

# Farmacocinética

Marcelo N. Muscará

[muscara@usp.br](mailto:muscara@usp.br)

## Medicamentos

- Formas farmacêuticas...
  - Xarope: medicamento + açúcar + água.
  - Elixir: medicamento + açúcar + álcool.
  - Emulsão: combinação de dois líquidos que não se misturam, devendo ser agitada antes de usar.

## Medicamentos

- Medicamento é qualquer agente químico que, administrado no organismo vivo, produz efeitos benéficos.
- Droga é qualquer substância que, administrada no organismo vivo, pode produzir alterações somáticas ou funcionais.
- Dose é a quantidade de medicamento que deve ser administrada ao paciente de cada vez.

## Os cinco certos da medicação:

- I. Medicamento certo
- II. Via certa
- III. Dose certa
- IV. Hora certa
- V. Paciente certo

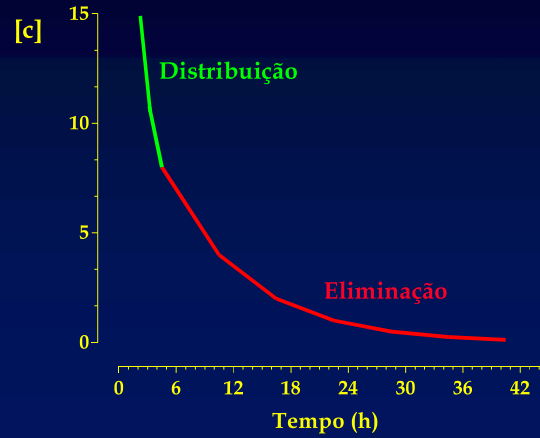
## Medicamentos

- Formas farmacêuticas
  - Comprimidos: medicamento ou medicamentos em pó, sob compressão em geral, de forma circular.
  - Drágeas: são grânulos com medicamento ou medicamentos envolvidos em camada de açúcar, polidos e coloridos.
  - Pílula: pequenas drágeas.
  - Cápsulas: medicamento ou medicamentos em pó ou grânulos, envolvido em gelatina solúvel, que deve ser dissolvido no intestino.
  - Supositório: forma alongado, sendo sua base de glicerina, gelatina ou manteiga de cacau.

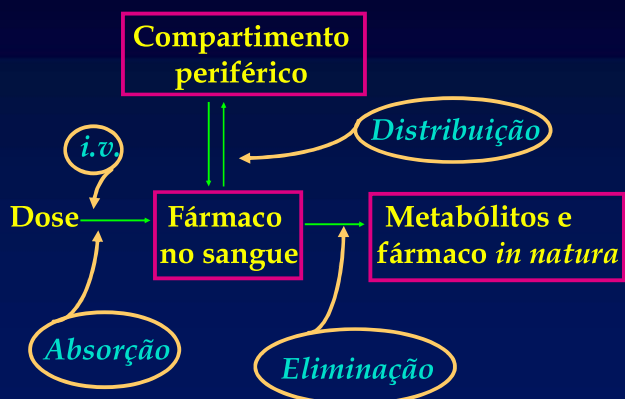
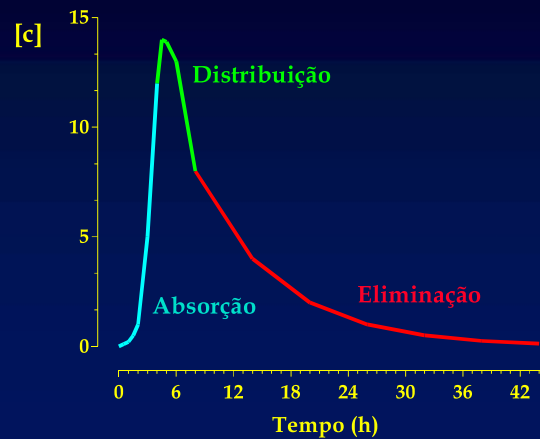
## Farmacocinética:

**Dost (1953):** Estudo dos processos de velocidade de mudança das concentrações de fármacos no organismo humano ou animal.

