORMAÇÃO:

A Substância Sofre Alterações Químicas, Mas Seus Metabólitos Permanecem No Organismo.

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

EXCREÇÃO

Principais Vias de Excreção:

- RENAL (Urinária)
- GASTRINTESTINAL (Fecal)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

EXCREÇÃO RENAL

Mecanismos de Formação da Urina:

- Filtração Glomerular
- Reabsorção Tubular
- Secreção Tubular

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

EXCREÇÃO RENAL

FILTRAÇÃO:

- Independe da Solubilidade e/ou Polaridade da Droga

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FILTRAÇÃO:

Poros Capilares Glomerulares = 70nm

Permite a filtração de todos os constituintes do sangue, EXCETO:

- ↪ Elementos Figurados
- ↪ Macromoléculas Proteicas
- ↪ Drogas Ligadas as Proteínas Plasmáticas

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

REABSORÇÃO TUBULAR

APÓS A FILTRAÇÃO

- ◆ Subst. Hidrossolúveis
Excretadas com a urina
- ◆ Subst. Lipossolúveis e Peg. PM
Reabsorvidas voltando à circulação

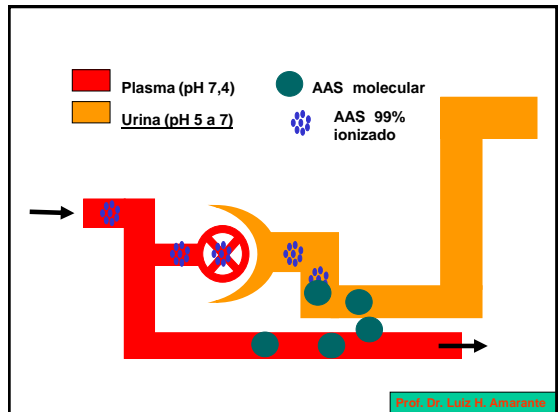
Prof. Dr. Luiz H. Amarante

REABSORÇÃO TUBULAR

X

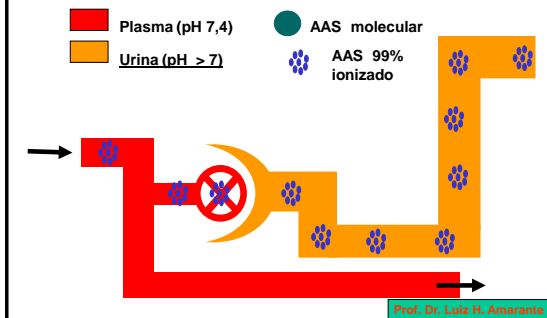
pH URINÁRIO

Prof. Dr. Luiz H. Amarante



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Alcalinização da Urina



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

SECREÇÃO TUBULAR ATIVA

É A PASSAGEM DE SUBST. DO SANGUE DIRETAMENTE PARA A URINA, NOS TUBULOS PROXIMAIS.

Ex.: Penicilina com probenecida

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

EXCREÇÃO BILIAR

Algumas Substâncias Metabolizadas no Fígado Concentram-se na Vesícula Biliar e, Juntamente com a Bile, são Transportadas para o Duodeno e Eliminadas pelas Fezes

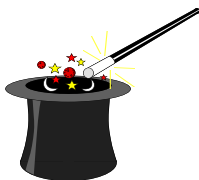
Prof. Dr. Luiz H. Amarante

CICLO ENTERO-HEPÁTICO

Substâncias já Excretadas com a Bile, em contato com Microorganismos Intestinais, são Degradadas e Voltam à Forma Absorvível, diminuindo sua Excreção Fecal

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIOTRANSFORMAÇÃO



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIOTRANSFORMAÇÃO

É toda alteração na estrutura química da droga, devido a sua interação com o organismo, compreendendo uma série de reações químicas, em etapas sucessivas, que a transforma em metabólitos com atividade farmacológica (bioativa) ou em metabólitos inativos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

OBJETIVO DA BIOTRANSFORMAÇÃO

FACILITAR A EXCREÇÃO DE DROGAS APOLARES, LIPOFÍLICAS, TRANSFORMANDO-AS EM SUBSTÂNCIAS POLARES E HIDROSSOLÚVEIS

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

BIOTRANSFORMAÇÃO

LOCAIS:

FÍGADO

BIOTRANSFORMAÇÃO HEPÁTICA

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Biotransformação Extra-Hepática:

- Pulmões
- Rins
- Pele e Mucosas
- Intestino (Flora Microbiota)
- Placenta
- Medula Óssea
- Sangue, etc.

