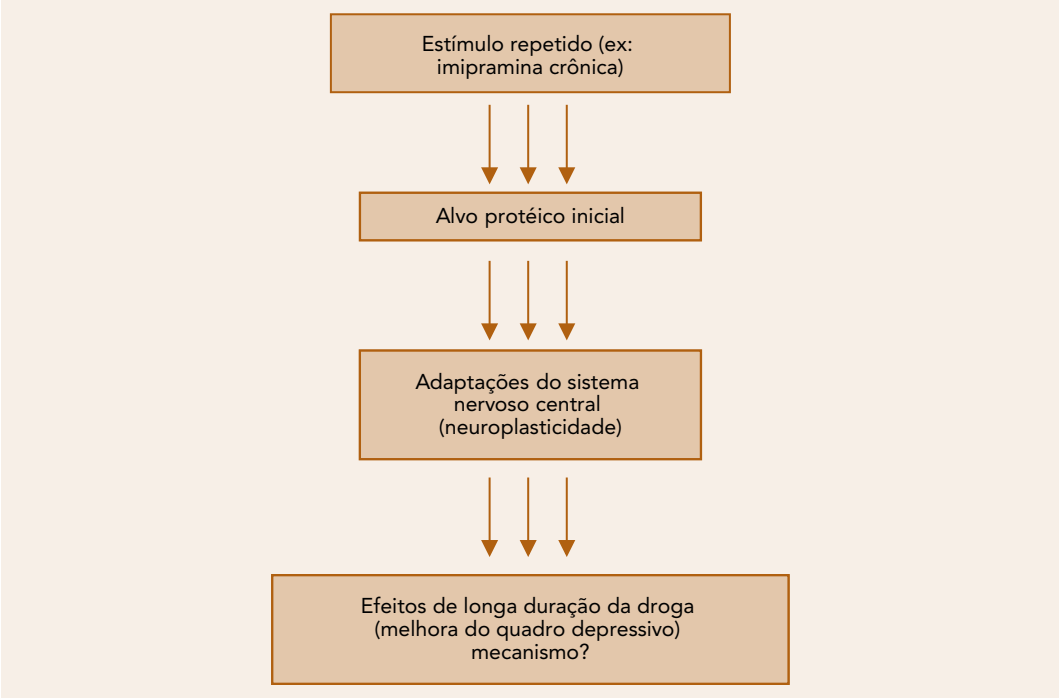

Figura 1.14 ▸ Paradigma geral de ações de drogas no sistema nervoso central: efeito agudo.

Princípios de farmacocinética

Como o efeito das drogas depende de sua concentração no meio que circunda o receptor, fatores que determinam essa concentração *in vivo* são de grande importância. Esses fatores são estudados por uma divisão da farmacologia chamada **farmacocinética**. Enquanto a **farmacodinâmica** preocupa-se com os efeitos da droga sobre o organismo, e com o mecanismo de sua ação, a farmacocinética estuda como o organismo processa a droga, compreendendo seu movimento (cinética) dentro do corpo.

Cinética da droga no organismo e conceito de barreira comum

Para que uma droga tenha efeito ao ser administrada a um organismo, é necessário que ela atinja concentrações suficientes em seu local de ação. A partir da via de administração, ela deverá ultrapassar uma série de "barreiras", ou camadas celulares. Embora algumas substâncias possam movimentar-se através de poros ou espaços existentes entre as células, a maior parte das drogas necessita locomover-se através das diferentes células do organismo. Para isso, as drogas deverão ser capazes de ultrapassar uma "barreira comum", que é a **membrana celular**.

A membrana celular é atualmente compreendida como estrutura dinâmica, composta de uma camada dupla de fosfolípides, na qual se inserem proteínas intrínsecas e extrínsecas. Essas proteínas, que incluem receptores, canais iônicos e transportadores de moléculas, determinam as características funcionais da célula.

A passagem de drogas através da membrana celular ocorre por meio de vários mecanismos, descritos no Quadro 1.7.

Boa parte das drogas comporta-se como bases ou ácidos fracos e, portanto, existem sob forma ionizada e não ionizada. A razão entre as duas é determinada pelo pH do meio, e descrita pela *equação de Henderson-Hasselbalch*. Para uma base fraca, a equação é a seguinte:

$$pKa = pH + \log10\ [BH^+]/[B]$$

onde pKa = constante de dissociação iônica; $[BH^+]$ = concentração da forma ionizada da base; e [B] = concentração da forma não ionizada da base.

Quadro 1.7 Mecanismos de passagem de drogas através da membrana celular.

