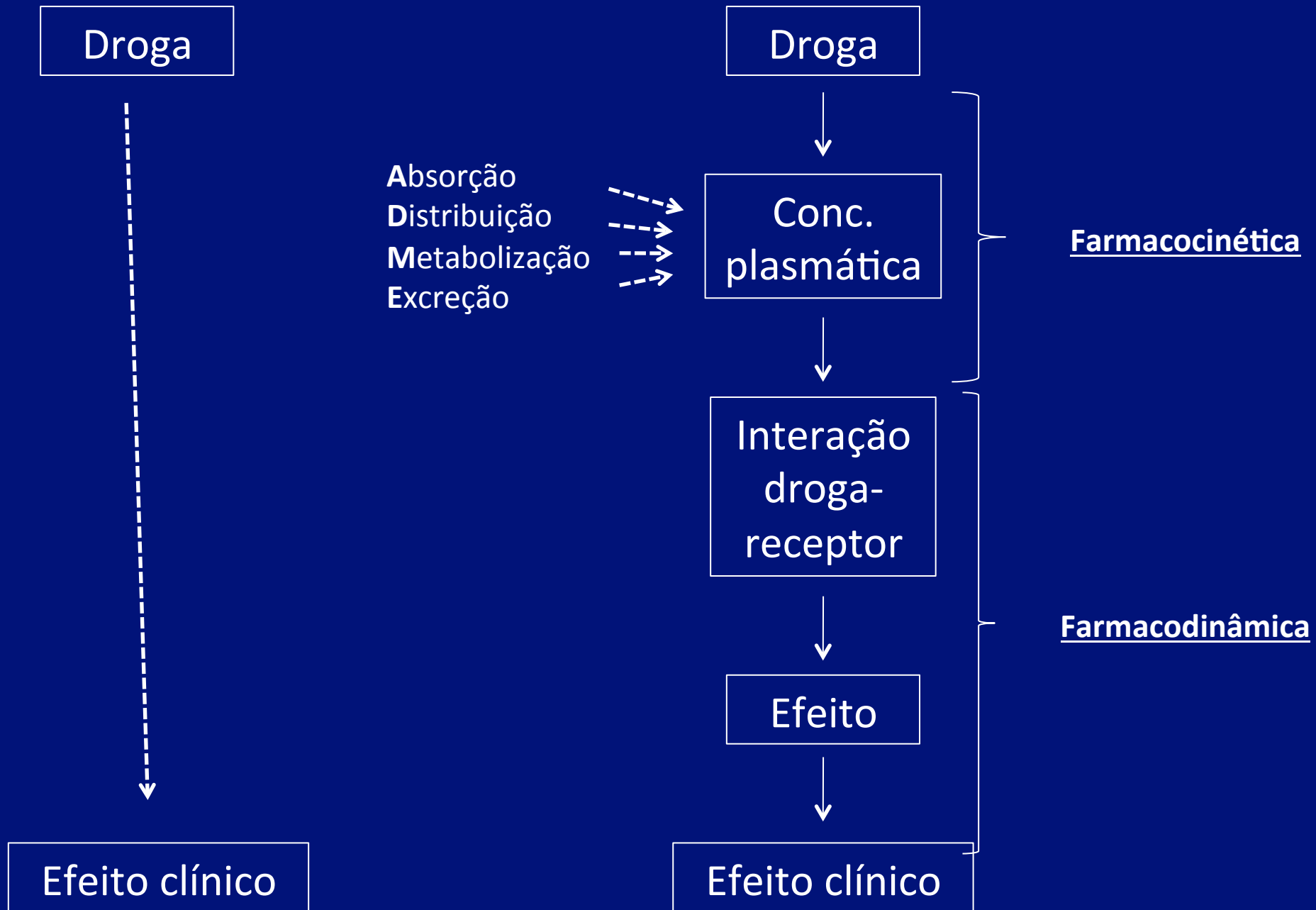
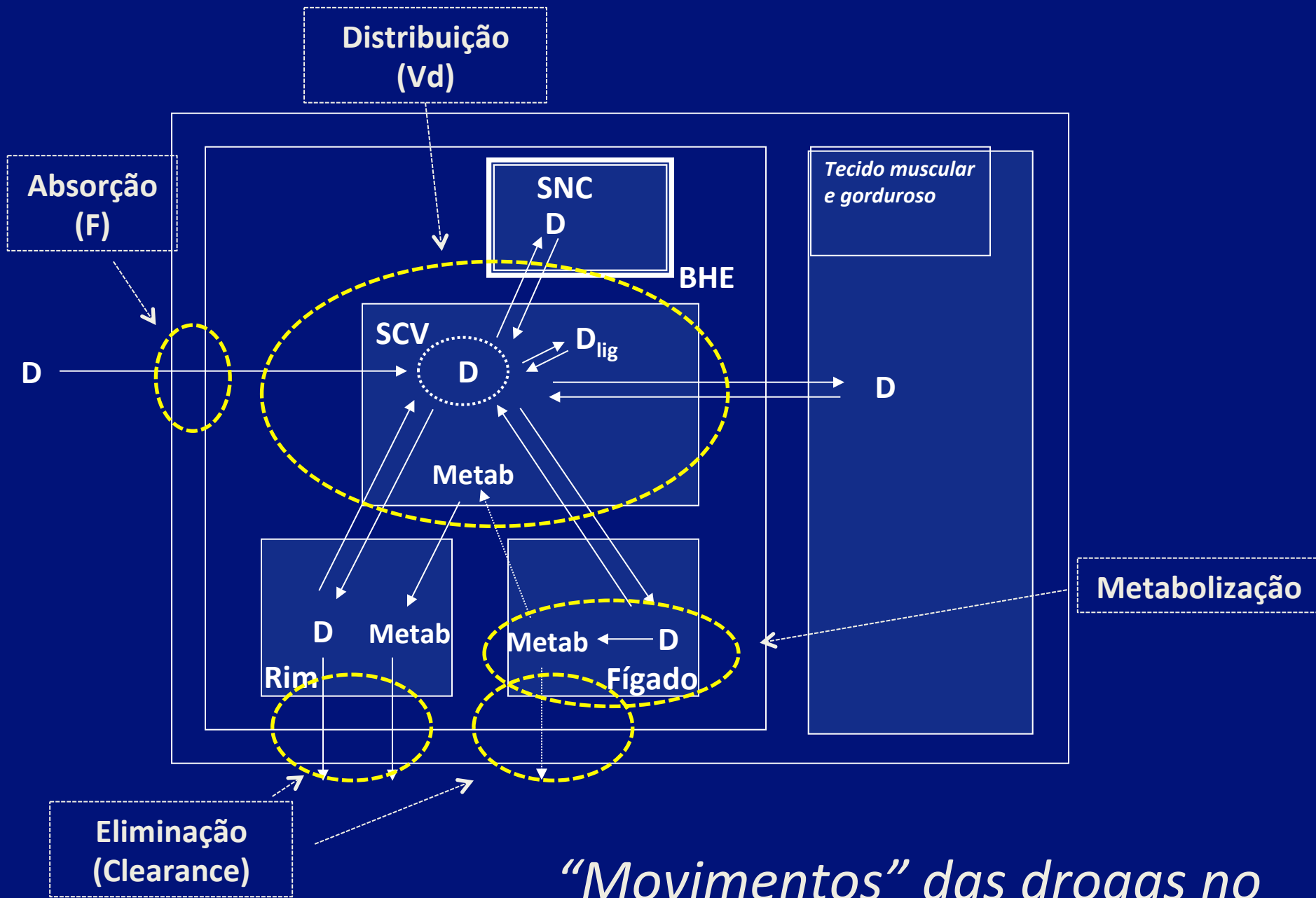


# Farmacocinética

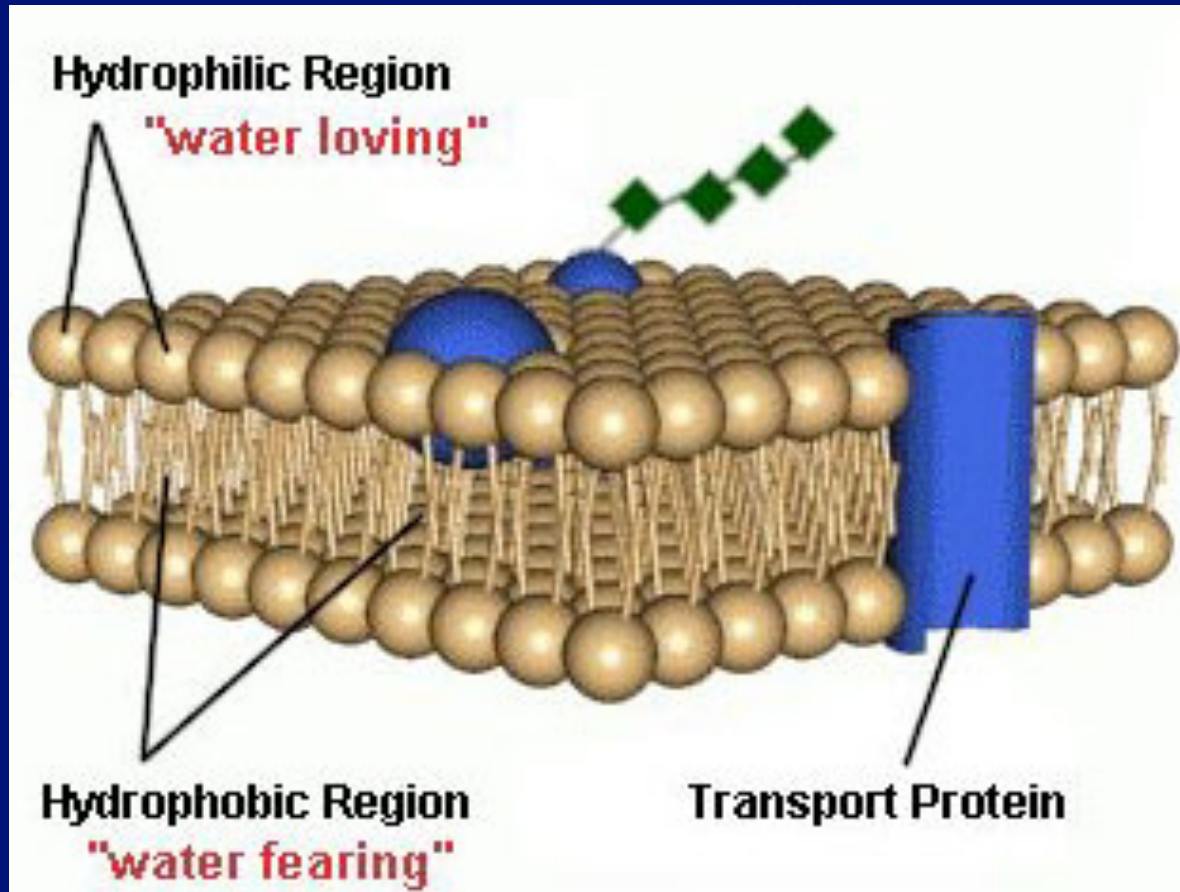
O que é e para quê serve?



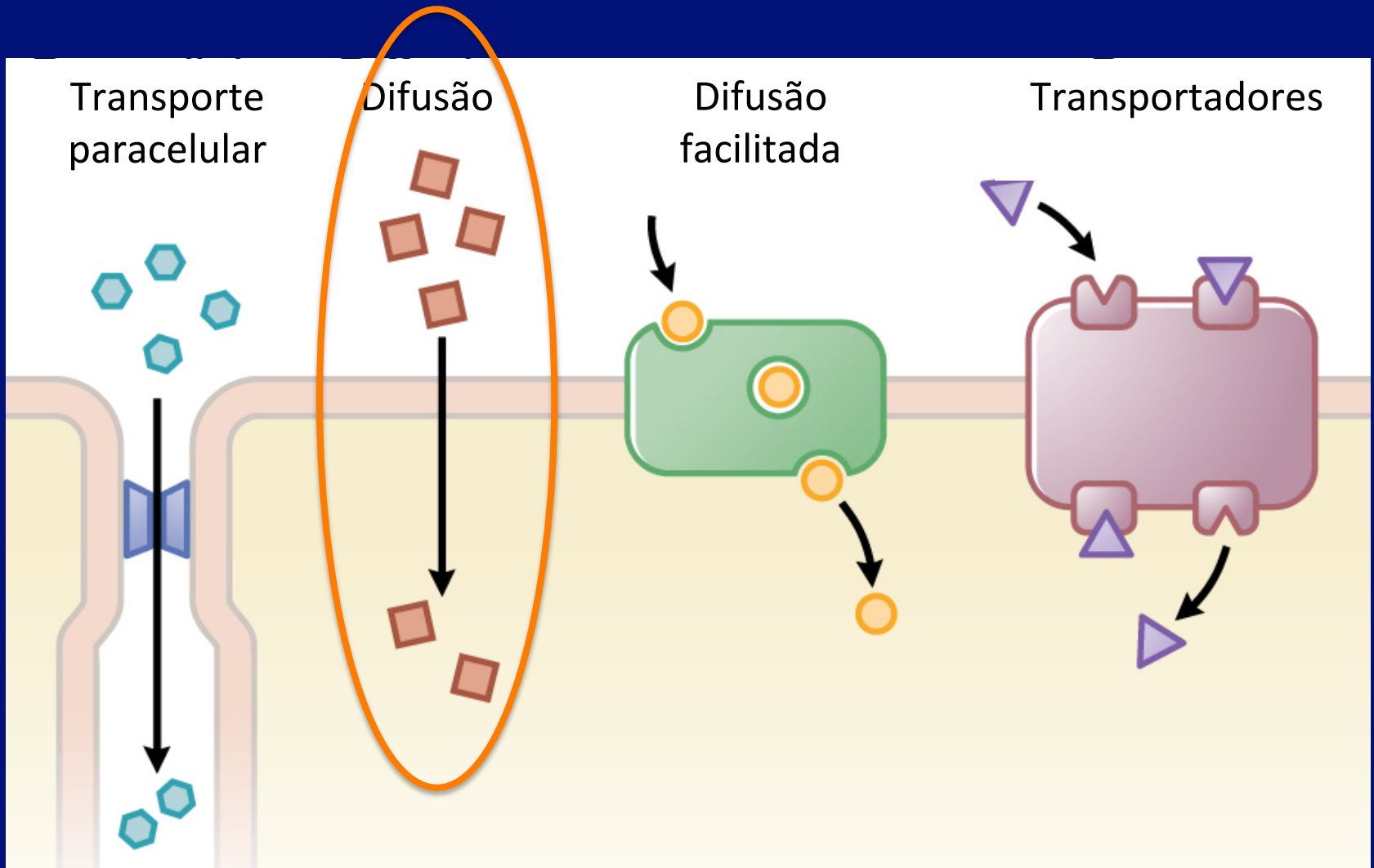


*“Movimentos” das drogas no organismo*

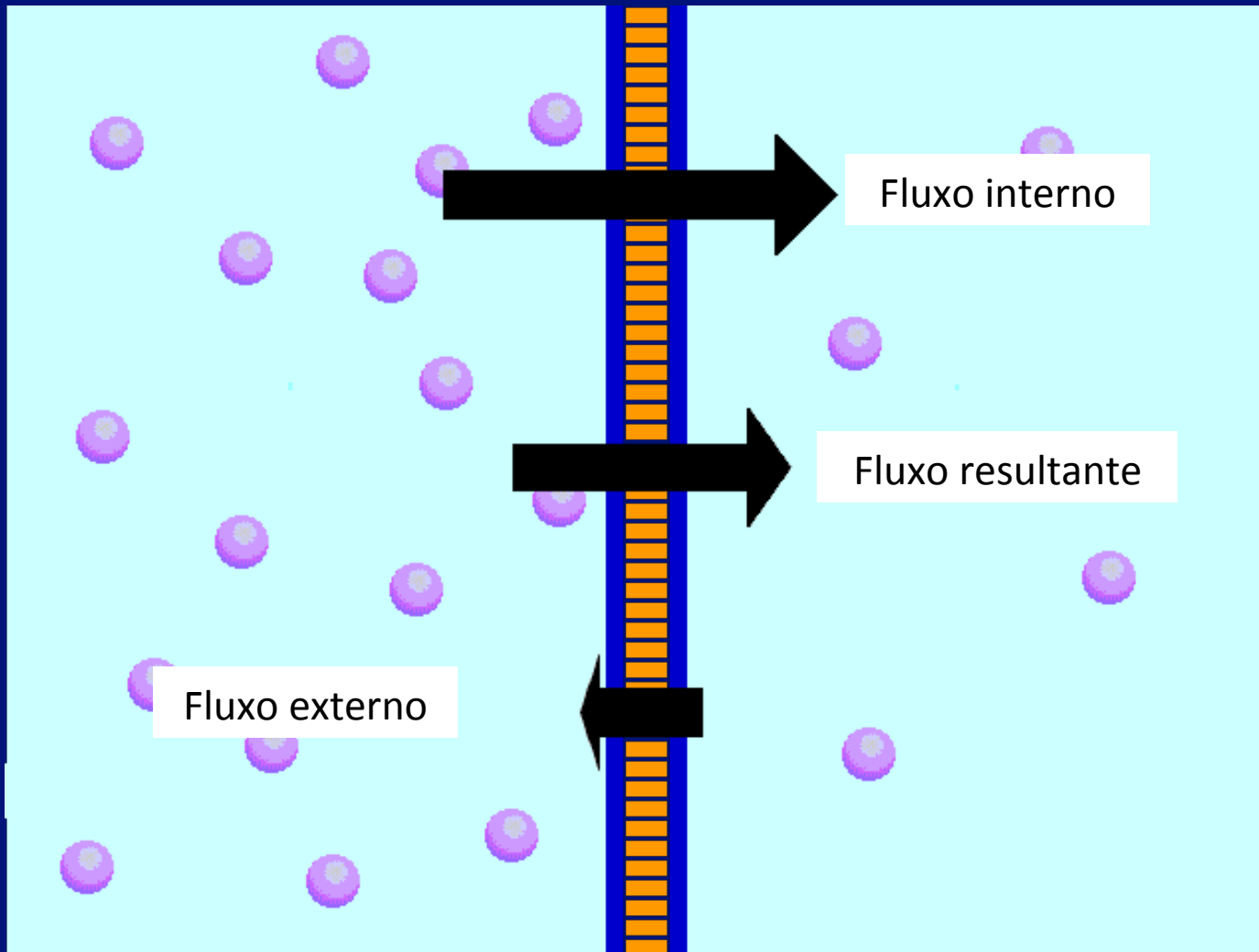
# A barreira comum: a membrana celular



# Passagem por membranas



# Difusão



# Difusão

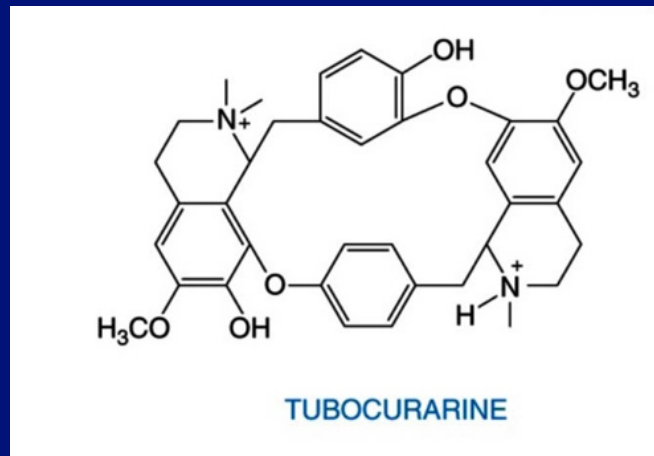
Fatores que interferem:

1. Solubilidade no meio
2. Liposolubilidade
3. Superfície
4. Fluxo sanguíneo

Maior parte das drogas são ácidos ou base fracos



E daí?

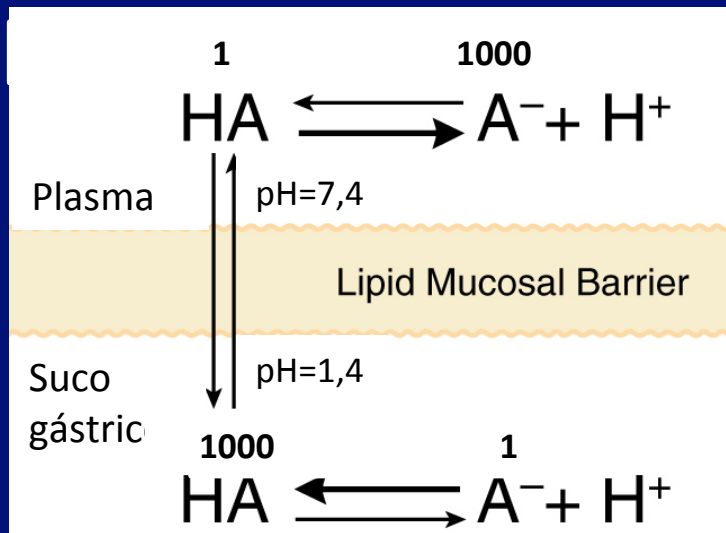


pH do meio influencia fração ionizada

# Influência do pH



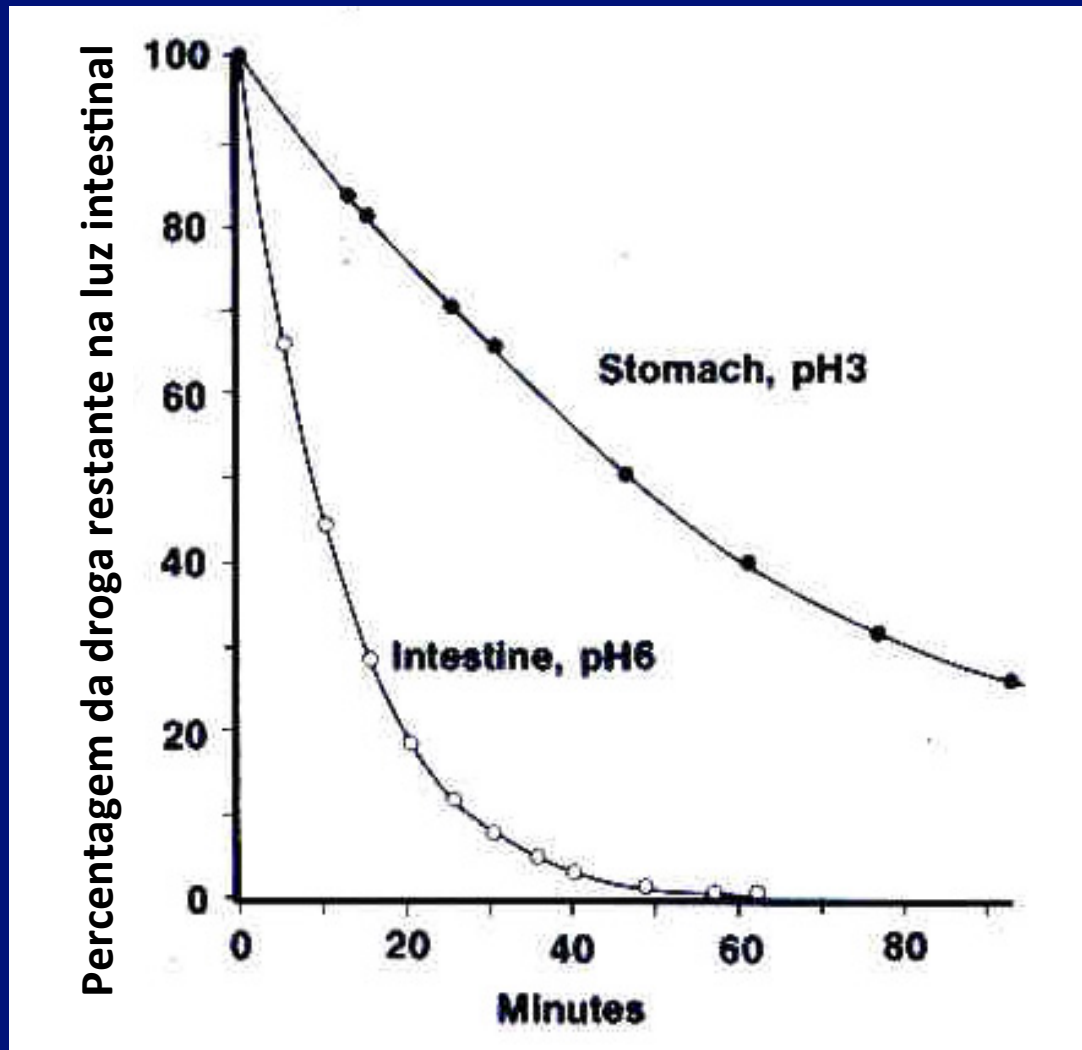
Aspirina. Ácido fraco com pKa 4,4



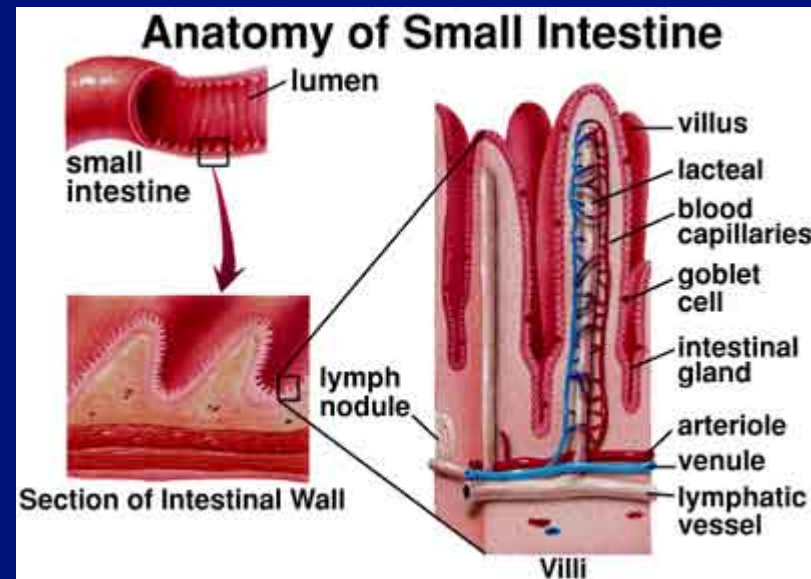
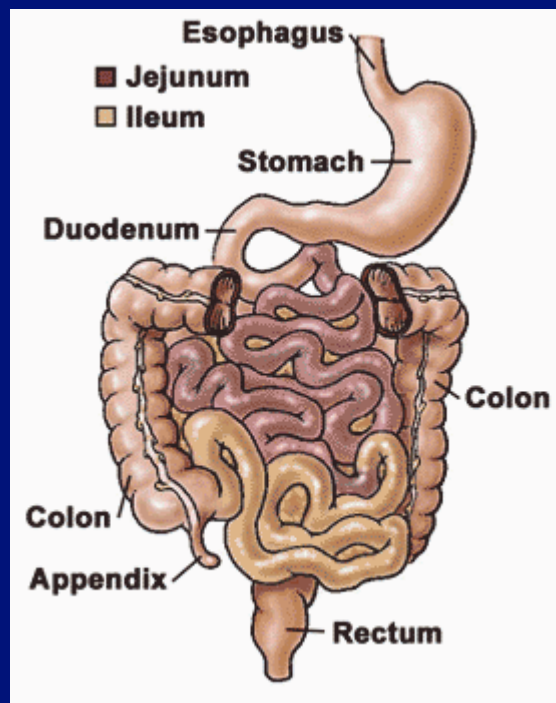
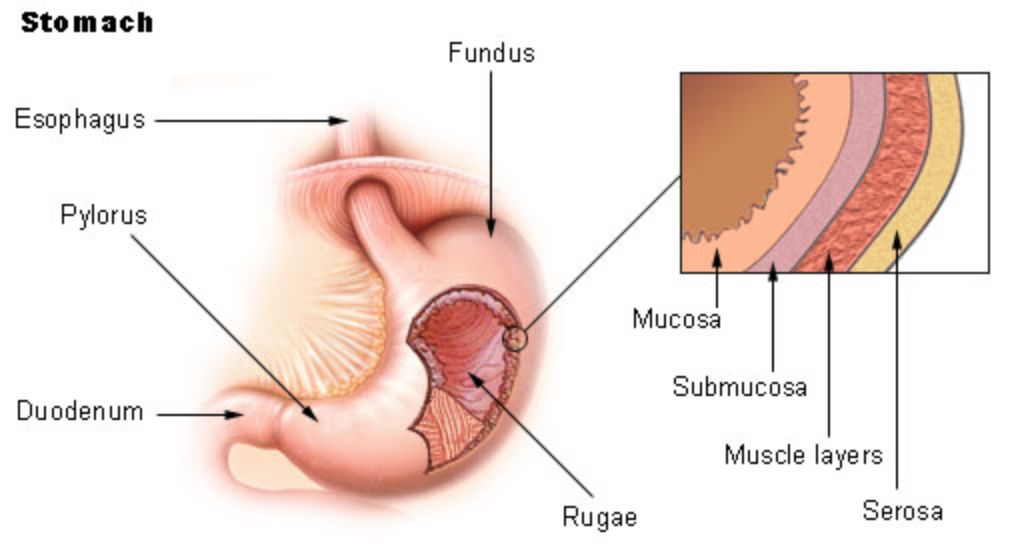
$$4,4 = 7,4 + \text{Log} ([\text{AH}]/[\text{A}^-])$$