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

A BIOTRANSFORMAÇÃO É UM FENÔMENO MODULADO POR ENZIMAS

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Enzimas na Biotransformação

- **Enzimas Microsossomais**
Retículo Endoplasmático
- **Enzimas Não-Microsossomais**
Lisossomas, Mitocôndrias e Plasma
- **Enzimas da Flora Intestinal**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Principal Enzima na Biotransformação **CITOCROMO P-450**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

CITOCROMO P-450

Hemeproteína enzimática microsossomal com um átomo de ferro (Fe^{3+}) em seu núcleo.

É a mais importante das enzimas responsáveis pela fase I da biotransformação

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

CITOCROMO P-450

Juntamente com o NADPH Citocromo P-450 Redutase e o Citocromo b5, forma o Sistema Oxidase de Função Mista, ou Sistema Monooxidase

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

FASES DA BIOTRANSFORMAÇÃO

FASE I \blacktriangle Fase Não-Sintética

FASE II \blacktriangle Sintética

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

REAÇÕES DA FASE I

São Reações que Modificam as Drogas pela Introdução ou Retirada de Radicais em suas Estruturas

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

REAÇÕES DA FASE I

TIPOS:

- Oxidação (é a mais importante)
- Redução
- Hidrólise

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

OXIDAÇÃO

Catalisada principalmente pelo Sistema P-450, é a mais importante das reações não-sintéticas

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

OXIDAÇÃO

Processa-se por mecanismo de hidroxilação, ou seja, introdução de oxigênio ativado na molécula da droga

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

REAÇÕES DA FASE II

Nesta fase ocorrem reações de conjugação ou síntese, nas quais as moléculas das drogas são complexadas com outras moléculas endógenas, formando conjugados polares e hidrossolúveis, bioativos ou não, que serão mais facilmente excretados

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

CONJUGAÇÕES MAIS IMPORTANTES

- ❖ GLICURONILAÇÃO
- ❖ SULFATAÇÃO

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

GLICURONILAÇÃO

Conjugação com Ácido Glicurônico (UDPGA)

Excreção pela bile (via fecal)

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

SULFATAÇÃO

Conjugação com Ácido Sulfúrico (PAPS)

Excreção pela Urina

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

OUTRAS CONJUGAÇÕES

- ◆ Metilação
- ◆ Acetilação
- ◆ Conjugação com a Glutathione

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

FATORES QUE MODIFICAM A BIOTRANSFORMAÇÃO

Fatores Internos

Espécie e Raça
Fatores Genéticos
Sexo

Idade
Estado Nutricional
Estado Patológico

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

SEXO

- Pouco importante em humanos
- Importante em ratos e camundongos
- Uso de anovulatórios pela mulher pode alterar a biotransformação

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

IDADE

- **Fetos e RN**
Produção enzimática diminuída
(imaturidade anabólica)
- **Idosos**
Produção enzimática diminuída
(falência do metabolismo)

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ESTADO NUTRICIONAL

A desnutrição leva à deficiência da produção de enzimas, com a diminuição da biotransformação

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

ESTADO PATOLÓGICO

- Doenças Hepáticas
Diminui a Biotransformação, porque diminui a síntese enzimática
- Doenças Cardiovasculares
Há diminuição do fluxo sanguíneo hepático, com consequente diminuição da concentração de drogas no fígado para ser biotransformada

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

FATORES QUE MODIFICAM A BIOTRANSFORMAÇÃO

Fatores Externos | Indução Enzimática
| Inibição Enzimática

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

INDUÇÃO ENZIMÁTICA

A biotransformação é acelerada por substâncias exógenas, que estimulam a síntese enzimática

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

Exemplos de substâncias indutoras da Biotransformação

Hormônios Esteróidicos
Inseticidas Clorados
Barbitúricos

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

A biotransformação é reduzida por substâncias exógenas, que inibem a síntese enzimática ou competem com os substratos pelas enzimas responsáveis pela biotransformação

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

Exemplos de Substâncias
que Sofrem Inibição Enzimática

Colinesterases e MAO

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

EFEITO DO ÁLCOOL SOBRE A BIOTRANSFORMAÇÃO

Ingestão Aguda

Diminui a biotransformação das drogas por competição pelas enzimas do sistema P-450

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

Consumo Continuado

Aumenta a biotransformação das drogas por indução da síntese de enzimas hepáticas

Prof. Dr. Luiz H. Amaral

Hepatopatias Alcoólicas

Esteatose, Cirrose, e Câncer devido ao uso abusivo de álcool, diminui a função hepática, com diminuição da biotransformação

Prof. Dr. Luiz H. Amaral