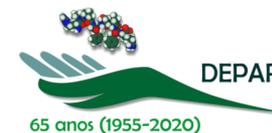




# Farmacocinética: eliminação de drogas e princípios de farmacocinética clínica



Prof. Francisco S. Guimarães



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

# Objetivos da vídeo-aula:

1. Conceituar clearance
2. Descrever os mecanismos envolvidos na excreção renal de drogas
3. Descrever fatores que interferem no clearance renal e hepático de drogas
4. Descrever o que é a circulação entero-hepática
5. Diferenciar cinéticas de eliminação de primeira ordem e ordem-zero
6. Descrever a eliminação de drogas com cinética de primeira-ordem após administração única ou repetida
7. Descrever situações especiais como monitorização de drogas e ajuste de doses em insuficiência renal ou hepática

# O que é clearance?

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

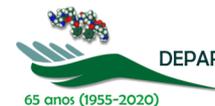
$$Cl = Q \times E$$

Q: fluxo sanguíneo do órgão

E: fração de extração

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

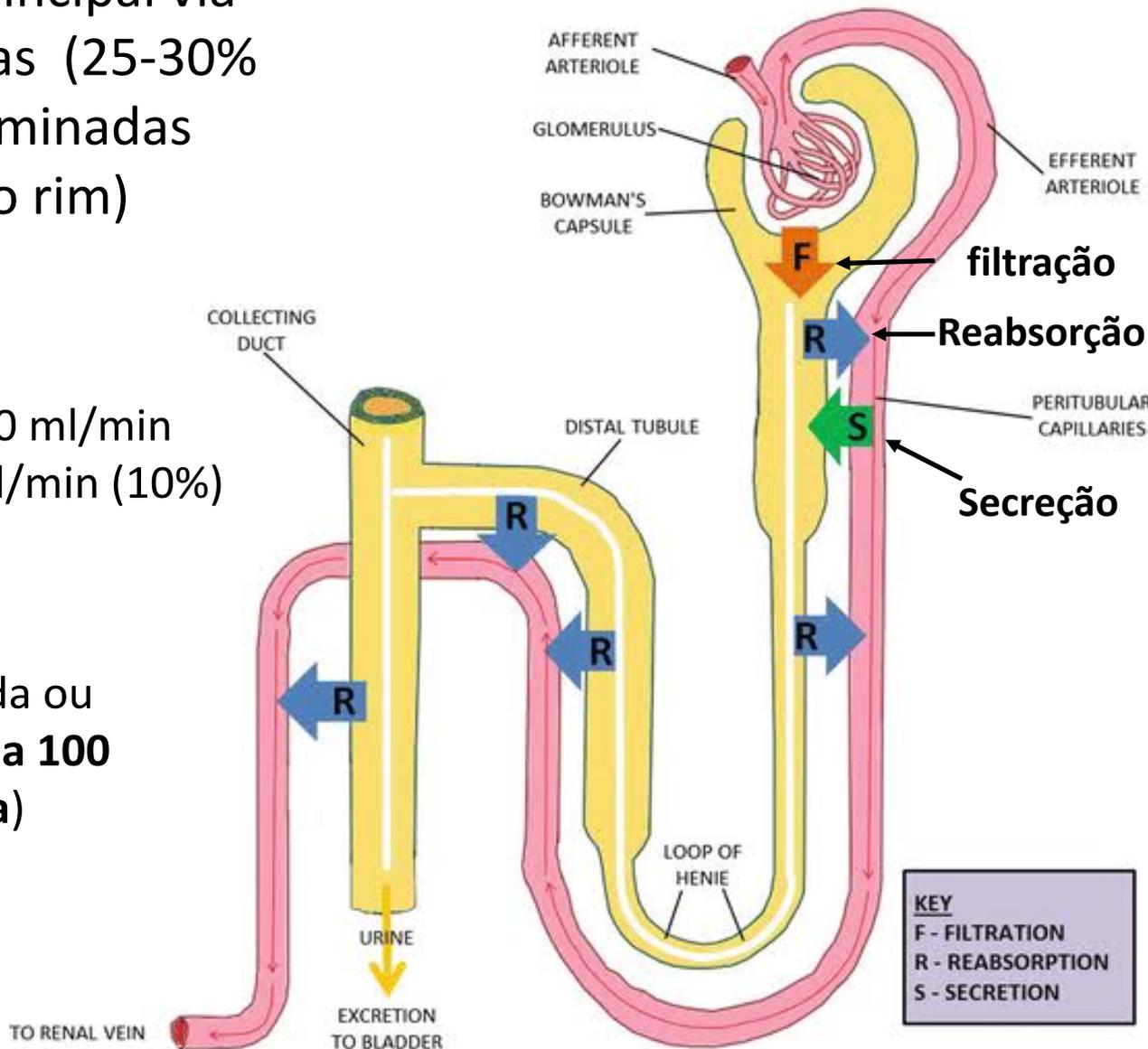
Rins e fígado: elevados Q e E. Mais contribuem para o Clearance total da droga



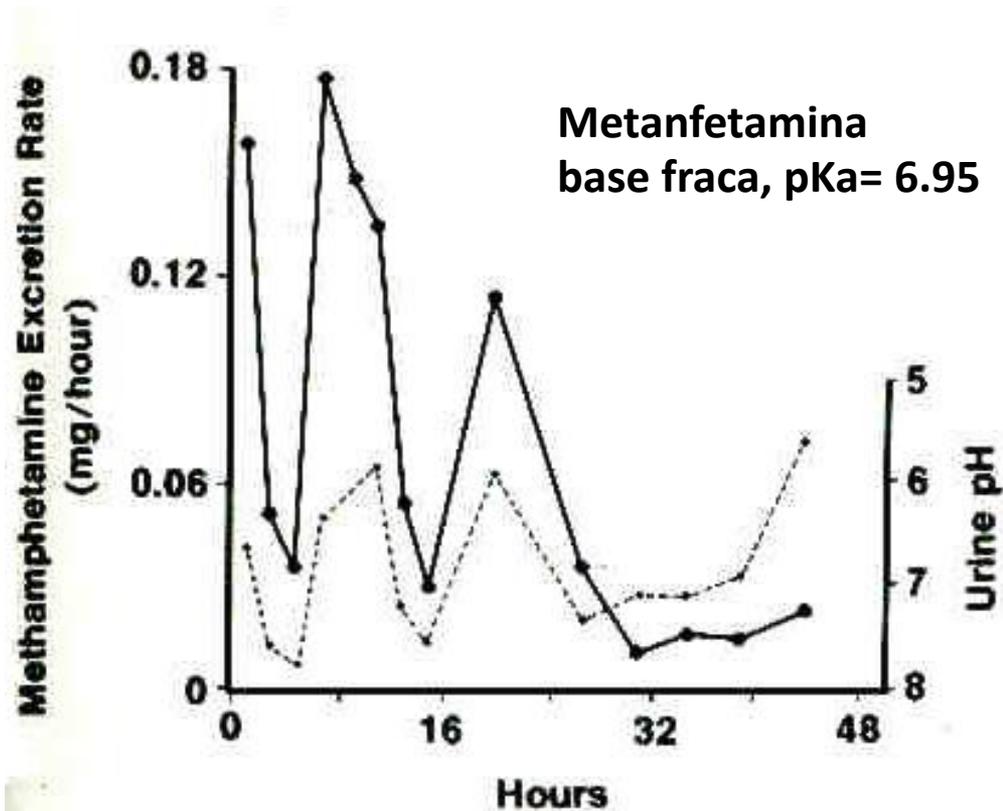
Eliminação renal: principal via de excreção de drogas (25-30% das drogas são eliminadas inalteradas pelo rim)

Fluxo sang. glomerular: 1200 ml/min  
Filtração glomerular: 120 ml/min (10%)

Fluxo urinário: 1-2 ml/min  
(conc. droga não reabsorvida ou secretada na urina **seria 100 x maior que no plasma**)



