Farmacocinética: distribuição de drogas

Prof. Francisco S. Guimarães

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

65 anos (1955-2020)

Objetivos da vídeo-aula:

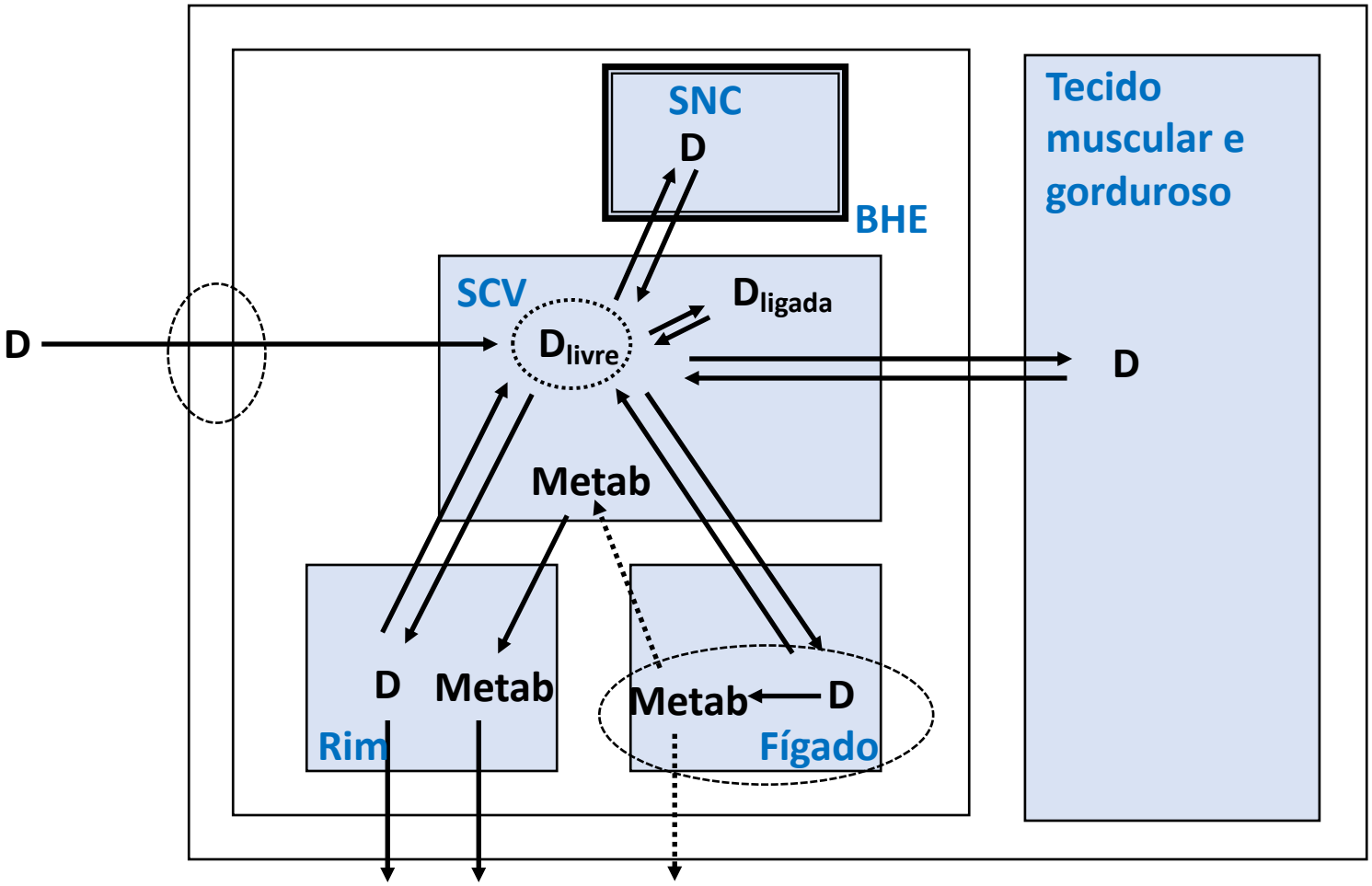
1. Descrever o que é distribuição de fármacos

