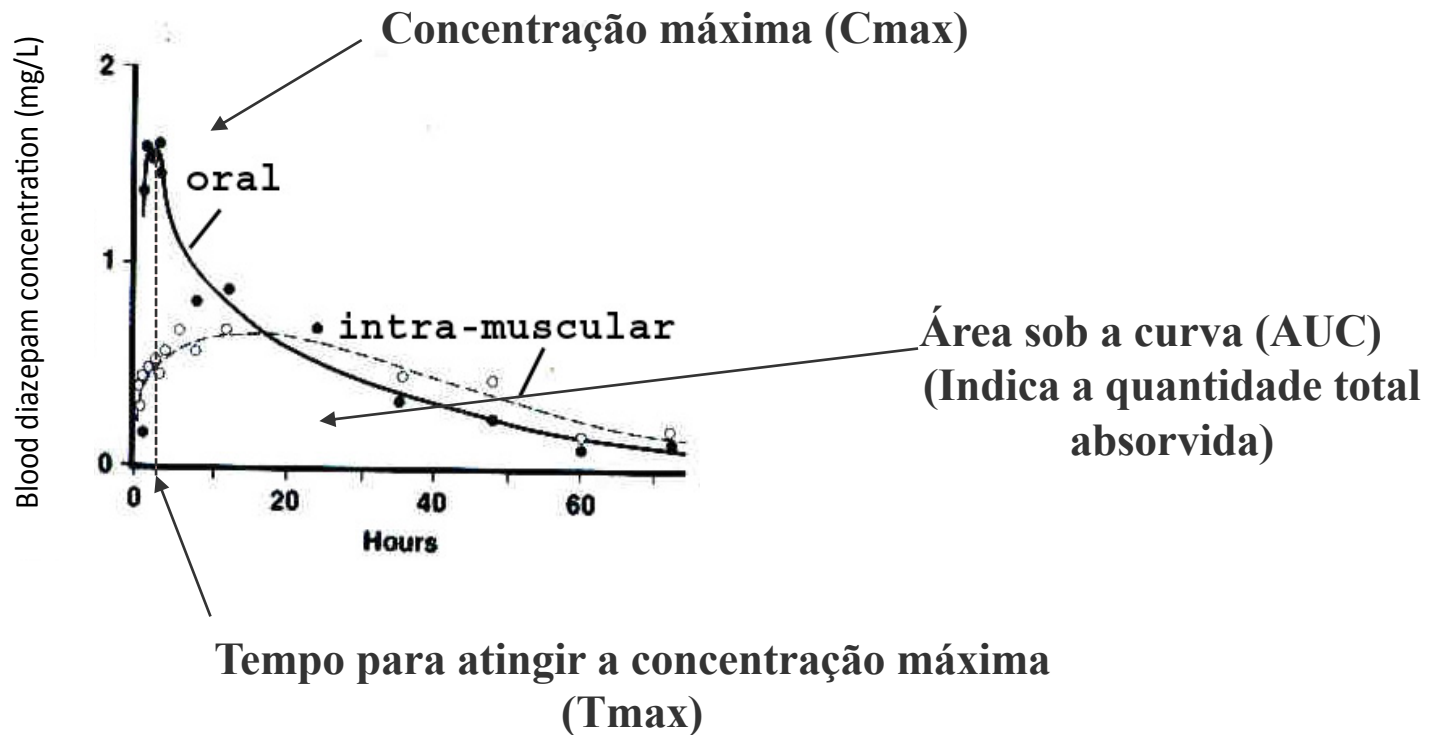
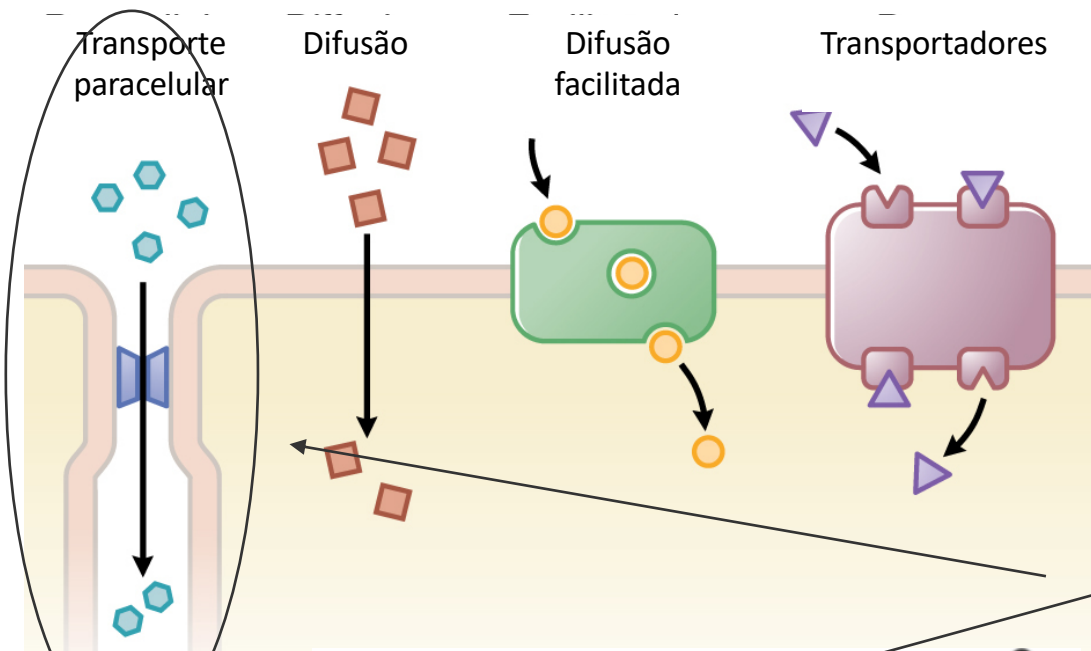