# Eliminação renal: influência do pH



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



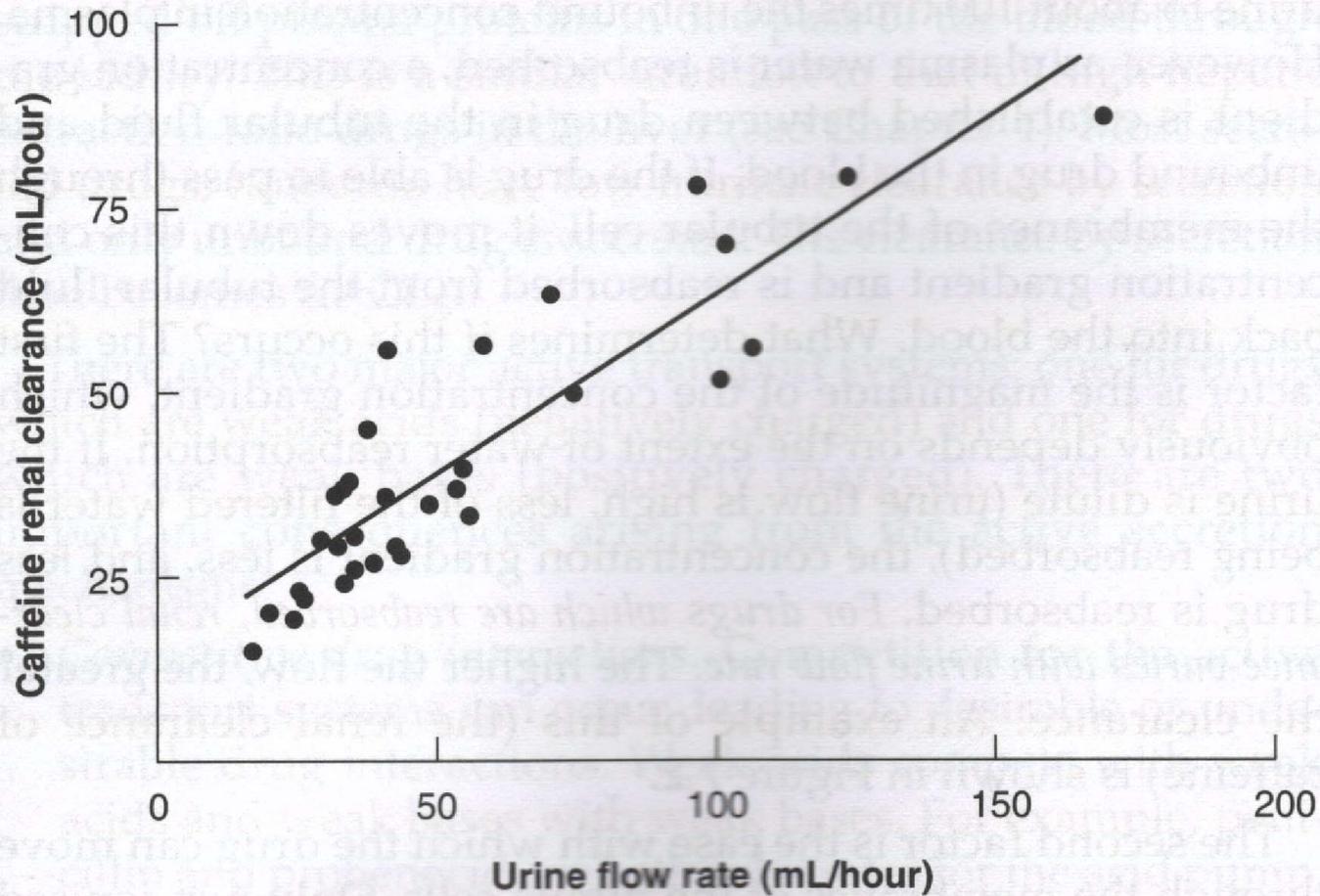


Figure 7.2: Effect of urine flow rate on caffeine renal clearance

Eliminação renal: influência do fluxo urinário em drogas bem reabsorvidas

# Clearance hepático ( $Cl_H$ )

Depende do: Fluxo sanguíneo hepático ( $Q_H$ )

Ligação a proteínas plasmáticas  
(frL= fração livre)

Clearance intrínseco ( $Cl_{int_H}$ )

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

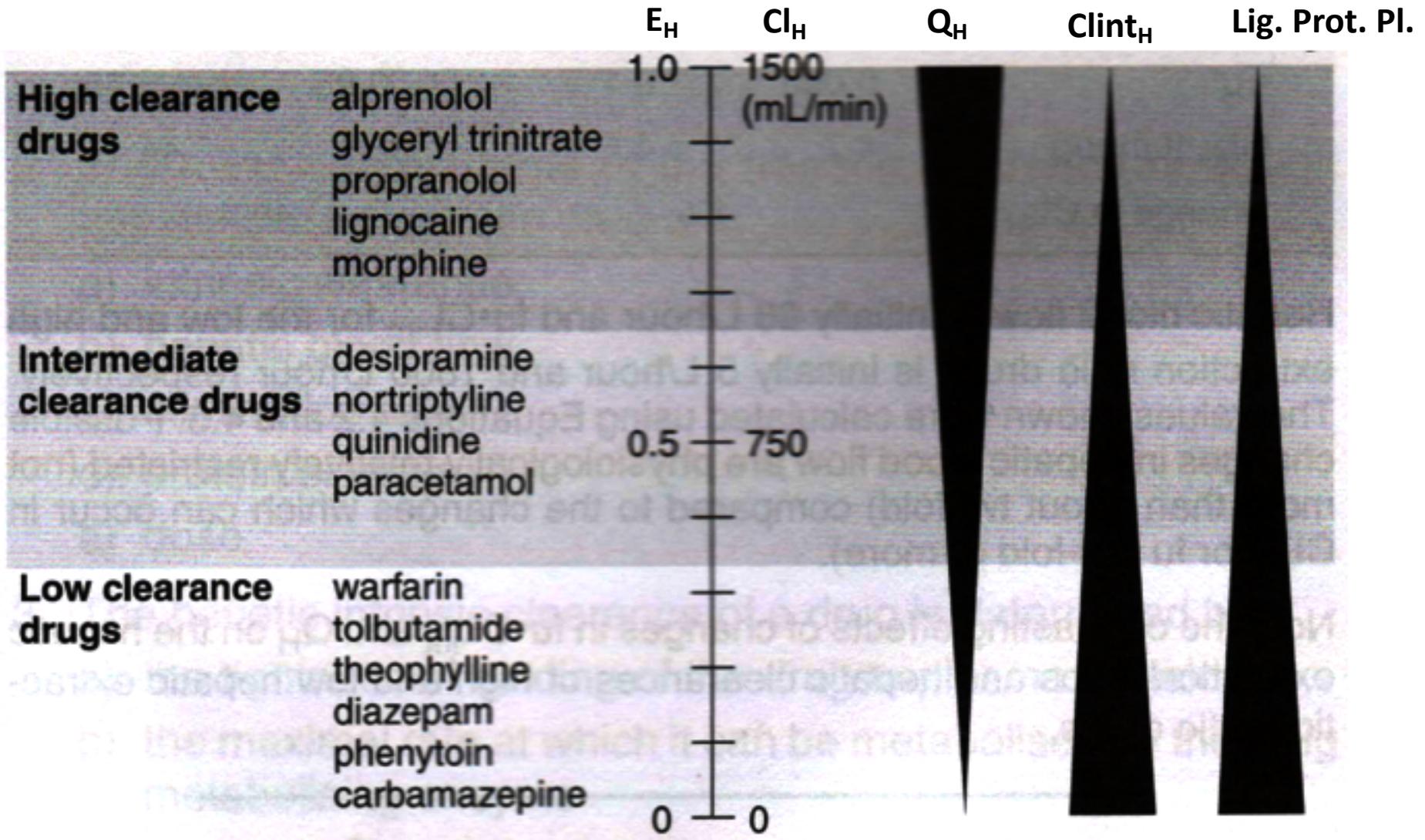
Baixa capacidade enzimática ( $Cl_{int_H}$  muito baixo,  $Q_H \gg \gg Cl_{int_H}$ )

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

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

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

# Dependência do $Cl_H$



# Eliminação hepática: importância da circulação entero- hepática

Exemplo de drogas que sofrem  
circulação entero-hepática:

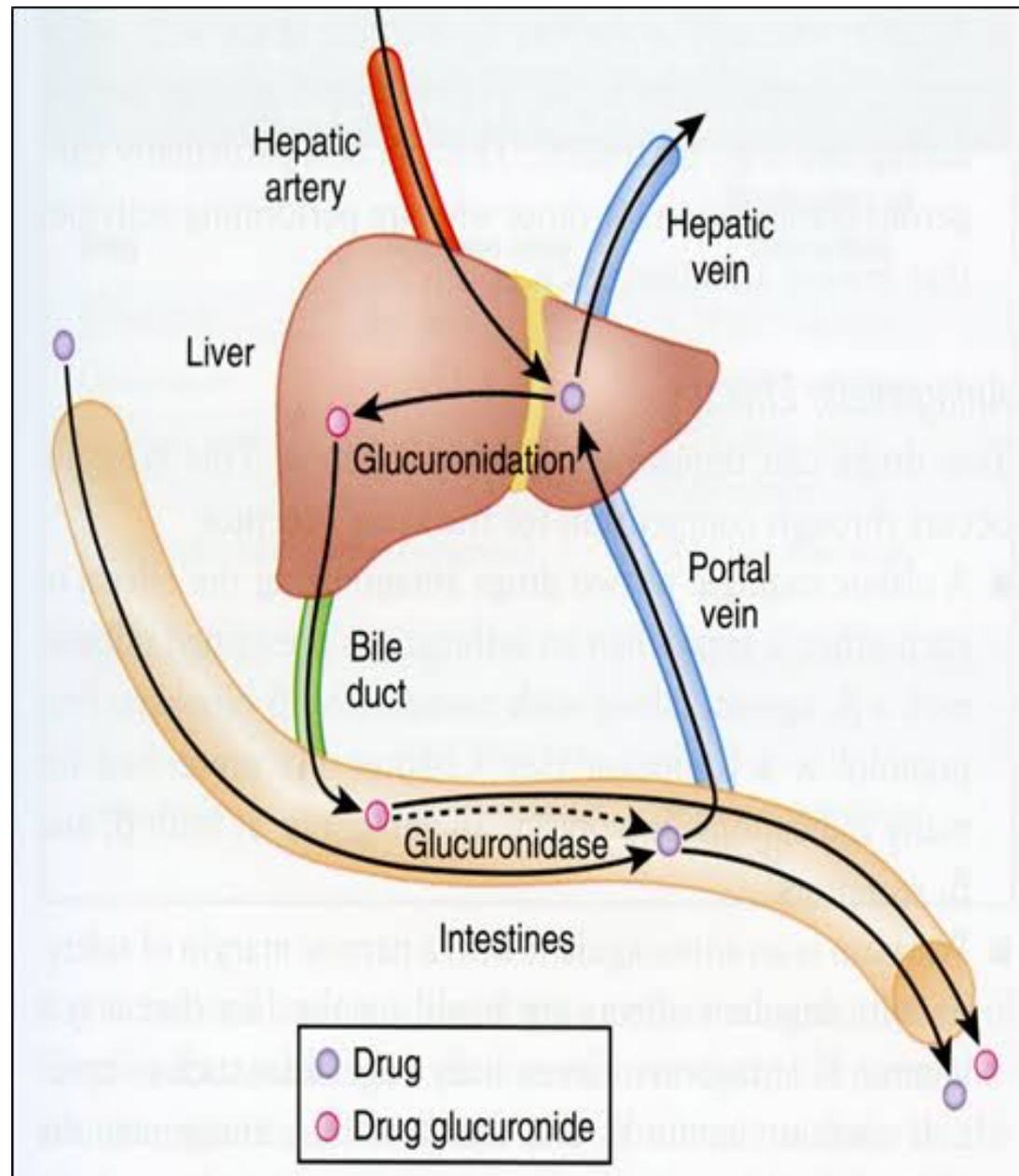
Morfina

Rifampicina

Estrógeno

Doxiciclina

Cefoperazona



# Outras vias de excreção (quantitativamente sem importância)

Suor

Lágrimas

Saliva

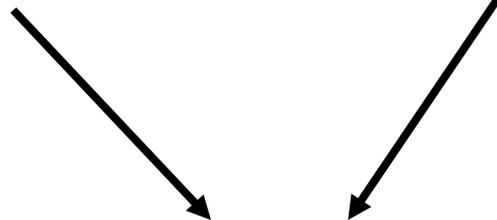
Leite (mais ácido que plasma)

# Farmacocinética clínica

Volume de  
distribuição ( $V_d$ )

Clearance  
(Cl)

Biodisponibilidade  
(F)



Meia-vida  
( $t_{1/2}$ )



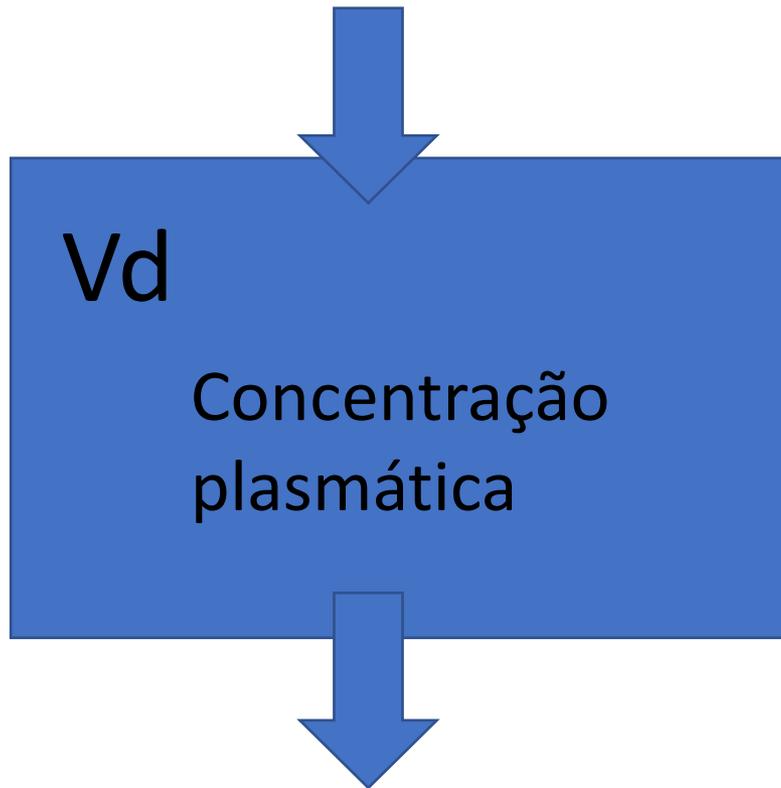
Qual a frequência?



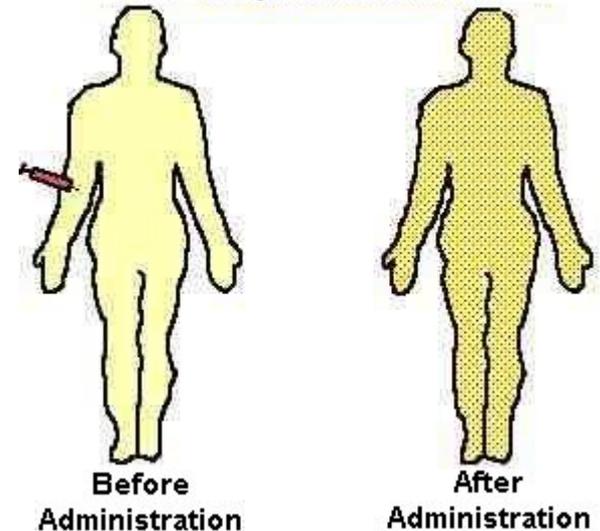
Quanto?