1. Filtração	Processo passivo (sem gasto de energia) que ocorre através de poros intra ou intercelulares. Com algumas exceções (p. ex., a absorção de drogas após injeção intramuscular), é processo de menor importância.
2. Transporte ativo	Algumas drogas utilizam-se de mecanismos próprios das células, que envolvem proteínas especializadas e gasto de energia, para promover o transporte de substâncias através da membrana celular. Por exemplo, a L-DOPA, um aminoácido aromático empregado no tratamento de doença de Parkinson, é absorvida no trato digestivo e chega ao sistema nervoso central graças a mecanismo de transporte ativo de aminoácidos aromáticos existente nesses locais.
3. Transporte facilitado	Mecanismo que também necessita de proteína especializada para promover o transporte de substâncias através da membrana celular. Não há, porém, gasto de energia. O exemplo mais citado é o do transporte de glicose para o interior de células musculares e adiposas.
4. Difusão passiva	Esse é o mecanismo utilizado pela maior parte das drogas que atuam no sistema nervoso central. É processo passivo, decorrente do movimento das moléculas determinado pela diferença de concentração entre compartimentos separados por membranas celulares. Para que esse processo ocorra, no entanto, é necessário que a molécula seja capaz de se dissolver nos lipídios que compõem a maior parte da membrana celular. Daí a lipossolubilidade ser fator fundamental na determinação da facilidade de as drogas cruzarem as membranas celulares do organismo.

Já para um ácido fraco, temos:

$$pKa = pH + \log10\ [AH]/[A^-]$$

onde [AH] = concentração da forma não ionizada do ácido; e $[A^-]$ = concentração da forma ionizada do ácido.

Isso tem importantes consequências na determinação da cinética da droga, pois a forma não ionizada apresenta lipossolubilidade muito maior que a ionizada. A observação das equações permite antever que a fração não ionizada de drogas ácidas é maior em meio ácido, e o inverso é verdadeiro para drogas básicas. É possível, assim, influenciar a passagem de drogas através das membranas celulares modificando o pH do meio. Por exemplo, a acidificação da urina aumenta a excreção de anfetamina, uma base fraca, pois aumenta a porção ionizada da droga, impedindo sua reabsorção passiva do filtrado glomerular para a circulação sanguínea, através das membranas das células tubulares renais.

Processos farmacocinéticos fundamentais

O movimento das drogas no organismo envolve quatro processos fundamentais: absorção, distribuição, metabolização e excreção.

Absorção

A absorção é definida como o processo de passagem da droga do meio externo para a corrente circulatória sistêmica. Esse processo depende da via de administração. As principais vias de administração são: a) enteral, incluindo as vias oral, retal e sublingual; b) parenteral, compreendendo as vias intramuscular, subcutânea, intraperitoneal (muito utilizada em experimentos com animais de laboratório) e endovenosa; e c) tópica. No caso da administração endovenosa, não existe o processo de absorção. O mesmo se dá na via tópica quando o composto, por suas características físico-químicas, só apresenta efeito local.

A via mais utilizada é a oral. Ela apresenta vantagens óbvias em termos de comodidade. Além disso, é geralmente mais segura, pois é possível interromper o processo de absorção (com lavagem gástrica, por exemplo) com certa facilidade, e a incidência de reações alérgicas imediatas e severas é menor. Entre as desvantagens, temos a necessidade de intervalo maior de tempo para que seja atingida a concentração sanguínea máxima ($T_{máx.}$), eventual irregularidade da absorção, influência da alimentação e metabolismo de primeira passagem (através do fígado). Devido à larga superfície de contato e rico fluxo sanguíneo, a maior parte da absorção ocorre no intestino delgado, por difusão passiva. A lipossolubilidade é, portanto, fator essencial na determinação da eficiência da absorção, por via oral, da maior parte das drogas. Há exceções, como a L-DOPA, que é absorvida por mecanismo de transporte ativo.

Drogas ou procedimentos que retardam o esvaziamento gástrico tendem a diminuir a velocidade da absorção. Dentre esses fatores, destacam-se a ingestão concomitante de alimento e o uso de substâncias anticolinérgicas.

Após serem absorvidas pelo intestino, as drogas caem na circulação portal e chegam em altas concentrações ao fígado. Em alguns casos sua capacidade de metabolizar a droga é muito elevada, o que resulta na passagem de baixas quantidades da substância para a circulação sistêmica. Esse fenômeno é chamado de **metabolismo de primeira passagem**, e diminui a **biodisponibilidade** das drogas, isto é, a quantidade da droga administrada que atinge a circulação sistêmica. Dentre os psicofármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem, em grau significativo, deve-se mencionar a morfina, a meperidina, a pentazocina, a imipramina, a nortriptilina, a doxepina, a clorpromazina e a L-DOPA.

