**ADME E INTRODUÇÃO À FARMACOCINÉTICA: ROTEIRO DE ESTUDO**

**Introdução**

 Para que um fármaco exerça seu efeito farmacológico, é necessário que ele atinja seu alvo em quantidades suficientes para o efeito. São os eventos que conhecemos coletivamente como ADME que determinam se e quando o fármaco chegará ao seu sítio de ação.

 O termo ADME é formado pelos processos de Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção. O conjunto da metobolização e excreção é conhecido como Eliminação. A farmacocinética consiste na evolução temporal desses processos. Assim, conhecer esses processos e os parâmetros que influenciam cada um permite entender e controlar o benefício terapêutico de fármacos.

 Este documento visa fornecer um roteiro para o estudo dos processos de ADME. Informações gerais de cada processo são fornecidas neste documento, seguido da leitura recomendada e slides esquematizando a informação do livro texto. Também há os conceitos essenciais abrangidos na leitura, que os estudantes devem compreender. Para preparar este roteiro, foi tomado como base os capítulos 2, 5 e 6 do livro Goodman & Gilman, 12° e 13° edição, que apresentam estrutura semelhantes. Na 10° edição, é o capítulo 1, mas ele não contém todas as informações descritas neste roteiro.

 Também foram disponibilizadas videoaulas. Note que os videos são curtos; eles não foram preparados para substituir a leitura do material, mas para guiar e auxiliar na compreensão de conceitos. Sugiro assistir os videos na seguinte ordem:

**1. Absorção**

 A absorção é definida como a entrada de fármacos na corrente circulatória a partir do seu sítio de administração ou de absorção. Em alguns casos o sítio de administração não é o mesmo da absorção, sendo um exemplo a via oral, na qual um medicamento é administrado pela boca, mas a absorção do fármaco ocorre principalmente no intestino.

 Existem 2 condições para que o fármaco seja absorvido. Ele deve (i) ser capaz de ultrapassar barreiras biológicas (que podem variar desde simples membranas biológicas até camadas de células distintas) e (ii) estar dissolvido nos fluidos do sítio onde ocorrerá a absorção. Fatores que influenciam essas duas condições são detalhados abaixo:

(i) Para compreender como o fármaco ultrapassa barreiras biológicas para ser absorvido, devemos conhecer:

- composição e estrutura da membrana celular;

- rotas de transporte através de barreiras biológicas: intercelular ou transcelular;

- mecanismos de transporte: difusão, transporte especializado (por meio de transportadores), poros aquosos e mecanismos especiais (como endocitose).

 Sabendo que a maioria dos fármacos é transportada por difusão, as características as características físico-químicas do fármaco influenciam largamente o transporte. Dentre elas, salientamos:

 - lipofilicidade: representada pelo logP (log do coeficiente de partição óleo-água do fármaco). Quanto maior, mais lipofílico é o fármaco. Valores negativos indicam compostos hidrofílicos. Sabe-se que fármacos lipofílicos se difundem melhor, e log P na faixa entre 0,5 e 2,5-3 é preferível.

 - ionização: formas não ionizadas atravessam membranas mais eficientemente

 - peso molecular

 Além das características do fármaco, as propriedades do sítio de absorção são também importantes, principalmente a área (em extensão), permeabilidade e irrigação.

 Além da difusão, diversos fármacos são substratos de transportadores de efluxo e influxo, e o transporte pode auxiliar ou prejudicar a absorção, dependendo do tecido e local em que o transportador está expresso. O transporte é sujeito à competição e saturação.

(ii) A capacidade de um fármaco de dissolver-se em fluidos do nosso organismo é conhecida como dissolução; para fármacos que se difundem bem através de barreiras biológicas, quanto maior a velocidade de dissolução, maior é a velocidade de absorção.

 Fatores que afetam a dissolução incluem a solubilidade intrínseca da molécula, taxa de ionização (embora a forma não ionizada atravesse membranas de maneira mais eficiente, a forma ionizada é mais solúvel nos fluidos biológicos aquosos) e área superficial/tamanho da partícula (quanto menor a partícula, maior a área superficial).

Leitura:

- capítulo 2, item “Physicochenical factors in transfer of drugs across membranes”

- capítulo 5, itens “Basic mechanisms of membrane transport”, “Transporter superfamilies in the human genome”; "Properties of ABC transporters related to drug action", "Transporters involved in Pharmacokinetics", "Transporters involved in Pharmacodynamics"

- artigo “Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas”

- artigo “Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics”

- Video: ADME\_absorção

(http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=24229)

 Absorção e vias de administração: as vias de administração afetam largamente a absorção e a biodisponibilidade (fração da dose absorvida e disponível para efeito) de fármacos.

 Para fármacos que sofrem metabolização hepática, a administração por via orla pode levar ao efeito de primeira passagem ou eliminação pré-sistêmica. Esta decorre do fato do trato GI ser irrigado por vasos cujo destino é a circulação porta. Nesse processo, parte da dose administrada de um fármaco pode sofrer biotransformação antes mesmo de exercer seu efeito. Um exemplo clássico são os contraceptivos orais.

Leitura:

- capítulo 2, item “Drug absorption, bioavailability and routes of administration”

- Video: ADME\_vias de administração

(<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=24233>)

- Interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento em nível de absorção: existem interações que resultam na precipitação do fármaco no trato GI, impedindo sua absorção (lembre-se, sem dissolução, não há absorção). Ex: antibiótico tetraciclina e leite: os íons Ca2+ do leite se complexam com o fármaco formando compostos insolúveis, que não são absorvidos no trato GI, reduzindo a absorção.

Conceitos essenciais: biodisponibilidade, curva da concentração plasmática x tempo, Cmax (concentração plasmática máxima), tmax (tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima, metabolização pré-sistêmica ou metabolismo de primeira passagem

**2. Distribuição**

 Após absorção de um fármaco na corrente circulatório, ele irá se distribuir pelo organismo, nos fluidos intersticiais e intracelulares. Esse processo reflete uma série de fatores fisiológicos e características do fármaco. Uma das mais importantes é sua afinidade a proteínas plasmáticas, já que ela determinará a partição de fármacos do sangue para os tecidos: apenas a fração de fármaco não associada se difundirá para tecidos.

Leitura:

- Capítulo 2: itens “Distribution of drugs”; "Distribution" ( subitens "volume of distribution")

- Video: ADME\_distribuição e biotransformação

 (http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=24230)

- Interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento em nível de distribuição: importante quando do uso de múltiplos medicamentos. Quando dois ou mais fármacos de alta afinidade a proteínas plasmáticas são administrados simultaneamente, um pode deslocar o outro do complexo com as proteínas, fazendo com que uma maior fração do fármaco esteja livre para distribuir-se me tecidos, podendo causar efeitos tóxicos ou acúmulo do fármaco no organismo.

Conceitos essenciais: volume de distribuição aparente (explicado no item “Clinical Pharmacokinetics”), afinidade a proteínas plasmáticas, tempo de meia-vida

**3. Metabolização ou biotransformação**

 Fármacos pode ser excretados inalterados ou sofrerem biotransformação. O sítio principal é o fígado, mas enzimas solúveis (como esterases e amidases) também são responsáveis por romper ligações na molécula de diversos fármacos.

 Metabólitos podem ser ativos ou inativos, e fármacos podem sofrer metabolização em diversos sítios. A metabolização hepática é a mais frequente devido à presença da superfamília do citocromo P450 (CYP450) no fígado.

 A metabolização pode ser dividida em duas fases, compostas por reações s e enzimas diferentes.

- Fatores que influenciam a metabolização: ambientais, genéticos, doenças

- Interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento em nível de metabolização: conceito de indutores e inibidores enzimáticos e sua capacidade de modular a metabolização de fármacos. Notar que nem todas as interações são clinicamente significativas. Interações clinicamente significativas são mais frequentes quando os fármacos apresentam janela terapêutica estreita. O conceito de janela terapêutica será melhor explorado no tópico “Introdução à Farmacocinética”, e refere-se ao intervalo da concentração plasmática compreendido entre a concentração mínima eficaz e máxima tolerada.

Leitura:

- capítulo 2, item “Metabolism of drugs”;

- capítulo 6, itens: The phases of drug metabolism”, “Sites of drug metabolism”, “Phase I reactions”, “Conjugating enzymes - glucuronidation”, “Induction of drug metabolism”.

- Video: ADME\_distribuição e biotransformação

 (http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=24230)

Conceitos essenciais: clearance (depuração), CYP450, pró-fármaco

**4. Excreção**

 Processo que põe fim à presença de fármacos e seus metabólitos no organismo. Embora existam diversas vias de excreção, as mais comuns são a excreção renal e biliar. Por isso, essa sessão abordará essas vias com mais detalhes.

 Fatores que afetam a excreção são inerentes a cada processo. A filtração glomerular é influenciada pela taxa de filtração glomerular e afinidade e taxa de complexação com proteínas plasmáticas. A reabsorção é influenciadas pelas características físico-químicas do fármacos (as mesmas que afetam a absorção), sendo que a ionização de compostos aumenta sua excreção por reduzir a reabsorção (ver conceito de aprisionamento iônico ou ion trapping).

A secreção tubular é influenciada pela afinidade a transportadores, competição e saturação (assim como vimos apara a absorção).

Leitura:

- Capítulo 2, item “Excretion of drugs”

- Video: ADME\_excreção e PK

http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=24231

Conceitos essenciais: tempo de meia-vida, aprisionamento iônico

**5. Introdução à farmacocinética e parâmetros farmacocinéticos**

- Características farmacocinéticas da curva cocnentração plasmática X tempo: Cmax, tmax, AUC

- Parâmetros farmacocinéticos: permitem determinar o regime de dosagem. Os mais relevantes são: volume de distribuição aparente, tempo de meia-vida, clearance (depuração) e biodisponibilidade

Leitura:

- capítulo 2, item “clinical pharmacokinetics, Clearance" e "Half-life"– não é necessário memorizar equações ou fazer os cálculos. Para o curso, basta entender as definições dos parâmetros farmacocinéticos e para que eles servem.

- capítulo 2, item “Extent and rate of bioavilability” - “bioavailability” apenas (não entrar em rate of absorption ou non-linear pharmacokinetics)

- Video: ADME\_intro PK

(http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=24232)