**Wagner (1975):** Estudo das velocidades de mudança da concentração de fármacos e seus metabólitos nos fluidos biológicos, tecidos e excretas, assim como também o da resposta farmacológica e a construção de modelos adequados para a interpretação de tais dados.



- 1.- Absorção
- 2.- Distribuição
- 3.- Eliminação
  - 3a.- Metabolismo
  - 3b.- Excreção



- 1.- Absorção
- 2.- Distribuição
- 3.- Eliminação
  - 3a.- Metabolismo
  - 3b.- Excreção

## Vias de administração:

### → Intra vascular      → Extra vascular

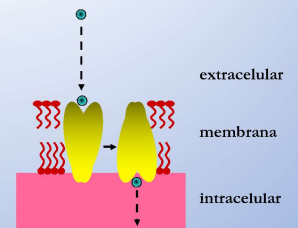
- ✓ Intra-venosa
- ✓ Intra-arterial
- ✓ Sub-lingual
- ✓ Oral
- ✓ Sub-cutânea
- ✓ Intramuscular
- ✓ Intraperitoneal
- ✓ Retal
- ✓ Tópica
- ✓ Inalatória

## TRANSPORTE MEDIADO POR TRANSPORTADORES

Uma proteína transmembrana, que se liga a uma ou mais moléculas ou íons, modifica sua conformação e os libera no outro lado da membrana.

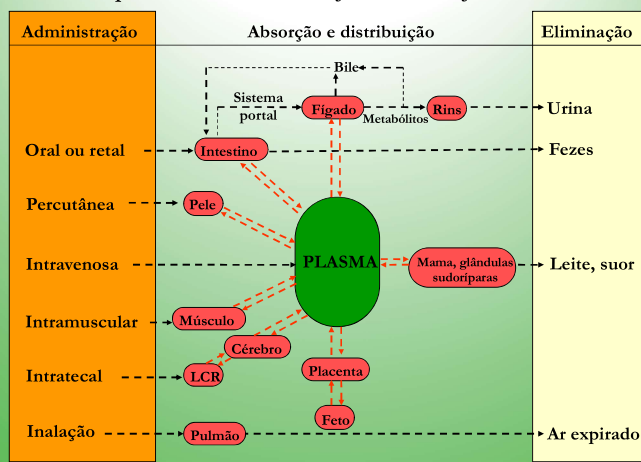
Principais locais no corpo:

- o túbulo renal;
- o trato biliar;
- a barreira hematoencefálica;
- o trato gastrointestinal.

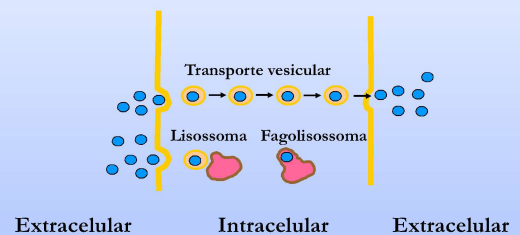


*Glicoproteína P*: importante papel na absorção, distribuição e eliminação de vários fármacos

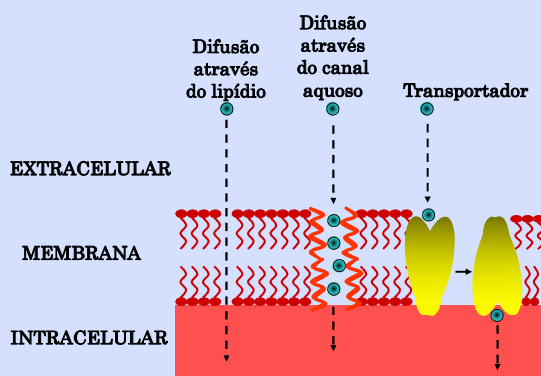
## Principais vias de administração e eliminação de fármacos