2. Conceituar o que é volume de distribuição (Vd)

3. Descrever os principais fatores que interferem na distribuição de fármacos

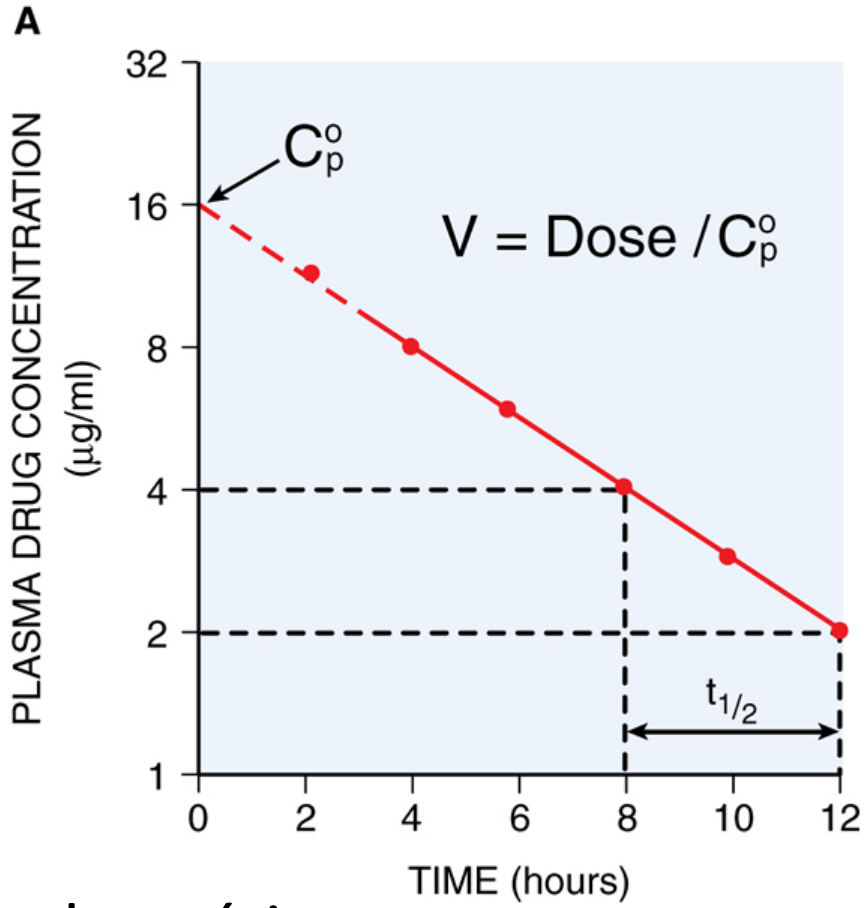
4. Descrever as características da barreira hemato-encefálica

Distribuição de drogas



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
65 anos (1955-2020)

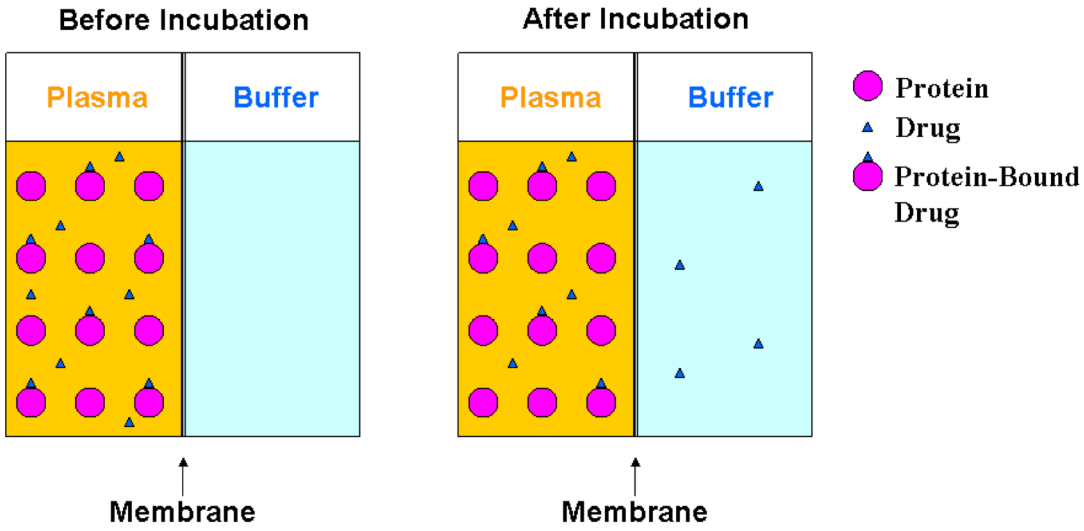
O parâmetro farmacocinética para descrever a distribuição é o volume **aparente** de distribuição (Vd, o **volume virtual** que a droga ocuparia se estivesse distribuída no organismo na mesma concentração em que se encontra no plasma)



(Vd)= Dose(F)/concentração plasmática

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

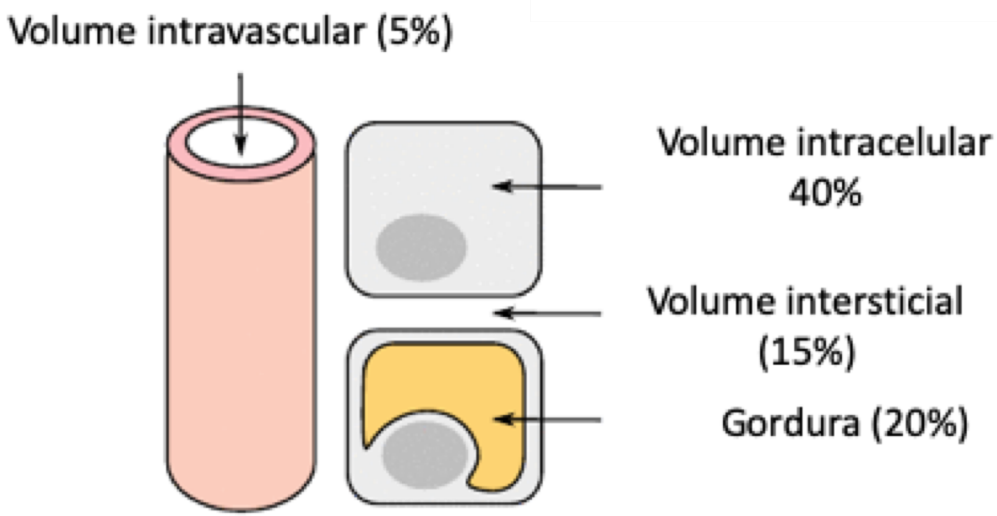
Ligação a proteínas plasmáticas



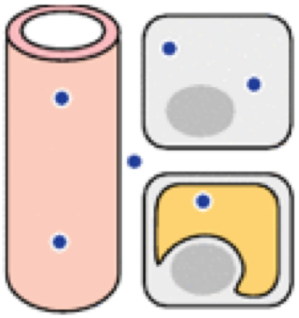
Fração livre (não ligada a proteínas plasmáticas e/ou tissulares) é que irá se distribuir

As frações ligadas e livres estão em equilíbrio dinâmico

Volumes do organismo

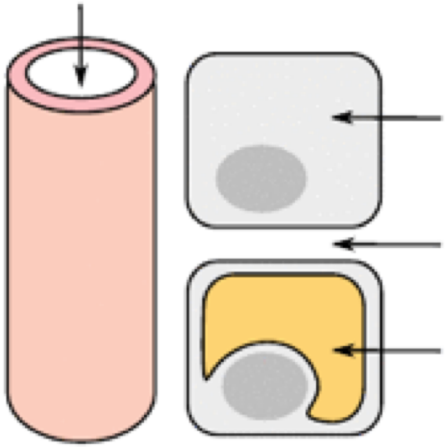


Drogas com distribuição semelhante nos tecidos (raro)
(**Vd = volume real de distribuição**)



Volumes do organismo

Volume intravascular (5%)

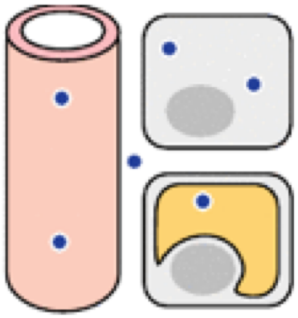


Volume intracelular 40%

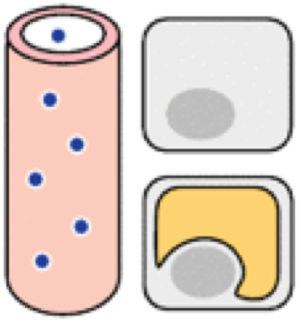
Volume intersticial (15%)

Gordura (20%)

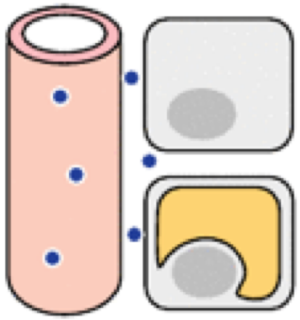
Drogas com distribuição semelhante nos tecidos (raro) **(Vd= volume real de distribuição)**



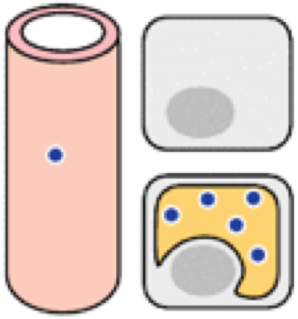
Conc. plasm. elevada. Portanto, como Vd=dose(F)/conc plasm, **<u>Vd será pequeno</u>**



Drogas que quase não conseguem sair da circulação (moléculas muito largas e/ou grande ligação a proteínas plasm.) **(Vd= volume intravascular)**



Drogas que não conseguem entrar nas células (moléculas muito polares) **(Vd= não tão grande)**



Drogas muito lipossolúveis ou com grande ligação a proteínas teciduais **(Vd= grande)**