A via sublingual, pela sua superfície limitada, é restrita a drogas com lipossolubilidade muito elevada. A vantagem é que a circulação venosa dessa região não drena para a circulação portal. Dessa forma, o fenômeno de primeira passagem é evitado. Já a via retal pode ser empregada mesmo com o paciente inconsciente, mas a absorção é frequentemente errática.

Em relação às vias parenterais, a absorção pela via intramuscular se dá, principalmente, pela passagem da droga para a corrente circulatória por processo passivo de filtração. Não existe, portanto, o fenômeno de metabolismo de primeira passagem. Como a droga precisa misturar-se no meio intersticial, para que possa ser filtrada com eficiência, é possível utilizar essa via para administrar compostos polares, não lipossolúveis. Ela frequentemente resulta em $T_{máx.}$ mais curta do que a via oral. No entanto, fármacos muito lipossolúveis têm dificuldade de se dissolver no líquido intersticial, e sua absorção pela via intramuscular pode ser incompleta. Um bom exemplo disso é o do diazepam, um ansiolítico benzodiazepínico (ver Capítulo 7). Esse composto, bastante lipossolúvel, é absorvido de forma mais rápida e completa por via oral do que por via intramuscular.

A absorção pela via subcutânea tem características semelhantes às da via intramuscular, embora tenha de ser empregada em situações em que o volume a ser injetado é pequeno.

A via intraperitoneal é de absorção rápida, mas é empregada quase exclusivamente em animais de laboratório.

Distribuição

Após a passagem para a corrente circulatória, a droga será distribuída entre os vários compartimentos do organismo (Figura 1.15). Além da lipossolubilidade, outros fatores são importantes nessa distribuição, entre os quais a ligação da droga a proteínas plasmáticas e teciduais. Em relação às drogas que atuam no sistema nervoso central, outro importante fator é a presença da **barreira hematoencefálica** (Quadro 1.8).

Quadro 1.8 Barreira hematoencefálica e o efeito de drogas no sistema nervoso central.

A penetração de drogas no sistema nervoso central apresenta aspectos próprios. Ela é limitada pela barreira hematoencefálica. Essa "barreira" é resultante do envolvimento das células endoteliais por células da glia e por características especiais das células vasculares endoteliais. Ao contrário do que ocorre na maior parte do organismo, as junções entre essas células são densas, não permitindo a passagem de pequenas moléculas por filtração. Além disso, as células endoteliais neste local não apresentam fenestrações (Figura 1.16).

A entrada de drogas no sistema nervoso central envolverá, portanto, mecanismos ativos de transporte (caso dos aminoácidos) ou, na maior parte dos casos, difusão passiva através das membranas celulares das células endoteliais e da glia. Assim, a alta lipossolubilidade é essencial para muitos compostos atuarem no sistema nervoso central. Uma alternativa para a administração de drogas pouco lipossolúveis é a administração intratecal, na qual a droga é injetada diretamente no espaço subaracnoideo via punção lombar.

Cabe ressaltar que algumas regiões do cérebro apresentam barreira hematoencefálica incompleta, permitindo a passagem de compostos com baixa lipossolubilidade. Essas áreas, como a área postrema e o órgão subfornical, estão relacionadas com a monitorização da composição química plasmática. Ademais, processos inflamatórios, como meningite, são capazes de aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