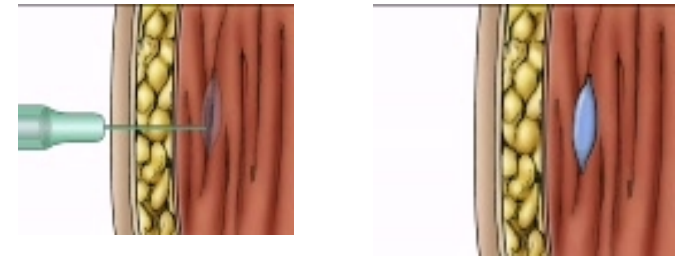
Seminários de Farmacocinética- Nutrição

1 – A figura abaixo mostram a concentração plasmática do diazepam (ansiolítico benzodiazepínico) após administração via oral (VO) e intramuscular (IM). Descreva e procure explicar as diferenças entre a absorção pelas duas vias. Parâmetros farmacocinéticos do Diazepam: $F=1,0$, excreção renal inalterada: $<1\%$, $V_d: 1,1 \text{ L/Kg}$.



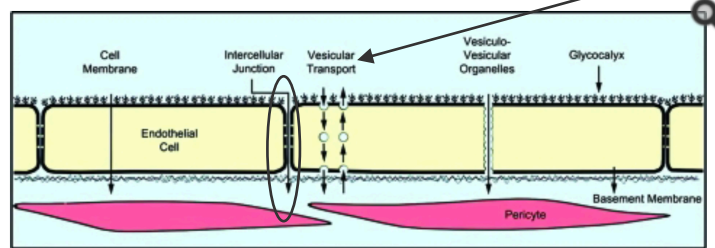


Hidrosolubilidade favorece absorção intramuscular e subcutânea



Goodman e Gilman 13th ed.

Korthuis RJ Skeletal muscle circulation 2011



Células endoteliais dos tecidos muscular e adiposo possuem pequenos espaços (poros) na junção interendotelial que permitem a passagem de água, gases, glicose e alguns hormônios

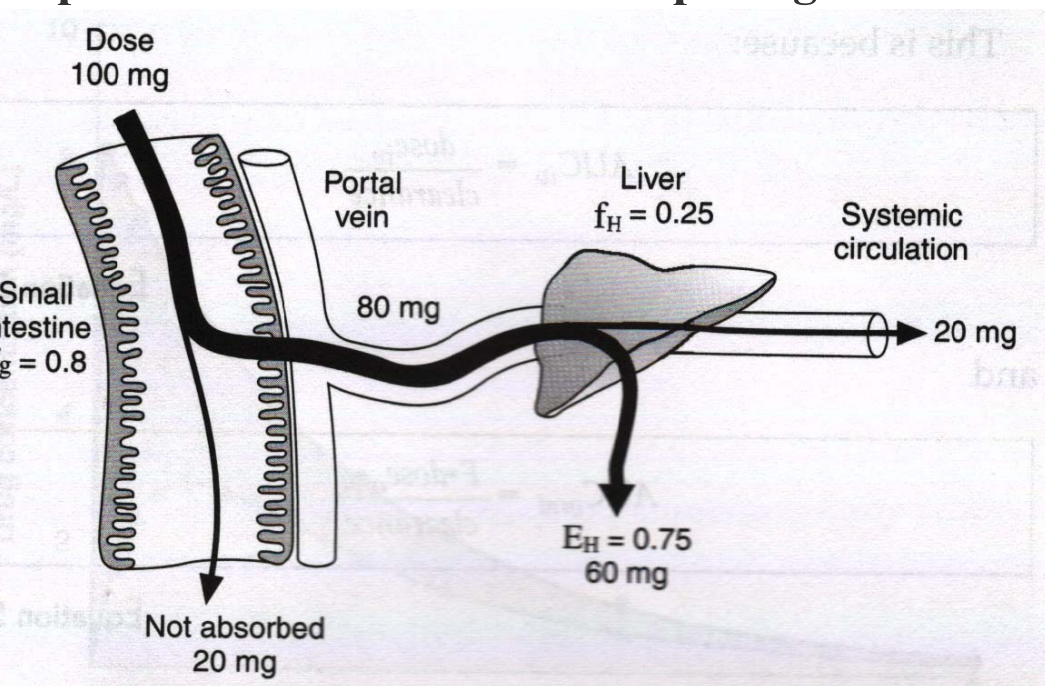
Resposta: **O Cmax e a quantidade absorvida (dada pela área sob a curva) foi maior, e o Tmax foi menor, pela via oral.**

No conjunto os dados (excreção renal inalterada de <1% e atuar no SNC) indicam que **a droga é bem lipossolúvel**, o que explica sua boa absorção V.O.

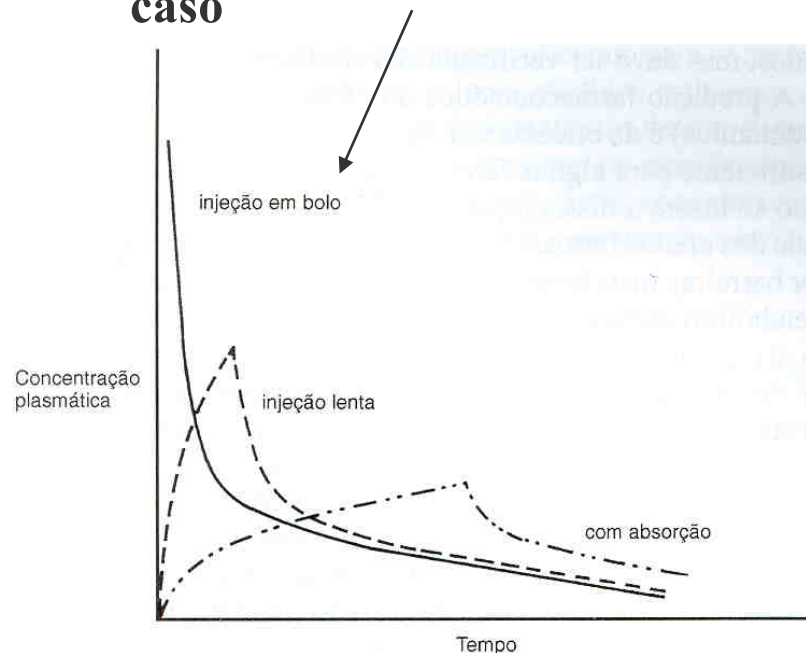
Como pela via IM a droga deve se misturar ao meio intersticial (hídrico) para passar, junto com a água, por pequenos poros nas células endoteliais, drogas muito lipossolúveis podem ter dificuldade

2 - Na fase de investigação farmacológica clínica do propranolol (um bloqueador beta-adrenérgico), foram empregadas, por via oral, doses progressivamente crescentes - de 5 até 120mg, sem a ocorrência de efeitos adversos nos voluntários que se submeteram ao estudo. Por outro lado, quando apenas 5mg foram administrados intravenosamente aos mesmos indivíduos, surgiram manifestações de toxicidade do fármaco (distúrbios nas atividades elétrica e contrátil cardíacas). Consultando a tabela de parâmetros farmacocinéticos ($F: 0,26$, $V_d: 4,2$ L/Kg, Exc. Renal: $<0,5\%$), justifique a discrepância de efeitos acima descrita.

Dados indicam boa lipossolubilidade (exc. Renal inalterada $<0,5\%$) mas baixa biodisponibilidade oral: **possível metabolismo de 1a. passagem**

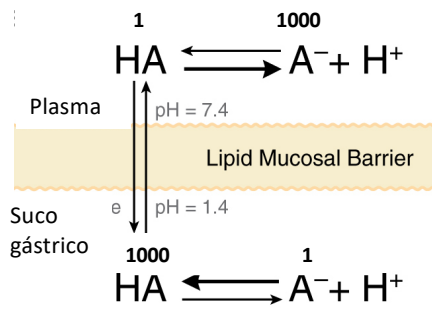


Administração EV com efeito de “bolo” é o principal fator neste caso



3. Paciente tem prescrição crônica de 1,5 g de ácido acetilsalicílico (ácido orgânico fraco), por via oral, a cada 6 horas, para tratamento de artrite reumatoide. Como o uso do fármaco lhe provocasse ardência epigástrica, começou a tomá-lo com leite. Observou melhora digestiva e alguma demora no alívio da dor articular, mas o benefício final continuou o mesmo. Justifique farmacocineticamente os eventos.

Ácido: doador de H⁺



Aspirina. Ácido fraco com pKa 4,4

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

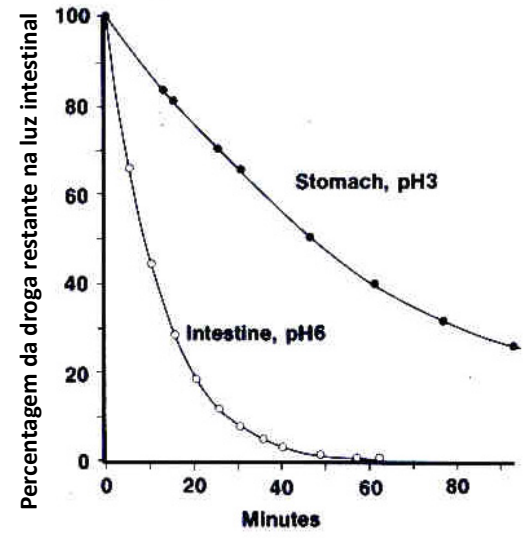
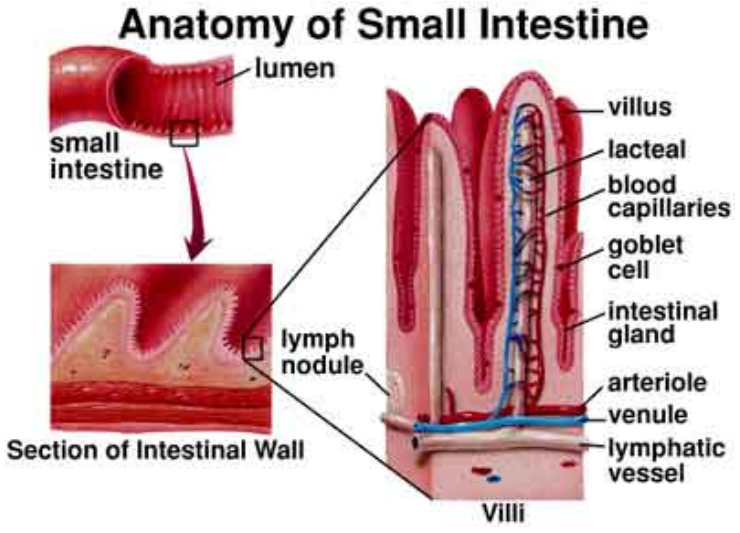
$$4,4 = 7,4 + \text{Log} \left(\frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} \right)$$

$$4,4 = 7,4 + \text{Log} \left(\frac{[1]}{[1000]} \right) \quad \text{Plasma}$$

$$4,4 = 1,4 + \text{Log} \left(\frac{[1000]}{[1]} \right) \quad \text{Estômago}$$

$$4,4 = 5,4 + \text{Log} \left(\frac{[1]}{[10]} \right) \quad \text{Intestino}$$

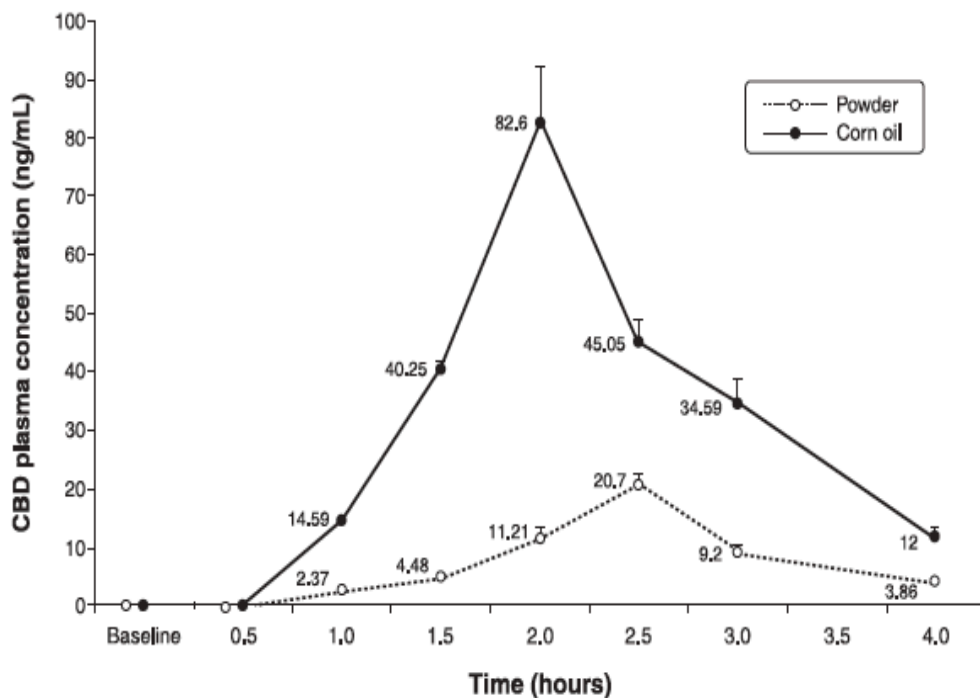
O aumento do pH gástrico pelo leite alivia a dor (que foi causada pela inibição da síntese de prostaglandinas pela aspirina, com a diminuição da barreira mucosa protetora).
 Como a aspirina é um ácido fraco, a alcalinização do meio vai aumentar sua fração ionizada, dificultando a absorção gástrica (retardando o início do efeito).



Birkett DJ. Pharmacokinetics made easy 2002

Entretanto, como a maior parte das drogas é absorvida no intestino (pela sua superfície muito maior) isto não irá influenciar na quantidade total absorvida e no efeito total do fármaco.

4. Foi realizado um experimento no qual era administrado via oral duas preparações (dissolvido em óleo ou em forma de pó) do fitocanabinoide e anticonvulsivante canabidiol (150 mg) a voluntários sadios e medidas as concentrações plasmáticas. Os resultados podem ser observados na figura abaixo. Como seria possível explicar estes resultados?

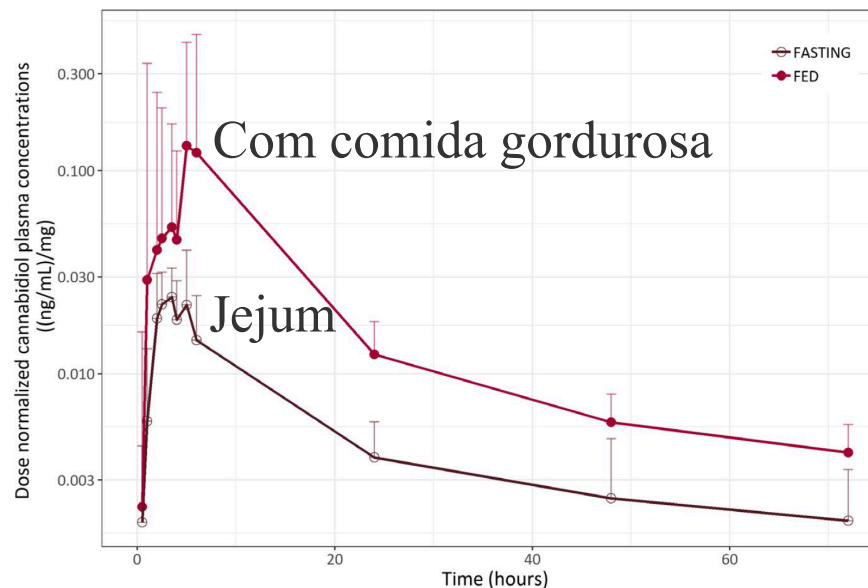


ORIGINAL ARTICLE

Effect of two oral formulations of cannabidiol on responses to emotional stimuli in healthy human volunteers: pharmaceutical vehicle matters

José A. Crippa,^{1,2} Luiz C. Pereira Junior,³ Lívia C. Pereira,¹ Patrícia M. Zimmermann,⁴ Liberato Brum Junior,⁴ Leticia M. Rechia,⁴ Isabella Dias,¹ Jaime E. Hallak,^{1,2} Alline C. Campos,^{1,5} Francisco S. Guimarães,^{1,5} Regina H. Queiroz,^{2,3} Antonio W. Zuardi^{1,2}

FIGURE 1 Dose-normalized plasma concentration over time profiles for cannabidiol (CBD) from fed (closed circles, red line) and fasted (open circles, dark-blue line) subjects who received a single dose of CBD. The lines represent geometric mean and error bars represent standard deviations



FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Epilepsia

Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy

Angela K. Birnbaum^{1,2} | Ashwin Karanam^{1,2} | Susan E. Marino^{1,2} | Christopher M. Barkley^{1,2} | Rory P. Remmel^{1,2} | Michaela Roslawski¹ | Mary Gramling-Aden³ | Ilo E. Leppik^{1,2,3} 2019

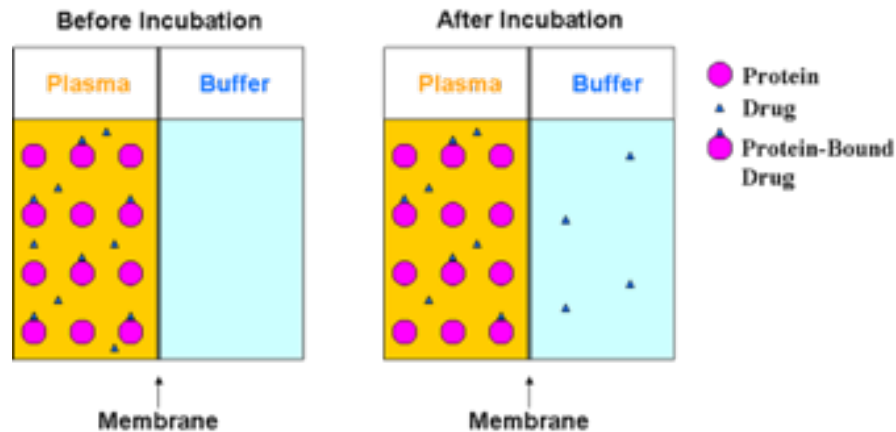
TABELA 1 Parâmetros farmacocinéticos do canabidiol

Parâmetros	Valores
F _{oral} (em jejum)	< 10%
T _{máx}	2,5-5 horas
t _{1/2}	10-17 horas
Vd	20.963-42.849 L
Cl	1.111-1.909 L/h

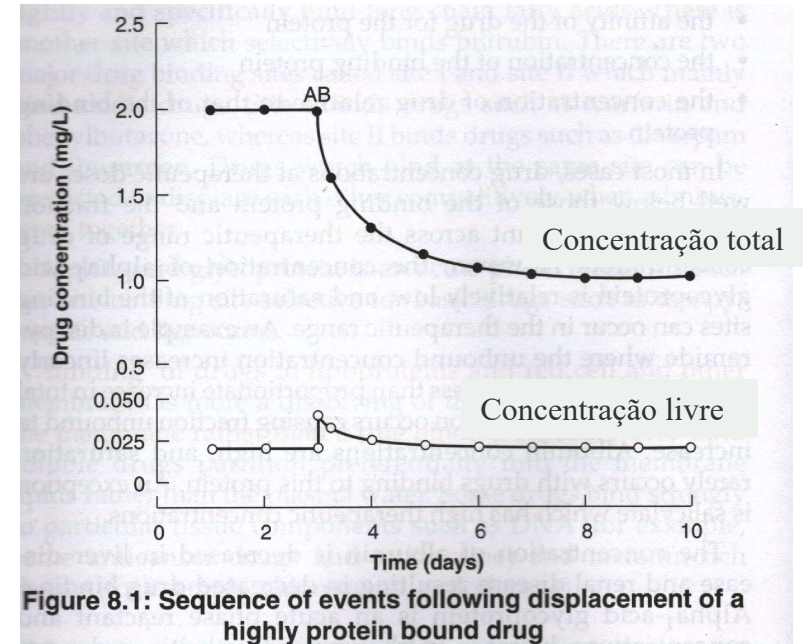
F_{oral}: biodisponibilidade; T_{máx}: tempo para atingir a concentração plasmática máxima após administração oral; t_{1/2}: meia-vida plasmática; Vd: volume aparente de distribuição; Cl: clearance (predominantemente hepático).

Fonte: Martini S et al., 2023.¹¹

5. Paciente com avançado grau de desnutrição por carcinoma gástrico apresenta foco dentário séptico, por isso sendo-lhe prescrito antibiótico de alta ligação a proteínas plasmáticas. Qual a repercussão farmacocinética esperada sobre o efeito terapêutico diante do estado nutricional do paciente, considerando que suas funções hepáticas e renais estão preservadas.



A Fração livre (não ligada a proteínas plasmáticas e/ou tissulares) é que irá se distribuir
As frações ligadas e livres estão em equilíbrio dinâmico



Birkett DJ. Pharmacokinetics made easy

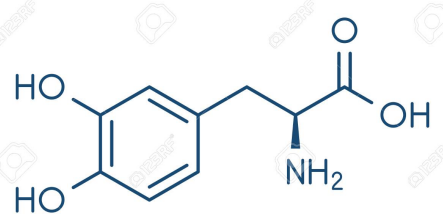
A diminuição das proteínas plasmáticas irá aumentar a fração livre do fármaco e, com isso, seu efeito.

Mas como é também esta fração que é distribuída e eliminada, irá ocorrer uma diminuição na concentração sérica total da droga, o que levará ao reequilíbrio do sistema.

No entanto, o fenômeno inicial (aumento da fração livre) pode ser importante quando a janela terapêutica for estreita e se as vias de eliminação estiverem comprometidas

6. Paciente com Doença de Parkinson em tratamento com L-DOPA refere ter piorado do quadro após, por sugestão de um amigo, ter iniciado uma dieta rica em proteínas. Como explicar a piora do paciente? F: 0,41, Excreção urinária inalterada: < 1%, t1/2: 1,4 h

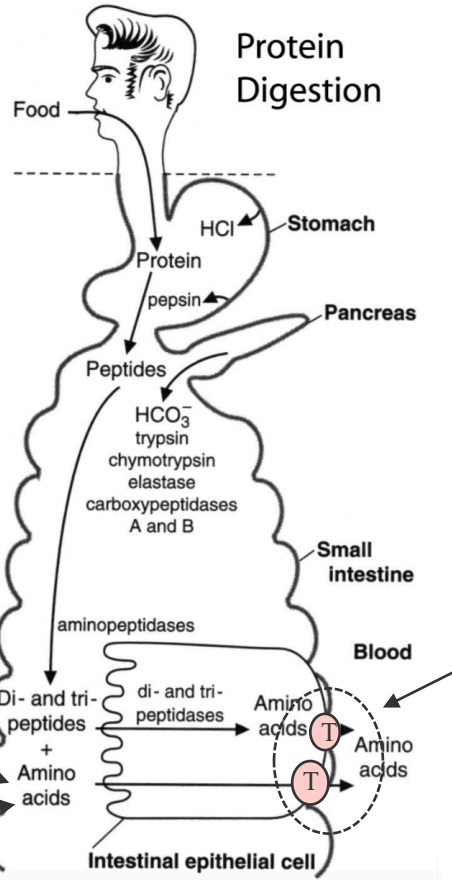
L-dopa: aminoácido aromático



levodopa

L-DOPA

No intestino: Proteínas -> aminoácidos



Transportadores de aminoácidos com propriedades similares (grandes, pequenos, neutros, básicos, ácidos, aromáticos)

7- Paciente feminina, 30 anos, fazia controle anticonceptivo utilizando um anticoncepcional oral diária composto de estradiol e levonorgestrel. Ao se queixar a uma amiga de que estava se sentindo meio “deprimida”, lhe foi sugerido o uso de fitoterápico contendo a “erva de São João”. Após 3 meses de uso, descobriu que estava grávida. Como explicar, do ponto de vista farmacocinético, a perda de eficácia da contracepção?

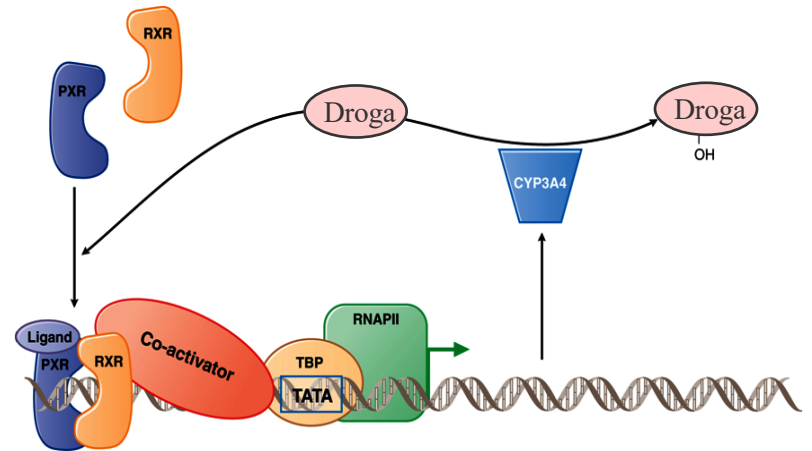
■ DROGAS, ERVAS E ALIMENTOS QUE AFETAM OS CONTRACEPTIVOS ORAIS

Algumas drogas e preparações com ervas que induzem 3A4 e podem causar falha do contraceptivo

Carbamazepina
 ? Efavirenz
 Erva-de-São-João
 Felbamato
 Fenitofina
 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

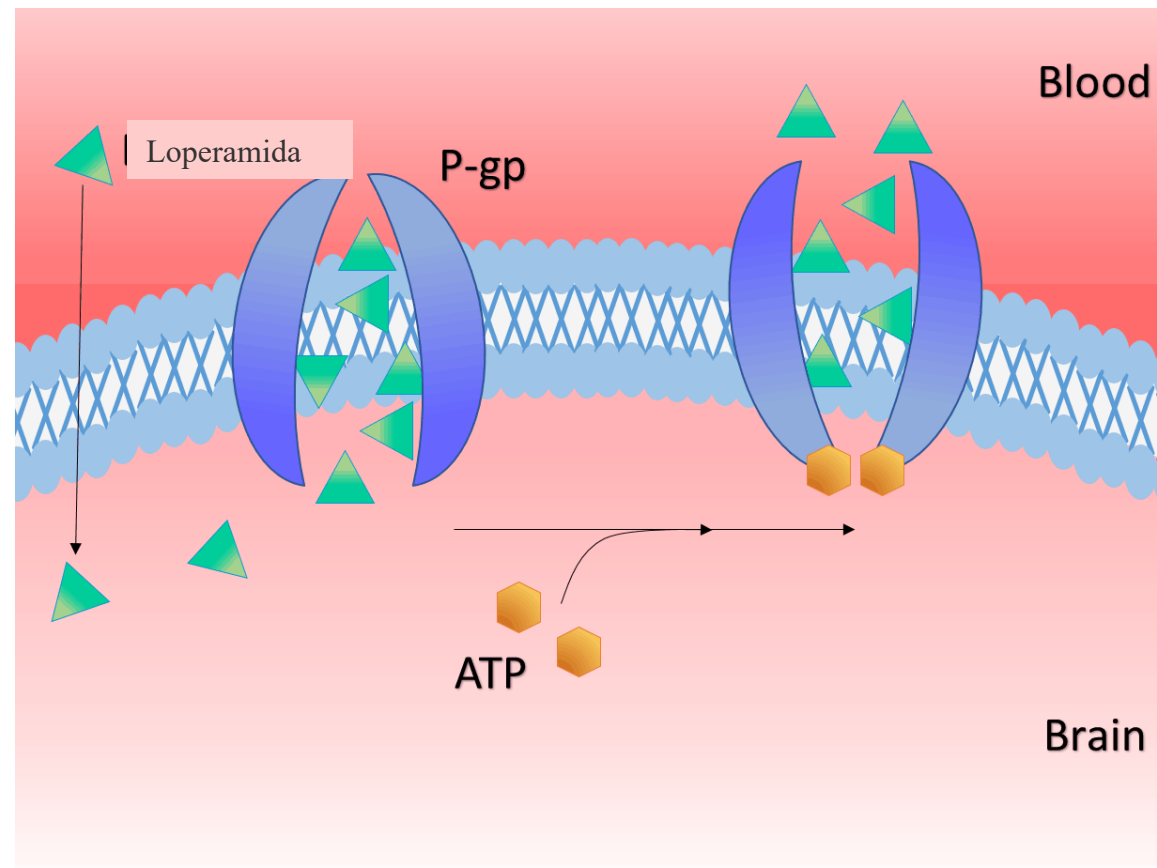


Algumas drogas podem **aumentar a expressão gênica de enzimas hepáticas** envolvidas no seu metabolismo e metabolismo de outras drogas

Golan DE et al. *Princípios de Farmacologia*. 3a. Edição, 2014

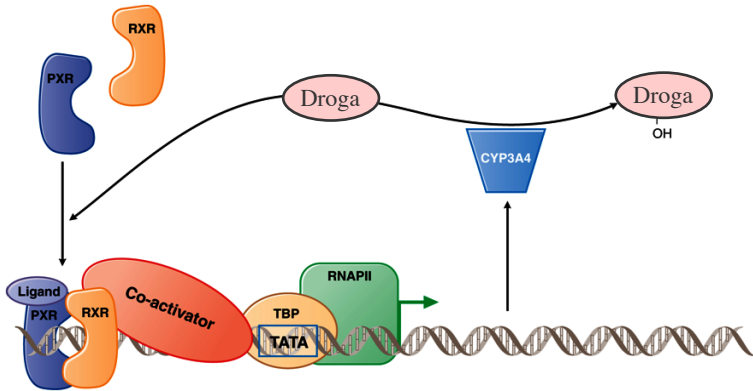
Goodman & Gilman 13th ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2018

8. A loperamida é uma droga que pode ser empregada no tratamento de diarreias. Apesar de ser um opioide (podendo, portanto, produzir efeitos semelhantes aos da morfina como depressão ventilatória em concentrações tóxicas), não produz efeitos centrais significativos em condições normais. Como explicar? (Parâmetros farmacocinéticos: $F=0,3$, Excreção renal inalterada= próximo de zero).



A elevada presença da glicoproteína P (MDR1) nas células endoteliais do SNC retira a loperamida em direção à circulação, impedindo seu efeito central.

9- S.D.C., um adolescente de 16 anos de idade, tinha o diagnóstico de epilepsia do tipo "tônico-clônica generalizada", para a qual usava, cronicamente, fenobarbital. Como apresentasse muita sonolência, optou-se pela substituição desse anticonvulsivante, por fenitoína, na dose de 300mg diários. Na segunda semana desse esquema, o paciente apresentou uma crise convulsiva. A dosagem do nível plasmático da fenitoína foi de 5 microgramas/ml (nível terapêutico acima de 10 microgramas/ml). Qual o mecanismo farmacológico que determinou os níveis sub-terapêuticos nesse caso? A administração do dobro da dose de fenitoína (600 mg/dia) produziria níveis dentro da janela terapêutica? Porquê?



Algumas drogas podem **aumentar a expressão gênica de enzimas hepáticas** envolvidas no seu metabolismo e metabolismo de outras drogas

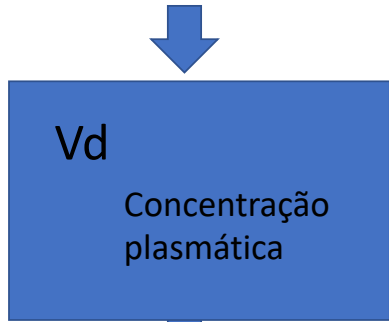
Goodman & Gilman 13th ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2018

■ INDUTORES DE 3A4	
Antiepilépticos	Outros indutores
Carbamazepina ¹	Ciclofosfamida
Felbamato	Cisplatina
Fenobarbital¹ ←	Dexametasona
Fenitoína¹	Efavirenz
Oxcarbazepina	Erva-de-São-João
Primidona	Ifosfamida
	Lopinavir/Ritonavir ²
	Metadona
	Metilprednisolona
	Modafinil
	Nevirapina
	Pioglitazona
	Prednisona
	Rifabutina
	Rifampicina¹
	Rifapentina¹
	Ritonavir³
	Troglitazona ⁴

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.

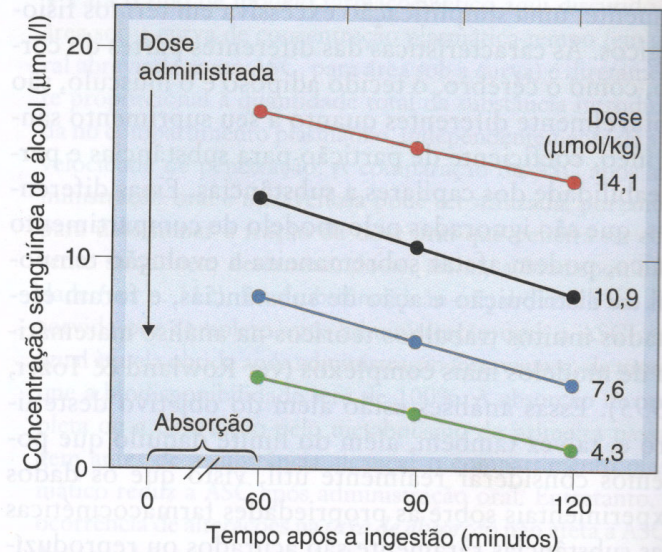
Parâmetros farmacocinéticos da fenitoína: $F=0,9$,
Excreção renal inalterada: 2%, **Clearance: $V_{max}=5,9$**
mg/kg/dia, $t_{1/2}=6-24$ h

