**Exercícios**

1. A antecipação do parto tem sido uma prática frequente. O misoprostol é um produto sintético, análogo da prostaglandina E1 que tem recebido atenção principalmente para a indução do trabalho de parto. Sua administração é realizada pelas vias oral, vaginal e sublingual.

1.1. Compare as vias de administração do misoprostol com relação às vantagens/desvantagens. Compare as curvas concentração plasmática x tempo de cada via.

 *Considerar área do sítio de absorção, vascularização, proximidade ao alvo (efeito local x sistêmico), possibilidade de eliminação pré-sistêmica.*

1.2. A via oral, apesar de mais conveniente, resulta em menor biodisponibilidade comparado à sublingual. Discuta possíveis razões.

 *Considerar possibilidade de eliminação pré-sistêmica tanto no epitélio quanto no fígado, e transportadores de efluxo constitutivamente expressos no epitélio, como P-gp.*

2. A concentracão plasmatica máxima de cefpodoxima (um antibiótico derivado de cefalosporina) em ratos foi reduzida de 2.5 para 1.3 μg/mL com a administração 1 h antes de famotidina, um composto que inibe a secreção gástrica e aumenta o pH estomacal de 1.3 para 4.8. Sabendo que a cefpodoxima é um ácido fraco (pKa=2.2), a administração de famotidine pode influenciar a absorção de cefpodoxima no estômago? Explique.

 *Discutir a influência do pH sobre a ionização do fármaco; espécies ionizadas apresentam menor transporte através de membranas. O aumento do pH resultante da administração de famotidina (2 unidades cima do pKa da cefpodoxima) favorece a ionização da cefpodoxima, que fica predominantemente na forma ionizada, prejudicando o transporte através de membranas e a absorção.*

3. O mebendazol é um dos medicamentos mais utilizados na veterinária. Ele apresenta pequena biodisponibilidade (5 a 10%), sendo que cerca de 80% do fármaco sofre metabolismo de primeira passagem no fígado. Apenas 10% do mebendazol é absorvido após administração via oral. Qual é a justificativa para o uso desse fármaco por via oral?

 *Efeito local em parasitas do trato gastrointestina; sua absorção não é desejada.*

4. Para se conhecer melhor o perfil farmacocinético de um novo fármaco, foi realizado um estudo onde administrou-se 2**50mg** via intravenosa **em bolus,** sendo foram coletadas amostras de sangue em determinados tempos. Considerando cinética de eliminação de primeira ordem, determine o tempo de meia vida e volume de distribuição aparente.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tempo (h) | Conc. mg/L | ln Conc. |
| 0 | 50,00 | 3,912023 |
| 1 | 41,02 | 3,714023 |
| 2 | 33,65 | 3,516023 |
| 4 | 22,65 | 3,120023 |
| 8 | 10,26 | 2,328023 |

*t1/2= 3.5 h; Vd= 5 L*

5. Discuta:

5.1. como a afinidade a proteínas plasmáticas influencia o volume de distribuição aparente de um fármaco.

 *Quanto maior a afinidade e menor a fração livre, menor é a distribuição para tecidos, menor Vd.*

5.2. a relação entre o volume de distribuição aparente e o tempo de meia-vida de um fármaco.

 *Vd muito elevado pode resultar em acúmulo e aumento de t1/2, principalmente para fármacos lipofílicos que ficam armazenados em tecidos ricos em gordura, queratina ou que sofrem aprisionamento iônico no interior celular.*

5.3. biodisponibilidade relativa e sua relação com os medicamentos genéricos.

 *Biodisponibilidade relativa e bioequivalência.*

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Considere as características listadas abaixo de um novo fármaco NTZ:

- Extensivamente metabolizado por CYP2E1, resultando em metabólito inativo

- LogP= 2,0

- Massa molecular: 800 g/mol

- não-ionizável

- substrato de P-gp

1.1. Baseado nas características do fármaco, ele é bem absorvido por via oral? Justifique.

 *Discutir fatores que auxiliam e fatores que dificultam a absorção. Apresentar peso molecular acima de 500 g/mol (que dificulta a difusão através da membrana plasmática) e ser substrato de P-gp (que é um transportador de efluxo, expressa no epitélio intestinal, na membrana apical das células) são fatores que prejudicam a absorção. Apresentar 0.5< logP<3 e estar predominantemente na forma não-ionizada são fatores que favorecem a difusão através de barreiras biológicas, e portanto, a absorção de fármacos.*

1.2. O que é glicoproteína P e qual é a sua relevância para o transporte e atividade de seus substratos?

 *P-gp é um transportador de efluxo. Incluir na resposta a família, locais onde há expressão, efeitos na farmacocinética (ADME) e farmacodinâmica (como alterações em concentração intracelular e portanto, inabilidade de atingir concentração inibitória relacionada à efeito farmacológico, principalmente de antineoplásicos).*

**2.** A combinação entre fármacos ou fármacos e alimentos pode gerar uma resposta farmacológica ou clínica diferente da esperada tomando como base o efeito dos dois fármacos quando administrados isoladamente. Quando isso ocorre, existe uma interação medicamentosa. Com base nessas informações, explique o mecanismo das possíveis interações abaixo:

2.1. associação entre rifampicina e varfarina: *interação em nível de metabolização, rifampicina é indutor de CYP3A, varfarina é substrato e tem índice terapêutico estreito*

2.2. combinação entre tetraciclina e leite: *íons Ca2+, efeito quelante, precipatação da tetraciclina*

5. Discuta como características físico-químicas de um fármaco afetam sua excreção e seu tempo de meia-vida de eliminação.

 *Considerando que o epitélio é fenestrado, a taxa de filtração glomerular e complexação com proteínas plasmáticas são os principais fatores. Qualquer fator que afete a absorção, afetará a reabsorção tubular. Quanto à secreção tubular, considerar competição, afinidade e saturação.*