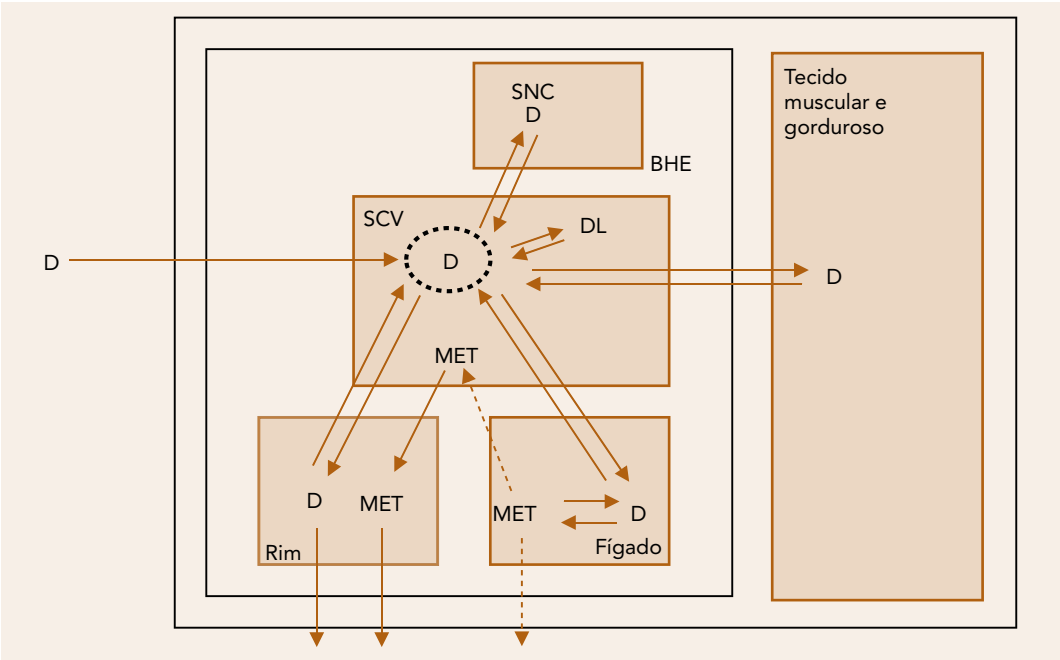

Figura 1.15 ▸ Distribuição teórica de uma droga (D) no organismo. DL, droga ligada a proteínas plasmáticas; MET, metabólito; SNC, sistema nervoso central; SCV, sistema cardiovascular; BHE, barreira hematoencefálica.

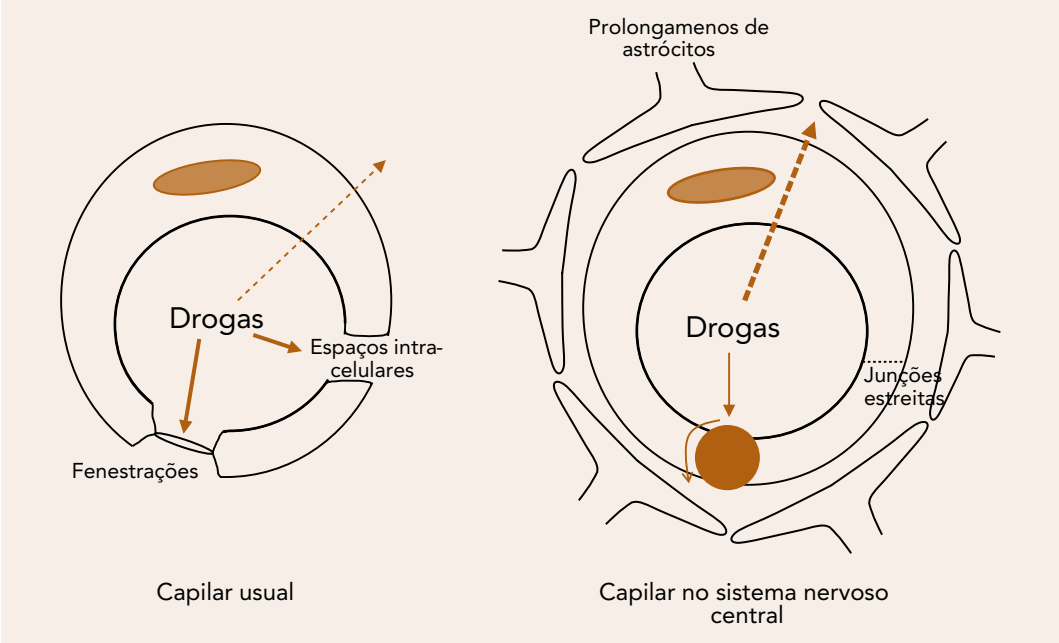

Figura 1.16 ▸ Comparação entre capilares usuais e aqueles presentes no sistema nervoso central.

Foram propostos vários modelos farmacocinéticos para descrever o processo de distribuição das drogas no organismo. O mais empregado é o modelo dos dois compartimentos, que considera o organismo como sendo formado por um compartimento central, aonde a droga chegaria mais rapidamente, e um periférico, com o qual a droga atingiria estado de equilíbrio após certo tempo. De forma simplificada, podemos considerar órgãos com elevada taxa de perfusão, como cérebro, coração, pulmões, rins e fígado, como pertencentes ao primeiro compartimento. Já os tecidos muscular e adiposo, responsáveis por grande parte da massa corporal mas com reduzida perfusão sanguínea, comporiam o segundo compartimento.