# Modelo de um compartimento

Velocidade de administração (Dose(F)/intervalo de administração, T)

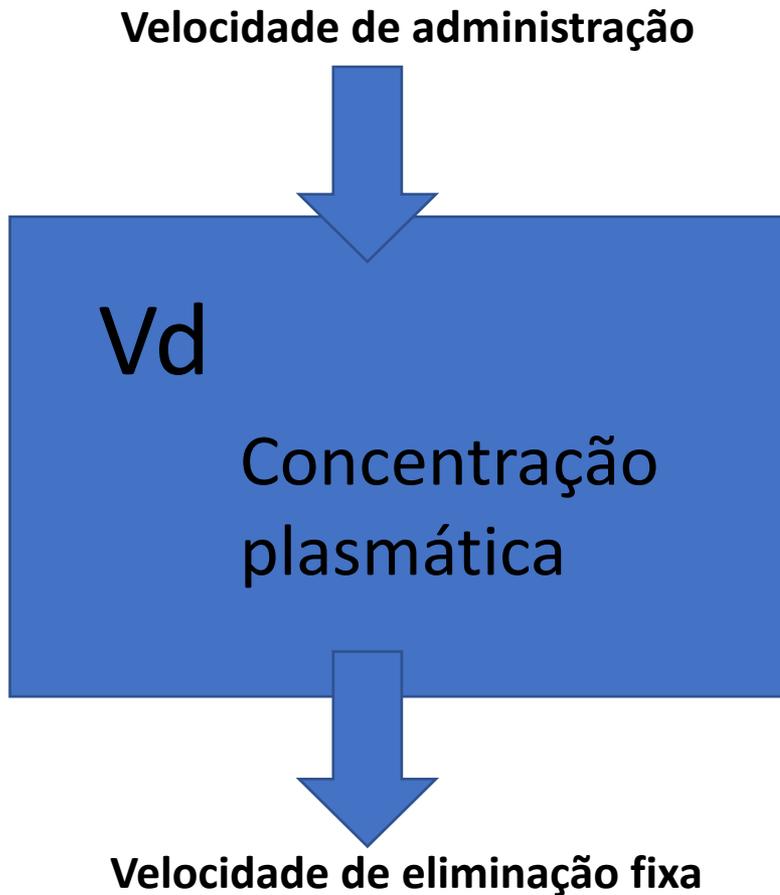


One compartment model



Velocidade de eliminação (quantidade eliminada/tempo)

# Modelo de um compartimento: cinética de ordem zero

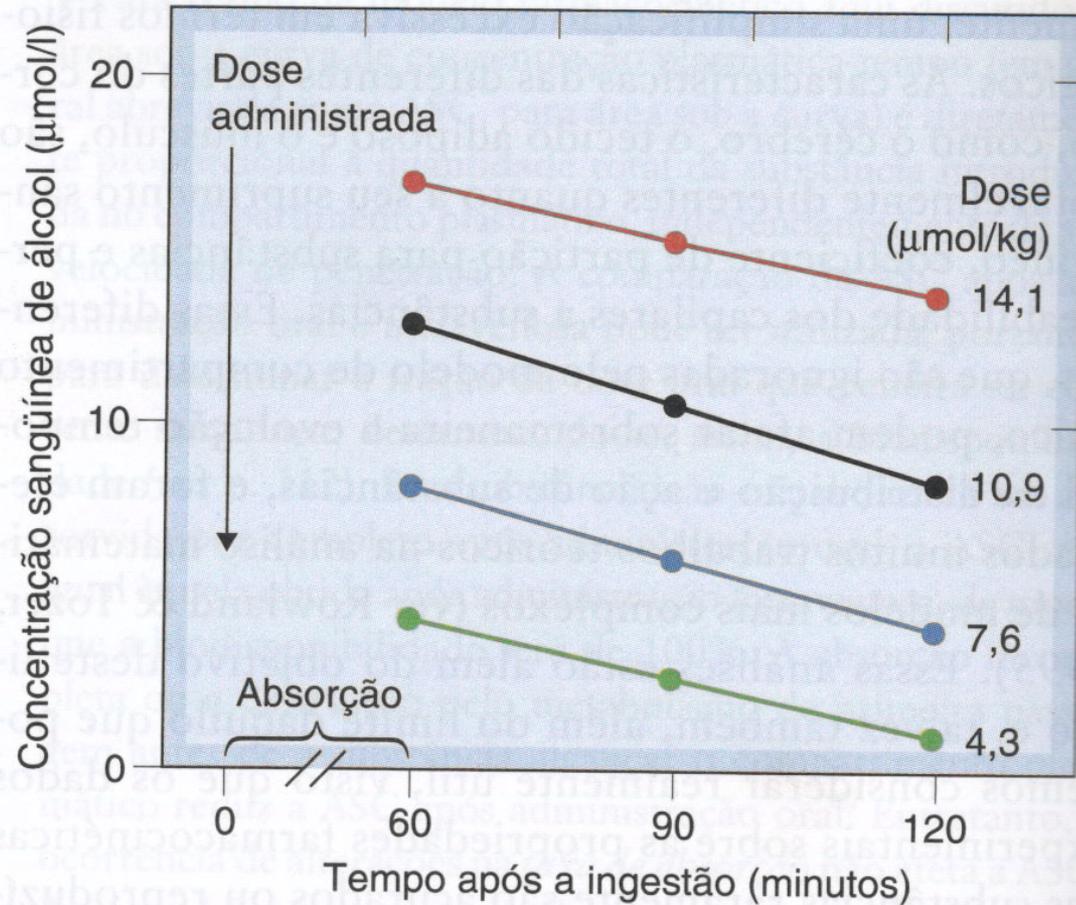


Se a **velocidade de eliminação for constante**, você estará frente a uma **cinética de eliminação de ordem-zero, não-linear ou saturável** (envolve uma quantidade fixa/unidade de tempo)

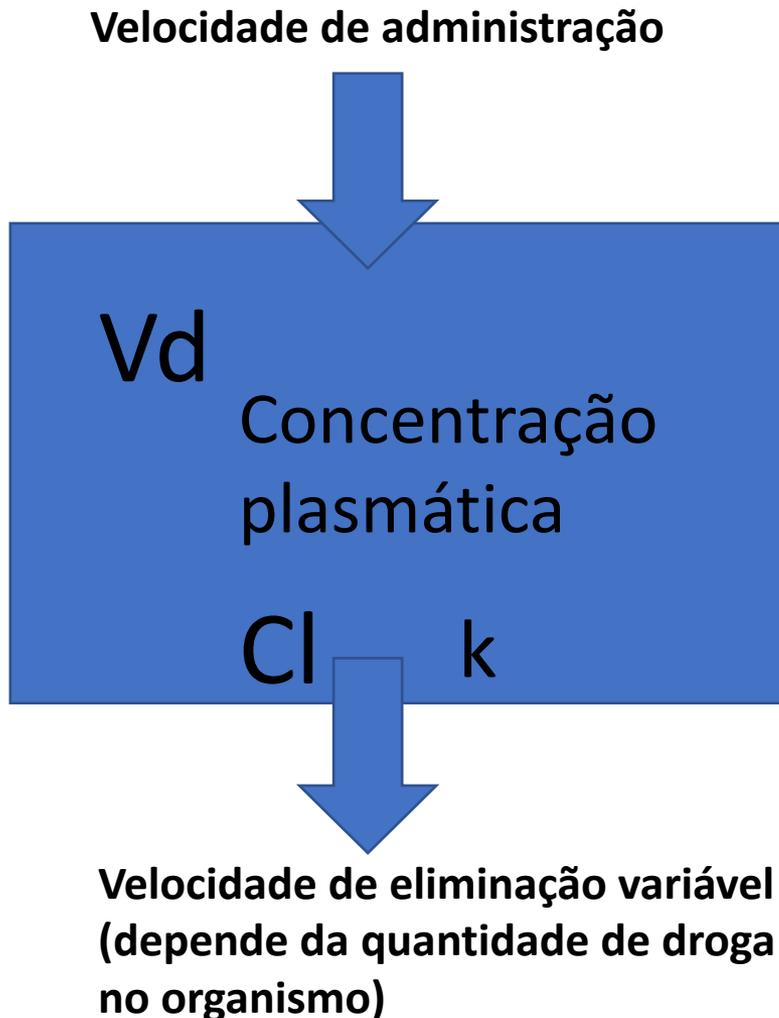
Cinética de ordem zero (não-linear) ou saturável: envolve eliminação de quantidade fixa/unidade de tempo (ex: 100 mg/h)

A medida que aumenta a quantidade de droga, aumenta a meia-vida plasmática (tempo para a concentração cair pela metade)