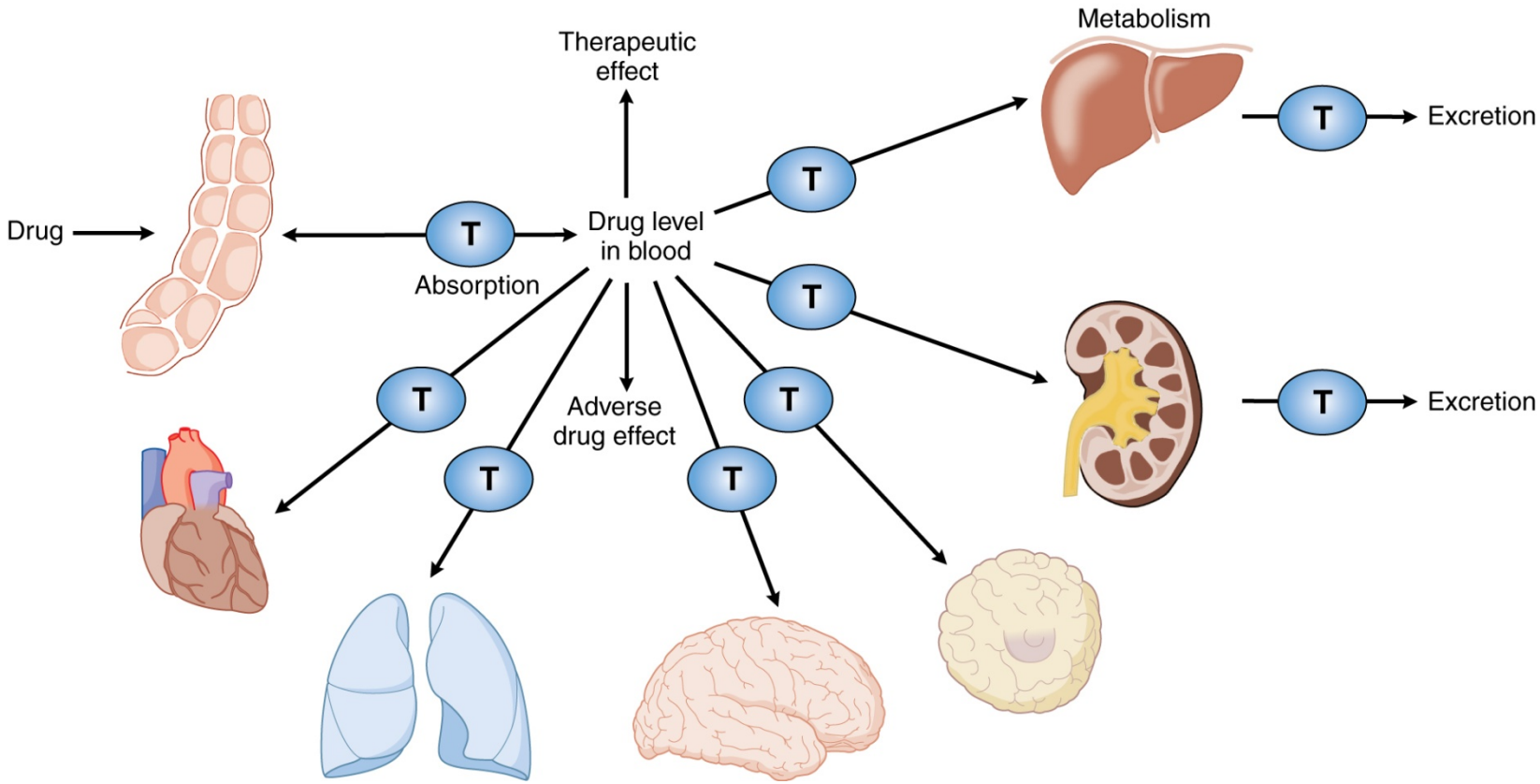
Biochem Pharmacol Wiley 2012

Exemplos de volumes aparente de distribuição

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 além da ligação a porteínas plasm. e lipossolubilidade: propriedades físico-químicas específicas, ligação a proteínas teciduais, **transportadores , fluxo sanguíneo**

Existem diversos transportadores no organismos, que podem promover o transporte bidirecional, dependendo do tecido ou órgão

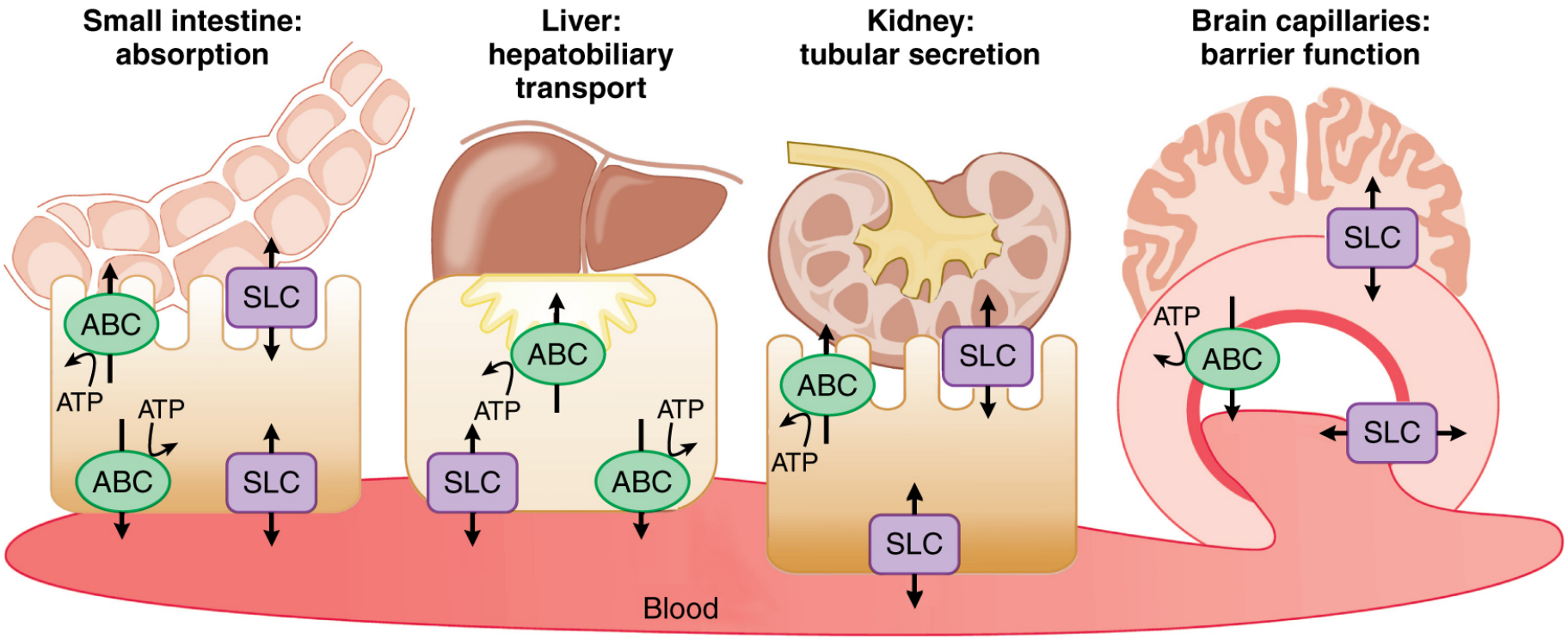


Goddman & Gilmam, 13th ed)

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
65 anos (1955-2020)

Principias superfamílias de transportadores de drogas:

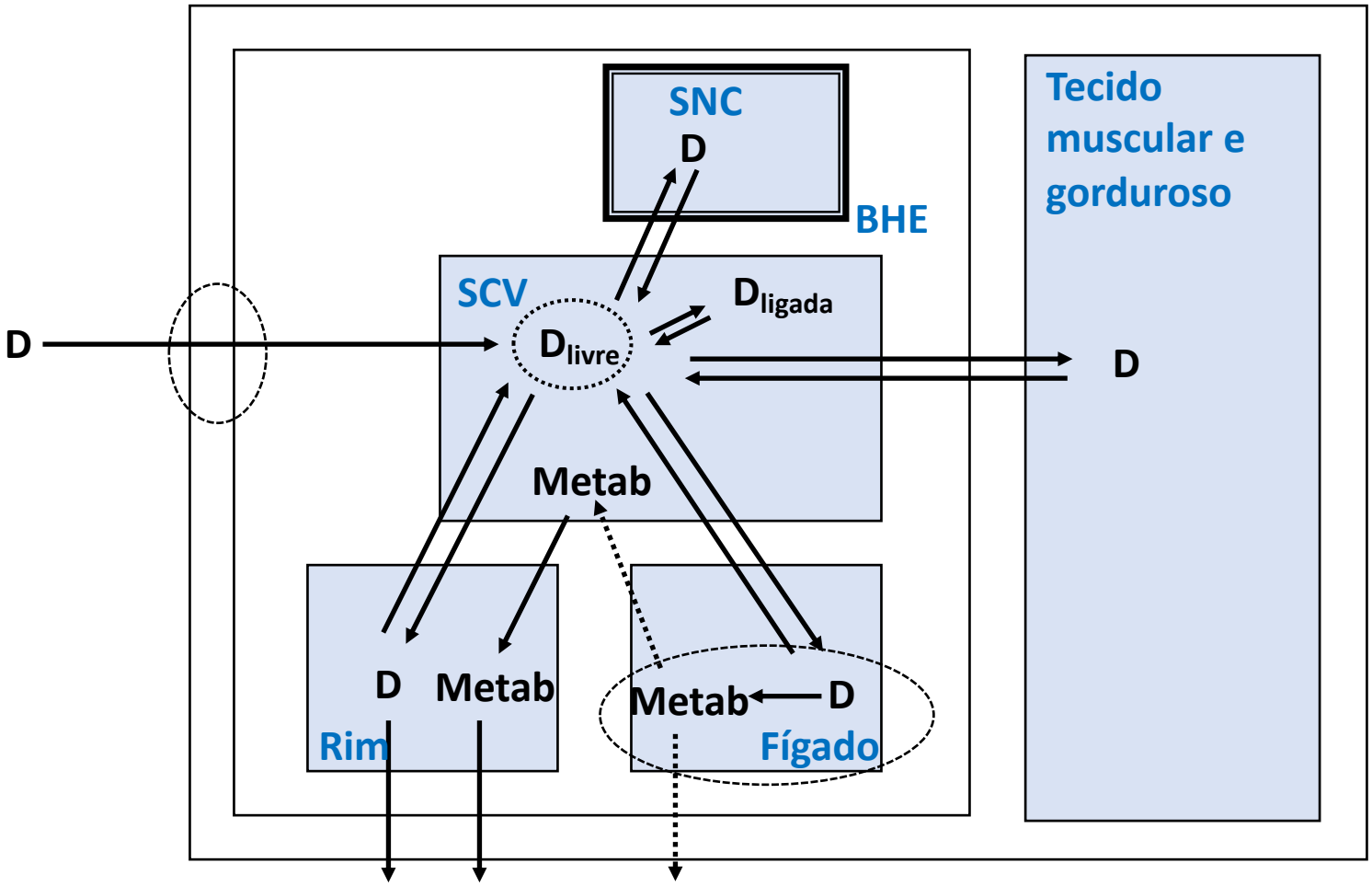
1. ABC (ATP binding cassete). Ex. ABCB1 (MDR1 ou glicoproteínas P)
2. SLC (Solute carrier). Ex: 5HTT, DAT



Influência do fluxo sanguíneo: compartimentos

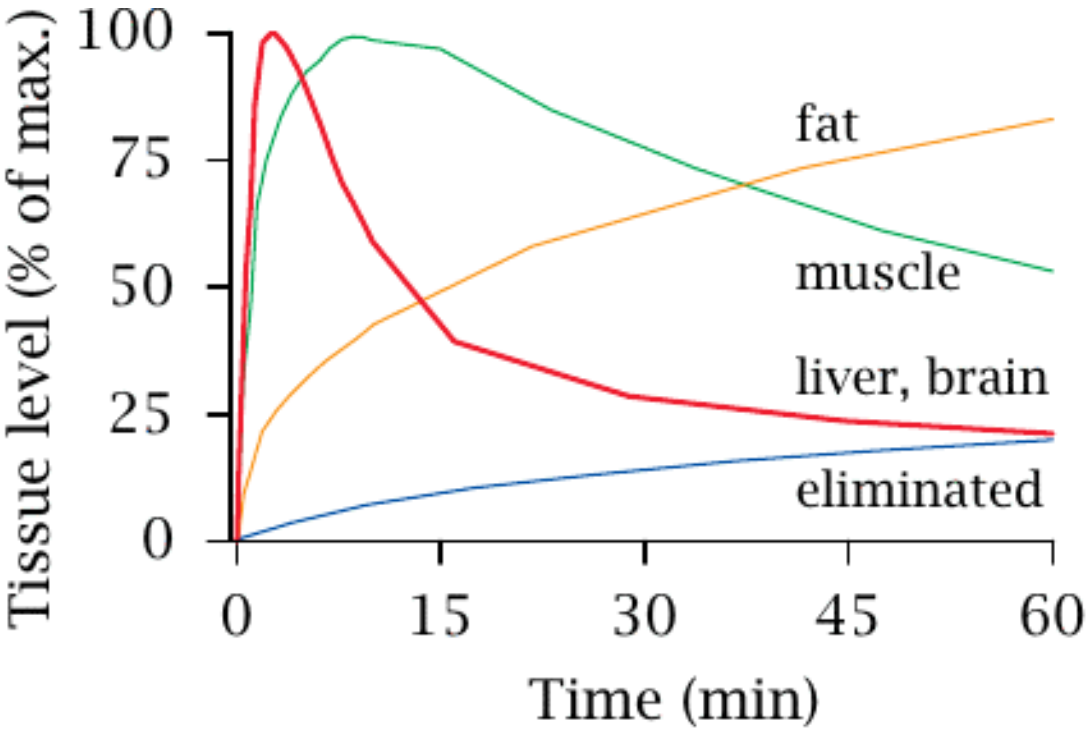
Central (elevada taxa % perfusão)

Periférico (baixa taxa % de perfusão)



Distribuição e local de ação da droga podem afetar seu efeito

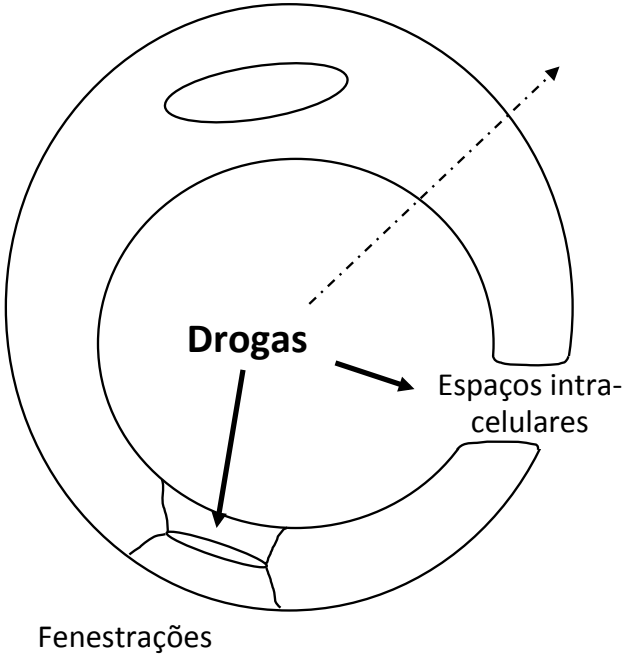
(exemplo de uma droga muito liposolúvel que atua no sistema nervoso central)



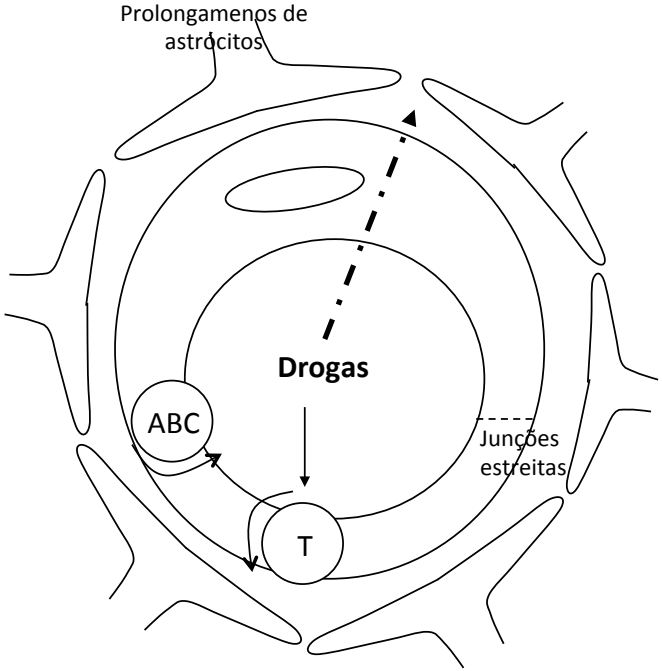
Características especiais das membranas a serem ultrapassadas

Barreira placentária: usualmente não impede a distribuição de fármacos

Barreira Hemato-encefálica: na ausência de transportadores específicos, liposolubilidade é fundamental



Capilar usual



Capilar no sistema nervoso central

Muito Obrigado pela atenção

Prof. Francisco S. Guimarães

Email: fsguimar@fmrp.usp.br

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

65 anos (1955-2020)