Efeitos distributivos podem ser importantes na determinação da duração do efeito de certos psicofármacos. Por exemplo, embora o diazepam, ou seus metabólitos ativos, seja eliminado lentamente do organismo, os efeitos de uma dose única deste ansiolítico (ver Capítulo 7) aparecem e desaparecem rapidamente, devido à rápida entrada da droga no cérebro, e posterior redistribuição para o tecido muscular e o adiposo. Isso ocorre porque a lipossolubilidade da molécula do diazepam é muito elevada.

Metabolização de drogas

Uma condição necessária à eliminação de drogas do organismo é sua transformação em compostos polares, não lipossolúveis, que não sofram processo de reabsorção nas vias de eliminação (ver adiante). Como a maior parte dos fármacos que atuam no sistema nervoso central são muito lipossolúveis, é necessário que sejam metabolizados, ou biotransformados, antes de sua eliminação (Quadro 1.9).

Além disso, embora muitas dessas drogas tornem-se inativas durante esse processo, podem existir **metabólitos ativos**. Como exemplos deste último fenômeno, teríamos a metabolização da heroína e da codeína em morfina, do diazepam em desmetildiazepam, da imipramina em desmetilimipramina e da amitriptilina em nortriptilina.

Quadro 1.9 Biotransformação de drogas no fígado.

O principal órgão ligado ao processo de biotransformação de drogas é o fígado. As reações metabólicas no fígado são geralmente divididas nas fases I e II. As reações de fase I, que incluem oxidação, redução e hidrólise, produzem compostos frequentemente mais reativos do que a droga inicial, e preparam suas moléculas para sofrer conjugação (fase II). Essas reações ocorrem no citoplasma dos hepatócitos, envolvendo enzimas ligadas ao retículo endoplasmático liso, que após centrifugação se apresenta como partículas, denominadas microssomos. As reações oxidativas são as mais importantes, e dentre as várias enzimas envolvidas destaca-se o sistema do citocromo P-450, formado por mais de 30 isoenzimas com diferentes substratos e mecanismos de controle. A interação de alguns psicofármacos, por exemplo, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ver Capítulo 6), com algumas isoenzimas do sistema do citocromo P-450, têm relevância clínica.

As reações de fase I frequentemente produzem condições (p. ex., por tornarem disponíveis grupos hidroxila, tiol ou amino) para o acoplamento de grupos glucaronil, sulfato, metil, acetil, glicil ou glutamil (grupos mais frequentes), com consequente formação de um complexo conjugado. Esse conjugado é geralmente inativo e menos lipossolúvel do que a droga original, o que permite sua excreção pelo organismo.

A título de exemplo, podem ser observadas na Figura 1.17 as principais vias de metabolização da imipramina.