**Neste tipo de cinética, a meia-vida plasmática depende da quantidade de droga no organismo**



# Modelo de um compartimento: cinética de primeira ordem



Se a **velocidade de eliminação aumentar com a concentração plasmática**, você estará frente a uma **cinética de eliminação de primeira ordem** (ou não-saturável): envolve **fração fixa/unidade de tempo**

Nesse caso a droga possuirá um constante de eliminação ( $k$ ), que descreve a fração (%) da droga eliminada pela unidade de tempo.

$$k = Cl/Vd$$

O clearance ( $Cl$ ) será a constante que relaciona a velocidade de eliminação com a concentração plasmática.

$$Cl = \text{veloc. elim.} / \text{conc. plasm.}$$

Eliminação seguindo cinética de primeira ordem (ou não-saturável): envolve eliminação de fração constante/unidade de tempo (possui uma constante de eliminação ( $k = Cl/Vd$ ) e uma meia-vida ( $t_{1/2}$ ) fixa). Qual seria a equação que descreveria este processo?

$$C_t = C_o \cdot e^{-Kt}$$

Caso o tempo escolhido seja igual ao  $t_{1/2}$ , a equação ficaria:

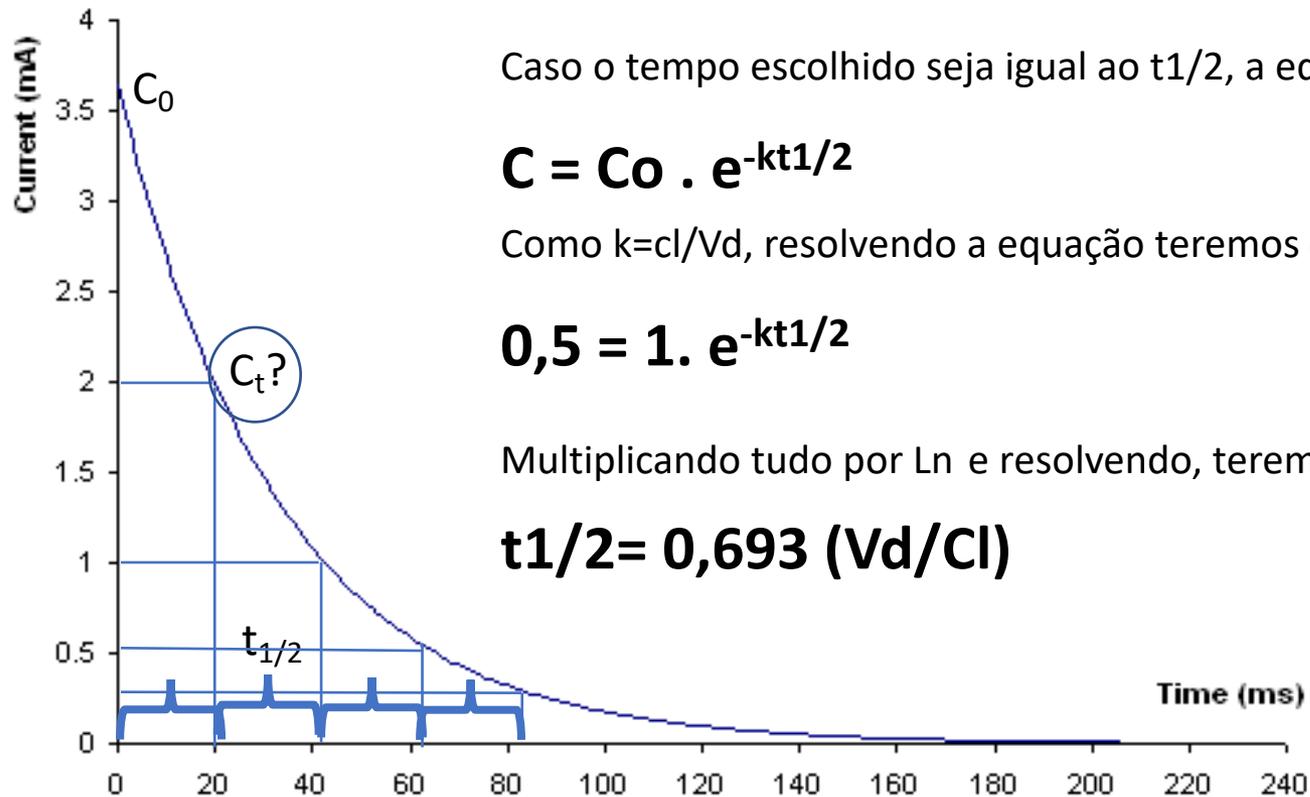
$$C = C_o \cdot e^{-kt_{1/2}}$$

Como  $k = Cl/Vd$ , resolvendo a equação teremos que

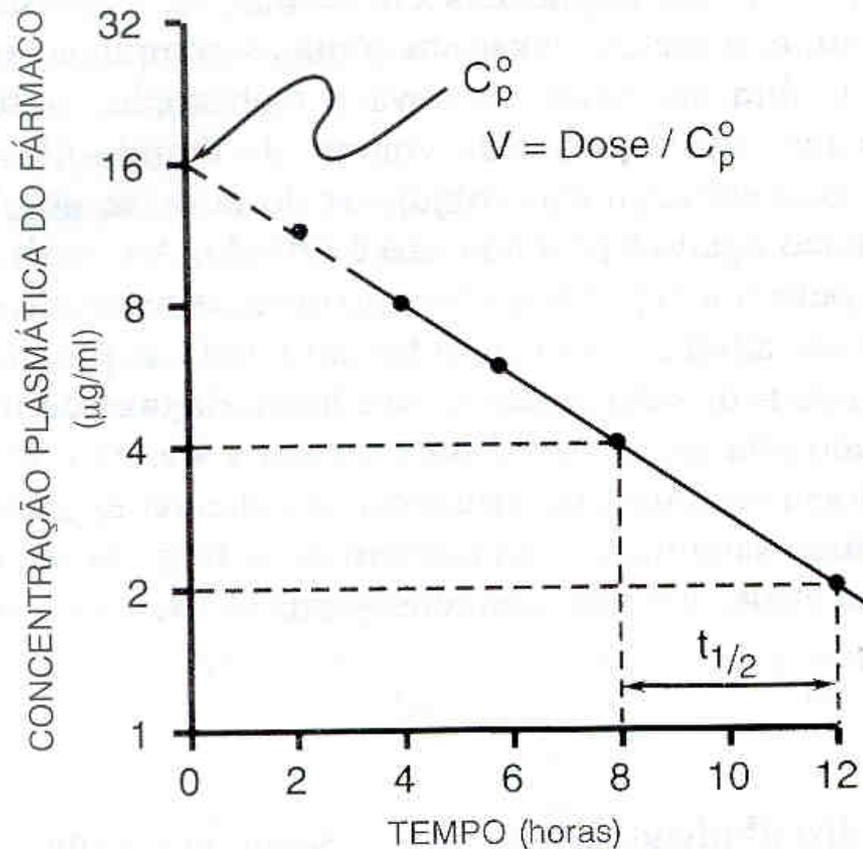
$$0,5 = 1 \cdot e^{-kt_{1/2}}$$

Multiplicando tudo por Ln e resolvendo, teremos

$$t_{1/2} = 0,693 (Vd/Cl)$$

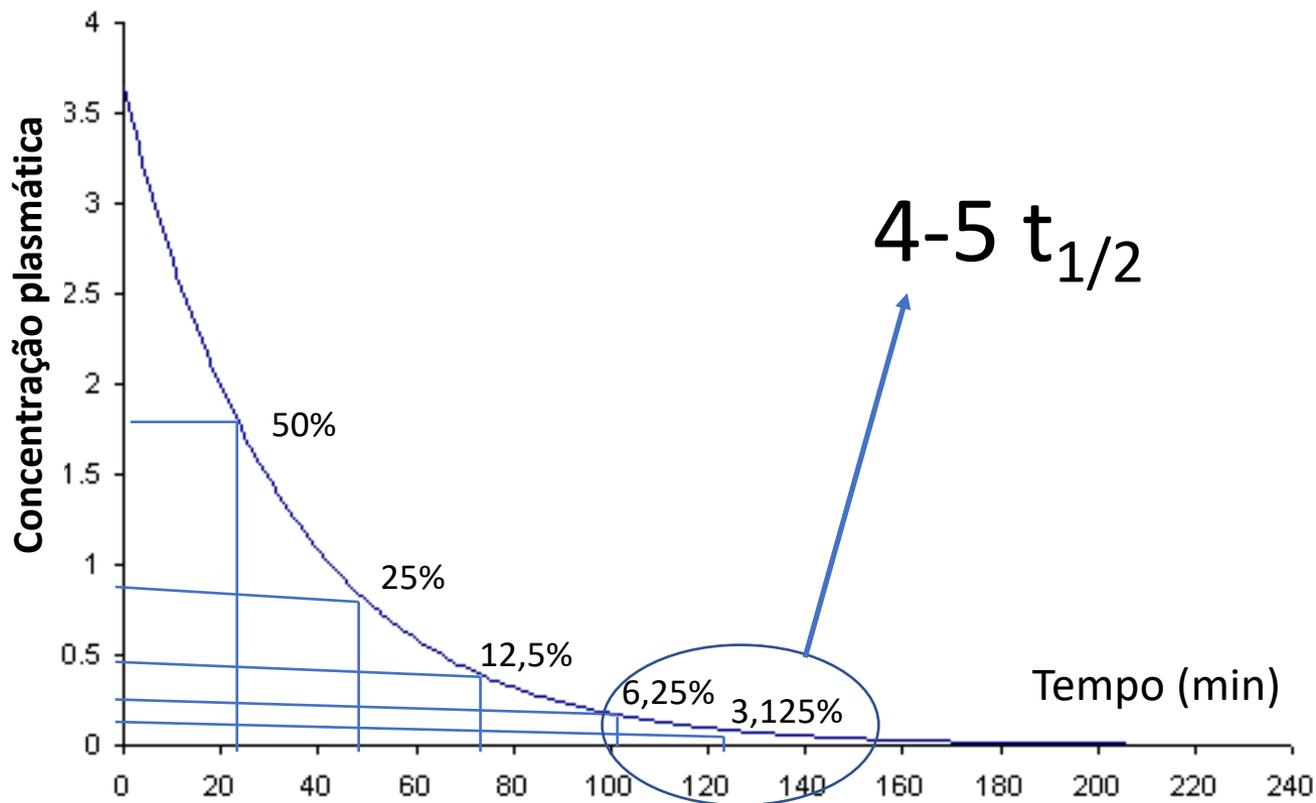


Eliminação seguindo cinética de primeira ordem (ou não-saturável): envolve fração/unidade de tempo (escala semi-log)

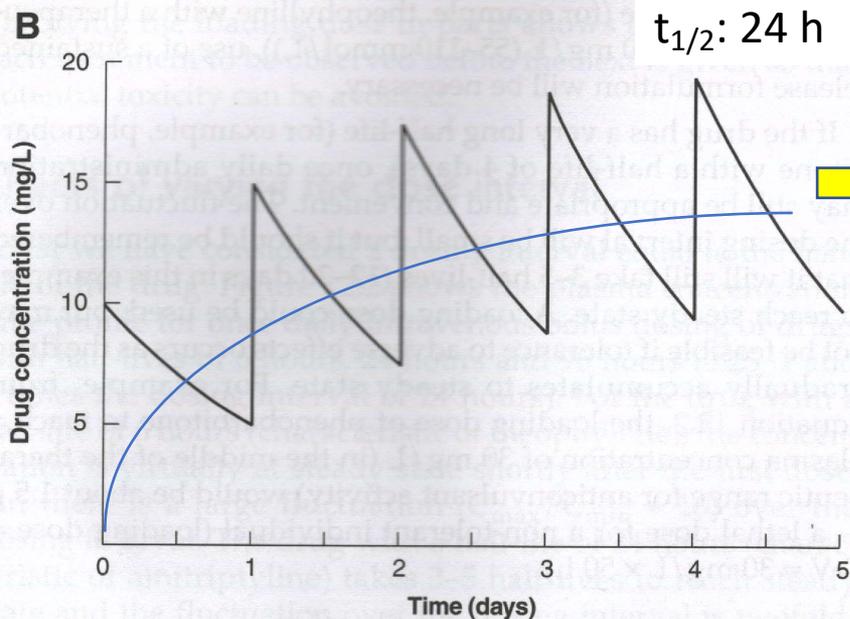
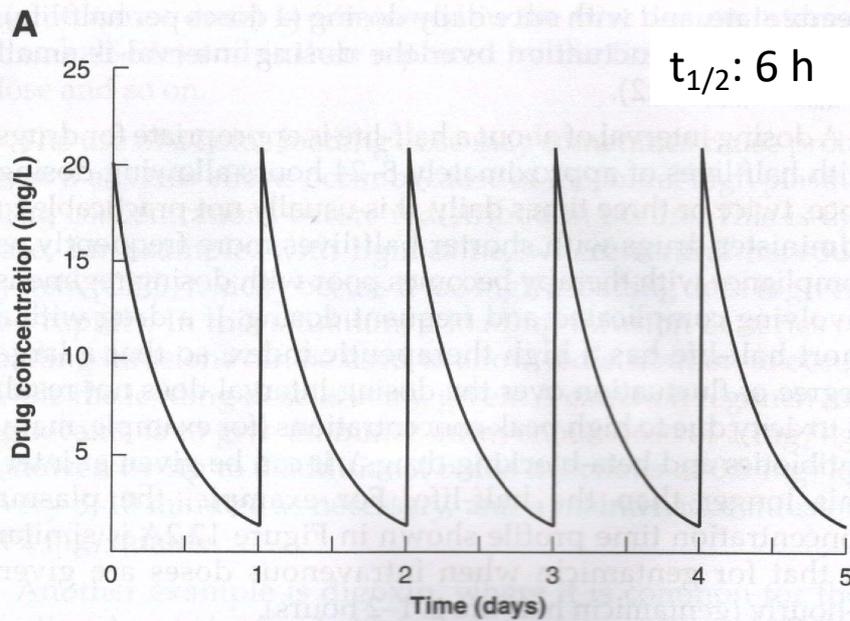


# Administração única de droga (com cinética de eliminação de primeira ordem)

Quanto tempo levará para a droga ser eliminada?