## Pinocitose



## Vias pelas quais os solutos podem atravessar as membranas celulares

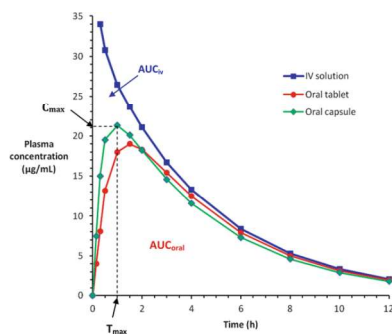


## Biodisponibilidade

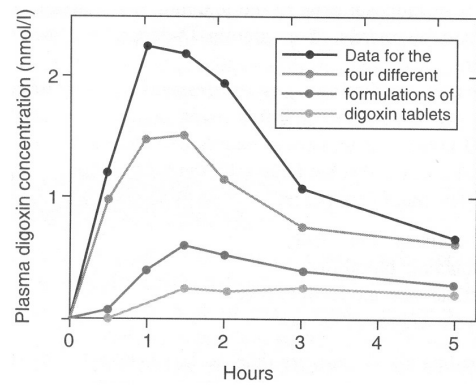
Extensão e velocidade de absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica, derivados a partir da curva de concentração (circulação sistêmica) em função do tempo.

$$F = \frac{ASC_{e.v.} \times Dose_{i.v.}}{ASC_{i.v.} \times Dose_{e.v.}} \quad (0 < F < 1)$$

ASC: área sob a curva de concentração sanguínea do fármaco vs. tempo.

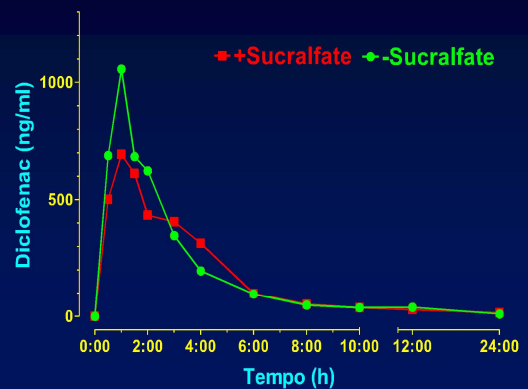


## Biodisponibilidade relativa



## FATORES QUE INTERFEREM NA BIODISPONIBILIDADE

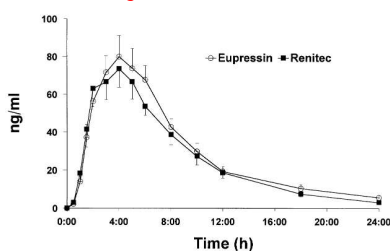
- ✓ Metabolismo hepático de primeira passagem;
- ✓ Solubilidade do fármaco;
- ✓ Instabilidade química;
- ✓ Natureza da formulação do medicamento;



## Biodisponibilidade relativa

Comparação da biodisponibilidade de duas formulações

Formulação teste vs. formulação de referência



$$R = \frac{ASC_{teste}}{ASC_{ref.}}$$

$0,80 \leq IC_{90\%} \leq 1,25 \Rightarrow$  as formulações são **BIOEQUIVALENTES**