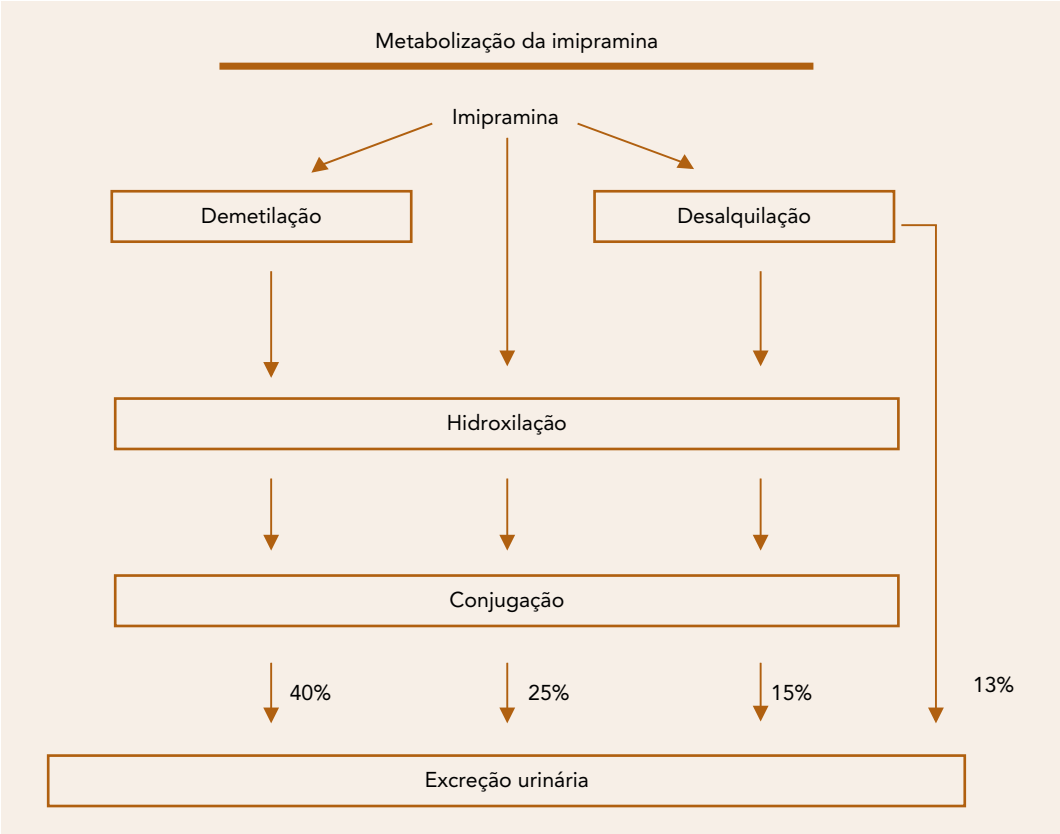

Figura 1.17 ▸ Principais vias de metabolização da imipramina.

Aspecto importante em relação ao metabolismo de drogas é que alguns compostos podem tanto inibir quanto aumentar a atividade de enzimas metabolizadoras. No caso de facilitação, fala-se em indução enzimática. O exemplo mais clássico é o do fenobarbital, droga usada no tratamento da epilepsia. O uso prolongado dessa droga provoca aumento não seletivo na atividade de muitas enzimas microssômicas hepáticas, levando ao aumento da velocidade de degradação do fenobarbital, bem como de inúmeros outros compostos, cujo metabolismo utiliza enzimas ativadas. Outros anticonvulsivantes, bem como o etanol, também são capazes de induzir o metabolismo hepático.

Em relação a drogas que inibem a atividade de algumas enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de drogas, já foi comentado o efeito de antidepressivos bloqueadores seletivos da recaptação de serotonina. Devem ser mencionados também alguns inibidores da monoaminoxidase (IMAO), que podem produzir interações perigosas com aminas simpatomiméticas, principalmente a tiramina (ver Capítulo 6).

Excreção

Embora alguns compostos possam ser eliminados do organismo através da pele, das vias biliares e do sistema respiratório, a principal via de excreção de drogas é o rim (Quadro 1.10).

Quadro 1.10 Processos básicos da excreção renal de drogas.

Quatro processos básicos determinam a eficiência do rim na excreção de drogas: filtração glomerular, difusão através do túbulo renal e secreção ou reabsorção tubular ativa.

A maior parte das drogas (desde que seu peso molecular esteja abaixo de 20.000) passa com o filtrado glomerular. Como proteínas não são filtradas normalmente no glomérulo, a concentração das drogas no filtrado glomerular será semelhante à do composto livre (não ligado a proteínas, como a albumina) no plasma.

Aproximadamente 20% da droga que chega ao rim pelo sangue é retirada por filtração glomerular. O restante passa para capilares peritubulares do túbulo proximal, onde existem dois processos de transporte independentes e pouco seletivos: um para substâncias ácidas e outro para básicas. Diferente da filtração glomerular, a secreção tubular também é eficaz em depurar a droga que está ligada a proteínas plasmáticas. Por ser processo ativo e pouco seletivo (compartilhado por muitas drogas), é possível ocorrer inibição por competição. Também é importante salientar que os mesmos processos da secreção tubular podem estar envolvidos na recaptação tubular ativa.

Nos túbulos renais, 99% da água que foi filtrada pelos glomérulos é reabsorvida. No caso de os túbulos serem muito permeáveis à determinada droga, sua concentração final será semelhante à do plasma, sendo muito pouco eliminado do organismo. Isso ocorre para compostos muito lipossolúveis. Em contrapartida, compostos de baixa lipossolubilidade concentram-se na urina e são excretados de forma eficiente.

Parâmetros farmacocinéticos fundamentais: volume de distribuição e depuração

Volume de distribuição (VD) e **depuração** (ou *clearance*, em inglês) são os dois principais parâmetros farmacocinéticos independentes, usualmente pouco compreendidos pelo estudante. O VD não é um volume real, mas sim "imaginário". Ele é calculado pela relação entre a quantidade total da droga no organismo e a concentração plasmática, e indica o volume teórico no qual a droga estaria contida caso a concentração plasmática fosse igual em todo o organismo. Apesar de "imaginário", o VD pode nos indicar várias características farmacocinéticas das drogas. A principal seria a ligação a componentes teciduais *versus* proteínas plasmáticas. Drogas bastante lipossolúveis como a imipramina e clorpromazina se distribuirão preferencialmente nos tecidos em vez do plasma, e seus VDs serão muito elevados (imipramina: 1.260 l, clorpromazina: 1470 l, em um sujeito com 70 Kg), bem

maiores do que o volume real do indivíduo. Já drogas que se ligam fortemente a proteínas plasmáticas, como o anticoagulante warfarin, terão um VD pequeno (9,8 l).