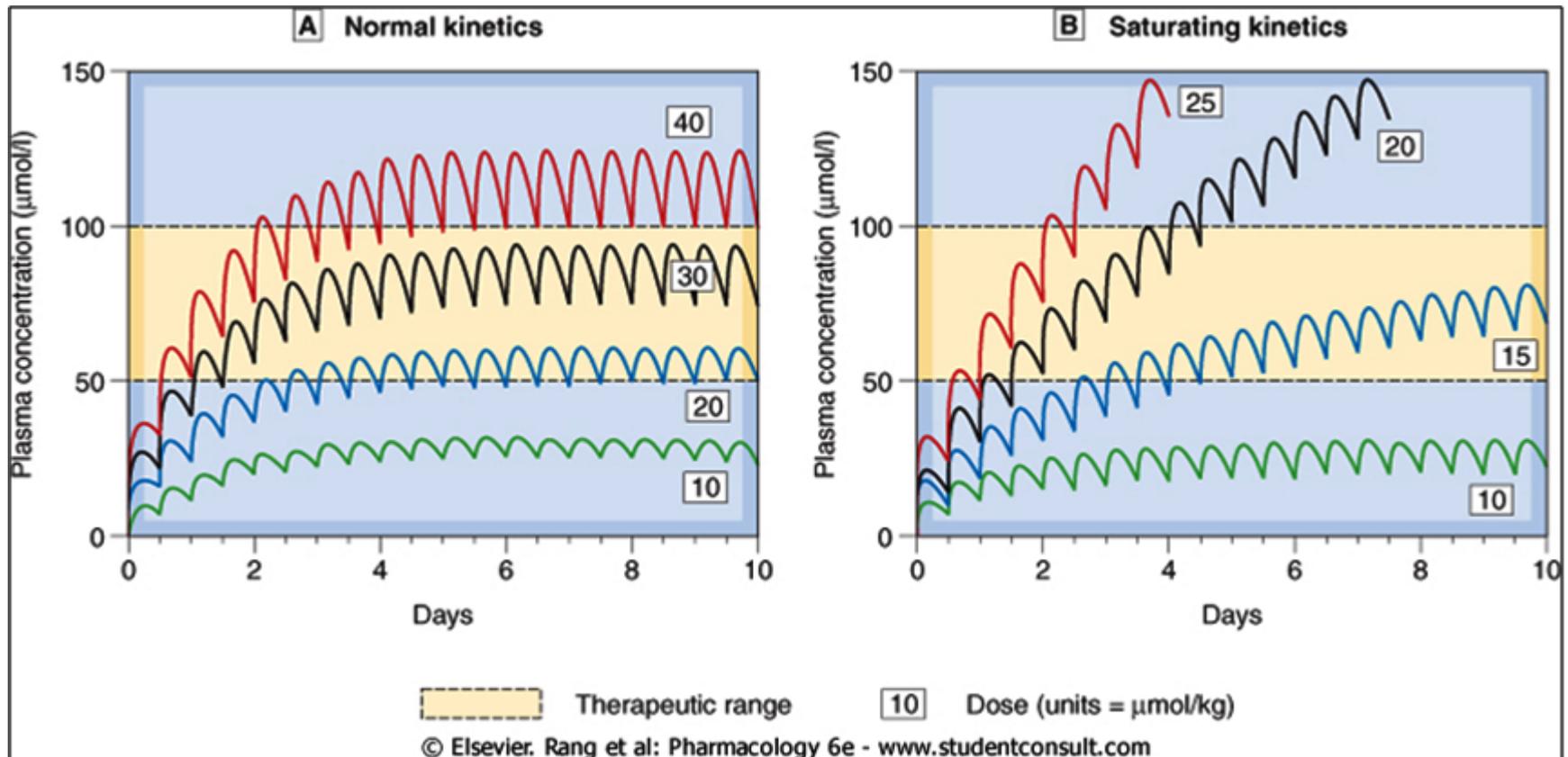


# Administração repetida de droga com cinética de eliminação de primeira ordem



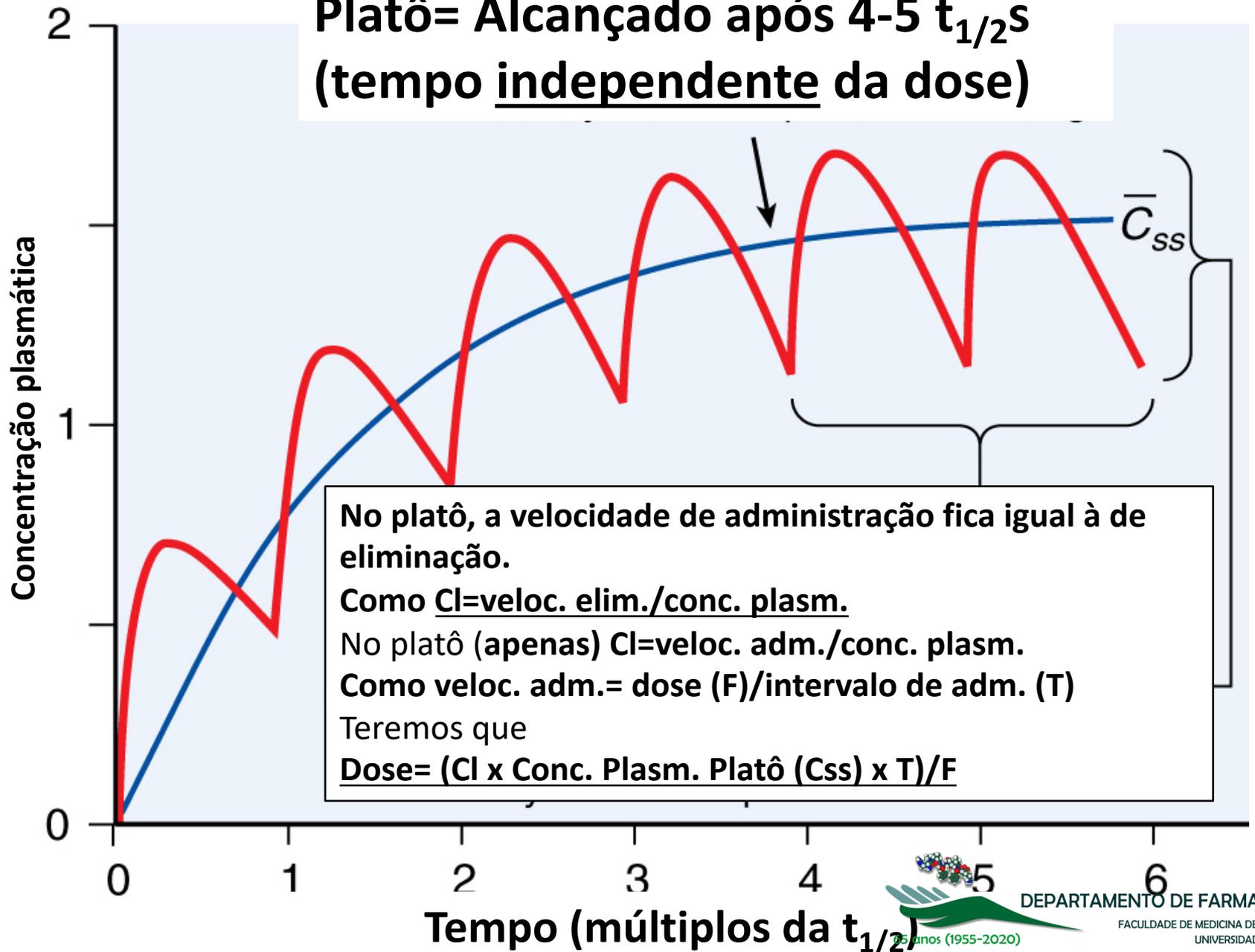
Caso uma droga seja administrada repetidamente em intervalos fixos menores do que  $4-5t_{1/2}$ , ela irá se acumular no plasma até atingir um platô (ou concentração de equilíbrio), quando a velocidade de eliminação iguala a de administração

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



É possível prever as alterações do platô com drogas que apresentam cinética de primeira ordem, mas não com aquelas com ordem zero

**Platô= Alcançado após 4-5  $t_{1/2}$ s  
(tempo independente da dose)**



No platô, a velocidade de administração fica igual à de eliminação.

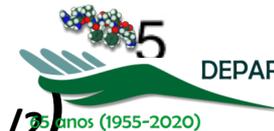
Como  $Cl = \text{veloc. elim.} / \text{conc. plasm.}$