Eur J Clin Pharmacol (1996) 50:399-405

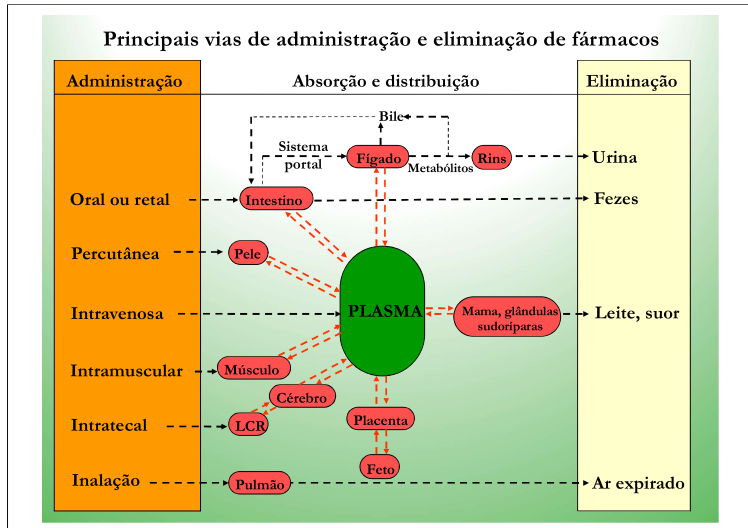
## 1.- Absorção

## 2.- Distribuição

## 3.- Eliminação

### 3a.- Metabolismo

### 3b.- Excreção

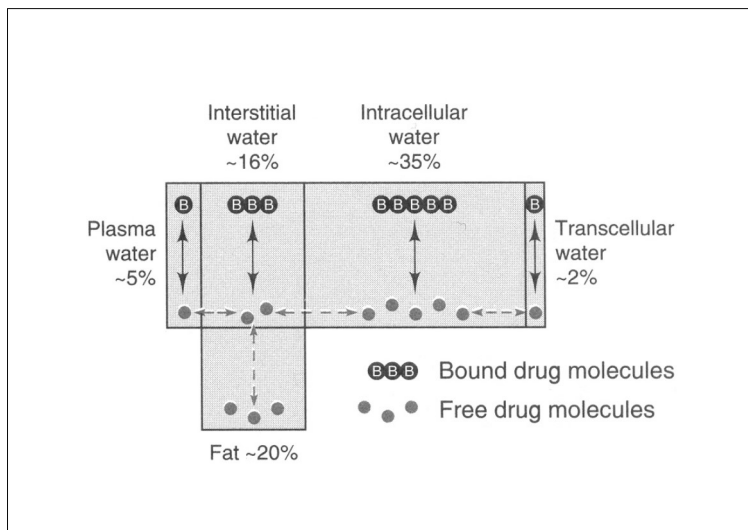


$$V = C \times L \times A$$
  

$$C = m / V \Rightarrow V = m / C$$

???

$$V = m / C$$

$$V_d = \text{Dose} / C_0$$


*Exemplos de  $V_d$  (l/kg) para alguns fármacos:*

|              |       |                               |
|--------------|-------|-------------------------------|
| Aspirina     | 0.15  | <i>Plasma: 0.05 l/kg</i>      |
| Heparina     | 0.058 |                               |
| Furosemide   | 0.11  |                               |
| Teofilina    | 0.50  |                               |
| Atenolol     | 0.95  |                               |
| Etanol       | 0.54  | <i>Extracelular: 0.2 l/kg</i> |
| Fenitoína    | 0.64  | <i>Água total: 0.55 l/kg</i>  |
| Indometacina | 0.26  |                               |
| Diazepam     | 1.1   |                               |
| Propranolol  | 4.3   |                               |
| Digoxina     | 7.0   |                               |
| Imipramina   | 23    |                               |

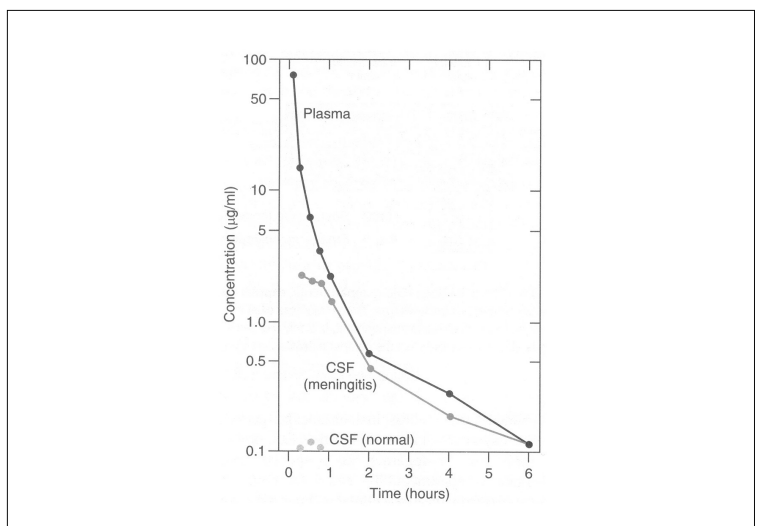
**Volume de distribuição aparente:**

Domínguez (1934): volume de líquido do corpo no qual o fármaco está aparentemente dissolvido.

No equilíbrio:

$$V_d = \frac{\text{Quantidade de fármaco no corpo}}{\text{concentração plasmática}}$$

Na prática:

$$V_d = \text{Dose} / C_0$$


## LIGAÇÃO DOS FÁRMACOS ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

- ✓ A maioria dos fármacos (em [c] terapêuticas) encontram-se na forma ligada;
- ✓ a fração livre da substância (não-ligada) é a forma farmacologicamente ativa;
- ✓ albumina: é a proteína plasmática mais importante para a ligação de fármacos;
- ✓  $\beta$ -globulina e  $\alpha$ -glicoproteína ácida (aumentadas em doenças inflamatórias) ligam-se às substâncias básicas.

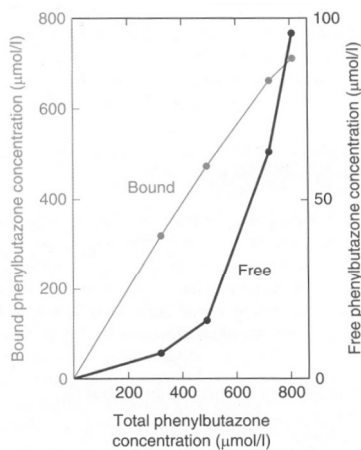
## 1.- Absorção

## 2.- Distribuição

## 3.- Eliminação

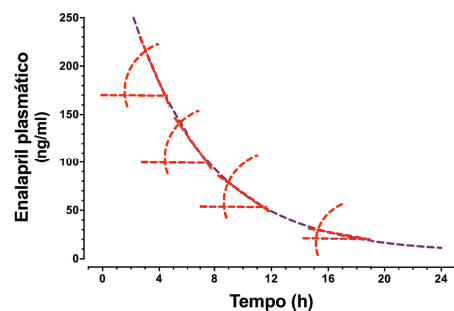
### 3a.- Metabolismo

### 3b.- Excreção



## Velocidade de eliminação

$$V_{el} = \Delta C / \Delta t = -K_{el} \cdot (C)^1 = dC / dt$$



Eur J Clin Pharmacol (1996) 50 : 399-405

## Distribuição das Drogas

### ✓ Ligação das Drogas a proteínas plasmáticas

Droga livre (dissolvida no plasma) → Efeito farmacológico

Droga ligada às proteínas plasmáticas (albumina) → Reserva

### ✓ Deslocamento das drogas ligadas às proteínas plasmáticas por outras drogas

| Droga deslocada                | Droga deslocadora                                 | Consequências clínicas        |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| Warfarina e outros cumarínicos | Ác. Mefenâmico<br>Fenilbutazona<br>Oxifenbutazona | Hipoprotrrombinemia excessiva |
| Tolbutamida                    | Fenilbutazona<br>Sulfafenazol                     | Hipoglicemia                  |

$$dC/dt = -K_{el} \cdot (C)^1 \Rightarrow dC/C = -K_{el} \cdot dt$$

$$\int dC/C = \int -K_{el} \cdot dt \quad (\text{com } t \geq 0)$$

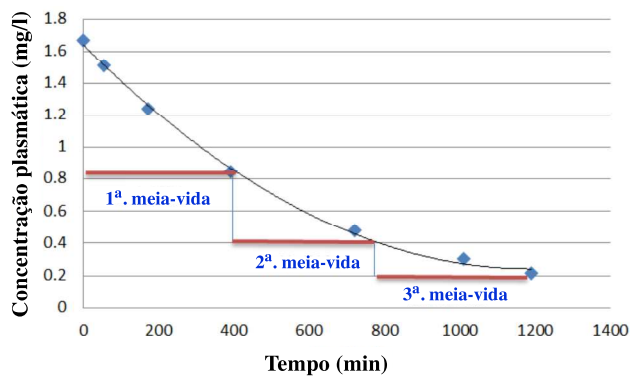
$$\ln (C_2/C_1) = -K_{el} \cdot (t_2 - t_1) \Rightarrow C_2/C_1 = e^{-K_{el} (t_2 - t_1)}$$

$$C_2 = C_1 \cdot e^{-K_{el} (t_2 - t_1)}$$

$$\text{Em particular, } C_2 = \frac{1}{2} C_1 \Rightarrow (t_2 - t_1) = T_{1/2}$$

$$-\ln (2) = \ln (1/2) = -K_{el} \cdot T_{1/2}$$

$$\Rightarrow K_{el} = \ln (2) / T_{1/2}$$

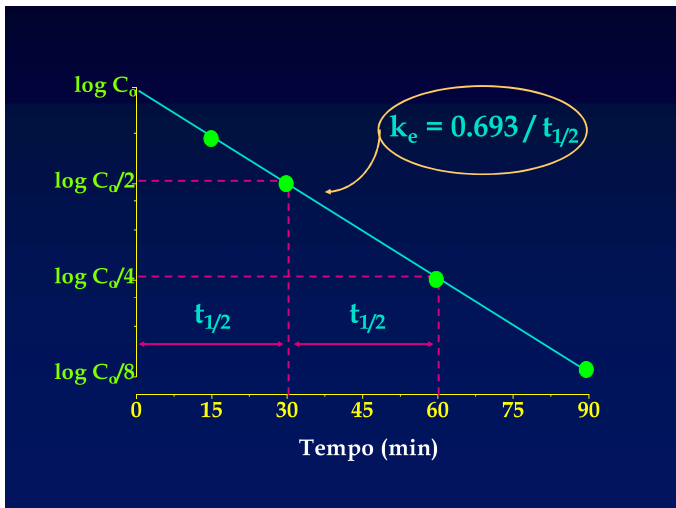


## Depuração ("clearance")

$$Cl = \frac{dQ/dt}{C}$$

Na prática:  $Cl = \frac{\Delta Q}{\Delta t \cdot C}$   $\left[ Cl_r = \frac{C_u \cdot V_u}{t \cdot C_p} \right]$

$$Cl_T = Cl_r + Cl_h + \dots = \frac{0.693 \cdot V_d}{t_{1/2}} = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}$$



## 1.- Absorção

## 2.- Distribuição

## 3.- Eliminação

### 3a.- Metabolismo

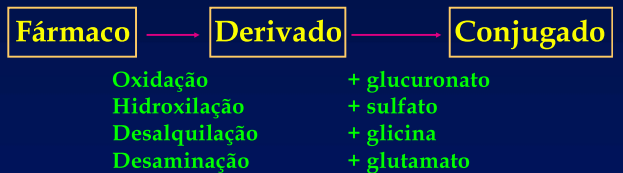
### 3b.- Excreção

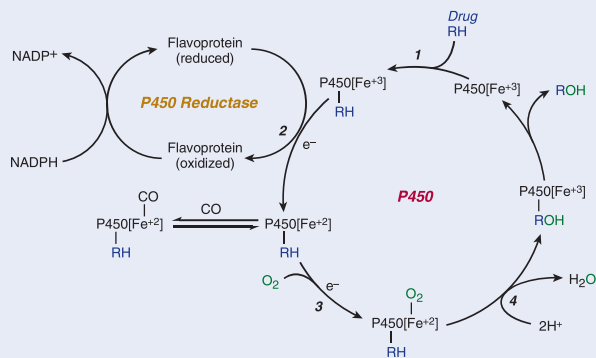
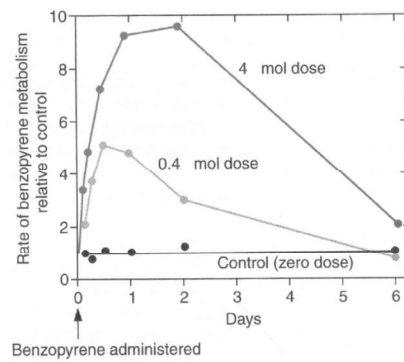
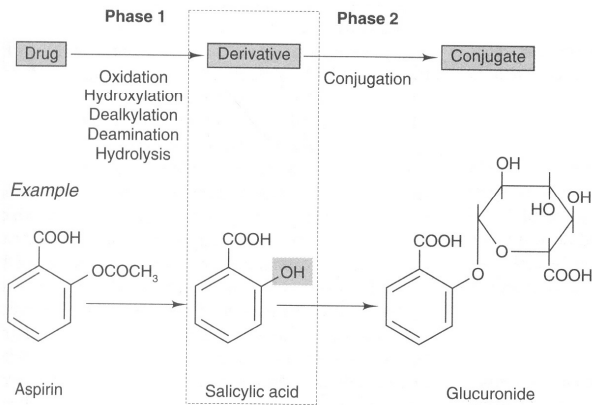
## Vias de eliminação

- ✓ As principais vias de eliminação são:
  - Rins;
  - Sistema hepato-biliar
  - Pulmões (importantes para substâncias voláteis / gasosas)
- ✓ Algumas substâncias também são excretadas em secreções como saliva, leite (importante para os lactentes) e suor.

### Fase I

### Fase II





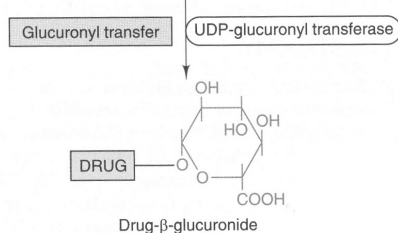
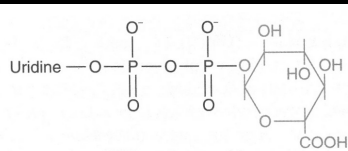
## 1.- Absorção

## 2.- Distribuição

## 3.- Eliminação

### 3a.- Metabolismo

### 3b.- Excreção

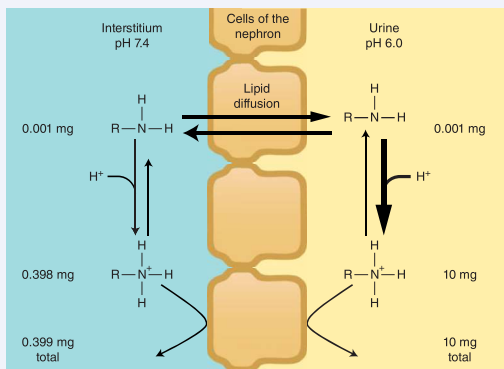


### Renal:

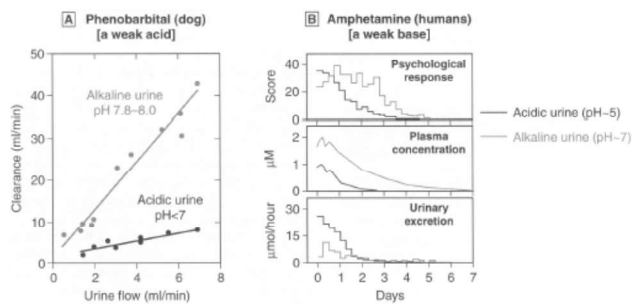
- ✓ Filtração glomerular
- ✓ Secreção tubular ativa e reabsorção
- ✓ Difusão passiva através de epitélio tubular

### Excreção biliar e circulação enterohepática

## Influência do pH na excreção renal



## Influência do pH na excreção renal



## Doses múltiplas