A depuração descreve a eficiência da eliminação irreversível da droga da circulação sistêmica. Ela é definida como o volume de sangue depurado da droga pela unidade de tempo e é usualmente expressa em L/h ou mg/min. Essa definição operacional pode causar alguma confusão. Por exemplo, se a depuração hepática de determinada droga for de 60 L/h e o fluxo sanguíneo hepático for de 90 L/h, isso não significa que os primeiros 60 L serão totalmente depurados e os próximos 30 L não, mas sim que 2/3 da quantidade de droga que entra no fígado será depurada. Essa razão de extração dependerá da capacidade intrínseca de extração do órgão (E). Portanto, a depuração de uma droga por determinado órgão é função de seu (E) e de seu fluxo sanguíneo (Q).

A depuração total (Dt) refere-se à soma dos processos de depuração que ocorrem nos diversos órgãos do organismo. Outra definição importante de depuração é a da constante que relaciona a concentração da droga no plasma com a velocidade com que é eliminada, já que:

Velocidade de eliminação (mg/h) = depuração (L/h) × concentração plasmática (mg/L)

Essa relação é muito útil para determinar a dose de manutenção, isto é, a dose necessária para manter concentrações plasmáticas médias constantes após determinada droga ter atingido o equilíbrio de concentração. Nessas condições, a velocidade de eliminação será igual à dose de manutenção.

Modelos farmacocinéticos e conceito de meia-vida plasmática

Diversos modelos matemáticos têm sido propostos para descrever a cinética da droga no organismo. O mais simples considera que o organismo é constituído de compartimento único e supõe que a velocidade de eliminação (por metabolização e/ou excreção renal) é diretamente proporcional à concentração da droga, ou seja, uma fração, e não uma quantidade, constante é eliminada por unidade de tempo. Isso de fato ocorre para muitas drogas, e o processo é denominado de **primeira ordem**, verificando-se em situações nas quais os processos de eliminação não são saturáveis, por exemplo, quando a maior parte da eliminação se dá por filtração glomerular, ou quando a quantidade das enzimas que metabolizam determinado composto é tal que, nas concentrações usualmente atingíveis pela droga no organismo, essas enzimas não estão saturadas (Quadro 1.11). No caso em que os processos de eliminação são saturáveis, o organismo passa a eliminar uma quantidade constante da droga por unidade de tempo, falando-se, então, em **cinética de ordem zero**. Por exemplo, o sistema enzimático responsável pela metabolização do álcool etílico somente consegue metabolizar 10 ml da droga por hora, independentemente da concentração plasmática de álcool.

Quadro 1.11 Conceito de meia-vida plasmática: eliminação e acúmulo de drogas.

Um conceito bastante útil, particularmente naquelas drogas que apresentam cinética de eliminação de primeira ordem, é o da **meia-vida plasmática** (t½), ou seja, o tempo que leva para a concentração plasmática da droga cair pela metade. É fácil verificar que a maior parte da droga presente no organismo terá sido eliminada após 4t½s (93,75%) ou 5t½s (96,87%).

A t½ de uma determinada droga é determinada pelos dois parâmetros farmacocinéticos fundamentais discutidos anteriormente, volume de distribuição e depuração, de forma que:

$$t½ = 0.693 \times (VD/Dt)$$

Assim, a t½ pode ser alterada não apenas por mudanças na eliminação da droga, mas também no seu volume de distribuição. Isto porque VDs maiores indicam que a maior parte da droga está localizada nos tecidos em comparação com a circulação sanguínea. Esta última, no entanto, é a responsável por expor a droga aos órgãos de eliminação como rins e fígado. Por exemplo, pacientes idosos apresentam aumento na t½ da maior parte dos benzodiazepínicos, não por deficiência primária no sistema de eliminação, mas pelo aumento de VD que ocorre para essas drogas com a idade.

Drogas frequentemente são empregadas em doses múltiplas, ingeridas a intervalos fixos. Se

Quadro 1.11 Conceito de meia-vida plasmática: eliminação e acúmulo de drogas. (*continuação*)

esses intervalos forem menores do que 4t½s ou 5t½s, a nova dosagem ainda encontrará no organismo uma quantidade apreciável da droga, levando a acúmulo. A simulação da Figura 1.18 mostra que esse processo ocorre até que seja atingido um patamar em que a quantidade administrada da droga é igual àquela eliminada. Fica claro, na Figura 1.18, que são necessárias 4 ou 5t½s de eliminação para que esse patamar seja atingido. Portanto, desde que a eliminação da droga se comporte de acordo com um processo de primeira ordem, e os intervalos de administração sejam constantes (e menores do que 4 ou 5 t½s), o tempo necessário para atingir o patamar será sempre constante, igual a 4 ou 5t½s, independentemente do intervalo e da dose. Caso seja desejável atingir rapidamente esse patamar (também chamado de **platô**) será necessária a administração de uma dose maior inicial, chamada de dose de ataque, seguida por esquema de manutenção para manter a concentração desejada. Já que o volume de distribuição é igual à quantidade total da droga no organismo/concentração plasmática, essa dose de ataque será igual a VD × concentração plasmática pretendida.

Diferentes dosagens e/ou intervalos de administração produzirão efeitos distintos em relação 1) ao patamar atingido, que será maior se a dose for maior e/ou os intervalos de administração menores; e 2) a flutuações da concentração plasmática em torno da concentração média. Nesse caso, a mesma dose total diária, administrada a intervalos de tempo menores, propiciará menores flutuações do que quando administrada a intervalos maiores. Dependendo do composto, isso poderá ser importante. Por exemplo, embora o antidepressivo tricíclico imipramina (ver Capítulo 6) tenha meia-vida longa e possa ser administrado uma vez por dia, os efeitos adversos decorrentes das elevadas concentrações atingidas logo após a ingestão da droga faz que, pelo menos no início do tratamento, a dose total seja dividida em duas ou três tomadas por dia.

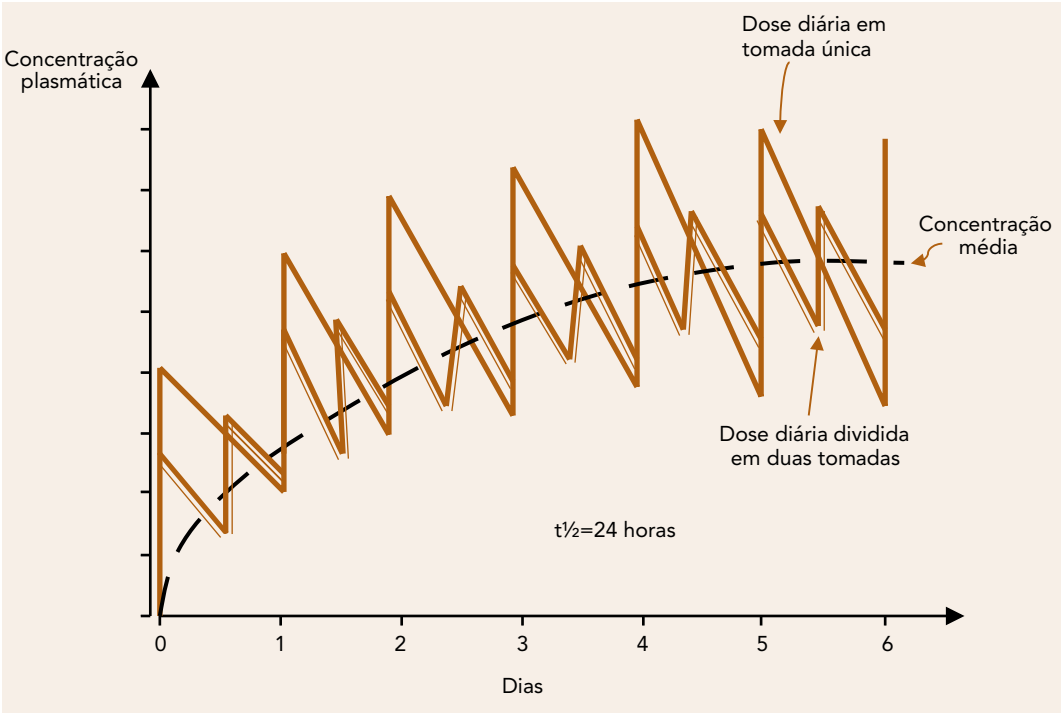

Figura 1.18 ▸ Acúmulo de uma droga no organismo com o uso repetido em intervalos fixos (mesma dosagem dividida uma ou duas vezes) e menores do que 4 ou 5 t½s.