No platô (apenas)  $Cl = \text{veloc. adm.} / \text{conc. plasm.}$

Como  $\text{veloc. adm.} = \text{dose (F)} / \text{intervalo de adm. (T)}$

Teremos que

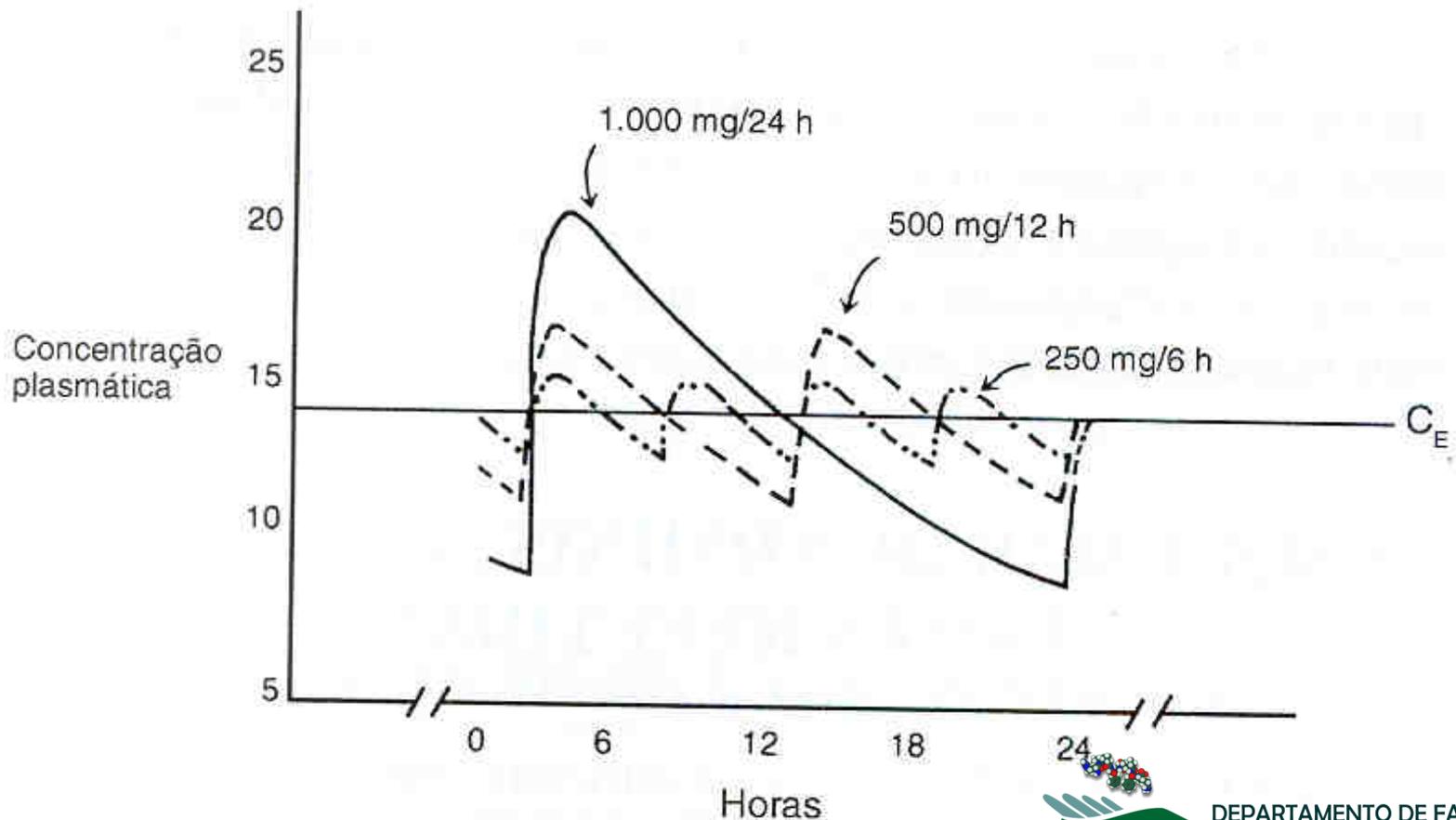
$$\text{Dose} = (Cl \times \text{Conc. Plasm. Platô (C}_{ss}) \times T) / F$$

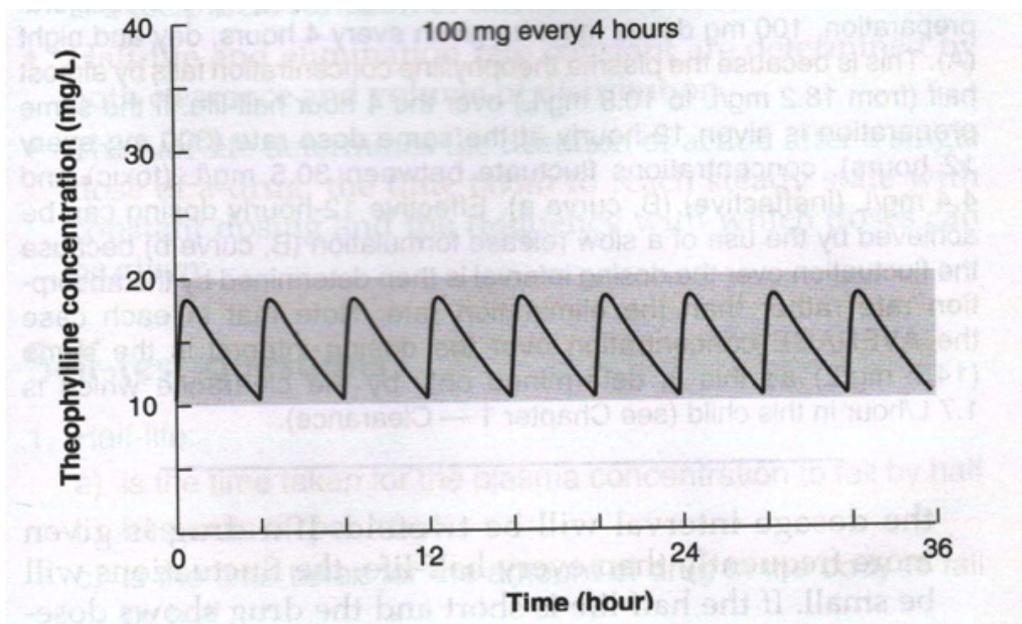


# Flutuações em torno da concentração de platô (ou equilíbrio)

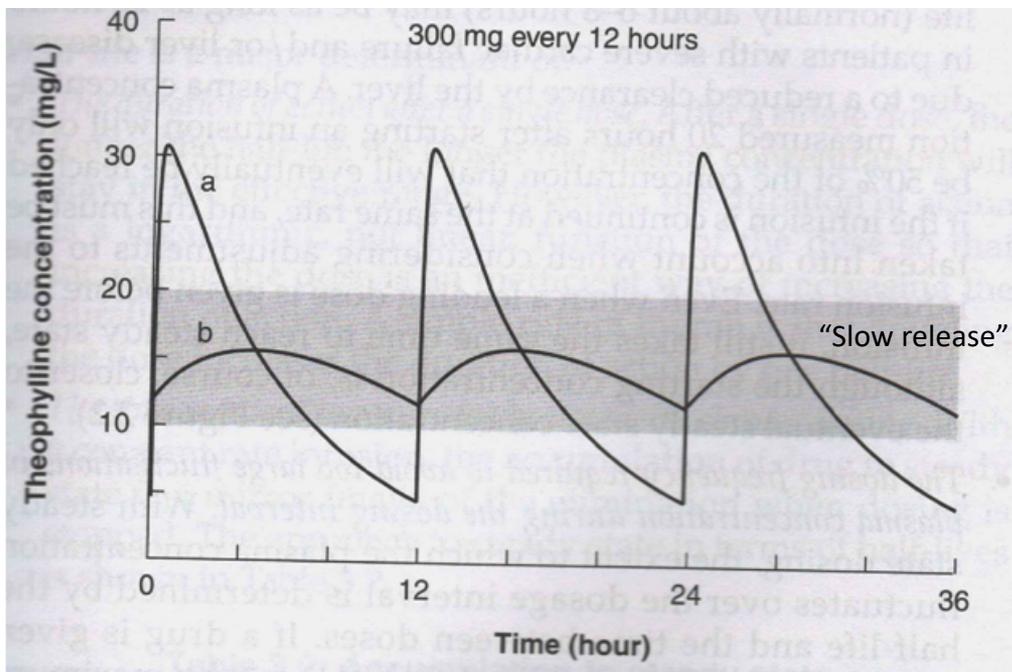
$$C_{\max}/C_{\min} = 1/e^{-kt}$$

(absorção lenta pode atenuar)





Variações no esquema de administração (dose e intervalo)



Preparações de absorção lenta

# Monitorização das concentrações plasmáticas de drogas

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

# Monitorização das concentrações plasmáticas de drogas

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

# Monitorização de drogas

## 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 das concentrações plasmáticas de drogas

Quando colher amostra?

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

# Situações especiais: Insuficiência renal

1. Ajustes são usualmente necessários quando **mais de 50% de uma droga é eliminada inalterada pelo rim** e a função renal é **reduzida em 50% ou menos**
2. A **diminuição da velocidade de administração** (quer por redução da dose ou aumento do intervalo) deve ser proporcional à **redução do clearance de creatinina levando-se em conta a fração do fármaco que é eliminado inalterado pelo rim**

# 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	Parameter values or changes in cirrhosis			
	F (%)	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%	—

# Muito Obrigado pela atenção



Prof. Francisco S. Guimarães

Email: [fsguimar@fmrp.usp.br](mailto:fsguimar@fmrp.usp.br)



**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO