



Farmacocinética: metabolização de drogas (xenobióticos)



Prof. Francisco S. Guimarães



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Objetivos da vídeo-aula:

1. Descrever os objetivos da metabolização de drogas
2. Descrever os passos metabólicos (reações de fase I e fase II) envolvidos neste processo
3. Descrever as principais enzimas envolvidas na metabolização
4. Descrever a possibilidade de indução e inibição do metabolismo de drogas

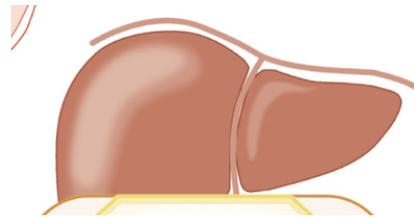
Objetivos da metabolização:

1. Inativar drogas
2. “ativar” drogas (pró-drogas)



Exemplo de pró-droga

Enalapril
(inativo)

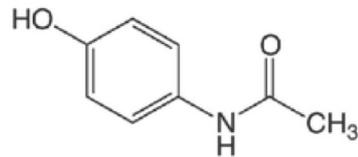


Hidrólise por
esterases hepática



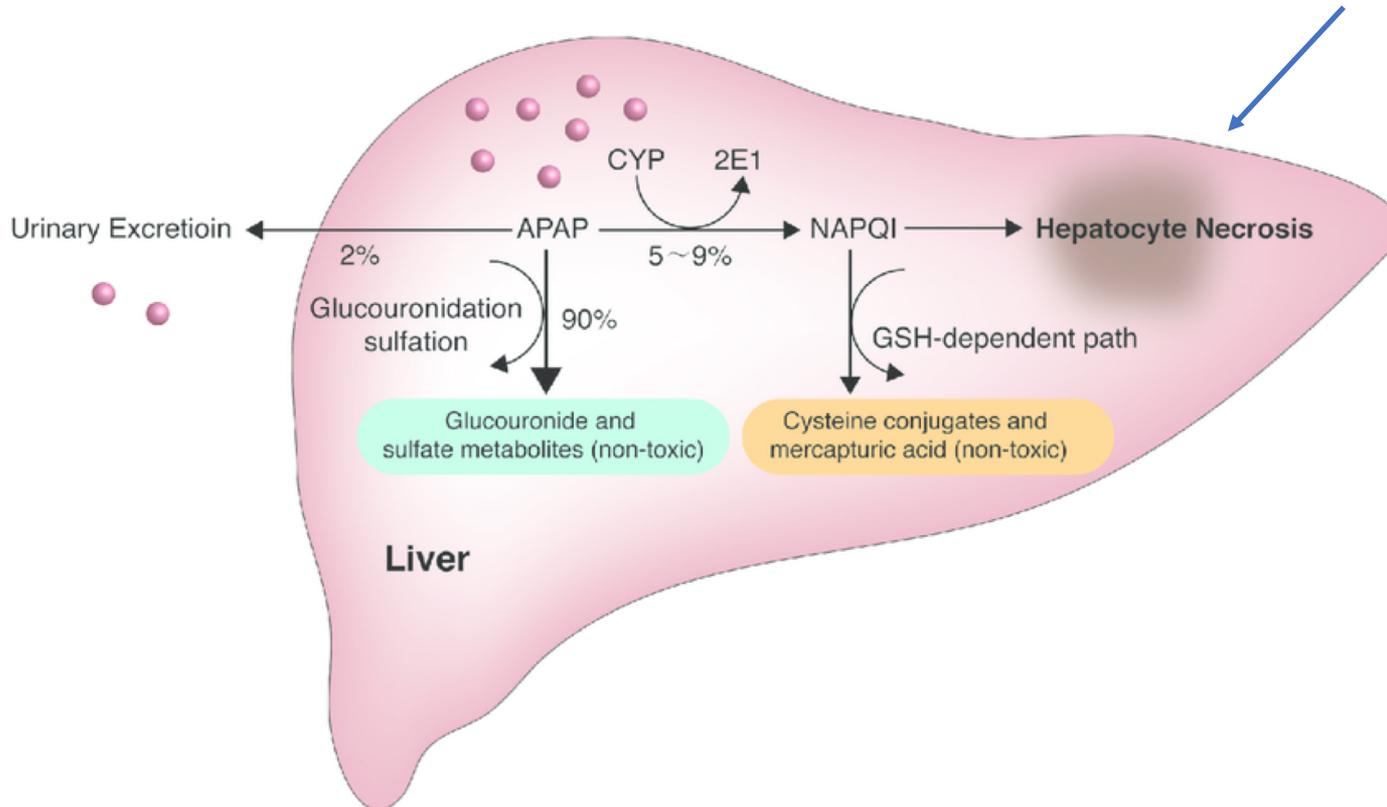
Enalaprilat
(inibidor da enzima
conversora da
angiotensina)

Metabólitos ativos também podem ser tóxicos



Acetaminophen (APAP, Paracetamol) ●

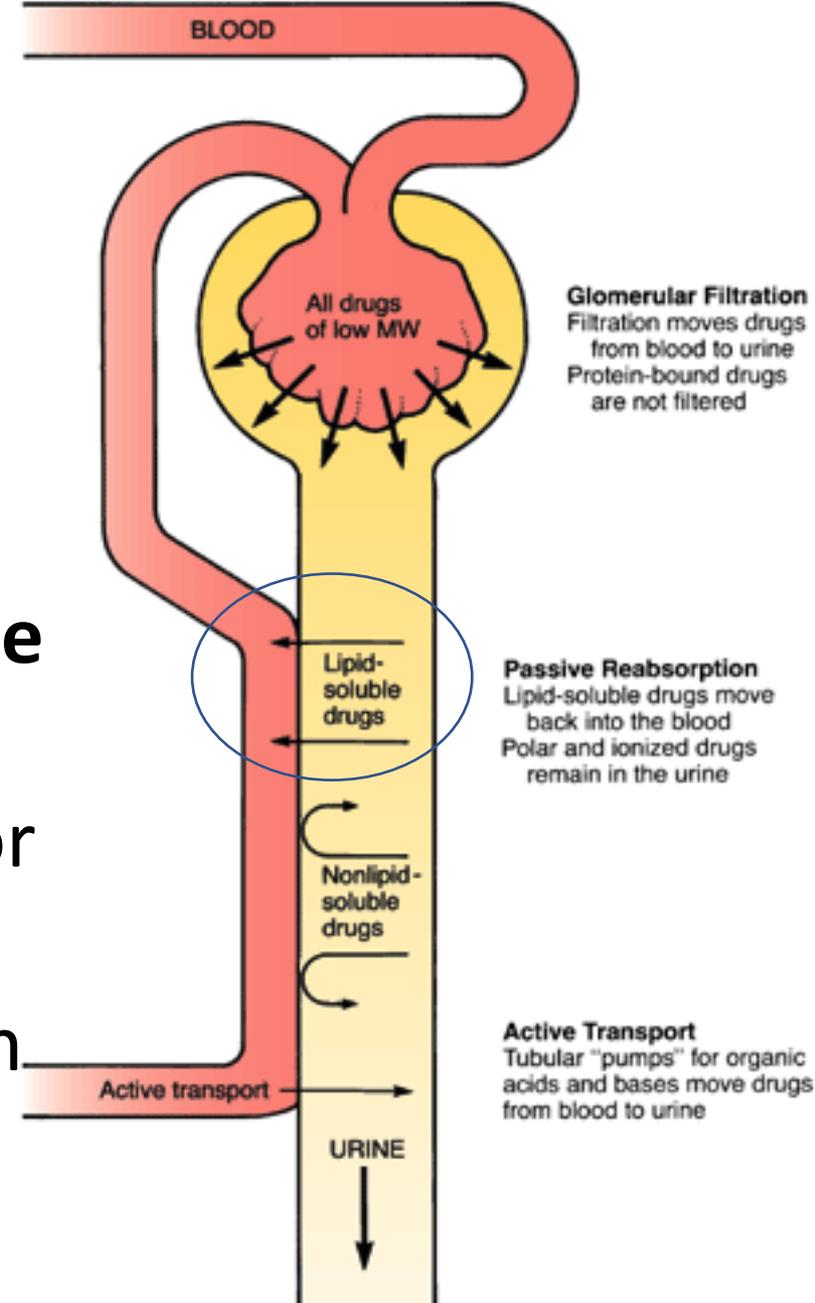
Superdosagem (em adultos, >10-15 g)
Insuficiência hepática
Ingestão crônica de etanol
Desnutrição (por depleção de glutathiona (GSH))



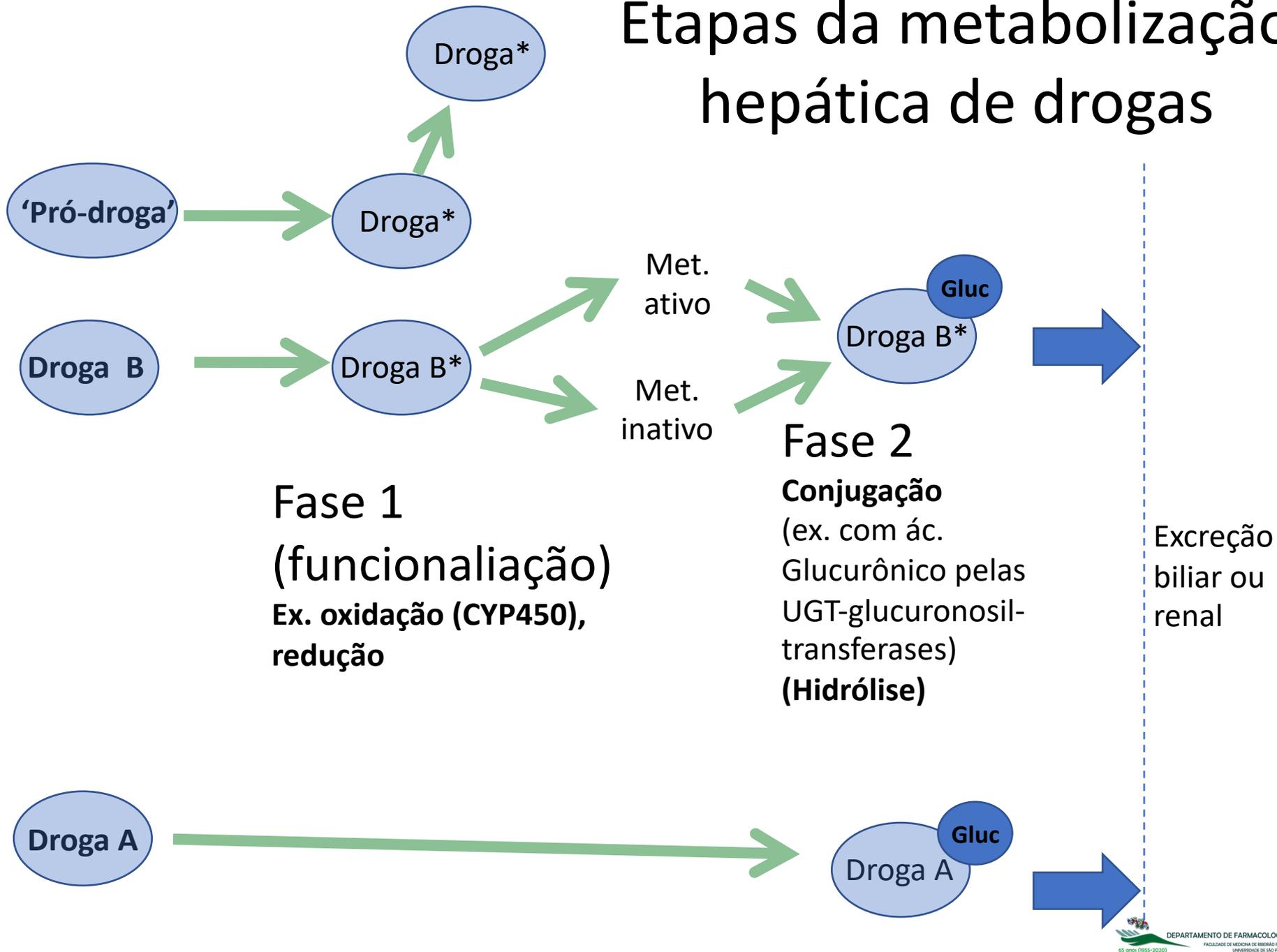
Objetivos da metabolização:

Problema: Drogas muito lipossolúveis não são bem eliminadas pelo rim

3. Diminuir a lipossolubilidade e favorecer eliminação (cerca de 75% das drogas passam por algum processo de metabolização antes de serem eliminadas)

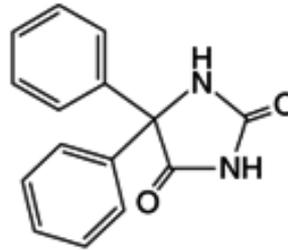


Etapas da metabolização hepática de drogas



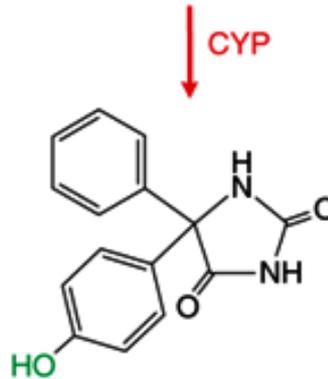
Metabolização de drogas (exemplo)

Fenitoína



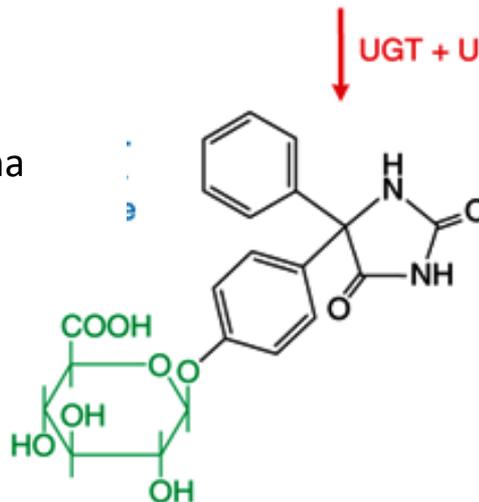
Altamente lipofílica (exceção renal inalterada= 2%)

4-hidróxi-Fenitoína



Levemente hidrofílica

4-hidróxi-Fenitoína glucorinada



Altamente hidrofílica

CYP

Fase I
("funcionalização")

UGT + UDP-GA

Fase II
("conjugação")

Metabólitos ativos

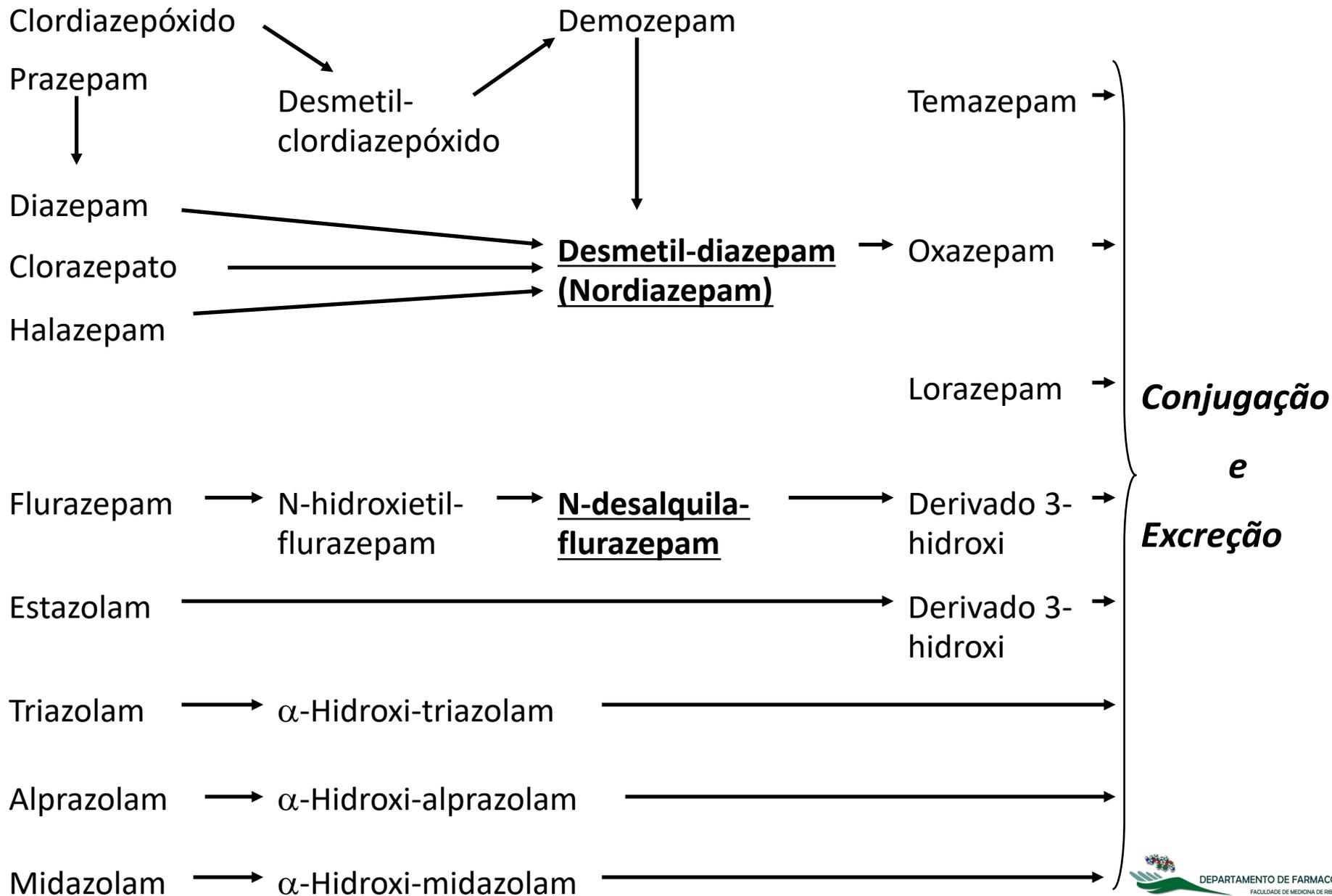


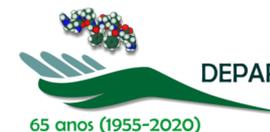
Table 6-1

Xenobiotic Metabolizing Enzymes

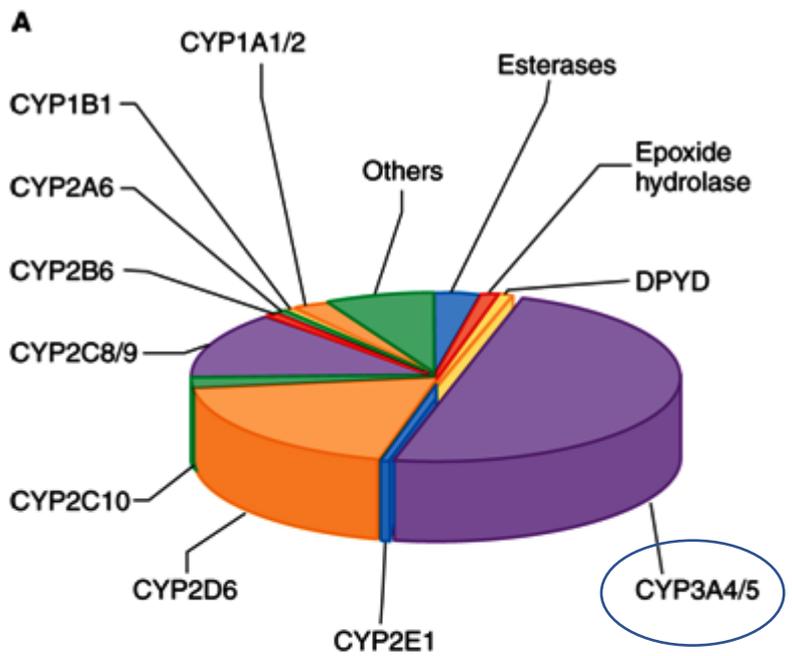
ENZYMES	REACTIONS
<i>Phase 1 “oxygenases”</i>	
Cytochrome P450s (P450 or CYP)	C and O oxidation, dealkylation, others
Flavin-containing monooxygenases (FMO)	N, S, and P oxidation
Epoxide hydrolases (mEH, sEH)	Hydrolysis of epoxides
<i>Phase 2 “transferases”</i>	
Sulfotransferases (SULT)	Addition of sulfate
UDP-glucuronosyltransferases (UGT)	Addition of glucuronic acid
Glutathione-S-transferases (GST)	Addition of glutathione
N-acetyltransferases (NAT)	Addition of acetyl group
Methyltransferases (MT)	Addition of methyl group
<i>Other enzymes</i>	
Alcohol dehydrogenases	Reduction of alcohols
Aldehyde dehydrogenases	Reduction of aldehydes
NADPH-quinone oxidoreductase (NQO)	Reduction of quinones

mEH and sEH are microsomal and soluble epoxide hydrolase. UDP, uridine diphosphate; NADPH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

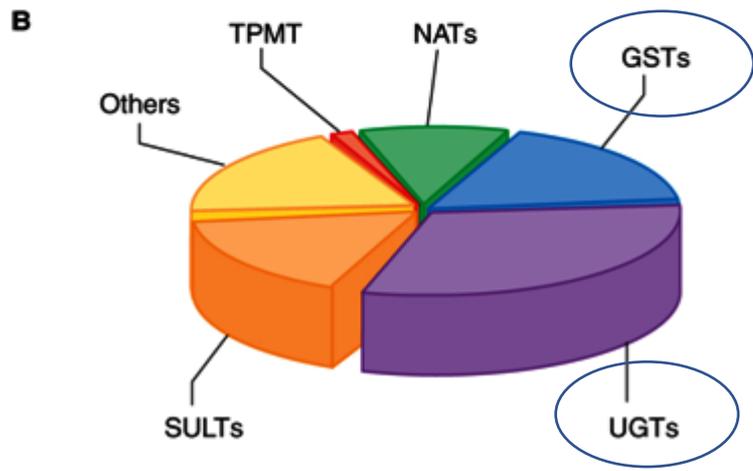
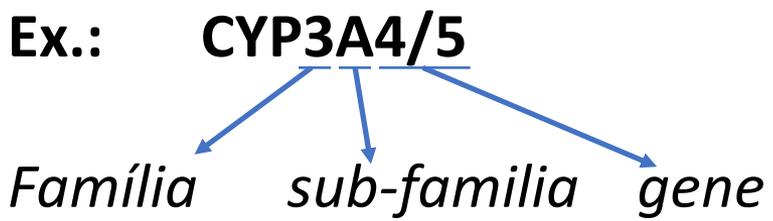
Principais enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos



Principais enzimas envolvidas na metabolização de drogas:

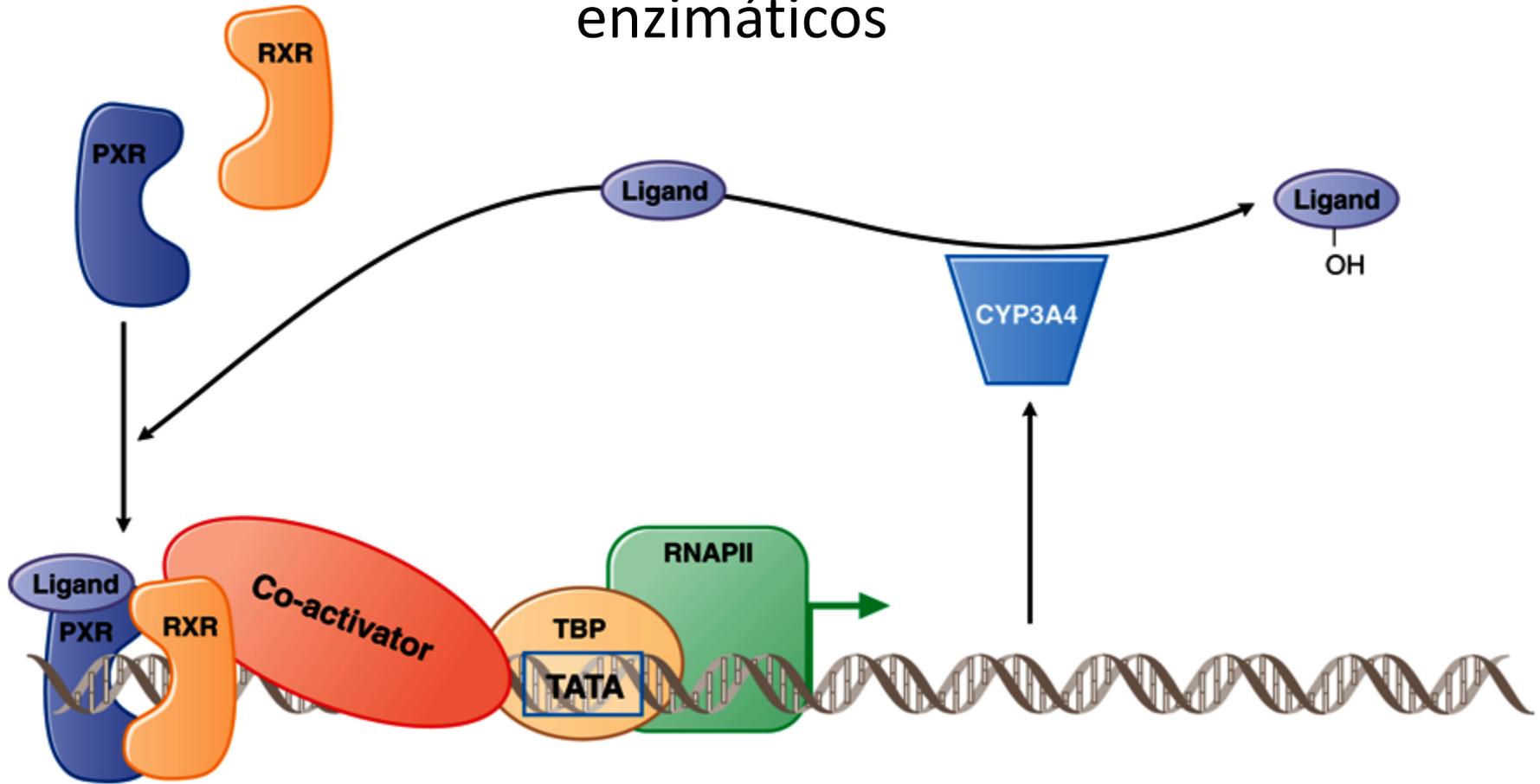


A- fase 1: Complexo do citocromo-P 450 (CYP)



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

Problemas no metabolismo de drogas: indutores enzimáticos



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

Receptores nucleares envolvidos em indução de metabolismo de drogas

RECEPTOR	LIGANDS
Aryl hydrocarbon receptor (AHR)	Omeprazole
Constitutive androstane receptor (CAR)	Phenobarbital
Pregnane X receptor (PXR)	Rifampin
Farnesoid X receptor (FXR)	Bile acids
Vitamin D receptor	Vitamin D
Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)	Fibrates
Retinoic acid receptor (RAR)	<i>all-trans</i> -Retinoic acid
Retinoid X receptor (RXR)	<i>9-cis</i> -Retinoic acid

Problemas no metabolismo de drogas: indutores de CYP3A4

■ INDUTORES DE 3A4

Antiepiléticos

Carbamazepina¹

Felbamato

Fenobarbital¹

Fenitoína¹

Oxcarbazepina

Primidona

Outros indutores

Ciclofosfamida

Cisplatina

Dexametasona

Efavirenz

Erva-de-São-João

Ifosfamida

Lopinavir/Ritonavir²

Metadona

Metilprednisolona

Modafinil

Nevirapina

Pioglitazona

Prednisona

Rifabutina

Rifampicina¹

Rifapentina¹

Ritonavir³

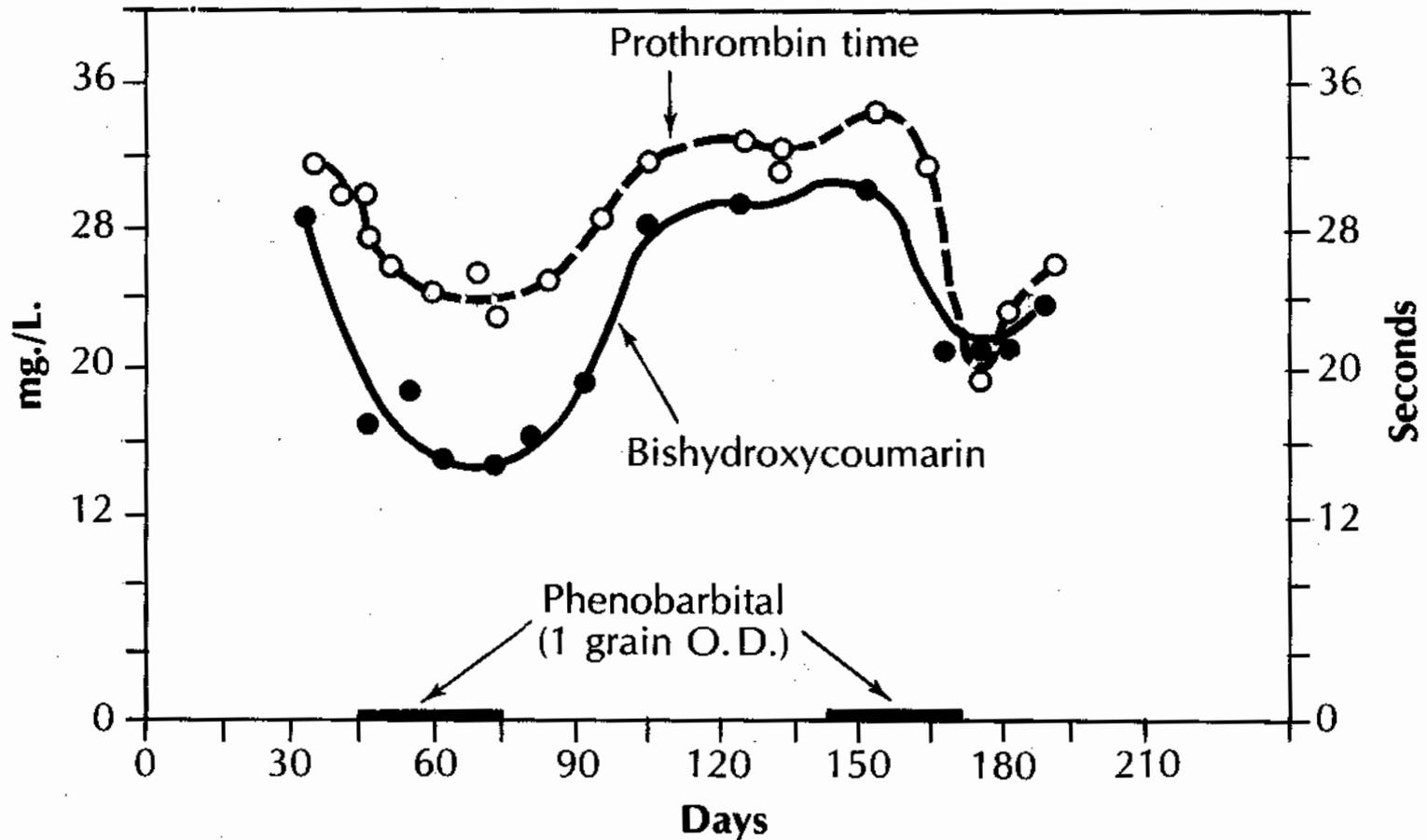
Troglitazona⁴

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

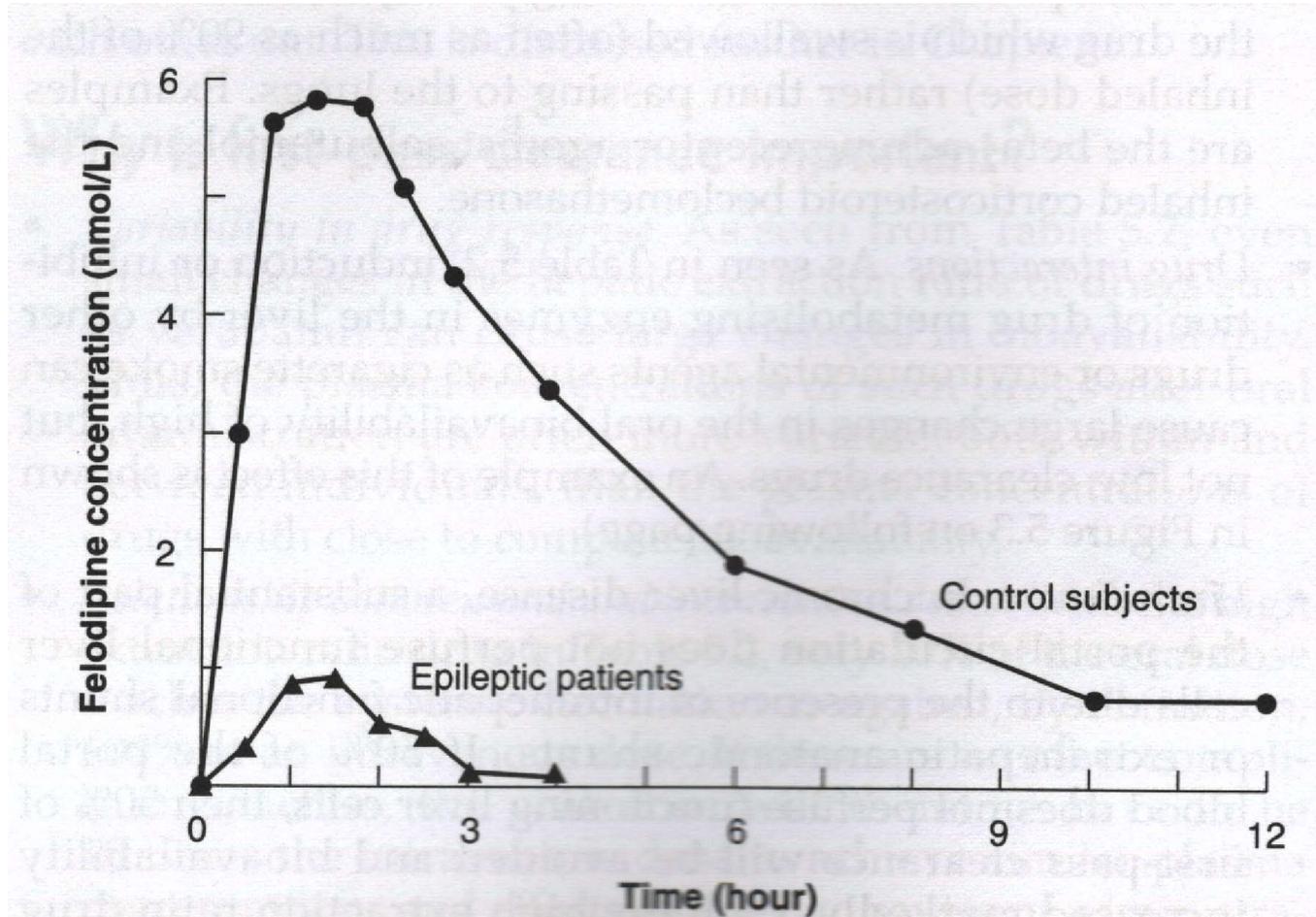
¹ “Pan-indutores” – também induzem a maioria das outras enzimas de P450. ² Nome comercial Kaletra.

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

Exemplos de indução de metabolismo de drogas pelo fenobarbital



Exemplos de indução de metabolismo de drogas pelo fenobarbital



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 podem também inibir enzimas como a CYP3A4

■ INIBIDORES DE 3A4

Antidepressivos

*Inibidores seletivos da
recaptação de serotonina¹*

Fluoxetina

Fluvoxamina

Norfluoxetina

Paroxetina

Sertralina

Outros antidepressivos

Nefazodona

Antimicrobianos

Antibióticos, outros

Ciprofloxacina²

Esparfloxacina³

Norfloxacina³

Quinupristina/Dalfopristina

Antifúngicos azólicos

Fluconazol⁴

Itraconazol

Cetoconazol⁵

Miconazol

Antimicrobianos (cont.)

Antibióticos macrolídeos e cetolídeos

Clarithromicina

Eritromicina

Telitromicina

Troleandomicina

*Inibidores não-nucleosídicos
da transcriptase reversa*

Delavirdina

Efavirenz

Inibidores da protease

Amprenavir

Indinavir

Lopinavir/Ritonavir⁶

Nelfinavir

Ritonavir⁷

Saquinavir

Antipsicóticos

Haloperidol

Pimozida

Outros inibidores

Ácido valpróico

Anastrozol

Outros inibidores (cont.)

Androstenediona

Bromocriptina

Ciclosporina

Cimetidina⁸

Cisaprida

Cloroquina

Contraceptivos orais

Diltiazem

Fenobarbital

Metadona

Metilprednisona

Mibefradil⁹

Mifepristona

Nifedipina

Omeprazol

Primaquina

Propoxifeno

Suco de grapefruit³

Tacrolimo

Tamoxifeno

Verapamil

Zafirlucaste¹⁰

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