$$4,4 = 1,4 + \text{Log} ([\text{AH}]/[\text{A}^-])$$

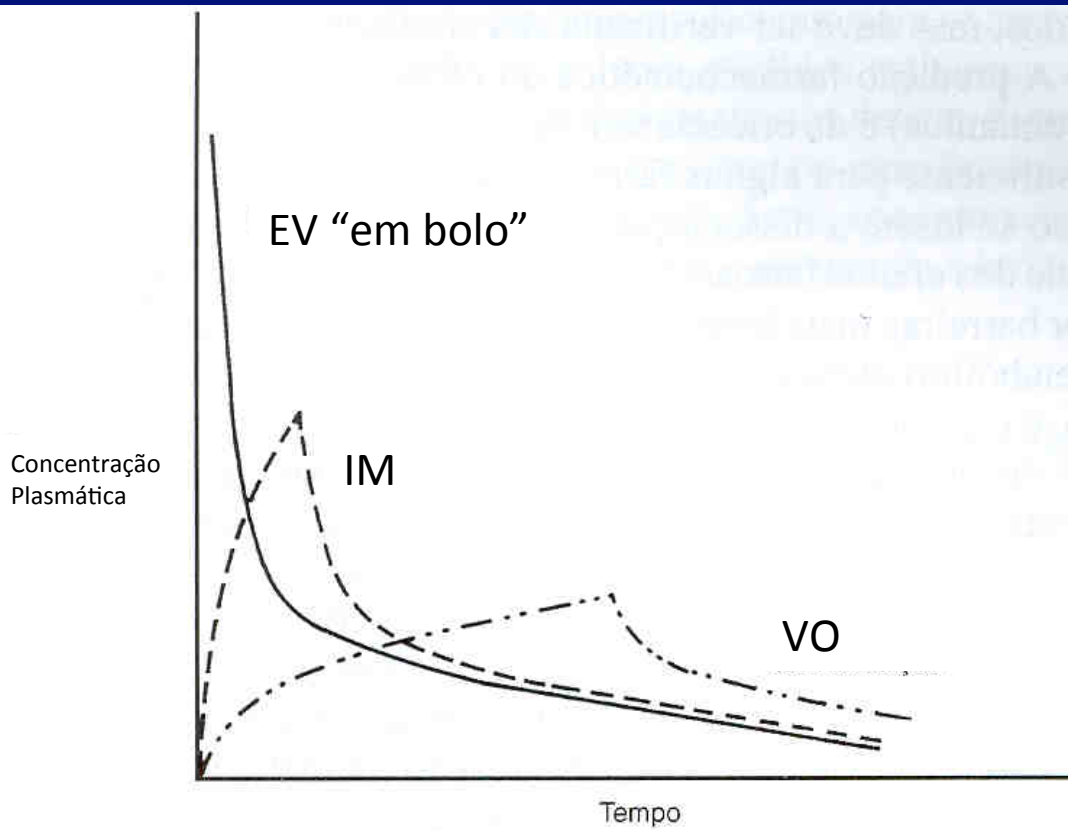
# Absorção da aspirina: influência da área de absorção e solubilidade no meio



# Superfície de absorção



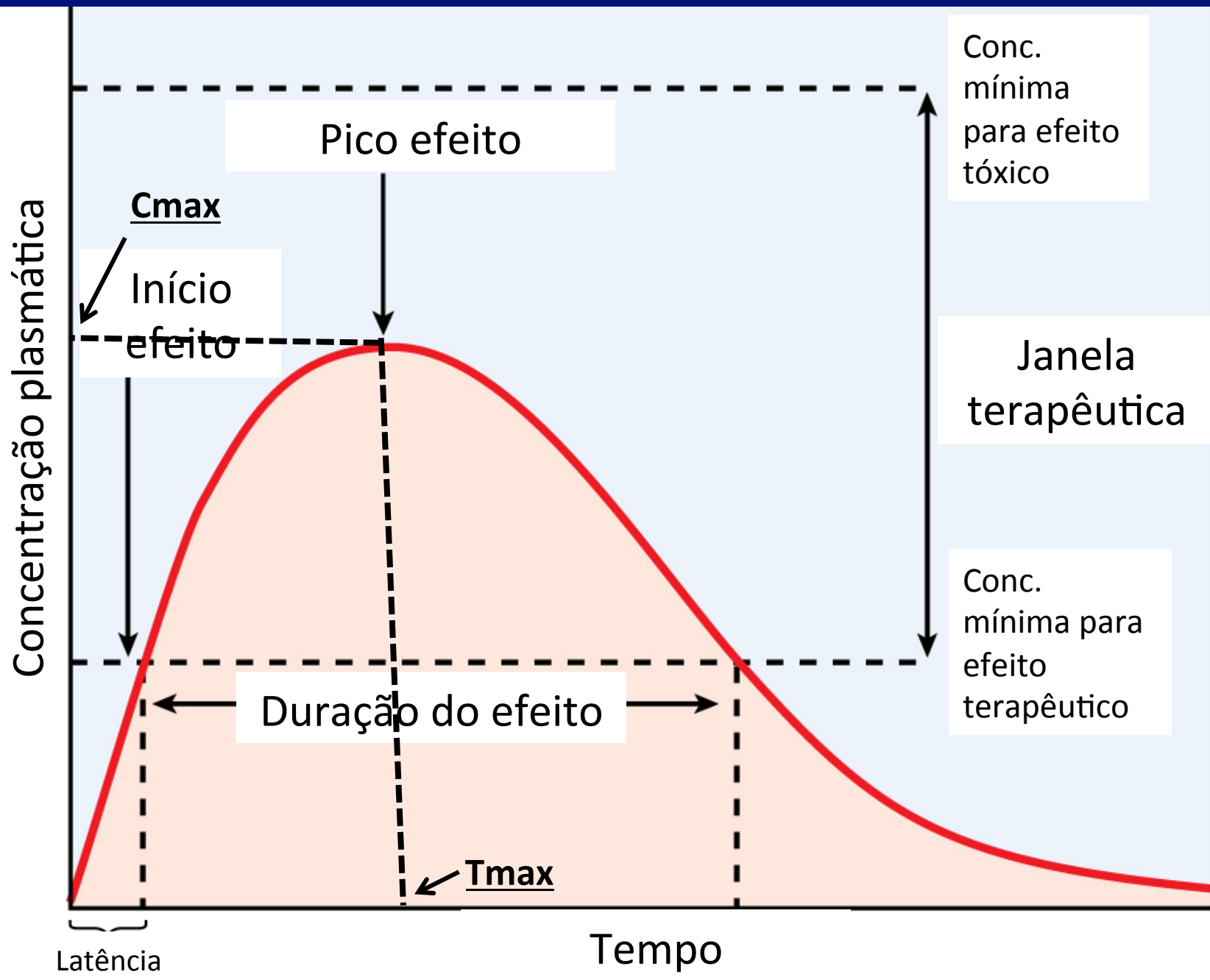
# Vias de administração



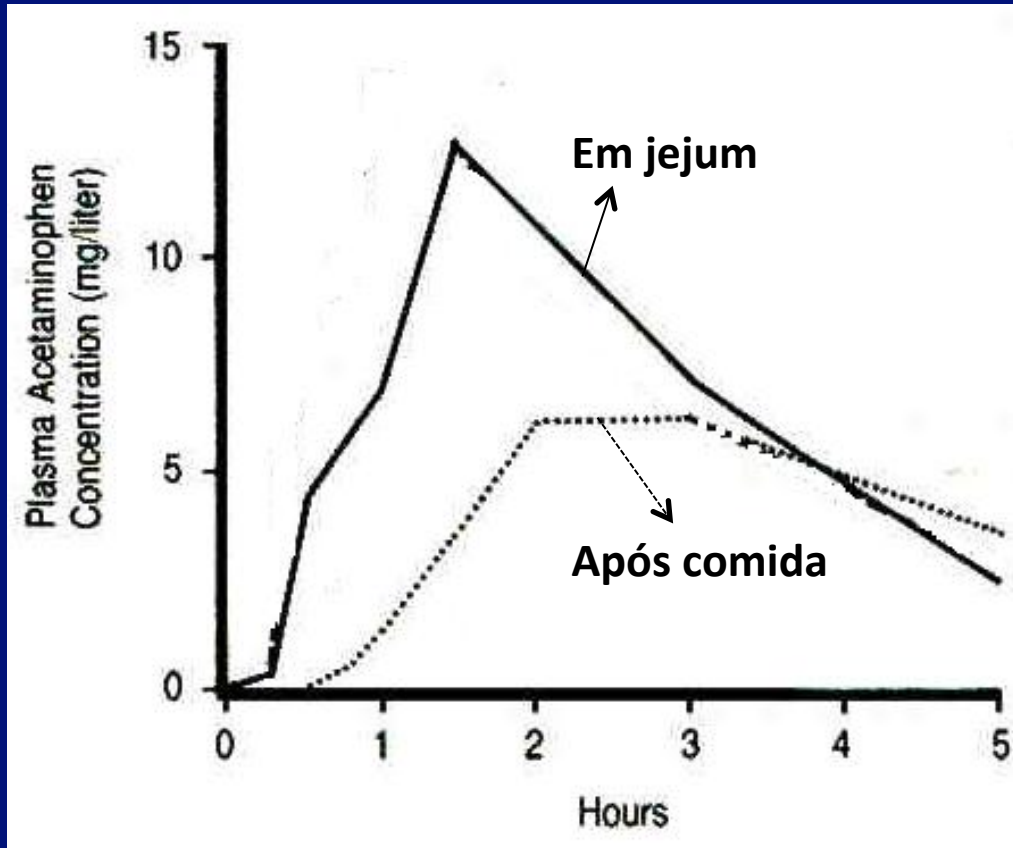
**Enteral:** oral  
sub-lingual  
retal

**Parenteral:** endovenosa  
intra-muscular  
sub-cutânea  
(intra-peritoneal,  
intra-tecal)

**Tópica** (pele, mucosas,  
córnea)



# Administração via oral: efeito geral da alimentação

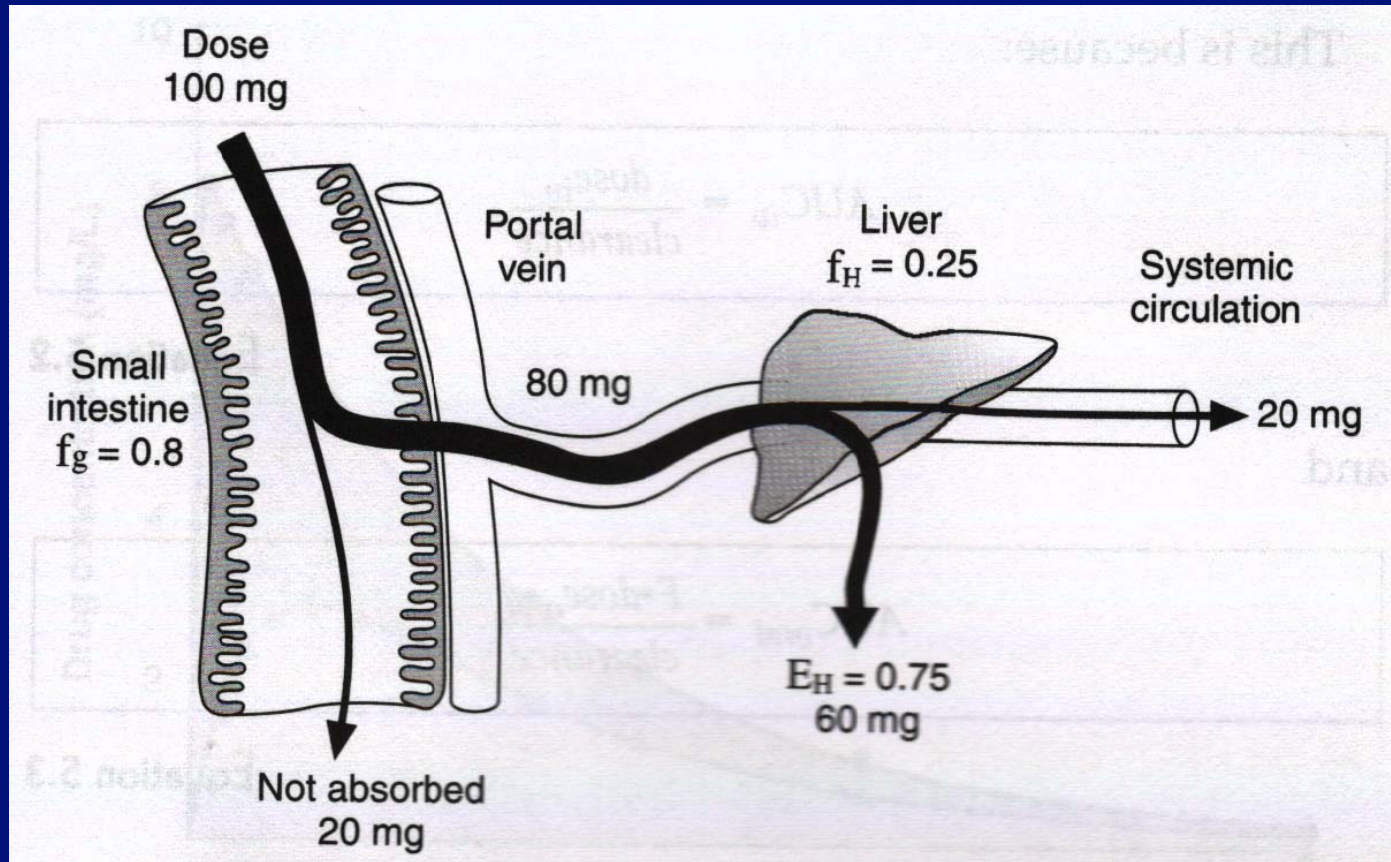


## Outros Fatores importantes na absorção oral:

- Motilidade GI
- Fluxo sanguíneo esplâncnico
- Tamanhos das partículas e formulações
- Fatores físico-químicos
- Metabolismo de primeira passagem

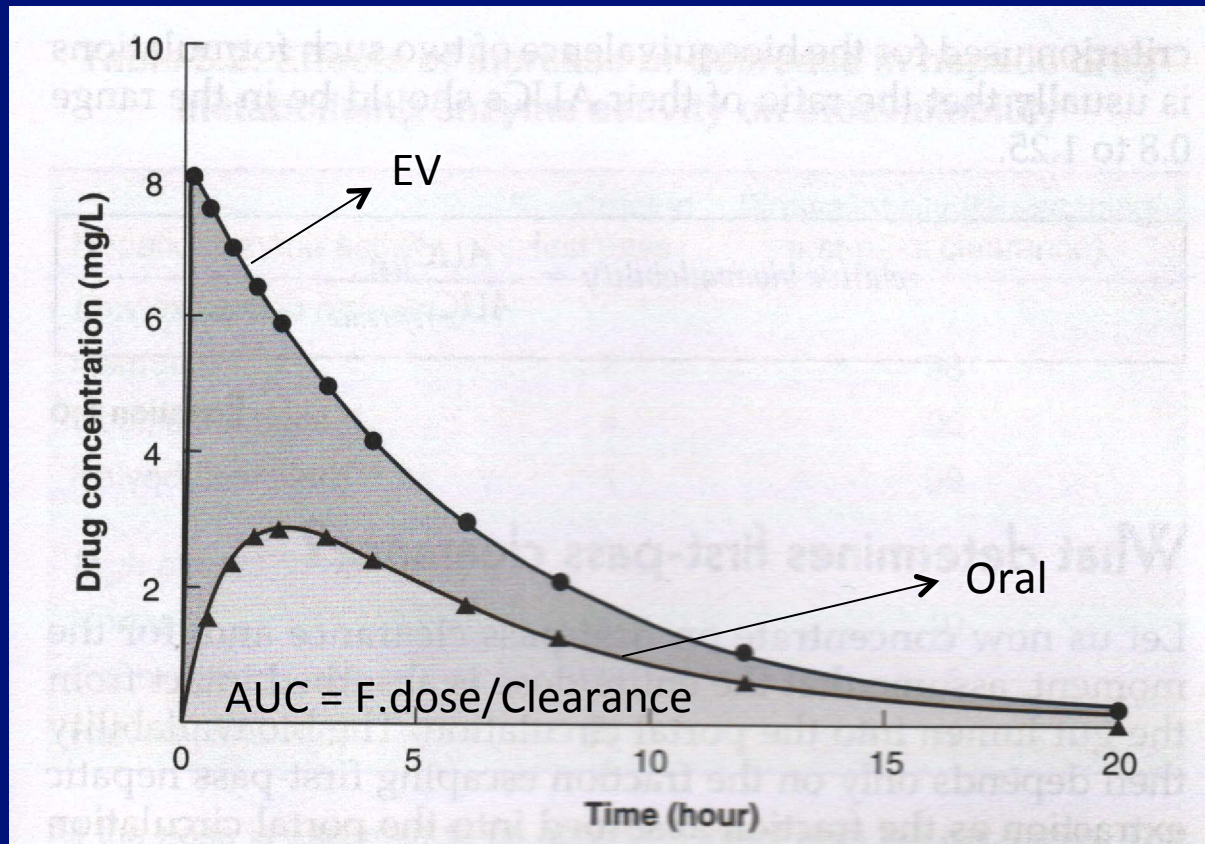
Quantidade total absorvida ---->  $AUC (F.dose/Clearance)$

Biodisponibilidade (F): quantidade da droga administrada que atinge a circulação sistêmica



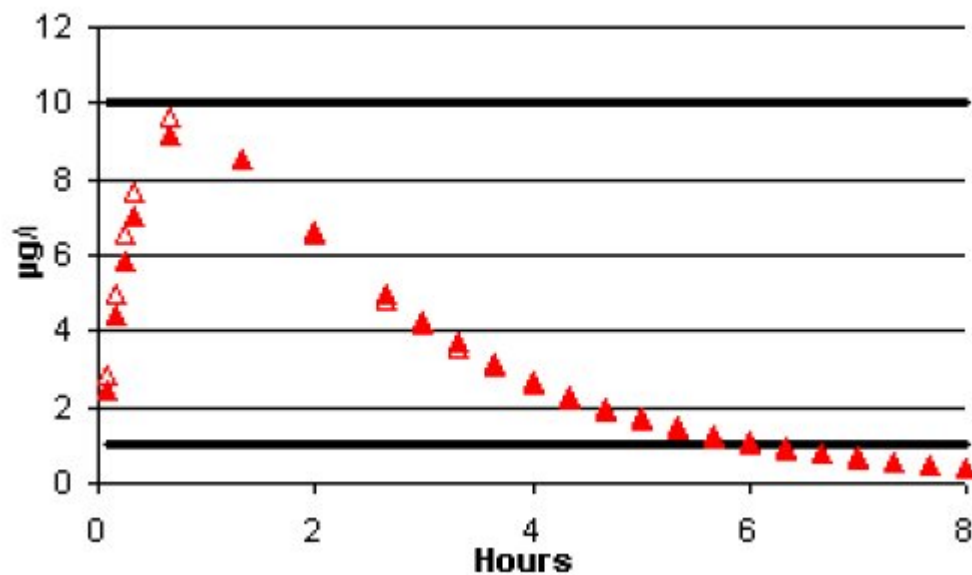
Metabolismo de primeira passagem

# Como calcular F?

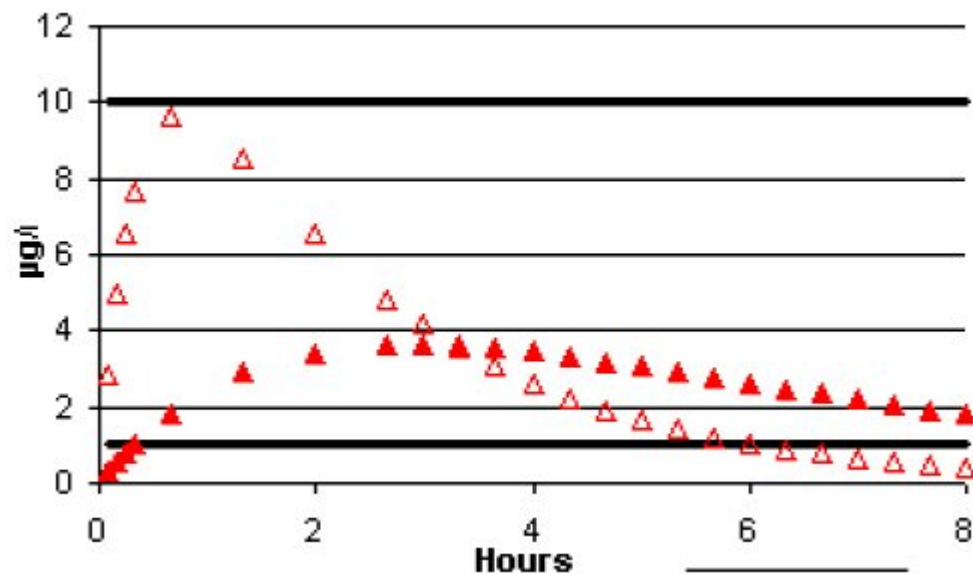


$$\text{Biodisponibilidade oral (F)} = \frac{AUC_{(\text{oral})}}{AUC_{(\text{EV})}}$$

Biodisponibilidade versus Bioequivalência  
(indica que a extensão dos efeitos  
terapêuticos e tóxicos são iguais após a  
administração)



Duas drogas que tem igual biodisponibilidade e são bioequivalentes



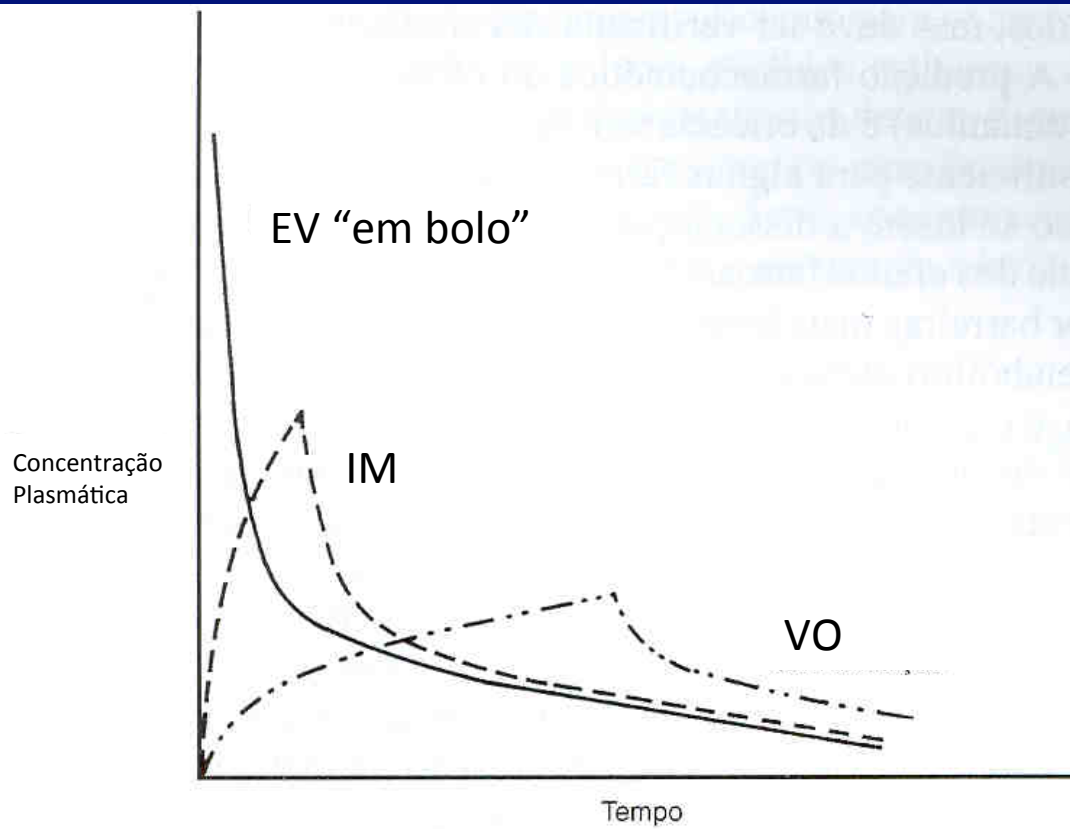
Duas drogas que tem igual biodisponibilidade mas não são bioequivalentes

# Vias de administração

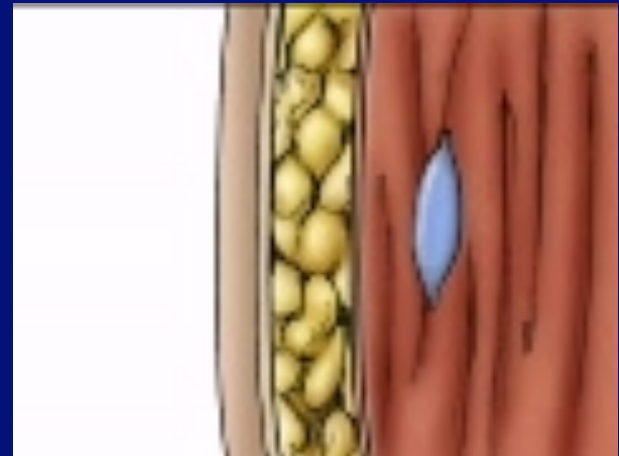
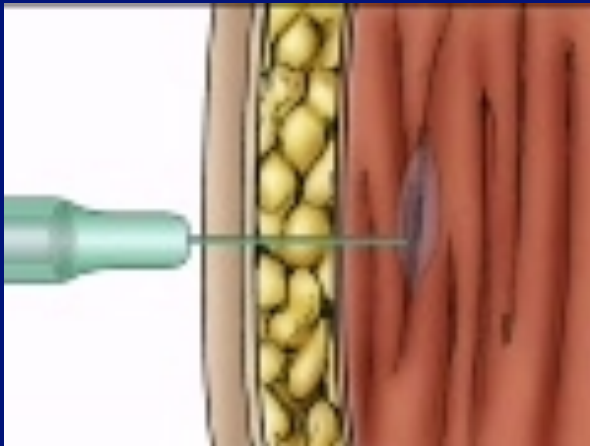
**Enteral:** oral  
sub-lingual  
retal

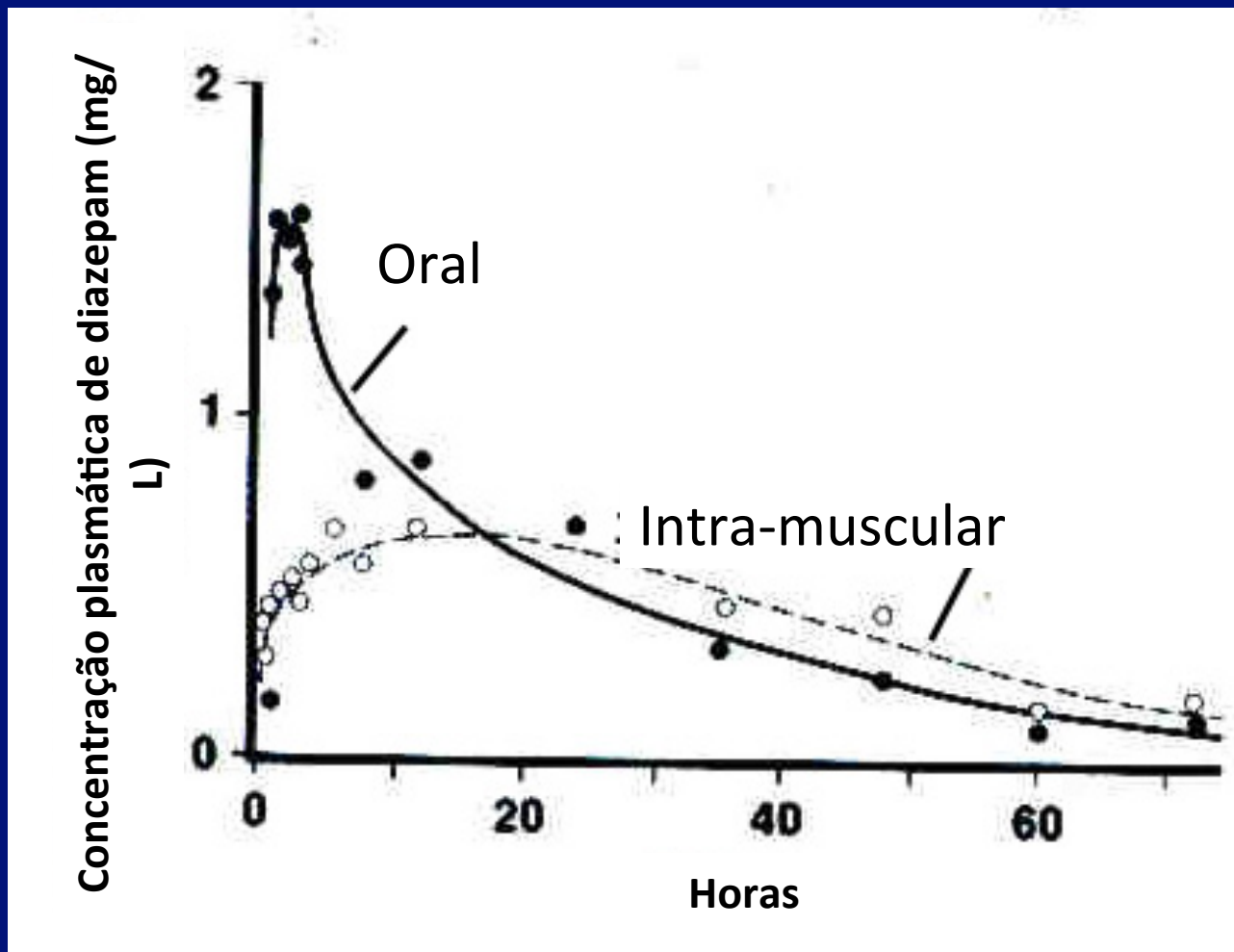
**Parenteral:** endovenosa  
intra-muscular  
sub-cutânea  
(intra-peritoneal,  
intra-tecal)

**Tópica** (pele, mucosas,  
córnea)



# Absorção intra-muscular





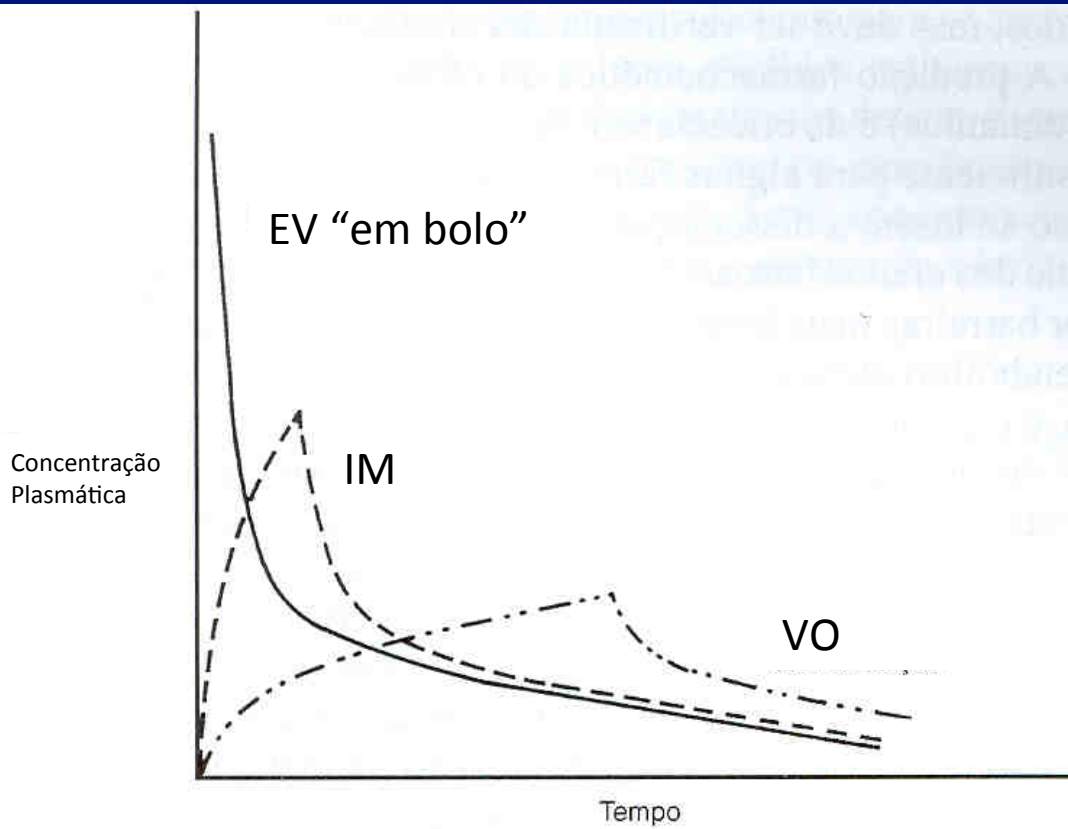
Absorção de diazepam administrado  
via oral ou intra-muscular

# Vias de administração

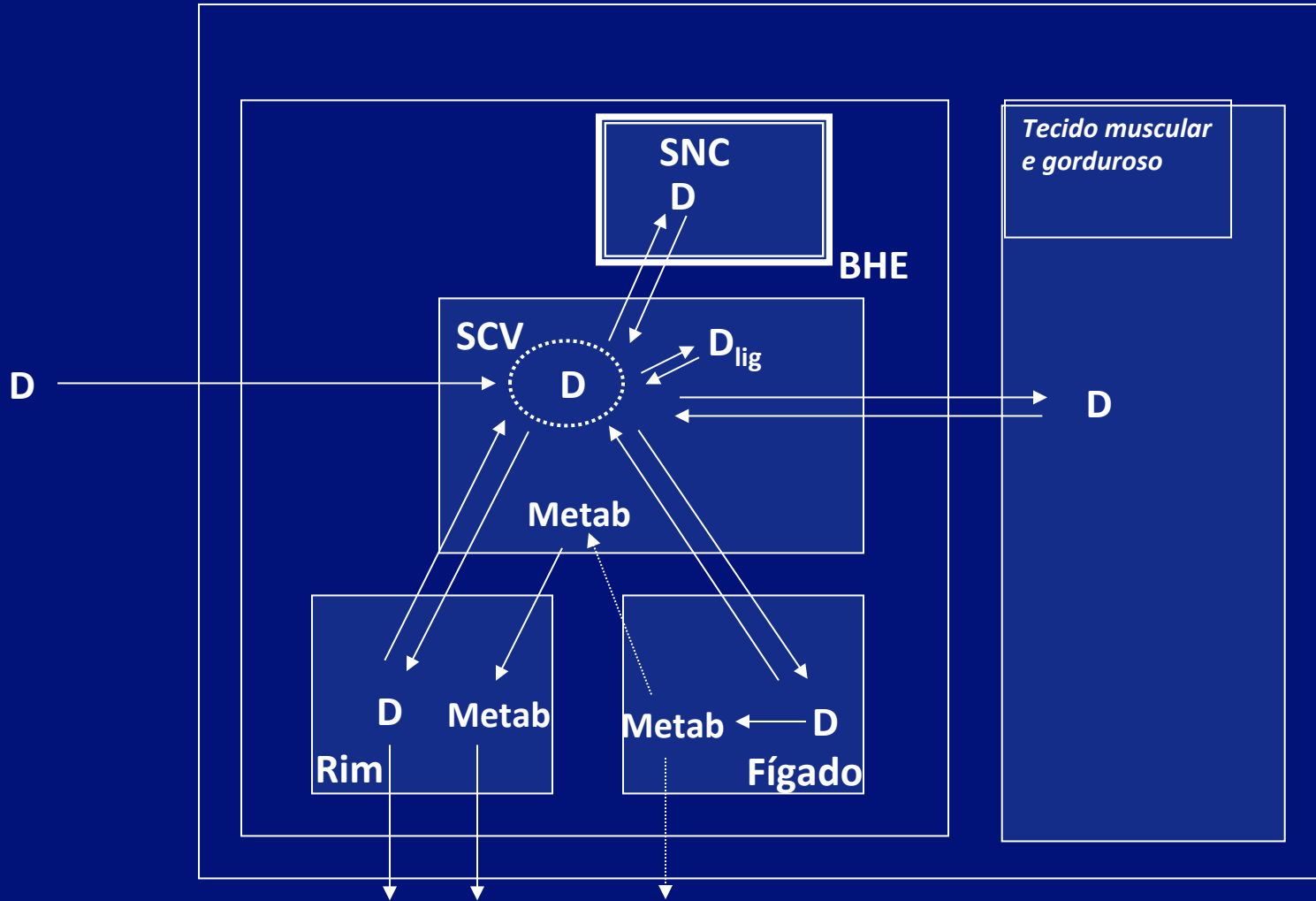
**Enteral:** oral  
sub-lingual  
retal

**Parenteral:** endovenosa  
intra-muscular  
sub-cutânea  
(intra-peritoneal,  
intra-tecal)

**Tópica** (pele, mucosas,  
córnea)



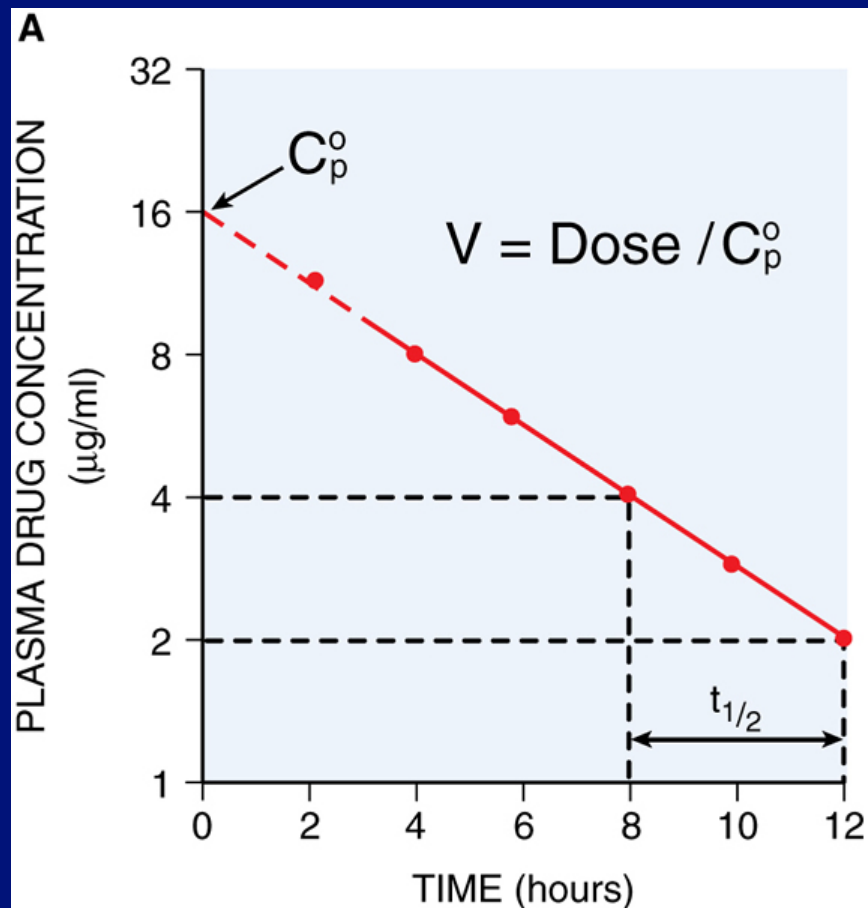
# Distribuição de drogas



# Volumes do organismo

| Compartimento         | % peso corporal | Volume aproximado (L/Kg) |
|-----------------------|-----------------|--------------------------|
| Plasma                | 5%              | 0,05                     |
| Líquido intersticial  | 6%              | 0,15                     |
| Líquido intra-celular | 35%             |                          |
| Líquido trans-celular | 2%              |                          |
| Gordura               | 20%             |                          |

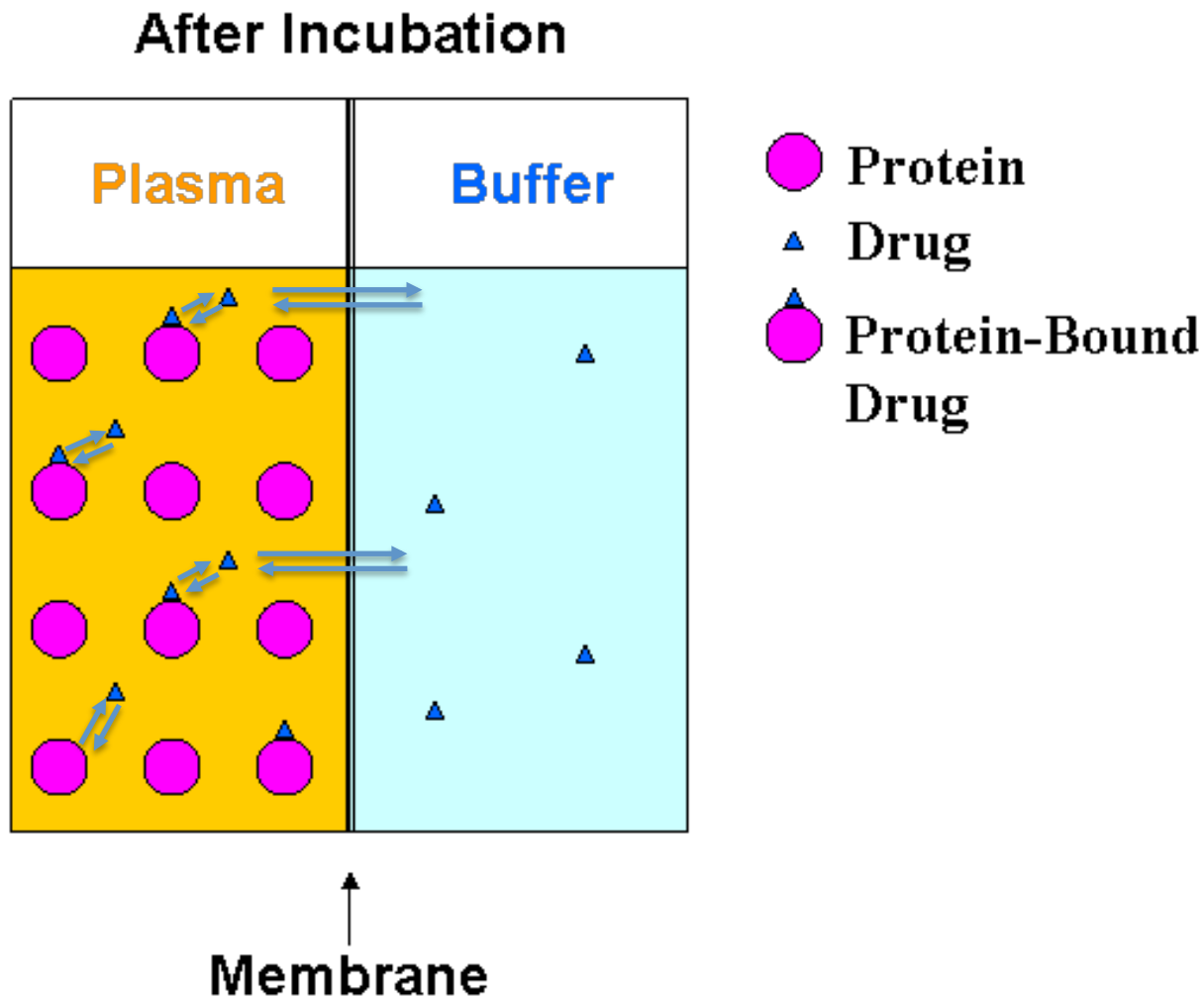
**Líquido extra-celular  
(0,20 L/Kg)**



Volume aparente de distribuição ( $V_d$ ) = Dose/concentração plasmática

Principal determinante: força relativa de ligação aos tecidos em relação às proteínas plasmáticas

# Ligação a proteínas plasmáticas



Albumina

Alfa1-glicoproteína  
ácida

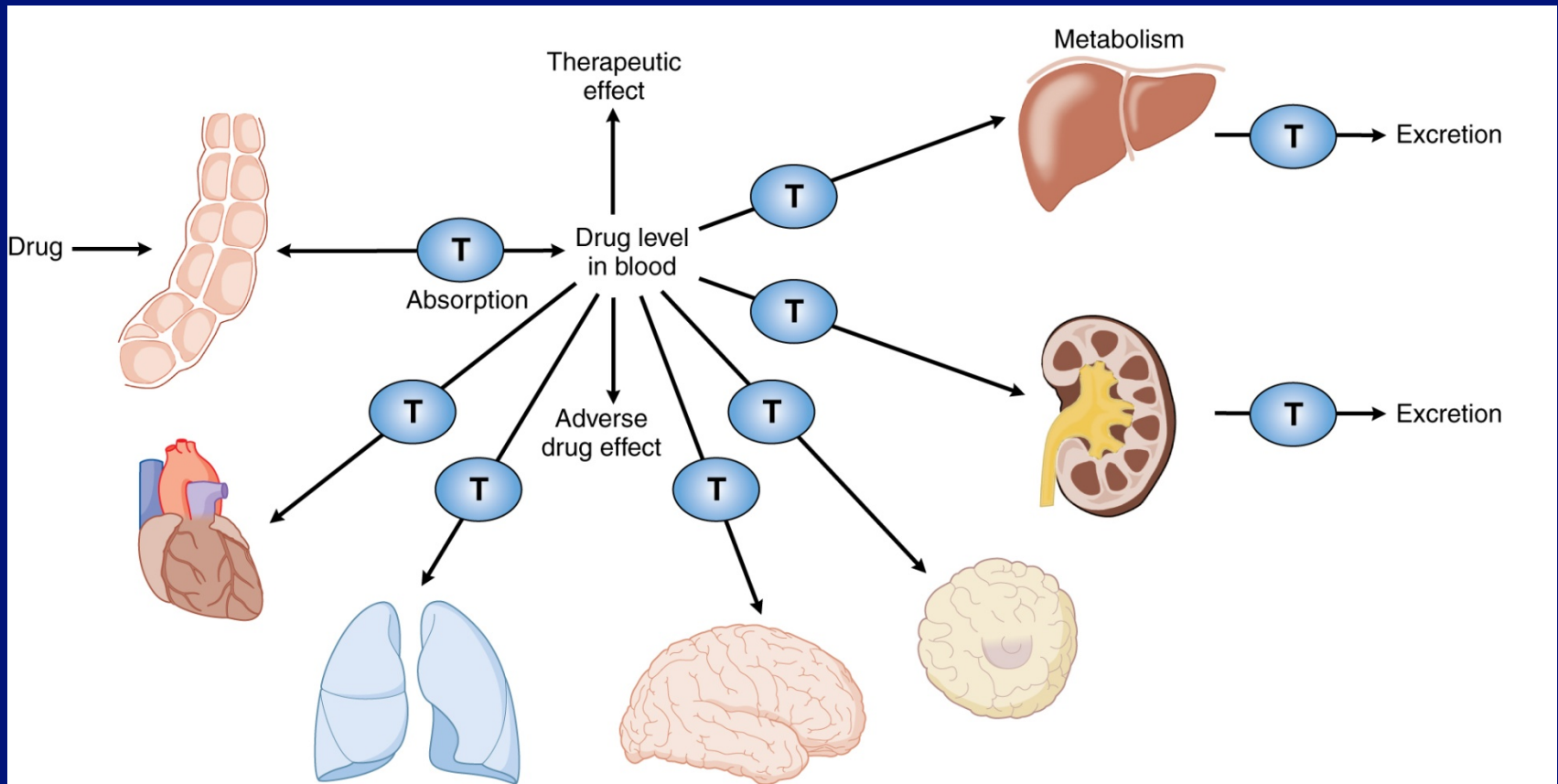
Lipoproteínas

# Volume aparente de distribuição (ex.)

| Droga       | Vd (L) | Ligação a proteínas plasmáticas (%) |
|-------------|--------|-------------------------------------|
| Heparina    | 5      | Extensa                             |
| Warfarim    | 8      | 99                                  |
| Gentamicina | 20     | <10                                 |
| Digoxina    | 420    | 70                                  |
| Imipramina  | 2100   | 90                                  |

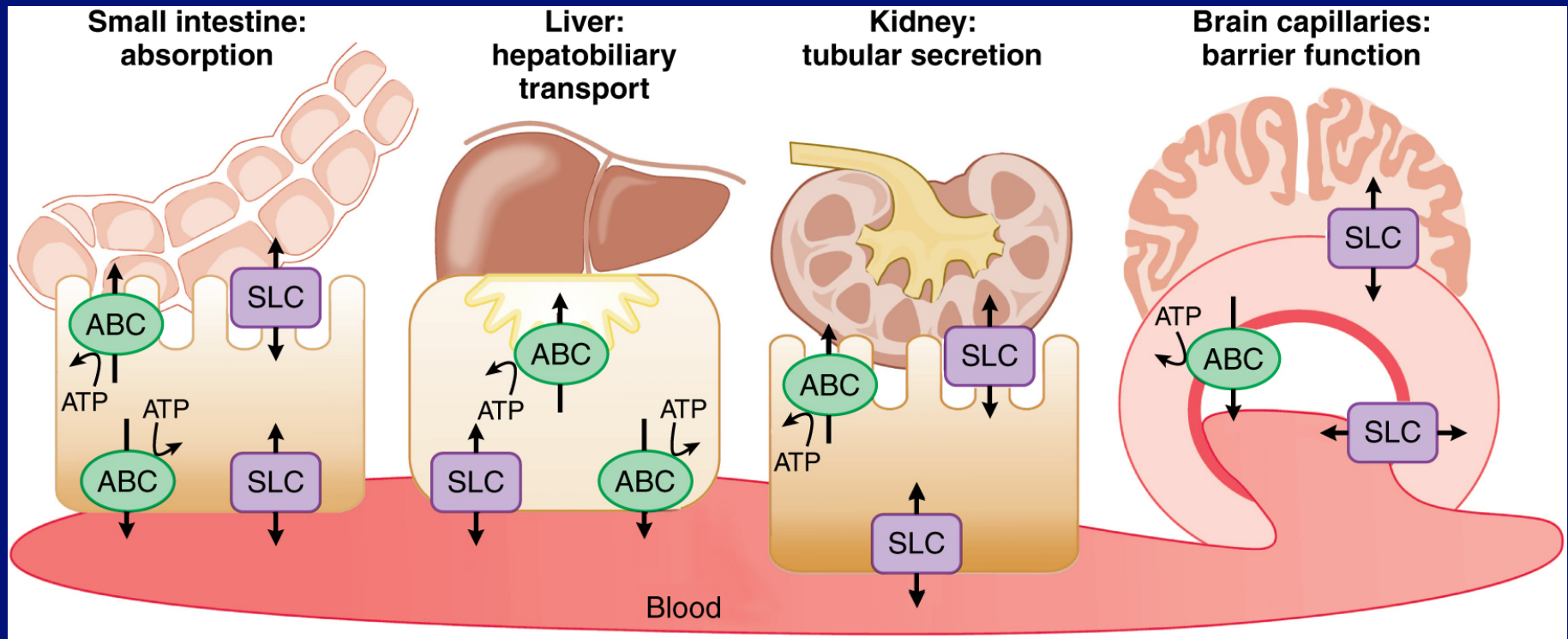
Outros Fatores que determinam o Vd: liposolubilidade, propriedades físico-químicas, ligação a proteínas teciduais, fluxo sanguíneo, transportadores

# Transportadores

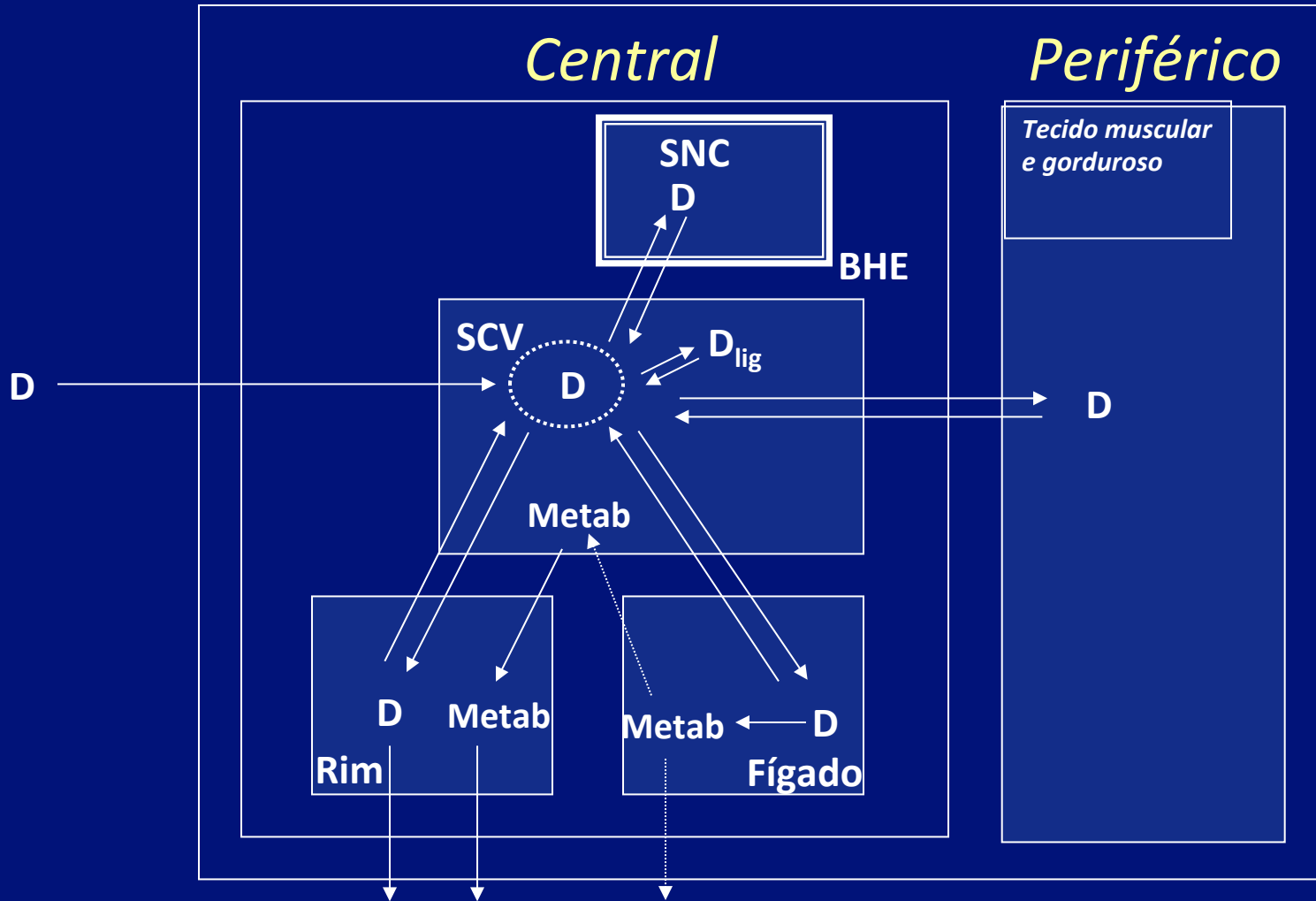


# Principias superfamílias de transportadores de drogas:

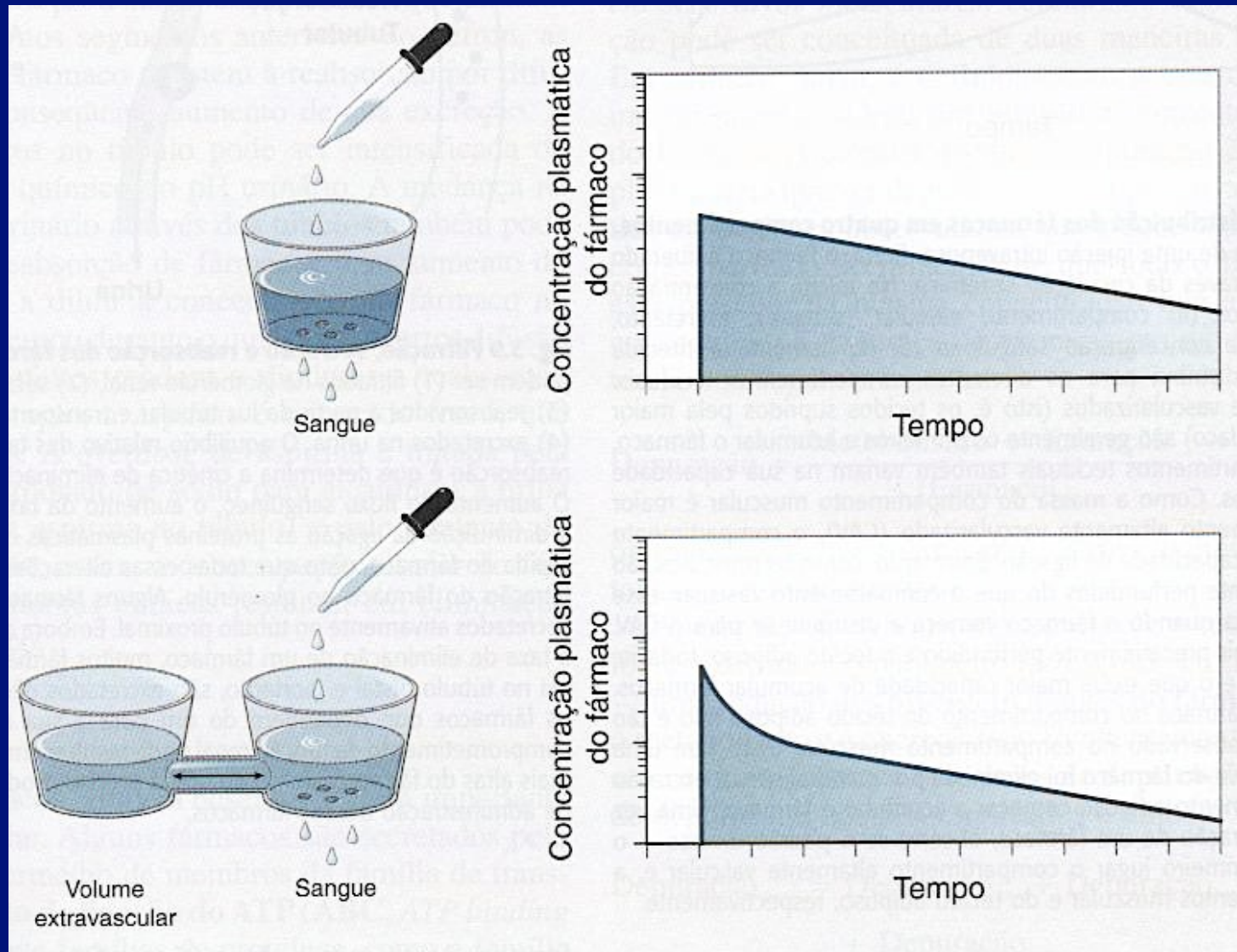
1. ABC (ATP binding cassette). Ex. ABCB1 (MDR1 ou glicoproteína P)
2. SLC (Solute carrier). Ex: 5HTT, DAT



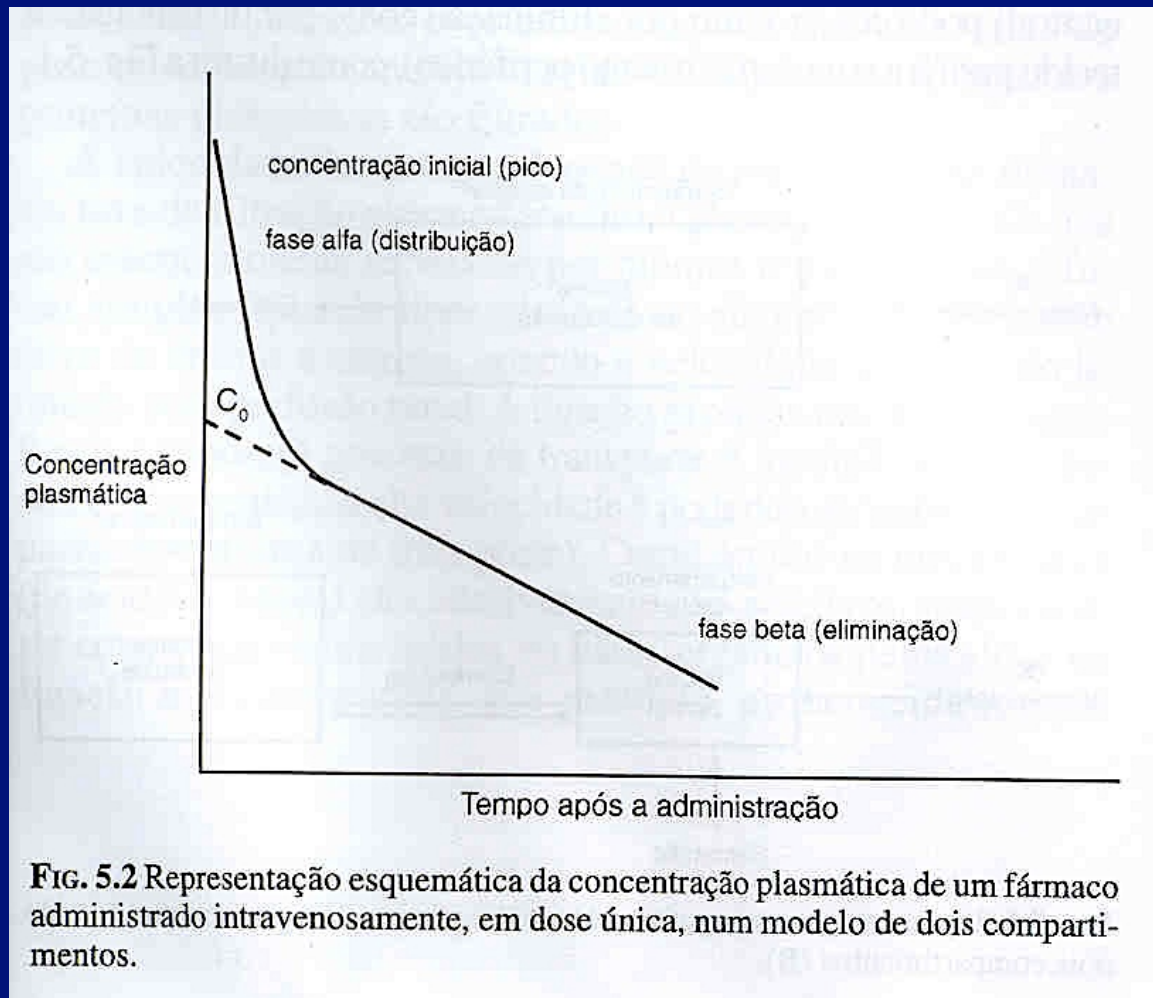
# Fluxo sanguíneo: compartimentos



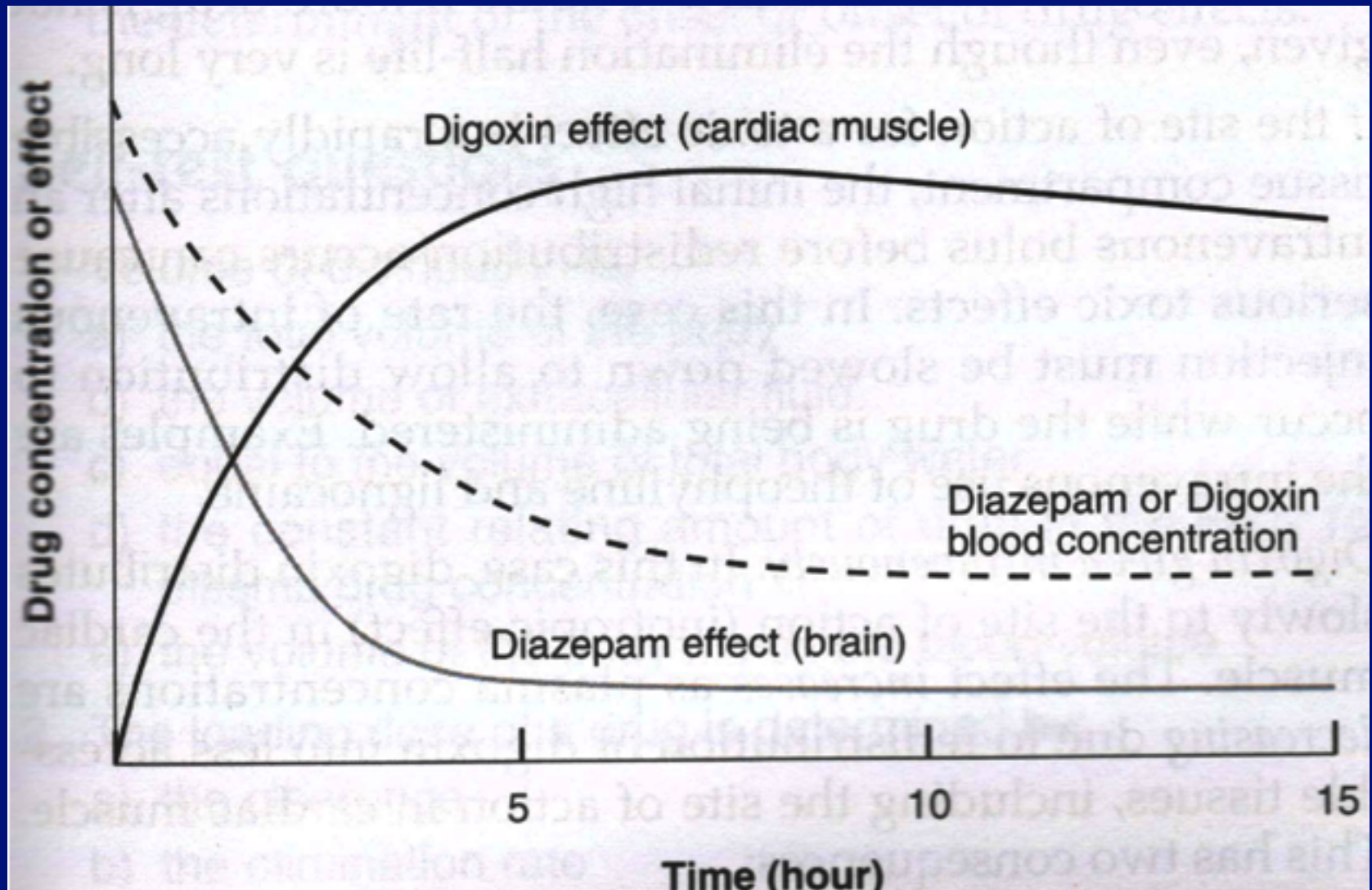
# Distribuição: influência do fluxo sanguíneo dos compartimentos



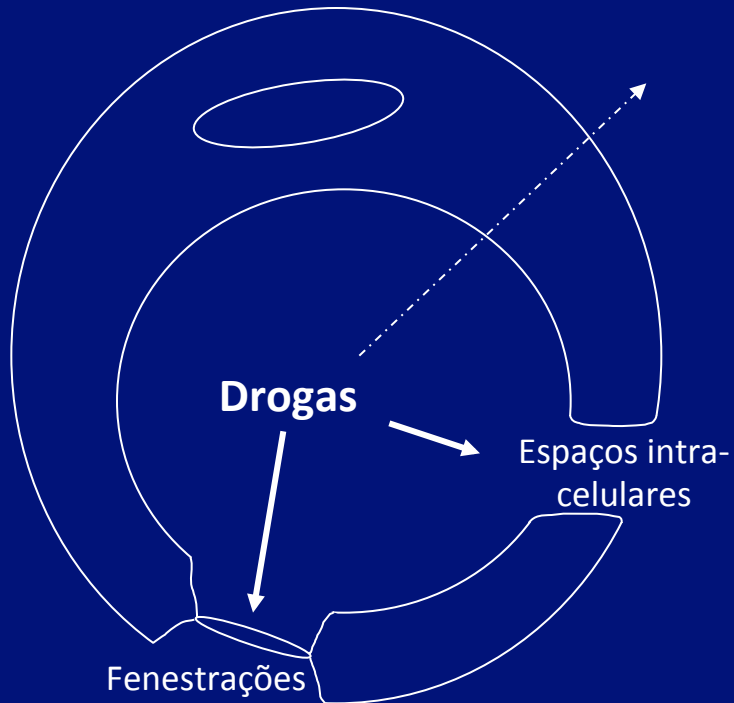
# Distribuição e local de ação da droga podem afetar seu efeito



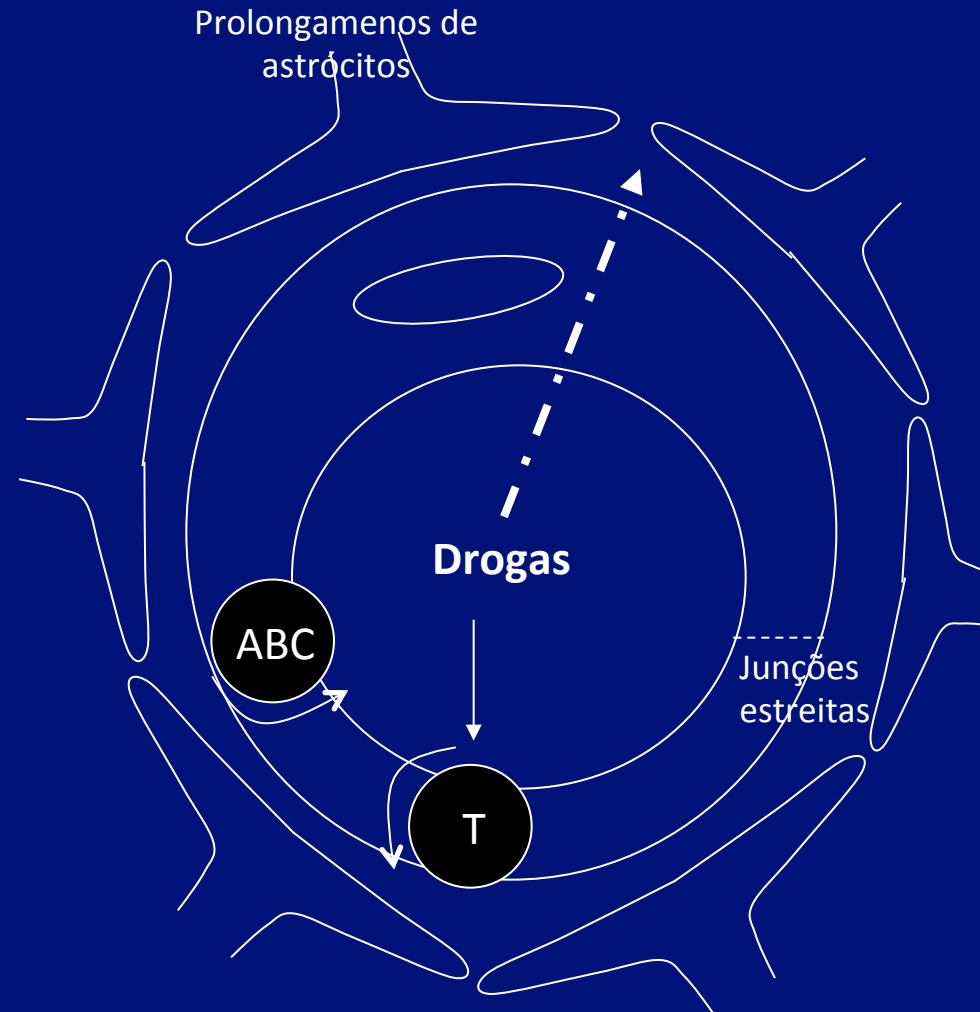
# Distribuição e local de ação da droga podem afetar seu efeito



# Características especiais das membranas a serem ultrapassadas



**Capilar usual**



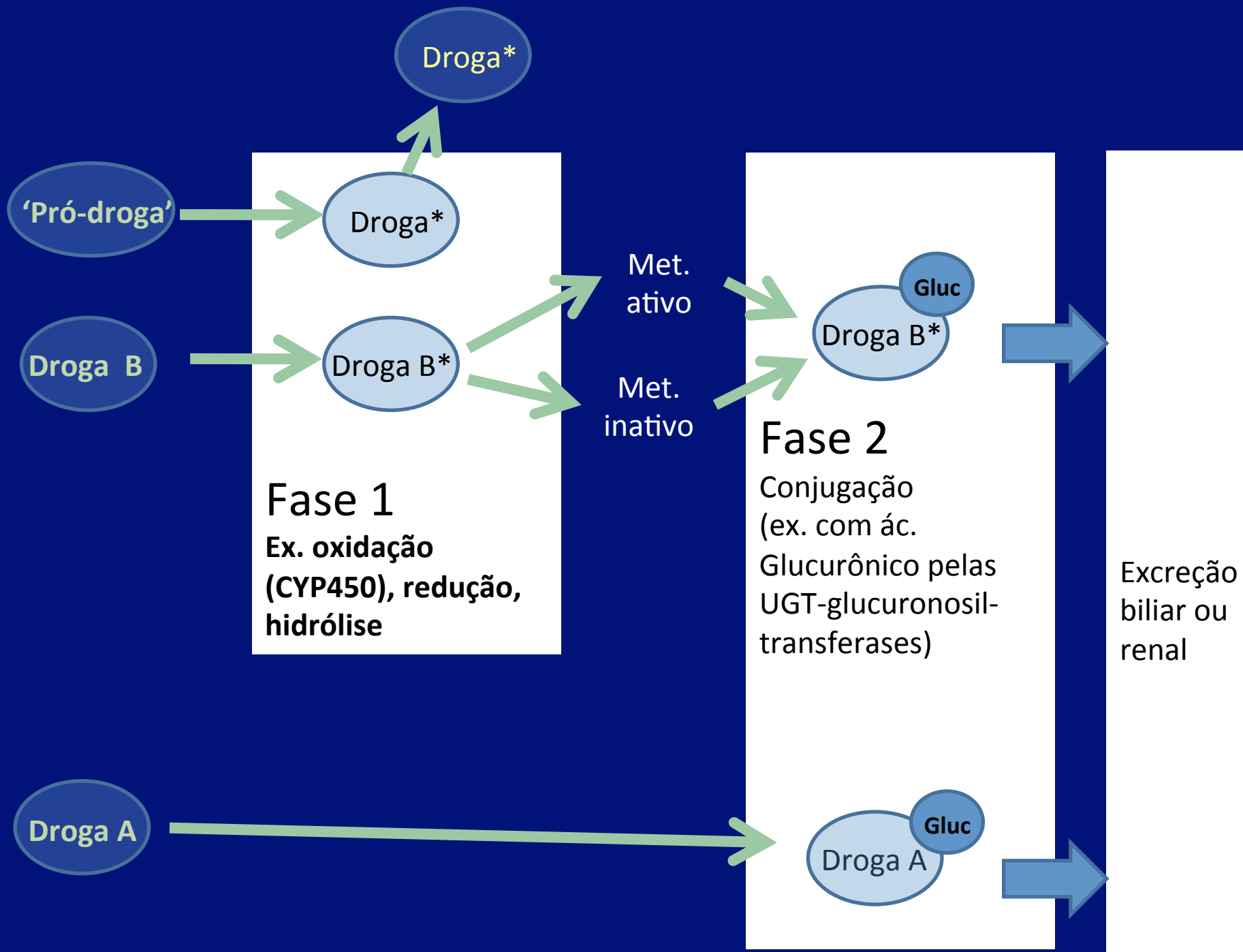
**Capilar no sistema nervoso central**

## Barreira Hemato-encefálica

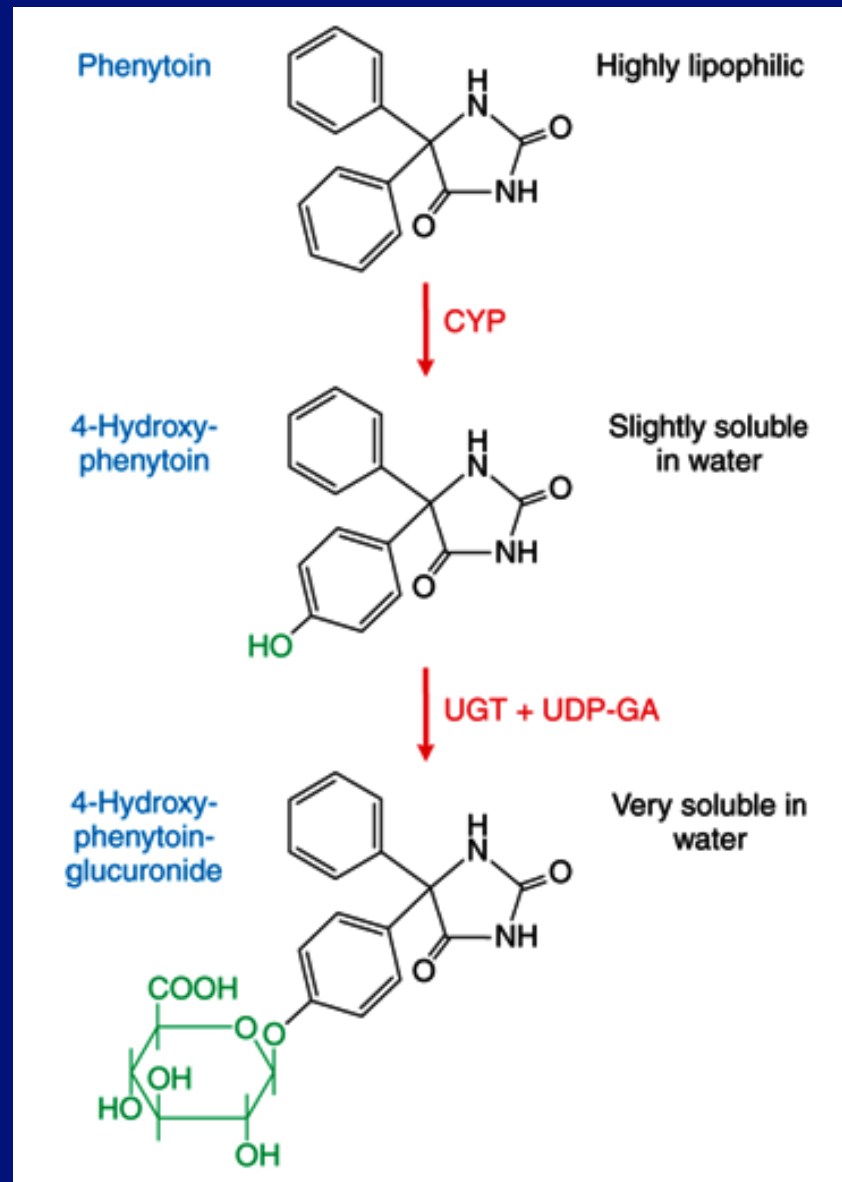
# Metabolização de drogas (xenobióticos)

Objetivos:

1. Diminuir lipossolubilidade e favorecer eliminação
2. Inativar drogas
3. “ativar” drogas (pró-drogas)



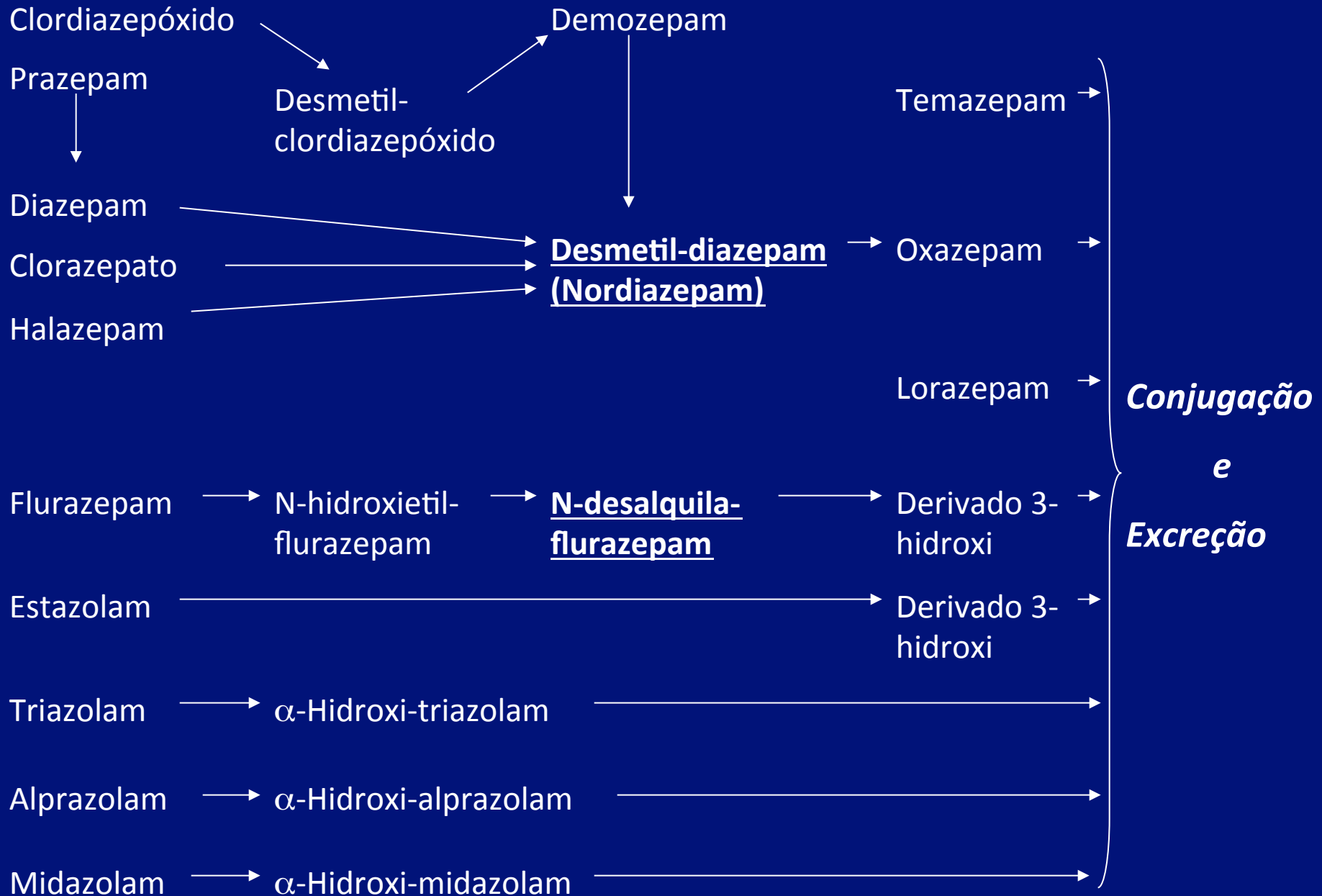
# Metabolização de drogas (exemplo)



Fase I  
("funcionalização")

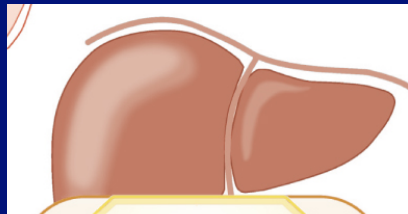
Fase II  
("conjugação")

# Metabólitos ativos



# Exemplo de pró-droga

Enalapril  
(inativo)

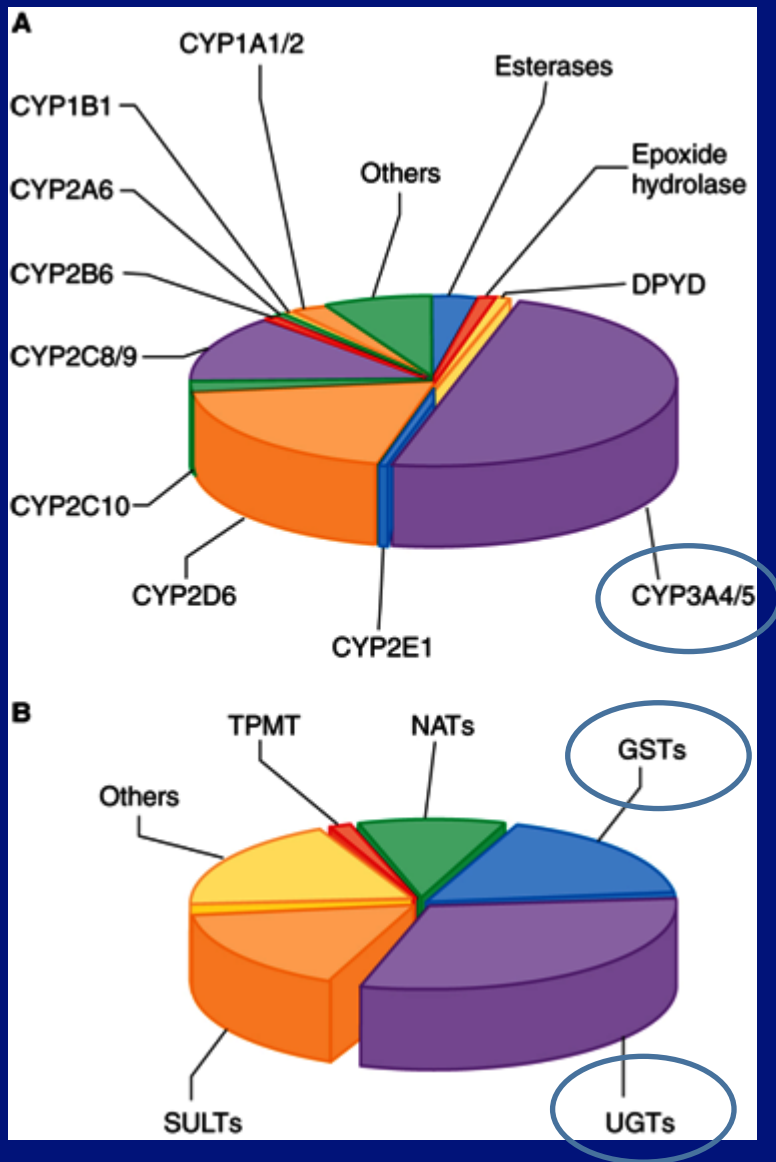


Hidrólise por  
esterases hepática



Enalaprilat  
(inibidor da enzima  
conversora da  
angiotensina)

# Principais enzimas envolvidas na metabolização de drogas:



A- fase 1: **CYP3A4/5**

*Família*

*sub-família*

*gene*

*Família do citocromo P450*

B- fase 2: **UGTs** (UDP-glucuronosil-transferases)  
**GSts** (glutathione-S-transferases)

# Problemas no metabolismo de drogas: indutores de CYP3A4

## ■ INDUTORES DE 3A4

### *Antiepiléticos*

**Carbamazepina**<sup>1</sup>

Felbamato

**Fenobarbital**<sup>1</sup>

**Fenitoína**<sup>1</sup>

Oxcarbazepina

Primidona

### *Outros indutores*

Ciclofosfamida

Cisplatina

Dexametasona

Efavirenz

Erva-de-São-João

Ifosfamida

Lopinavir/Ritonavir<sup>2</sup>

Metadona

Metilprednisolona

Modafinil

Nevirapina

Pioglitazona

Prednisona

**Rifabutina**

**Rifampicina**<sup>1</sup>

**Rifapentina**<sup>1</sup>

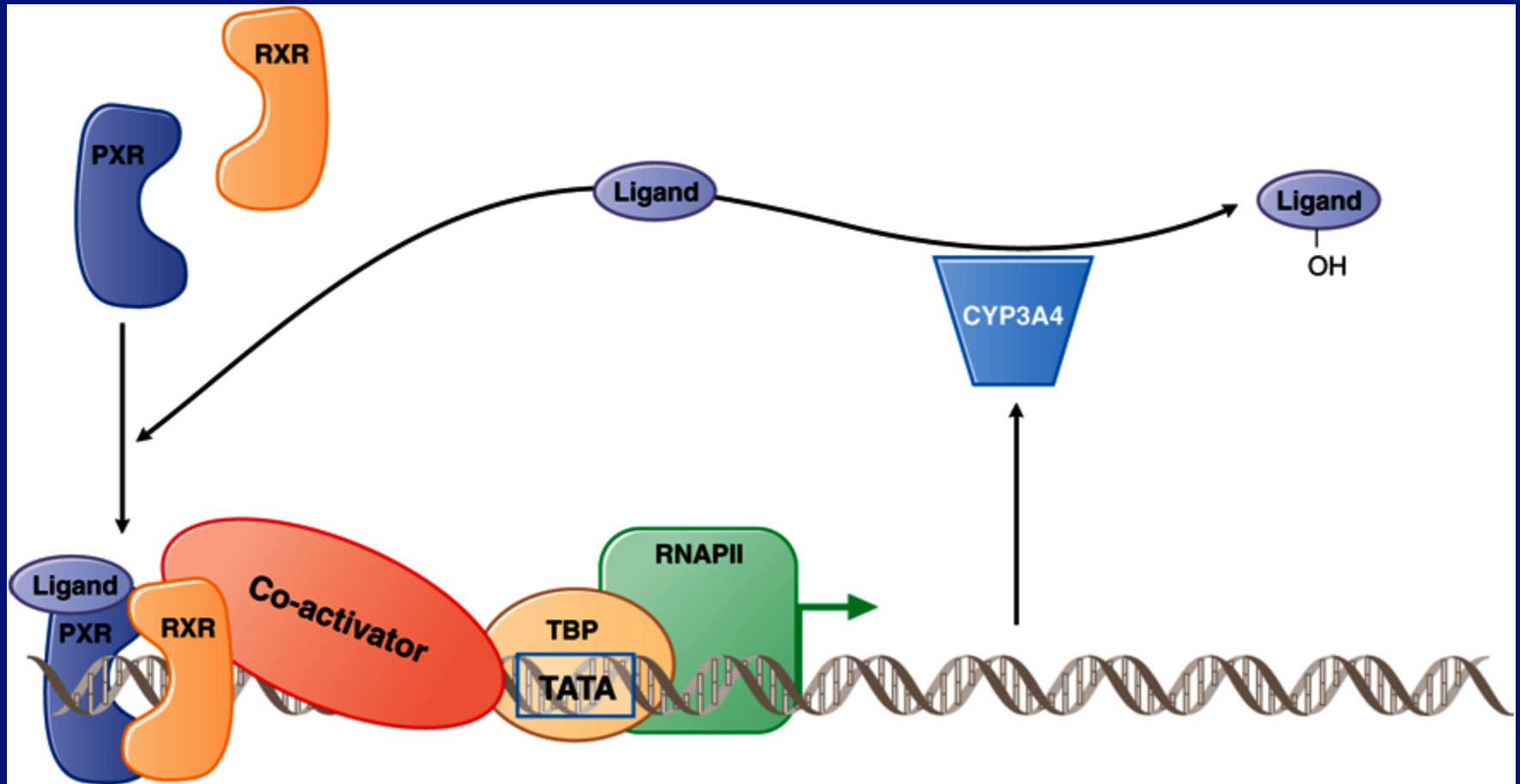
**Ritonavir**<sup>3</sup>

Troglitazona<sup>4</sup>

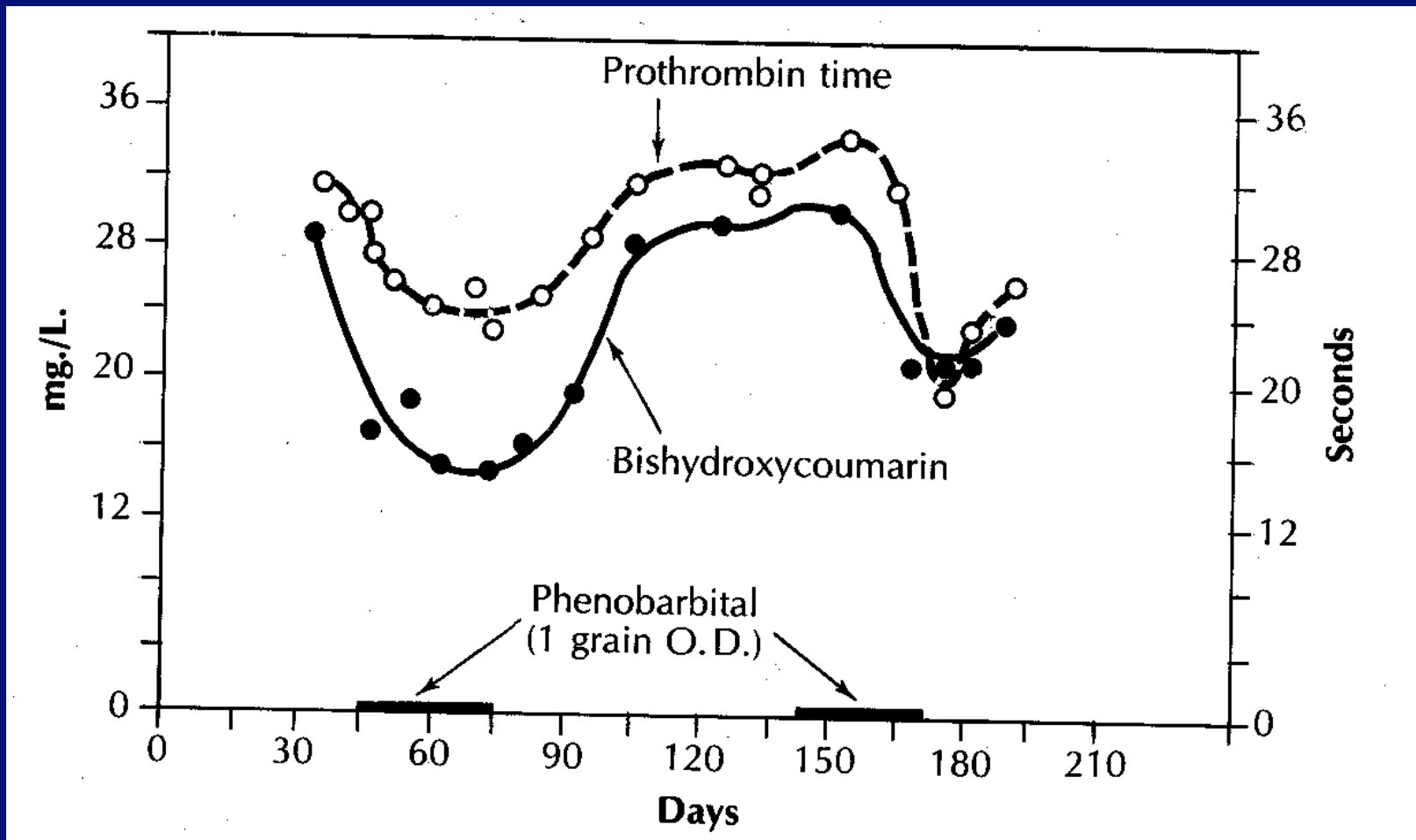
*Nota.* Nomes de inibidores potentes estão em **negrito**.

<sup>1</sup> “Pan-indutores” – também induzem a maioria das outras enzimas de P450. <sup>2</sup> Nome comercial Kaletra.

<sup>3</sup> Atualmente conhecida por induzir de forma potente apenas 3A4. <sup>4</sup> Retirada do mercado nos Estados Unidos.



Exemplo de indução enzimática hepática: artovastatina se liga ao receptor intra-celular pregnane X e ativa transcrição do gene da CYP3A4



Exemplos de indução de metabolismo de drogas

# Exemplo: drogas que afetam o metabolismo de anticoncepcionais orais

## ■ DROGAS, ERVAS E ALIMENTOS QUE AFETAM OS CONTRACEPTIVOS ORAIS

### Algumas drogas e preparações com ervas que induzem 3A4 e podem causar falha do contraceptivo

Carbamazepina  
? Efavirenz  
Erva-de-São-João  
Felbamato  
Fenitoína  
Fenobarbital  
Griseofulvina  
Modafinil  
Nevirapina  
Oxcarbazepina  
Primidona  
Rifabutina  
Rifampicina  
Ritonavir  
Topiramato  
Troglitazona

### Algumas drogas e alimentos que podem aumentar ou prolongar a atividade do contraceptivo oral

Acetaminofeno  
Cetoconazol  
Dapsona  
Eritromicina, outros macrolídeos  
Fluconazol  
Fluoxetina  
Fluvoxamina  
? Gestodeno  
Itraconazol  
Nefazodona  
Ritonavir  
Suco de *grapefruit*  
Vitamina C

# Drogas inibidoras de CYP3A4

## ■ INIBIDORES DE 3A4

### **Antidepressivos**

*Inibidores seletivos da  
recaptação de serotonina<sup>1</sup>*

Fluoxetina

Fluvoxamina

**Norfluoxetina**

Paroxetina

Sertralina

*Outros antidepressivos*

**Nefazodona**

### **Antimicrobianos**

*Antibióticos, outros*

**Ciprofloxacina<sup>2</sup>**

Esparfloxacina<sup>3</sup>

**Norfloxacina<sup>3</sup>**

**Quinupristina/Dalfopristina**

*Antifúngicos azólicos*

Fluconazol<sup>4</sup>

Itraconazol

**Cetoconazol<sup>5</sup>**

Miconazol

### **Antimicrobianos (cont.)**

*Antibióticos macrolídeos e cetolídeos*

**Claritromicina**

**Eritromicina**

**Telitromicina**

**Troleandomicina**

*Inibidores não-nucleosídicos  
da transcriptase reversa*

Delavirdina

Efavirenz

*Inibidores da protease*

Amprenavir

**Indinavir**

Lopinavir/Ritonavir<sup>6</sup>

Nelfinavir

**Ritonavir<sup>7</sup>**

Saquinavir

### **Antipsicóticos**

Haloperidol

Pimozida

### **Outros inibidores**

Ácido valproico

Anastrozol

### **Outros inibidores (cont.)**

Androstenediona

Bromocriptina

Ciclosporina

Cimetidina<sup>8</sup>

Cisaprida

Cloroquina

Contraceptivos orais

**Diltiazem**

Fenobarbital

Metadona

Metilprednisona

**Mibefradil<sup>9</sup>**

Mifepristona

Nifedipina

Omeprazol

Primaquina

Propoxifeno

**Suco de grapefruit<sup>3</sup>**

Tacrolimo

Tamoxifeno

Verapamil

Zafirlucaste<sup>10</sup>

# Eliminação de drogas

**Clearance** (ou depuração): volume de plasma que na unidade de tempo fica completamente limpo (depurado) de um determinado fármaco

$$Cl = Q \times E$$

Q: fluxo sanguíneo do órgão

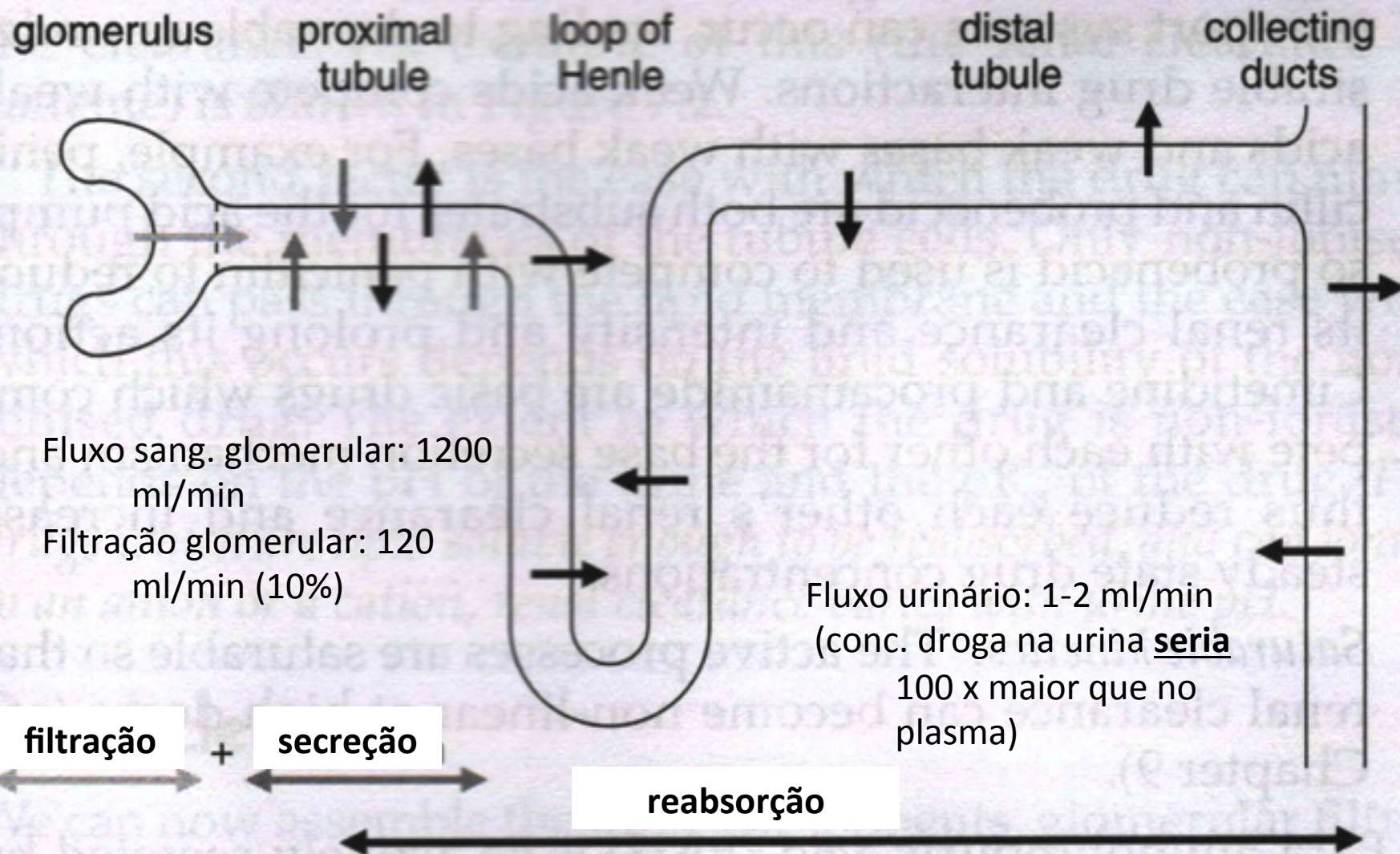
E: fração de extração

$$E = (\text{conc. artéria} - \text{conc. veia}) / \text{conc. artéria}$$

Rins e fígado: elevados Q e E. Mais contribuem para o Clearance total da droga

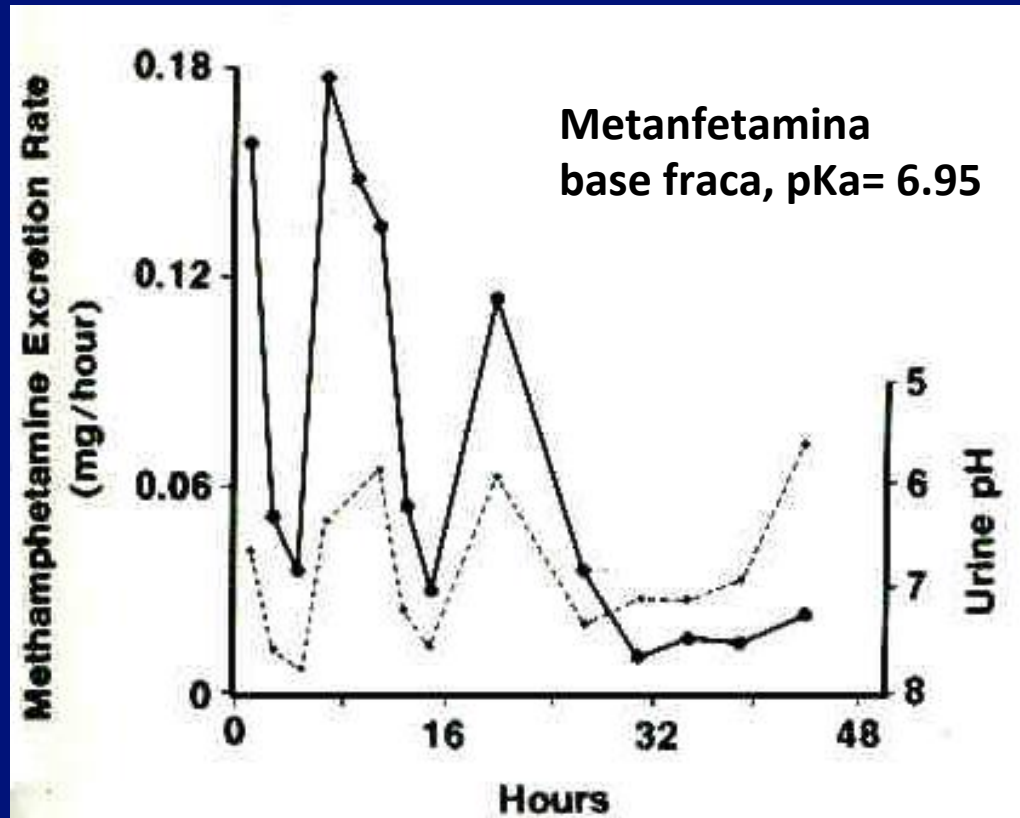
**Outra definição de clearance: constante**  
que relaciona a concentração da droga  
com sua velocidade de eliminação

$Cl = \text{Velocidade eliminação} / \text{concentração}$   
plasmática



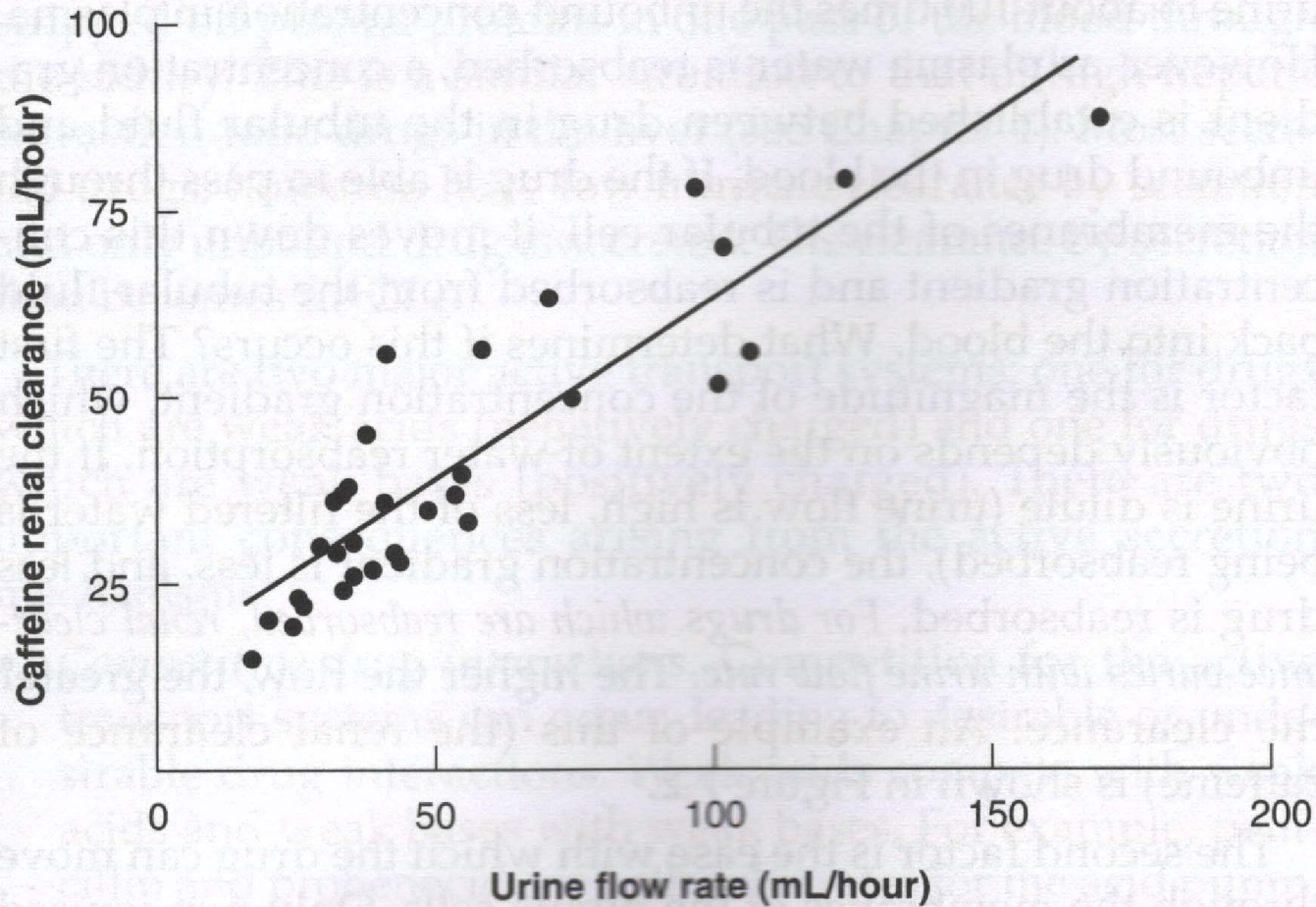
Eliminação renal (25-30% das drogas são eliminadas inalteradas pelo rim)

# Eliminação renal: influência do pH



$$pK_a = pH + \log \left( \frac{[\text{doador } H^+]}{[\text{aceptor } H^+]} \right)$$





**Figure 7.2: Effect of urine flow rate on caffeine renal clearance**

Eliminação renal: influência do fluxo urinário  
em drogas bem reabsorvidas

## Clearance hepático ( $Cl_H$ )

Depende do:  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Fluxo sanguíneo hepático } (Q_H) \\ \text{Ligação a proteínas plasmáticas} \\ \text{(frL= fração livre)} \\ \text{Clearance intrínseco } (Cl_{int_H}) \end{array} \right.$

$$Cl_H = Q_H (frL \cdot Cl_{int_H} / Q_H + frL \cdot Cl_{int_H})$$

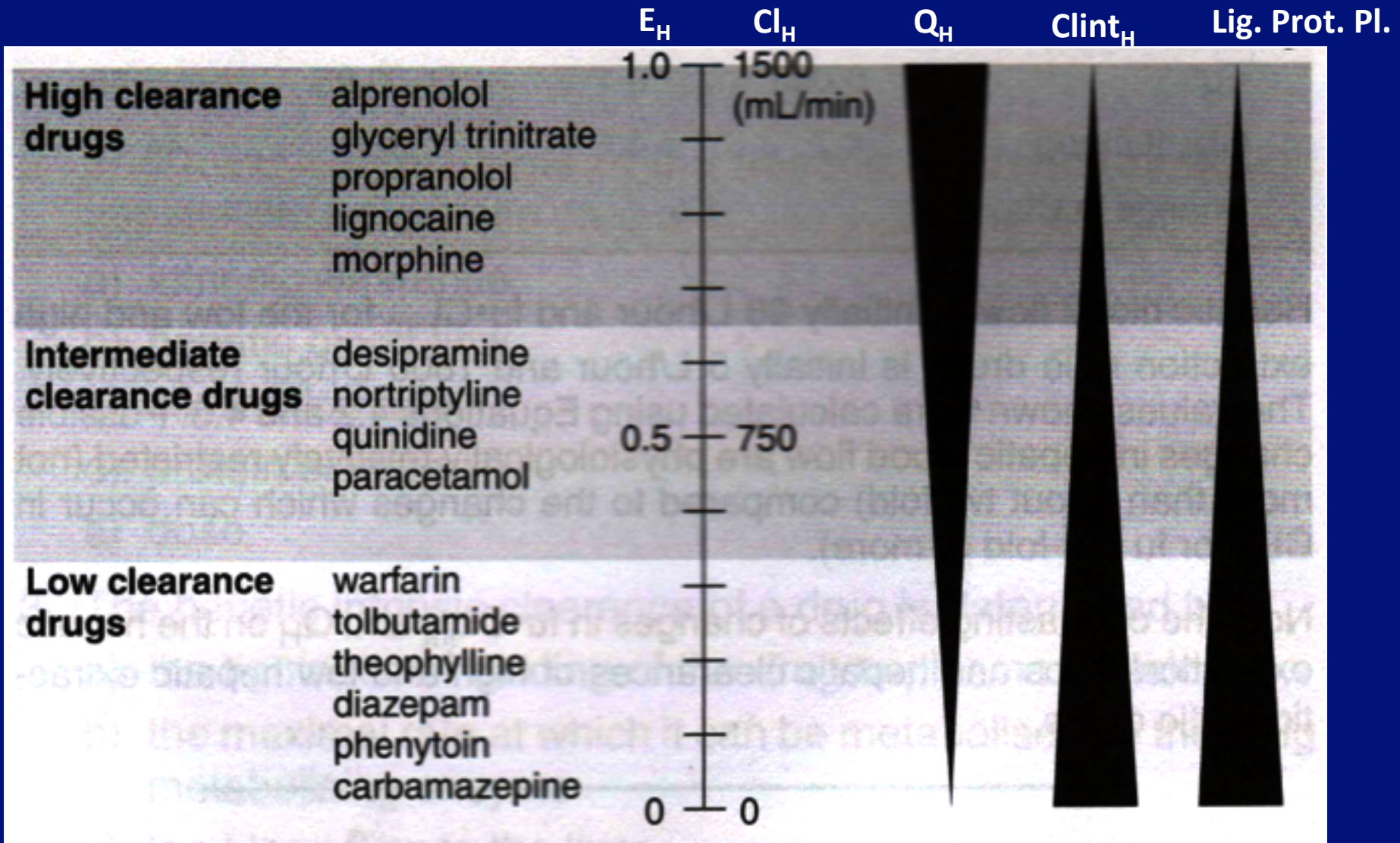
Baixa capacidade enzimática ( $Cl_{int_H}$  muito baixo,  $Q_H \gg \gg Cl_{int_H}$ )

$$Cl_H = \cancel{Q_H} (frL \cdot Cl_{int_H} / \cancel{Q_H} + \cancel{frL \cdot Cl_{int_H}})$$

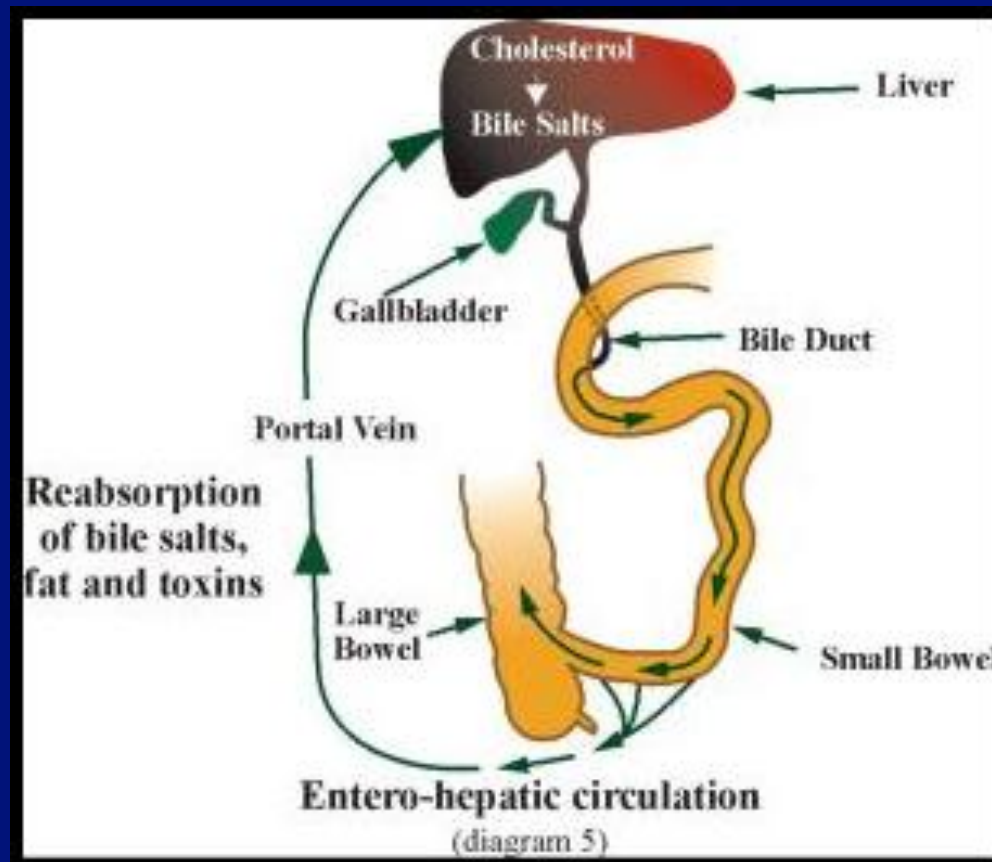
Elevada capacidade enzimática ( $Cl_{int_H}$  muito alto,  $Cl_{int_H} \gg \gg Q_H$ )

$$Cl_H = Q_H (\cancel{frL \cdot Cl_{int_H}} / \cancel{Q_H} + \cancel{frL \cdot Cl_{int_H}})$$

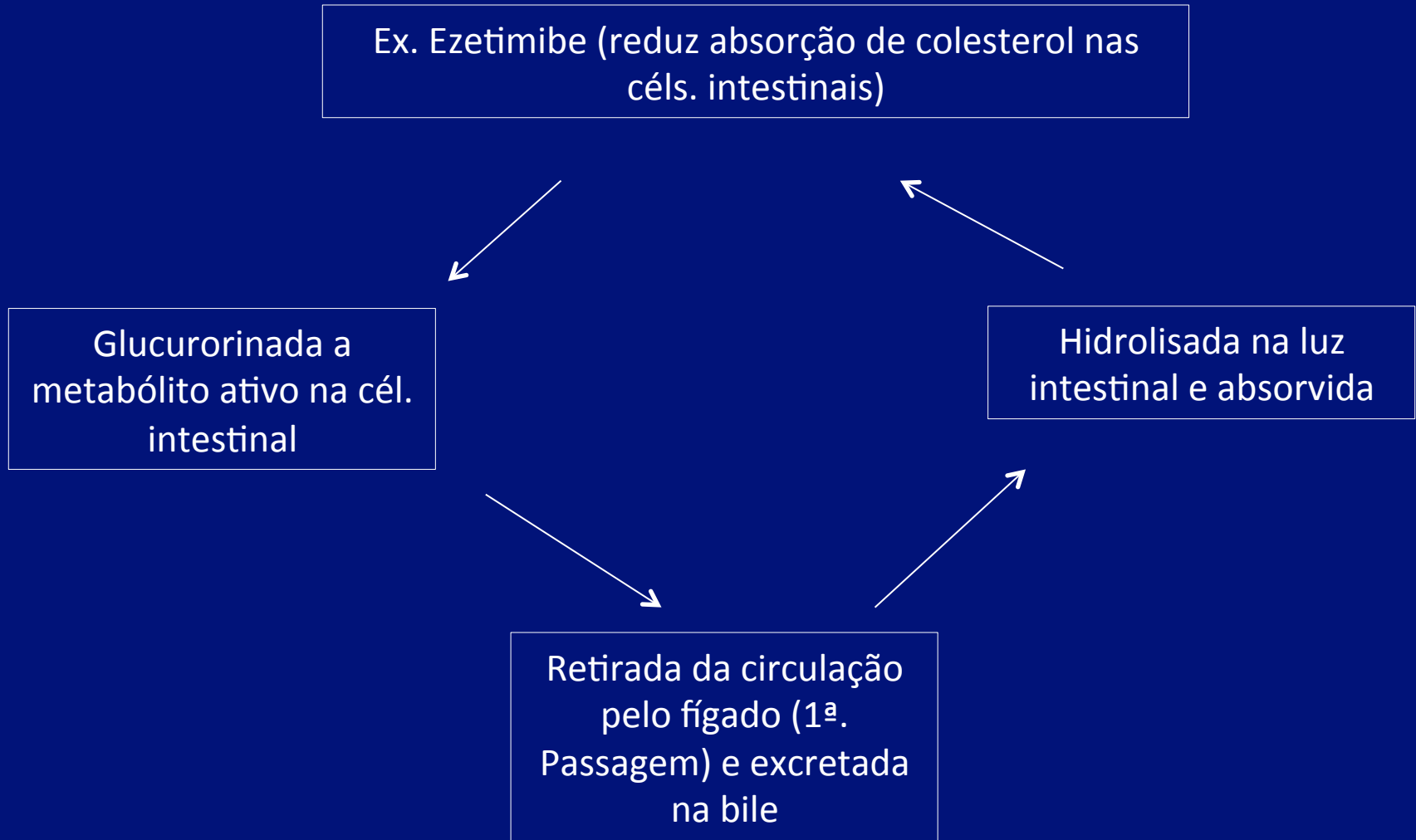
# Dependência do $Cl_H$



# Eliminação hepática: importância da circulação entero-hepática



# Exemplo de circulação entero-hepática



# Outras vias de eliminação (quantitativamente sem importância)

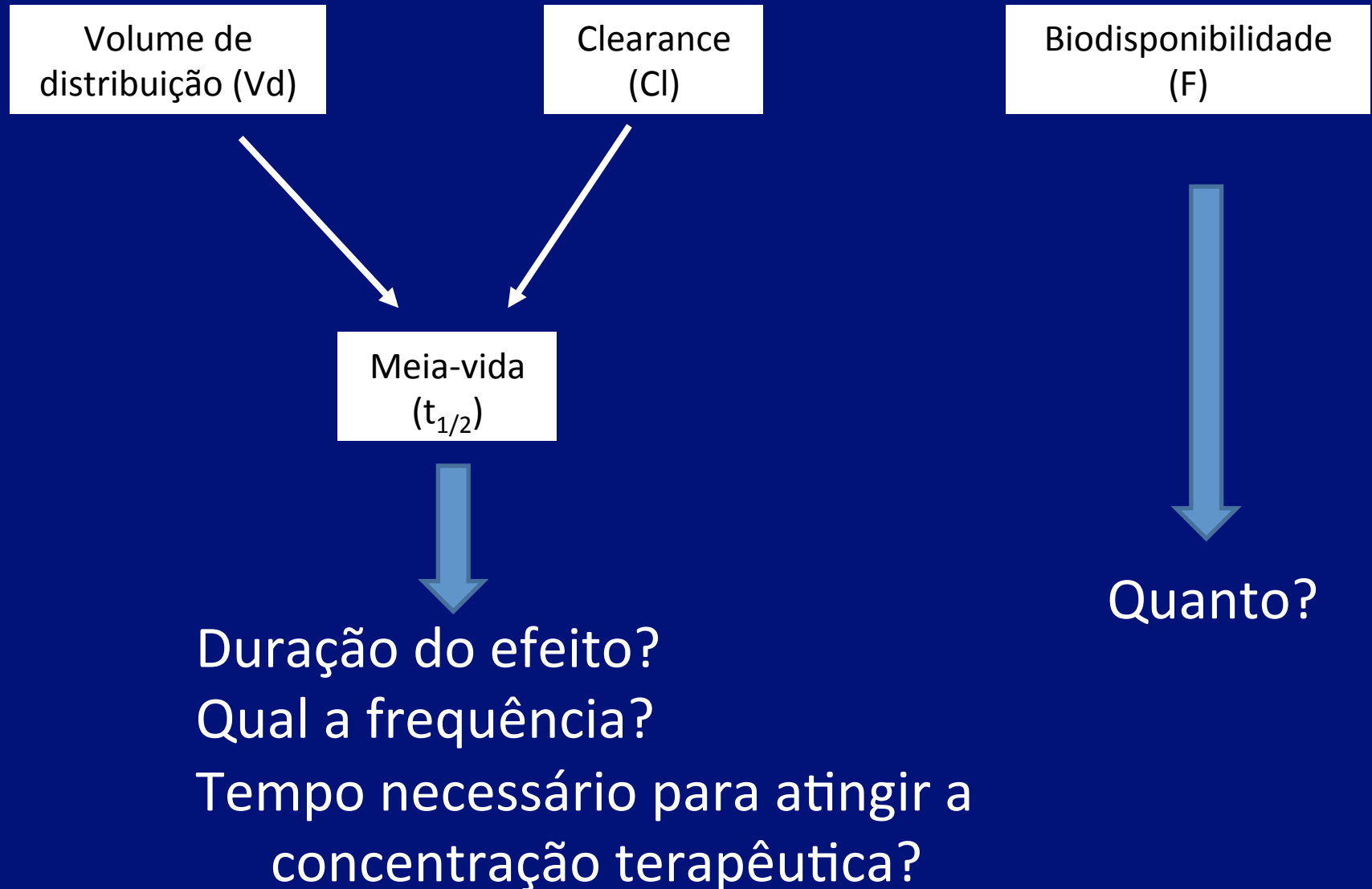
Suor

Lágrimas

Saliva

Leite (mais ácido que plasma)

# Farmacocinética clínica

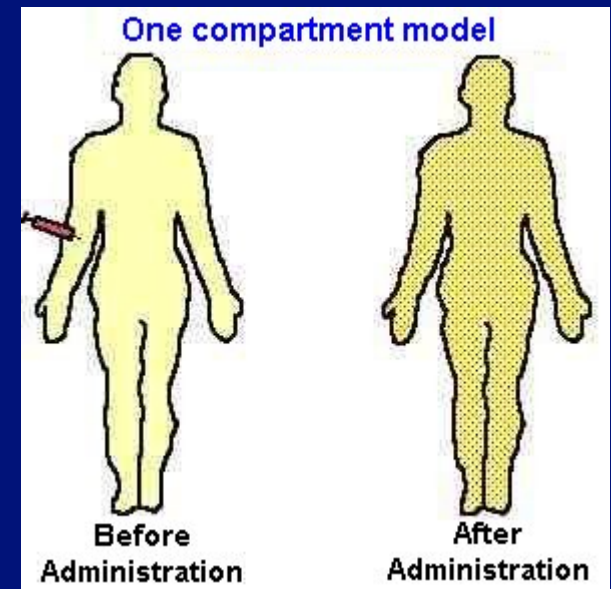
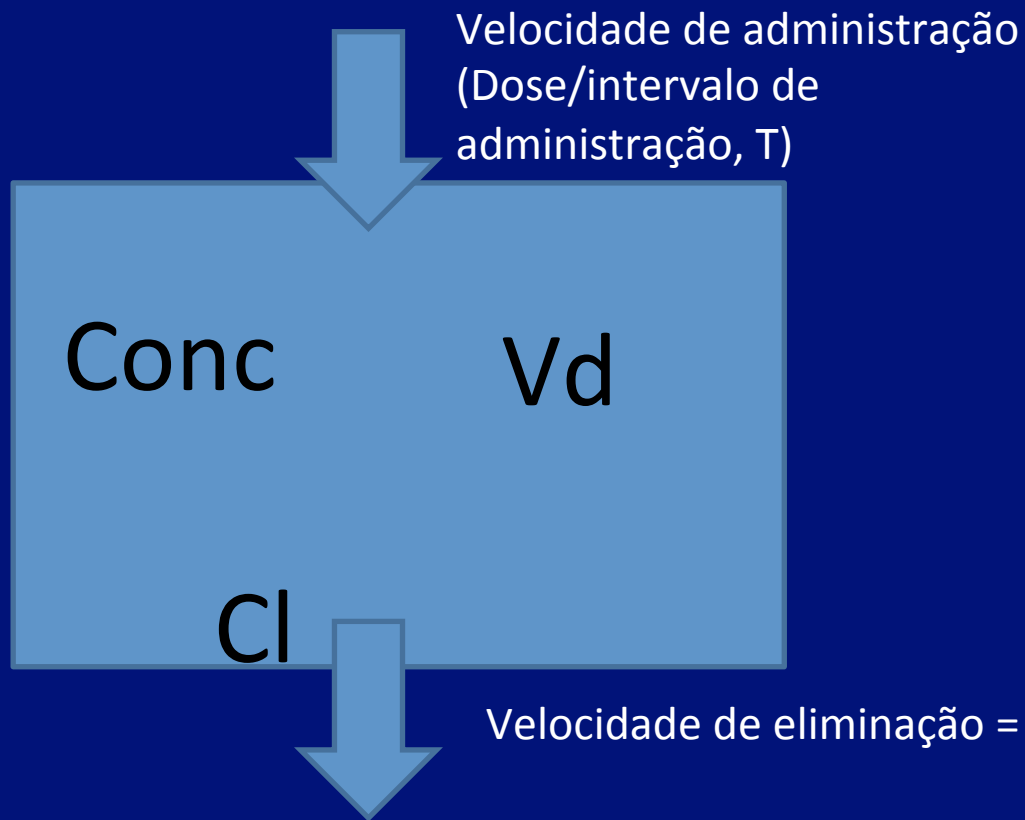


Cinética de ordem zero (não-linear) ou saturável: envolve **quantidade fixa/ unidade de tempo**

Cinética de primeira ordem (ou não-saturável): envolve **fração fixa/unidade de tempo**

Possui uma constante de eliminação ( $k$ )= fração da droga eliminada na unidade de tempo

# Modelo de um compartimento

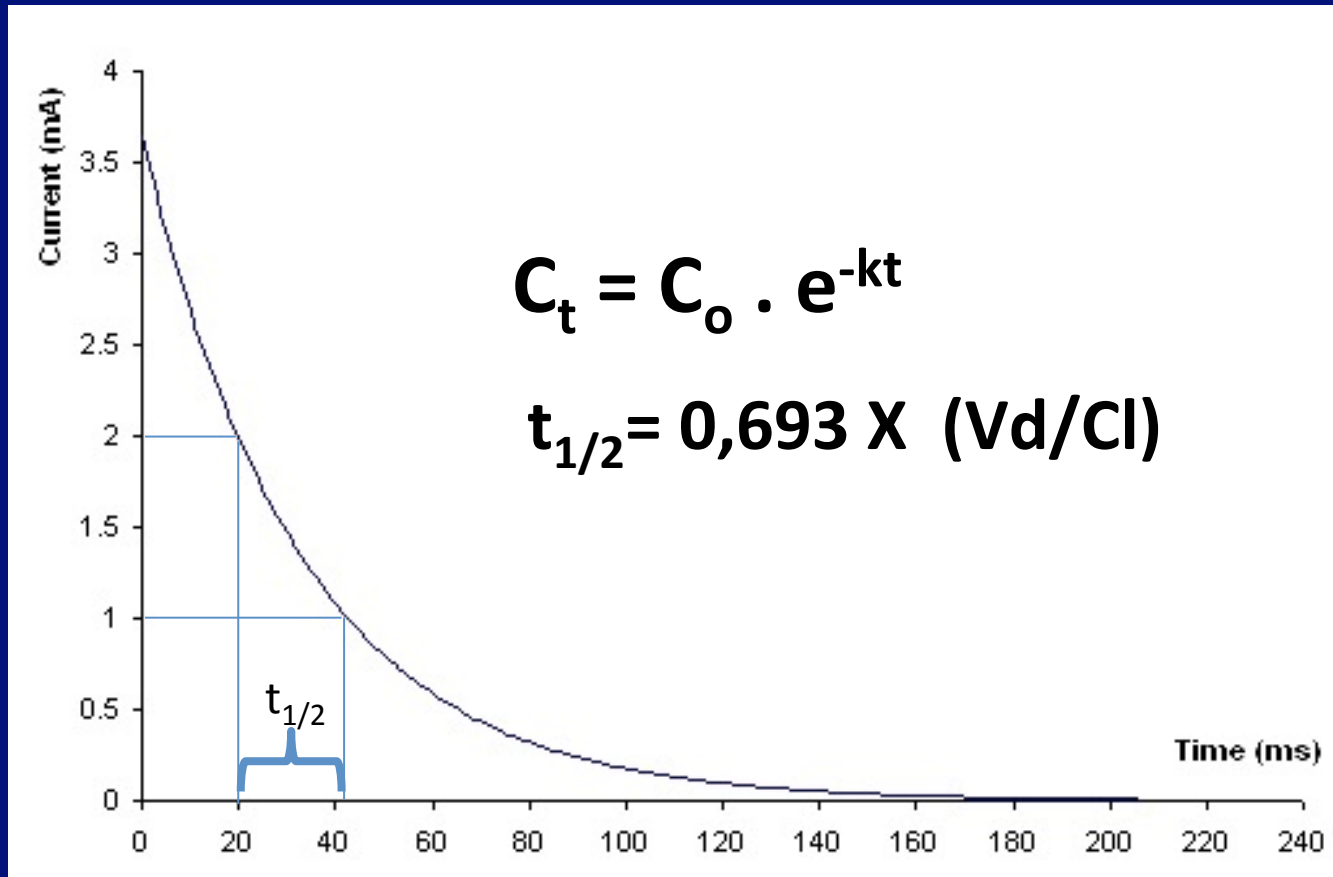


Velocidade de eliminação =  $Cl \cdot \text{Concentração plasmática}$

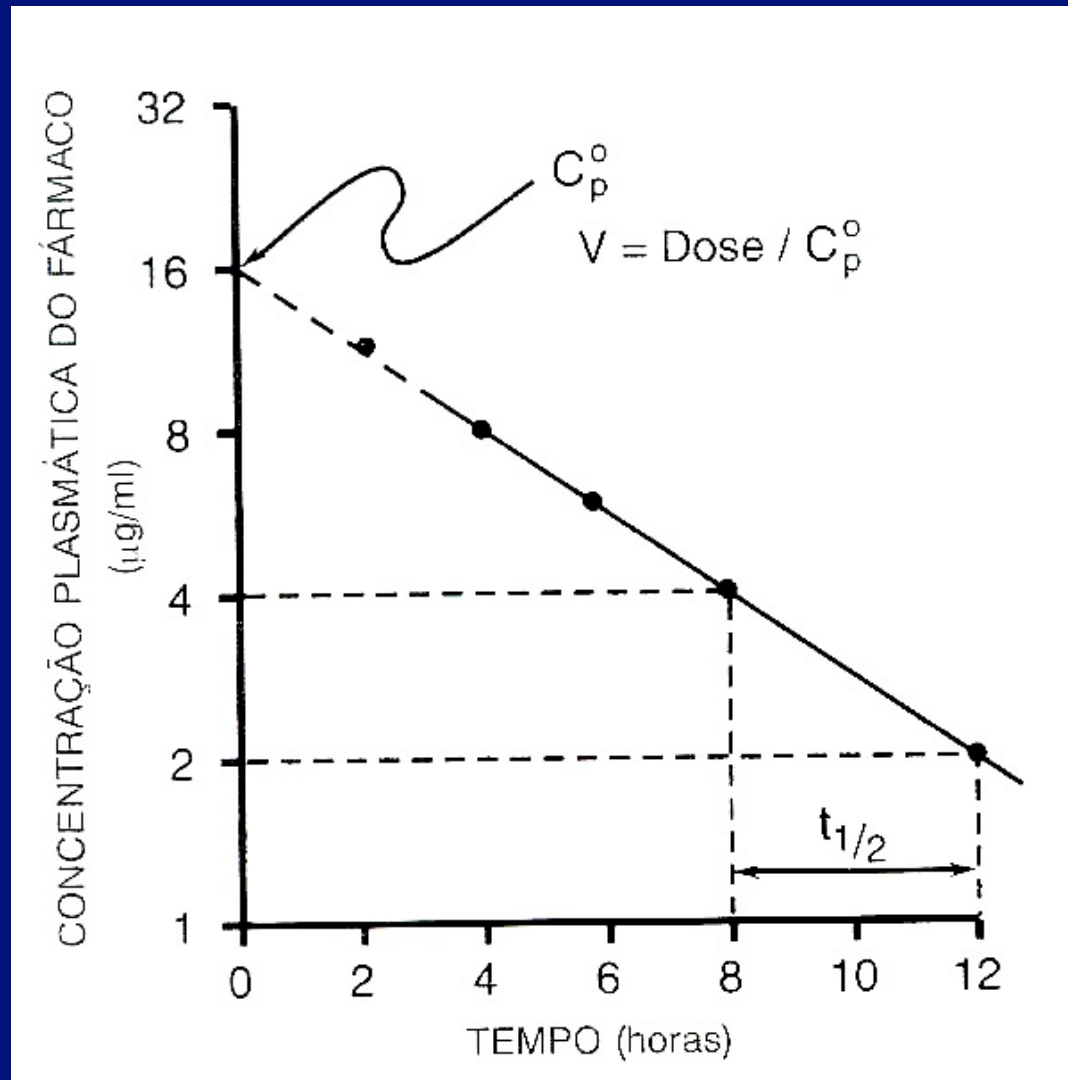
Diferente da constante de eliminação ( $k$ ) =  $Cl/Vd$

Eliminação seguindo cinética de primeira ordem (ou não-saturável): envolve fração eliminada/unidade de tempo

Se a fração for 50%, o tempo de eliminação é chamado de  $t_{1/2}$

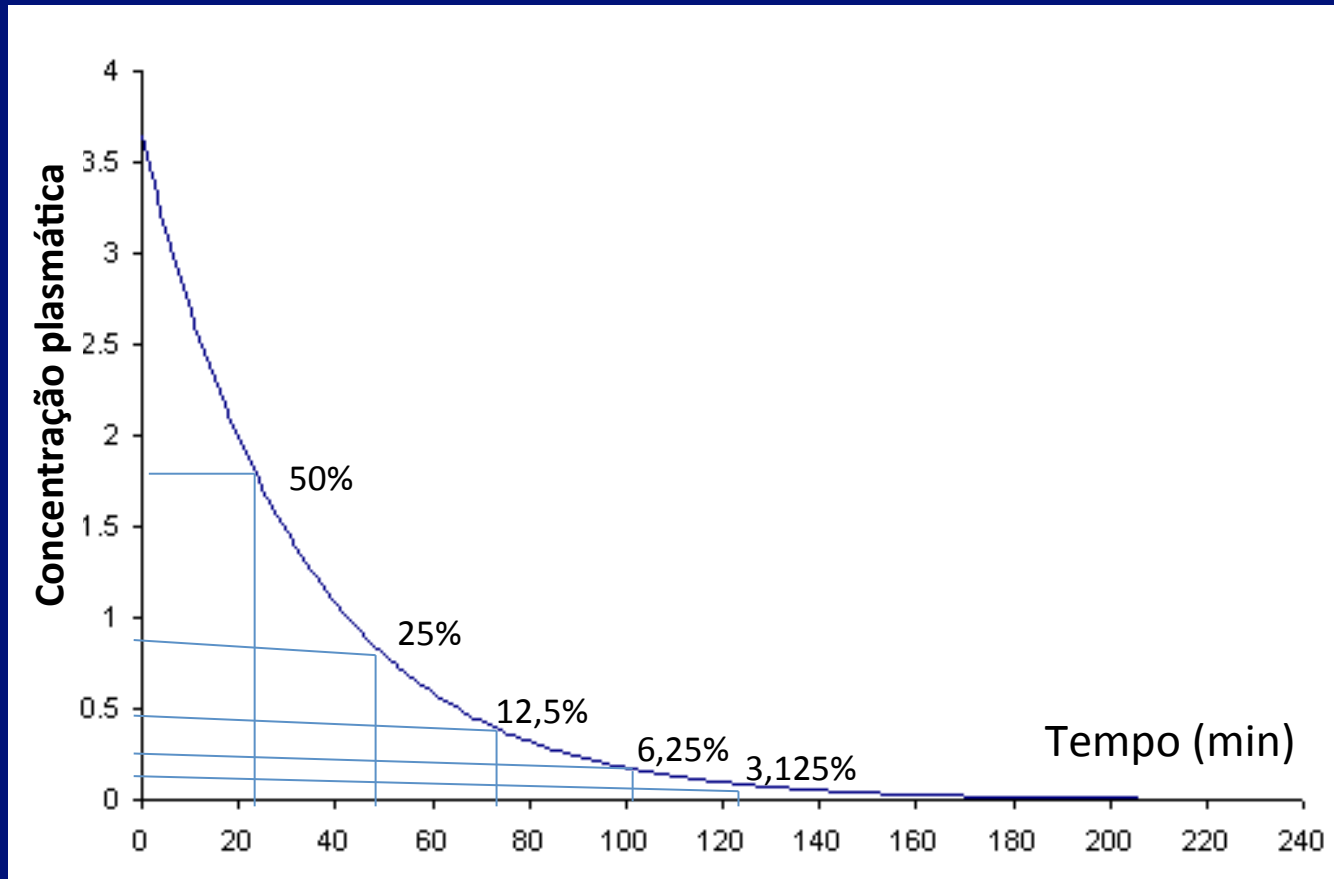


Eliminação seguindo cinética de primeira ordem (ou não-saturável): (envolve fração/unidade de tempo): Escala semi-log retifica a curva



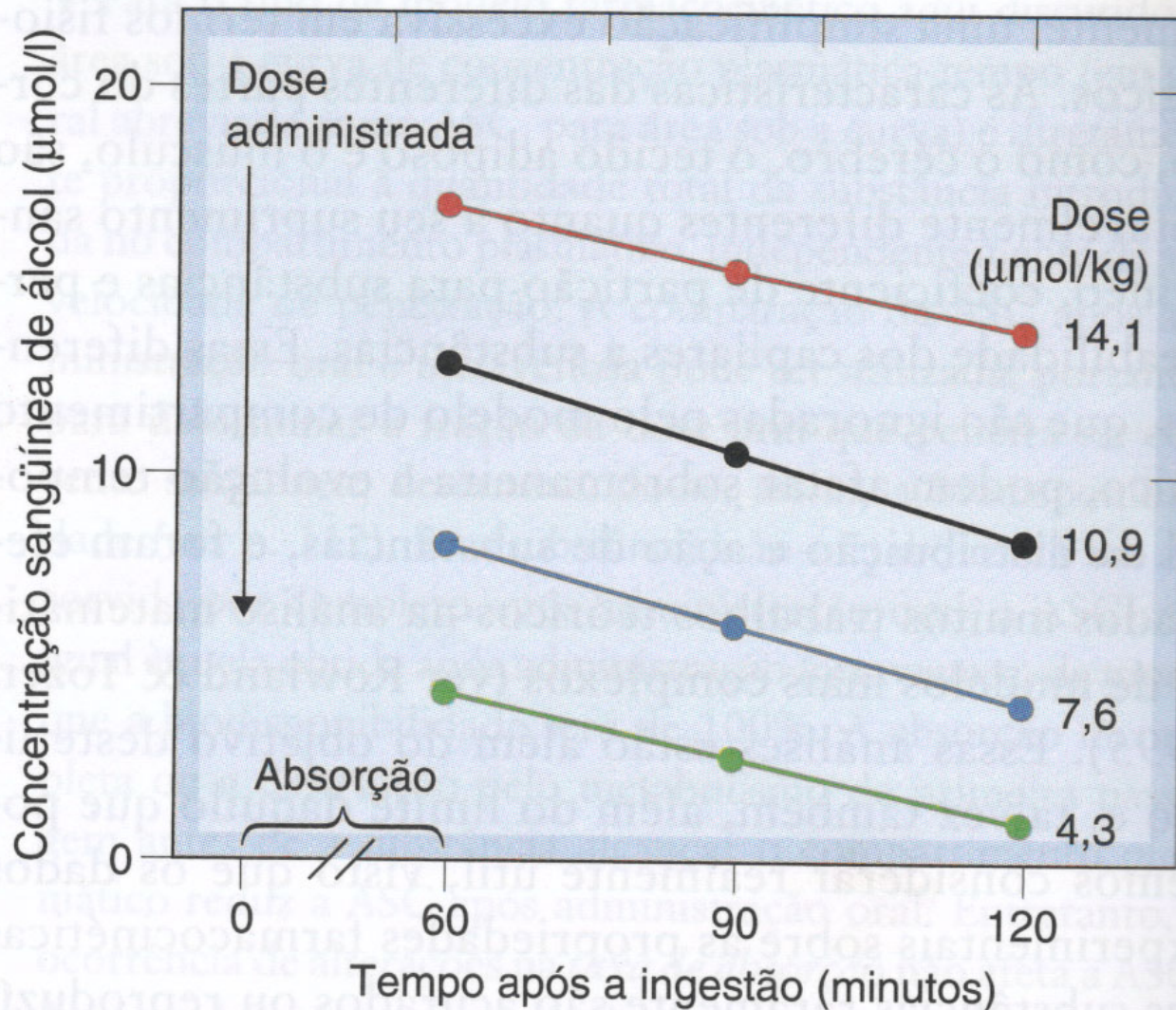
# Administração única de droga

Quanto tempo levará para a droga ser eliminada?

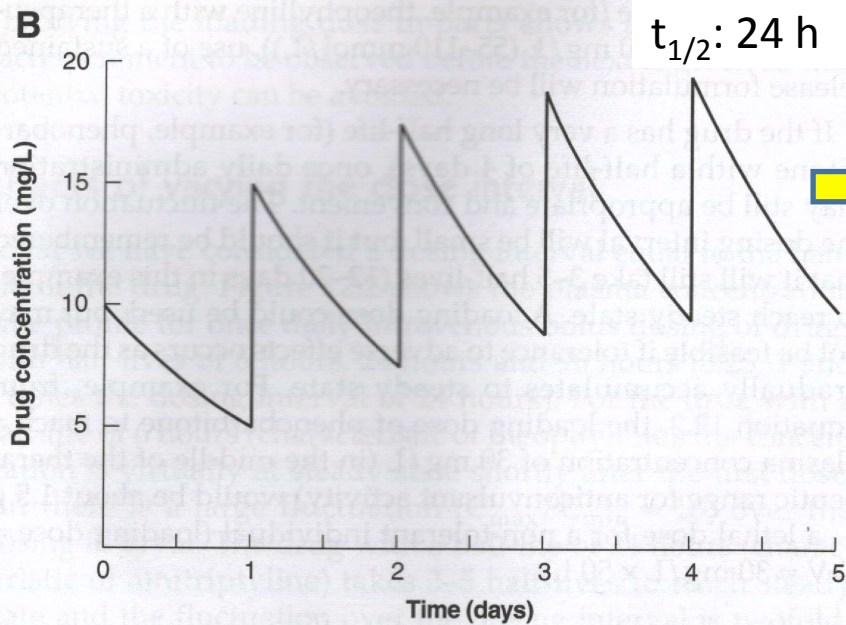
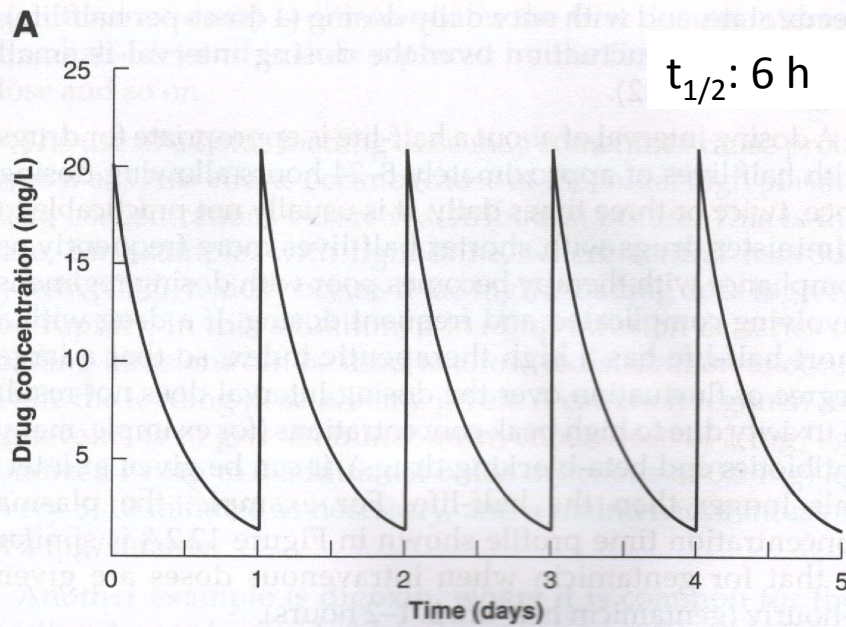


4 a 5  $t_{1/2}$ s

Cinética de ordem zero (não-linear) ou saturável:  
envolve **quantidade fixa/unidade de tempo**

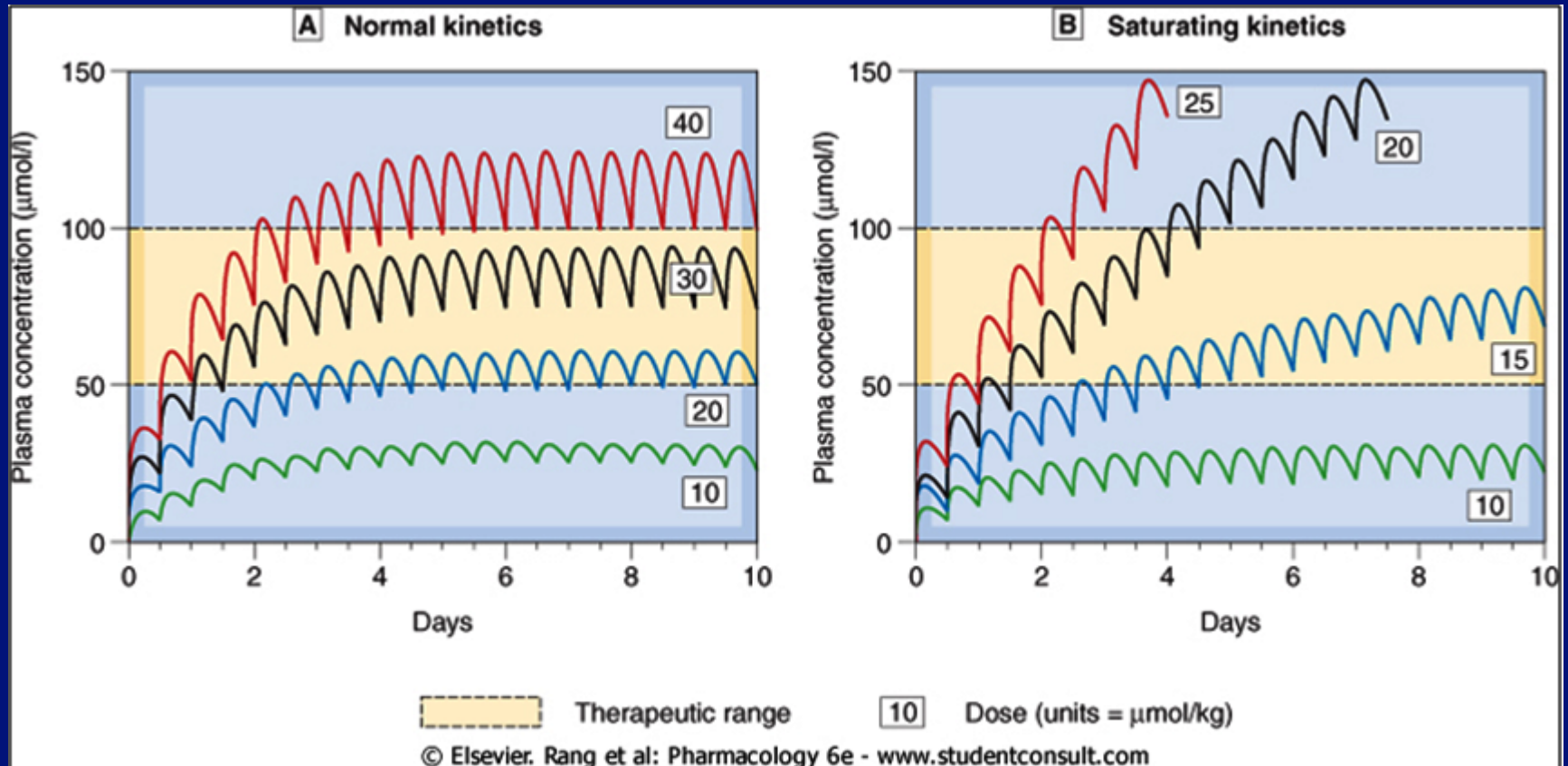


# Administração repetida de droga



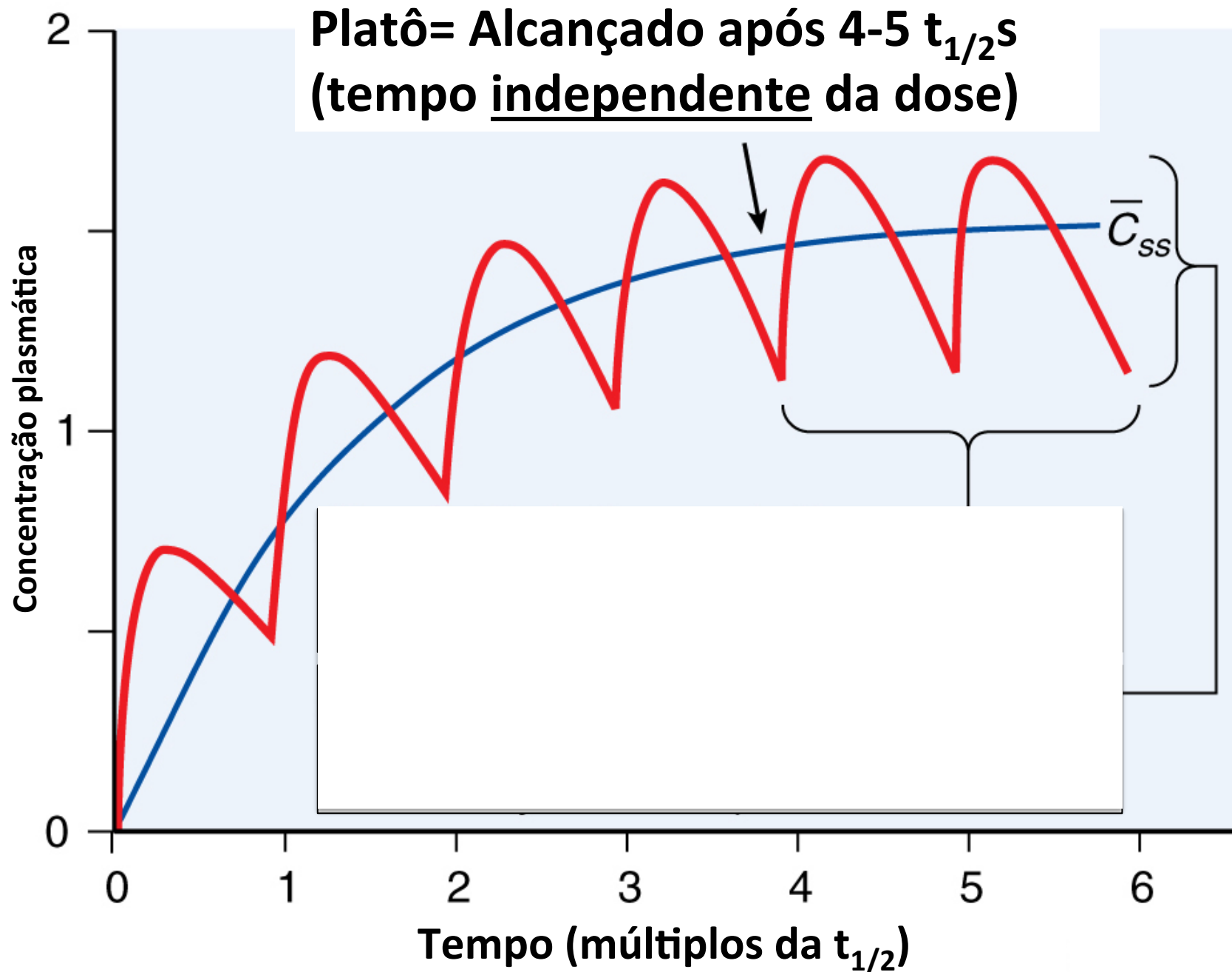
Platô (ou concentração de equilíbrio)

# Acumulação em drogas com cinética de eliminação de primeira-ordem versus ordem-zero



$$\text{Dose de ataque} = \text{Conc. desejada} \times V_d/F$$

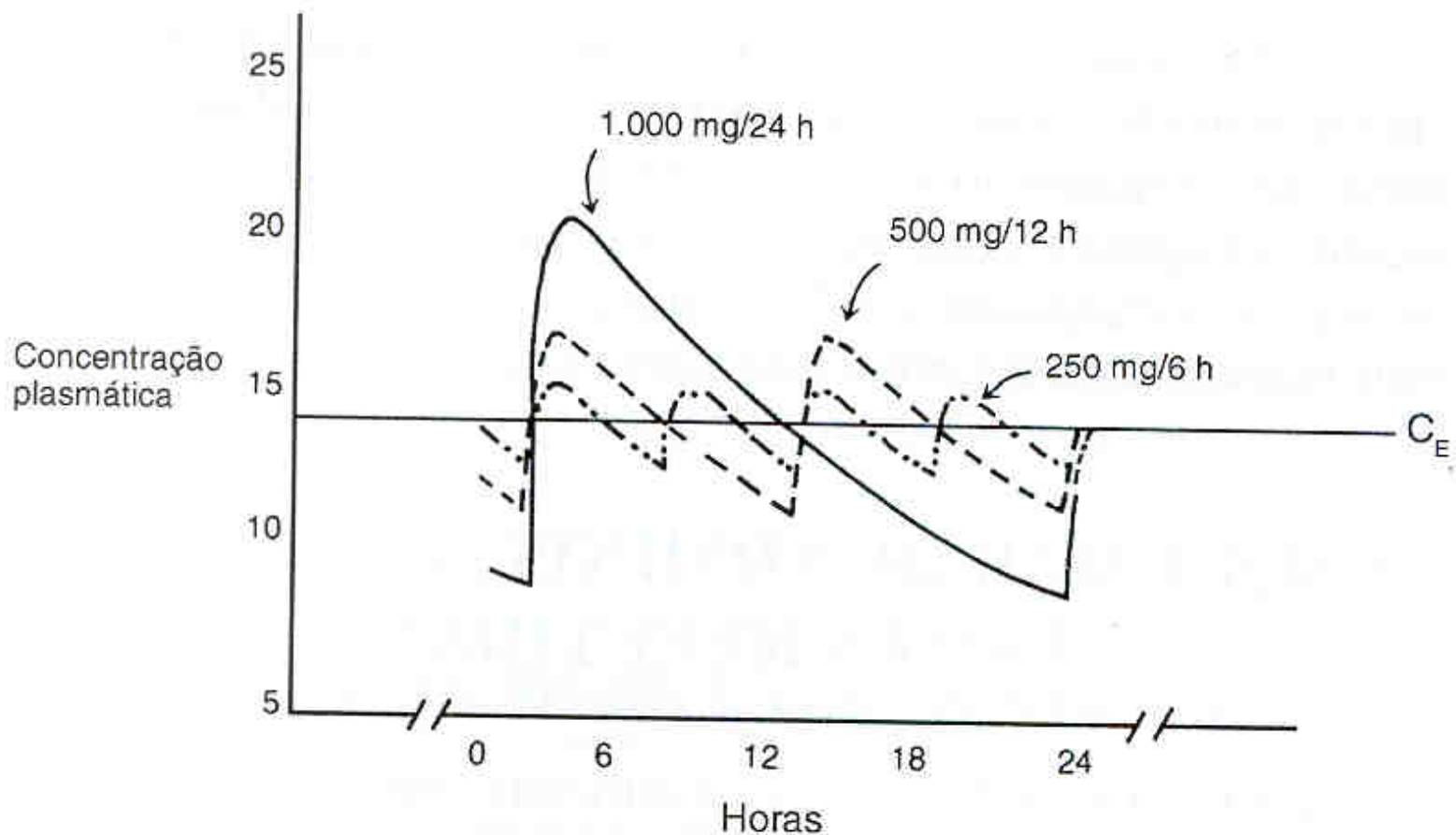
# Administração repetida de droga



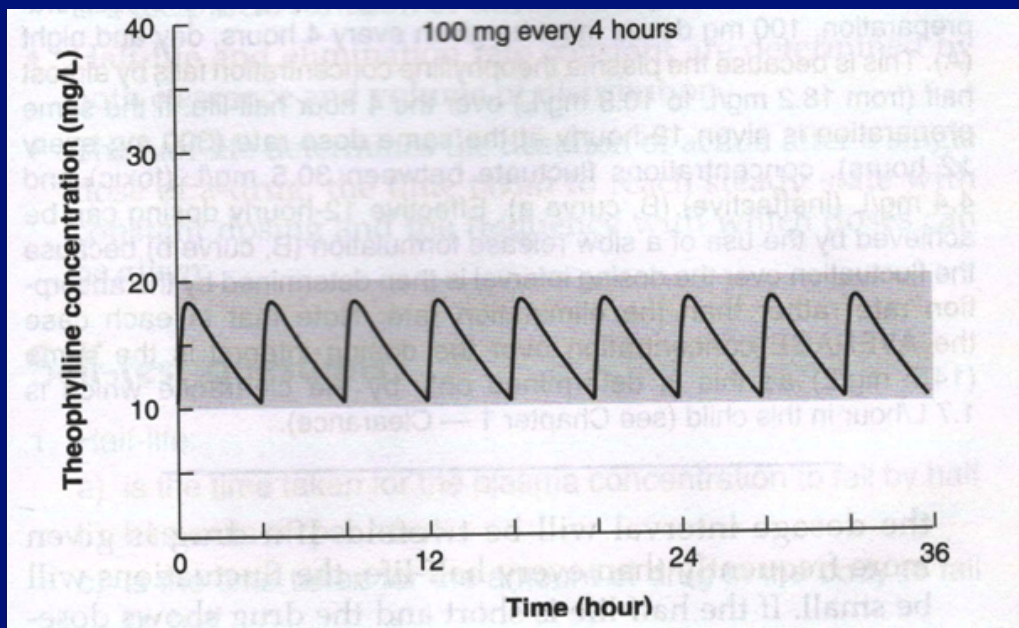
# Flutuações em torno da concentração de platô (ou equilíbrio)

$$\text{Conc max/Conc min} = 1/e^{-kt}$$

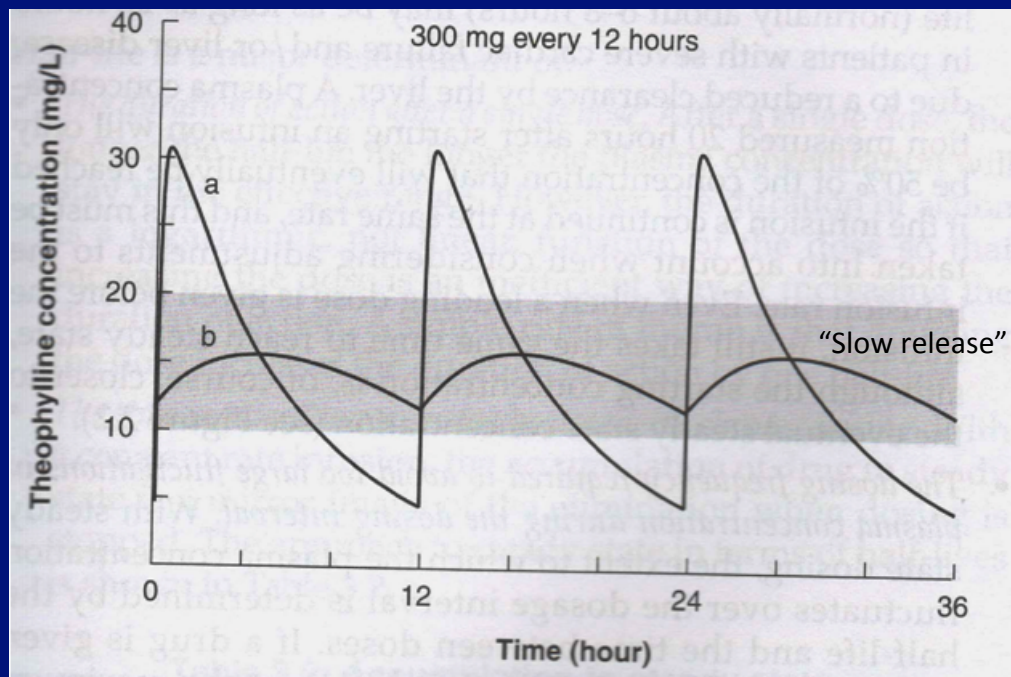
(absorção lenta pode atenuar)



Variações no  
esquema de  
administração  
(dose e intervalo)



Preparações de  
absorção lenta

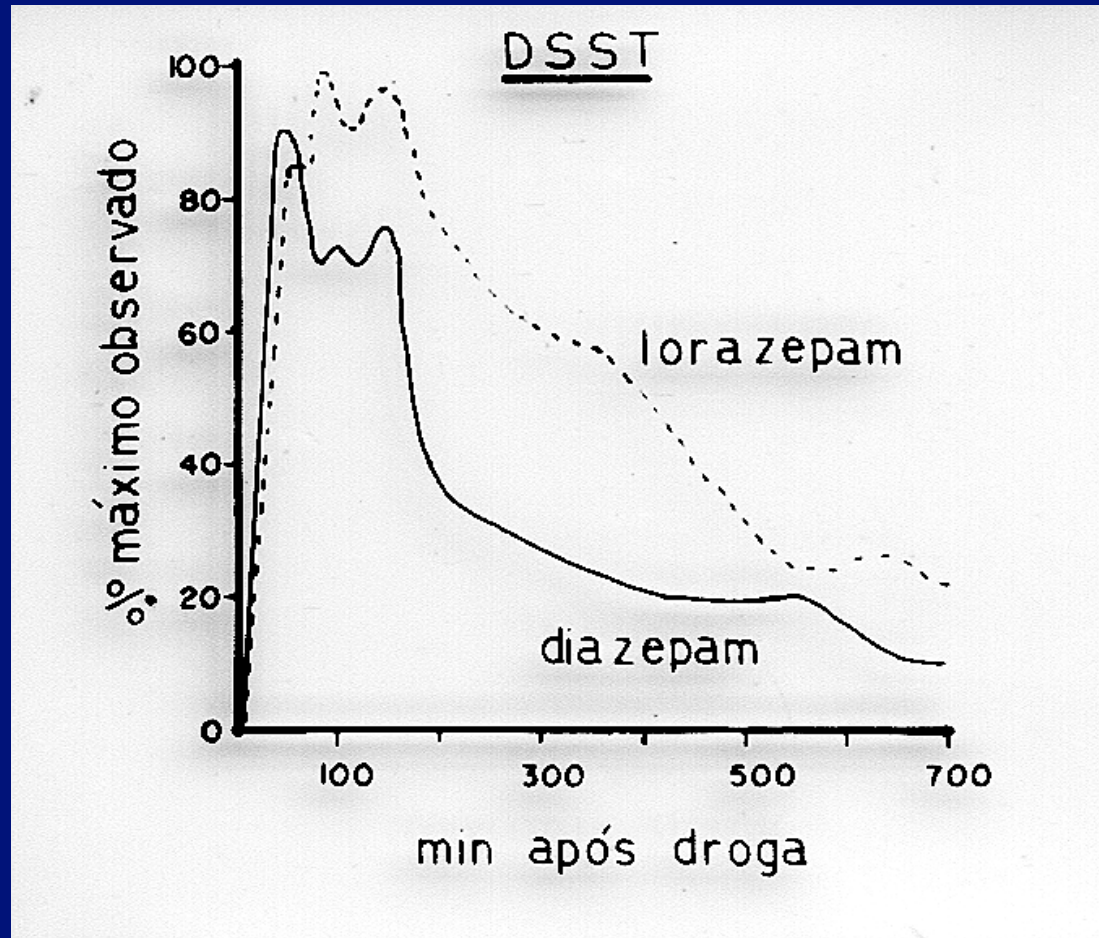


# Meia-vida “biológica”

Ex.: Prednisolona: meia-vida plasmática: 2,2 horas  
Uso clínico: 1 vez/dia

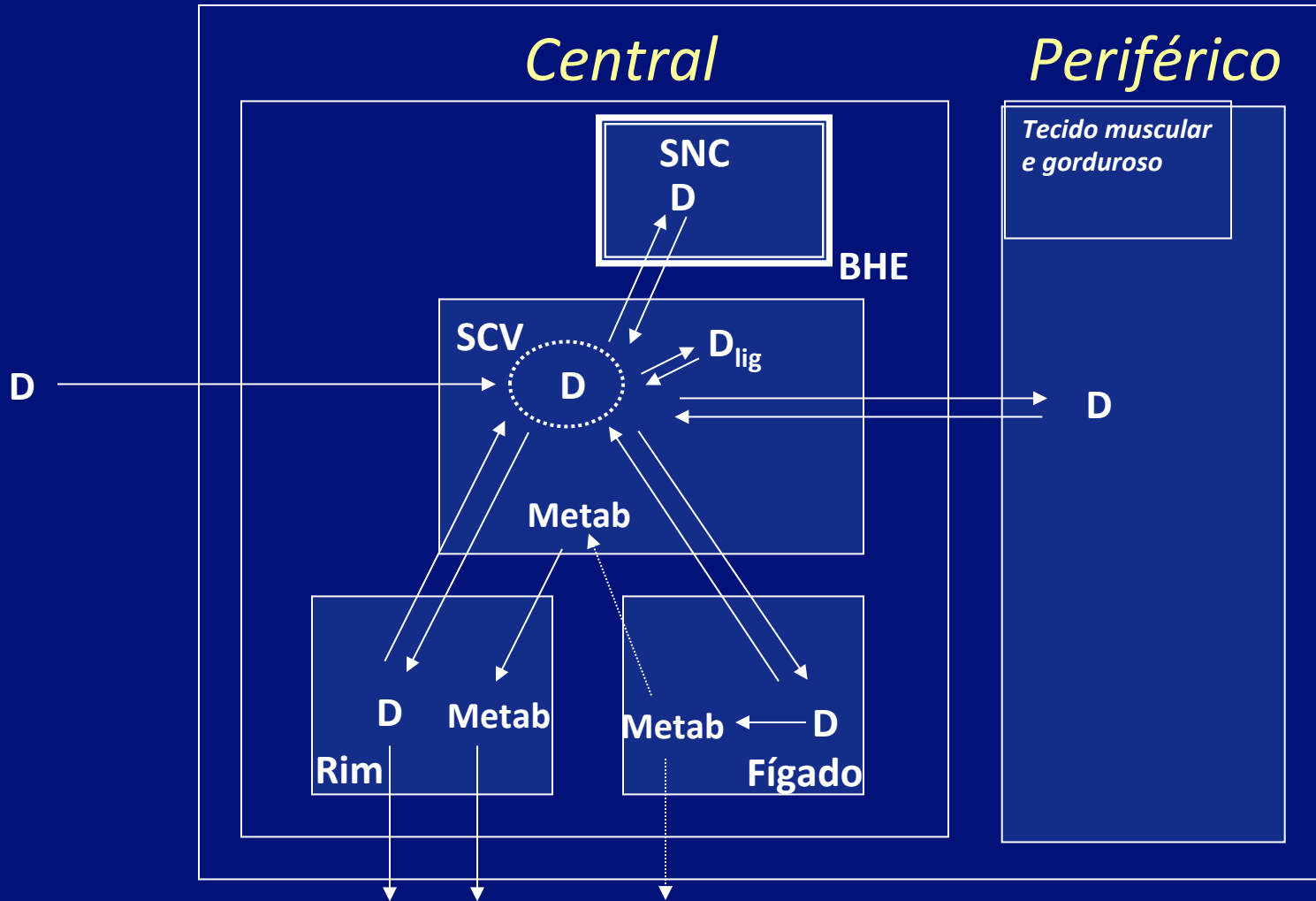
# Modelo de dois compartimentos

(quando a distribuição é importante na determinação do efeito clínico)

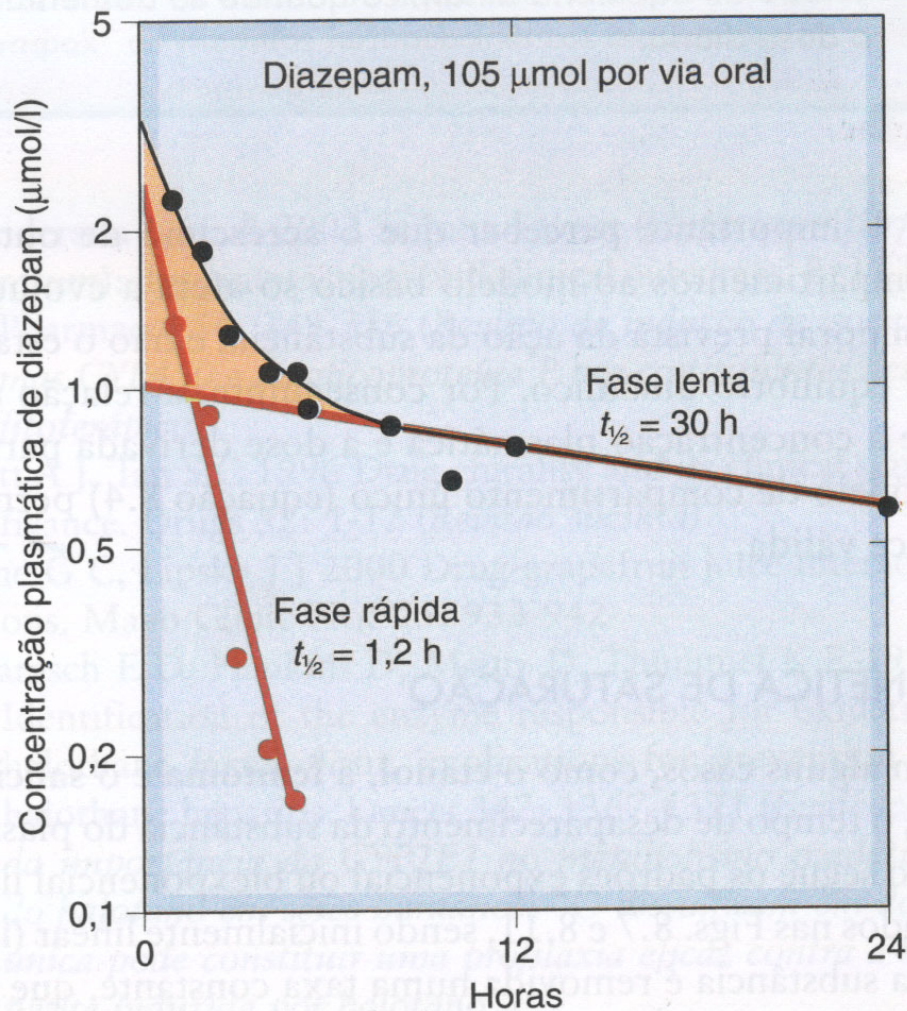


Efeito de prejuízo psicomotor causado por diazepam e lorazepam

# Modelo de dois compartimentos



## Compartimentos central e periférico



# Monitorização de drogas: objetivos baseados na droga

| Propriedades da droga                                                               | Objetivos                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <u>Janela terapêutica estreita</u>                                                  | Evitar reações adversas                              |
| Cinética de ordem-zero                                                              | Ajustes finos de dose                                |
| Variabilidade cinética<br>interindividual elevada ou<br>indução/inibição enzimática | Impedir concentrações<br>plasmáticas extremas        |
| Dificuldade de avaliar o efeito<br>(uso profilático)                                | Substituição de objetivos clínicos<br>ou bioquímicos |
| Dificuldade de distinguir efeitos<br>adversos de manifestações da<br>doença         | Diagnóstico diferencial                              |

# Monitorização de drogas: objetivos baseados no indivíduo

| Propriedades do indivíduo                  | Objetivos                                  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Função renal ou hepática diminuída         | Evitar acumulação                          |
| Função cardiovascular diminuída            | Compensar por alterações de Vd e clearance |
| Alterações inatas no metabolismo de drogas | Evitar sub- ou superdosagem                |
| Terapia combinada complexa                 | Controlar interações de drogas             |

Ocasionalmente: 1. verificar a aderência  
2. servir de prova médico-legal

# Drogas frequentemente monitorizadas

| <i>Drug</i>                        | <i>Therapeutic range (mg/L)</i>    |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Digoxin                            | 0.5–2.0 (microgram/L)              |
| Amiodarone                         | 1.0–2.5                            |
| Lignocaine                         | 2.0–5.0                            |
| Quinidine                          | 2.0–5.0                            |
| Flecainide                         | 0.2–0.9                            |
| Mexilitine                         | 0.5–2.5                            |
| Salicylate                         | 150–300                            |
| Perhexiline                        | 0.15–0.6                           |
| Theophylline                       | 10–20                              |
| Phenytoin                          | 10–20                              |
| Carbamazepine                      | 5–12                               |
| Sodium valproate                   | 50–100                             |
| Phenobarbitone                     | 15–40                              |
| Gentamicin, tobramycin, netilmicin | trough < 2; peak > 8 <sup>1</sup>  |
| Amikacin                           | trough < 8; peak > 32 <sup>1</sup> |
| Vancomycin                         | trough 5–15; peak 25–40            |
| Lithium                            | 0.4–0.8 (mmol/L)                   |

# Monitorização de drogas

Quando colher amostra?

1. Deve aguardar 4-5  $t_{1/2}$ s para atingir o platô
2. O que quer observar:  
toxicidade: ao redor do pico  
eficácia: antes da nova administração

# Situações especiais

# A juste do esquema de administração em Insuficiência Renal

1. Usualmente só é necessário quando:

> 50% da droga é eliminada inalterada pelo rim

e

Função renal é reduzida a < 50%

# A juste do esquema de administração em Insuficiência Renal

Deve ser reduzido proporcionalmente à redução do clearance da creatinina, levando-se em conta a fração não-modificada (não-metabolizada)

Ex: fração eliminada não-modificada 0,5 (50%)

função renal: 10%, função hepática normal (100%)

**Clearance total: 50% (fígado) + 5% (rim)=55%**

# Ajuste do esquema de administração em Insuficiência Renal

Pode ajustar tanto a dose quanto o intervalo (depende da droga)

A janela terapêutica também influencia (ex. penicilina em insuficiência renal)

# Insuficiência hepática:

Algumas drogas que necessitam ao menos 50% de redução da dose em pacientes com cirrose moderada (pode alterar tanto a biodisponibilidade quanto o clearance)

| Drug                 | F (%) | Parameter values or changes in cirrhosis |           |           |
|----------------------|-------|------------------------------------------|-----------|-----------|
|                      |       | F (%)                                    | Clearance | $f_u$     |
| Analgesic drugs      |       |                                          |           |           |
| Morphine             | 47    | 100                                      | ↓ 59%     | —         |
| Meperidine           | 47    | 91                                       | ↓ 46%     | —         |
| Pentazocine          | 17    | 71                                       | ↓ 50%     | —         |
| Cardiovascular drugs |       |                                          |           |           |
| Propafenone          | 21    | 75                                       | ↓ 24%     | ↑ 213%    |
| Verapamil            | 22    | 52                                       | ↓ 51%     | No change |
| Nifedipine           | 51    | 91                                       | ↓ 60%     | ↑ 93%     |
| Nitrendipine         | 40    | 54                                       | ↓ 34%     | ↑ 43%     |
| Nisoldipine          | 4     | 15                                       | ↓ 42%     | —         |
| Losartan             | 33    | 66                                       | ↓ 50%     | —         |
| Other                |       |                                          |           |           |
| Omeprazole           | 56    | 98                                       | ↓ 89%     | —         |
| Tacrolimus           | 27    | 36                                       | ↓ 72%     | —         |