Velocidade de administração

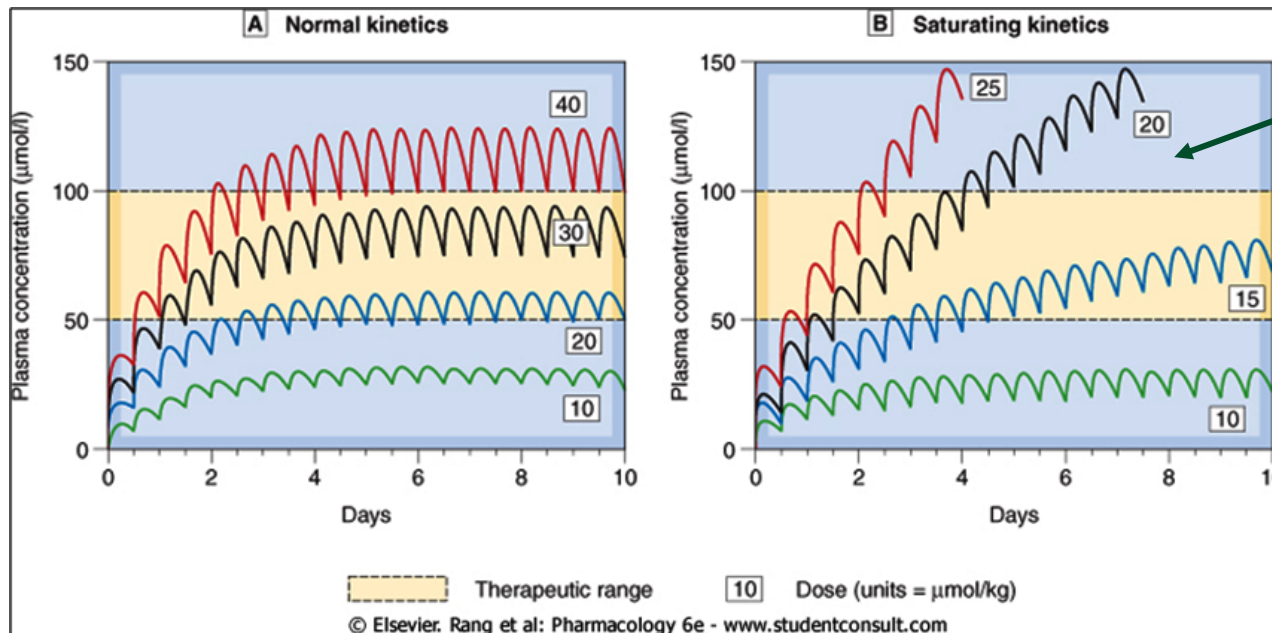


Se a **velocidade de eliminação for constante**, você estará frente a uma **cinética de eliminação de ordem-zero, não-linear ou saturável**

Envolve uma $\frac{\text{Quantidade fixa}}{\text{Tempo}}$



Portanto, neste tipo de cinética, a meia-vida plasmática depende da quantidade de droga no organismo

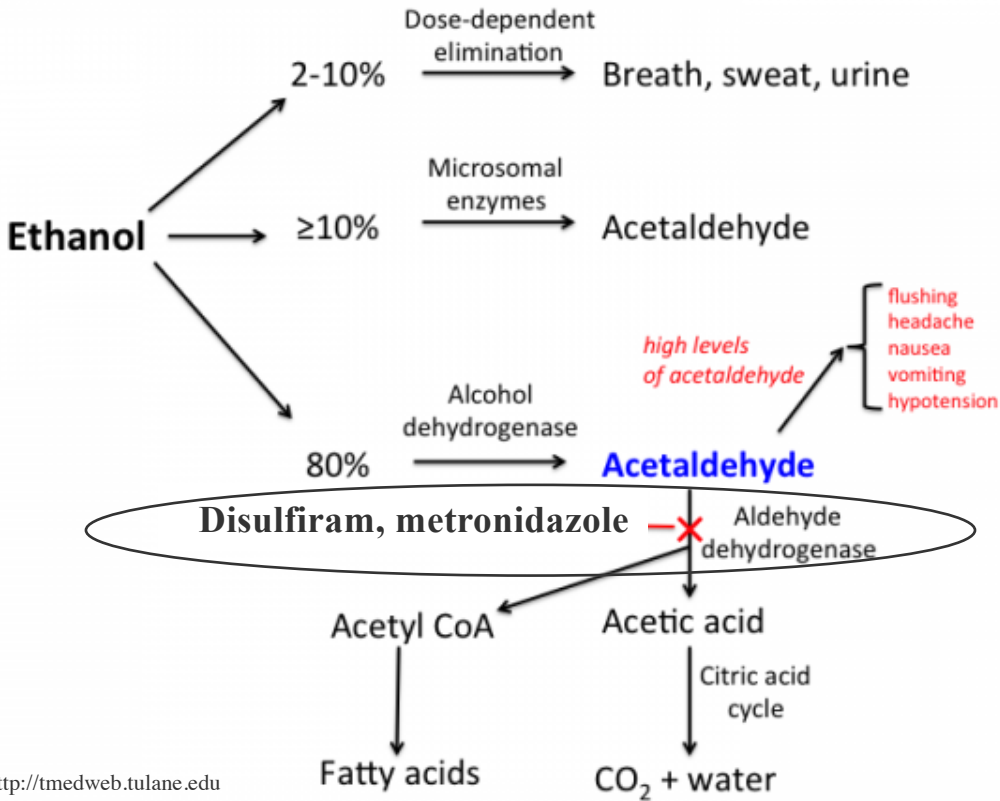


Fenitoína

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

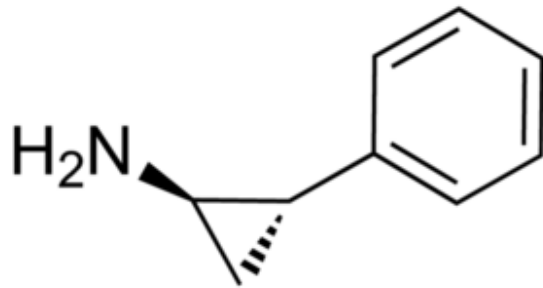
Resposta: **O fenobarbital induz a expressão das enzimas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo seu metabolismo e pelo da fenitoína.** Isto explica os níveis baixos da segunda após tratamento crônico com a primeira (seria uma interação farmacocinética de metabolização). **A fenitoína possui cinética de eliminação de ordem zero** (saturável, dependente da quantidade presente no organismo e refletida, quando a saturação é atingida, pela **eliminação de uma quantidade constante/tempo**). Com isso **sua $t_{1/2}$ é variável**, de 6-24 h no caso) e **não é possível prever com exatidão** as concentrações de equilíbrio a serem atingidas com alterações no regime terapêutico

10. Paciente fazendo uso de metronidazole refere cefaleia, vermelhidão e tonturas, após ingerir bebida alcoólica em uma festa. Qual mecanismo farmacocinético poderia explicar o aparecimento deste quadro?



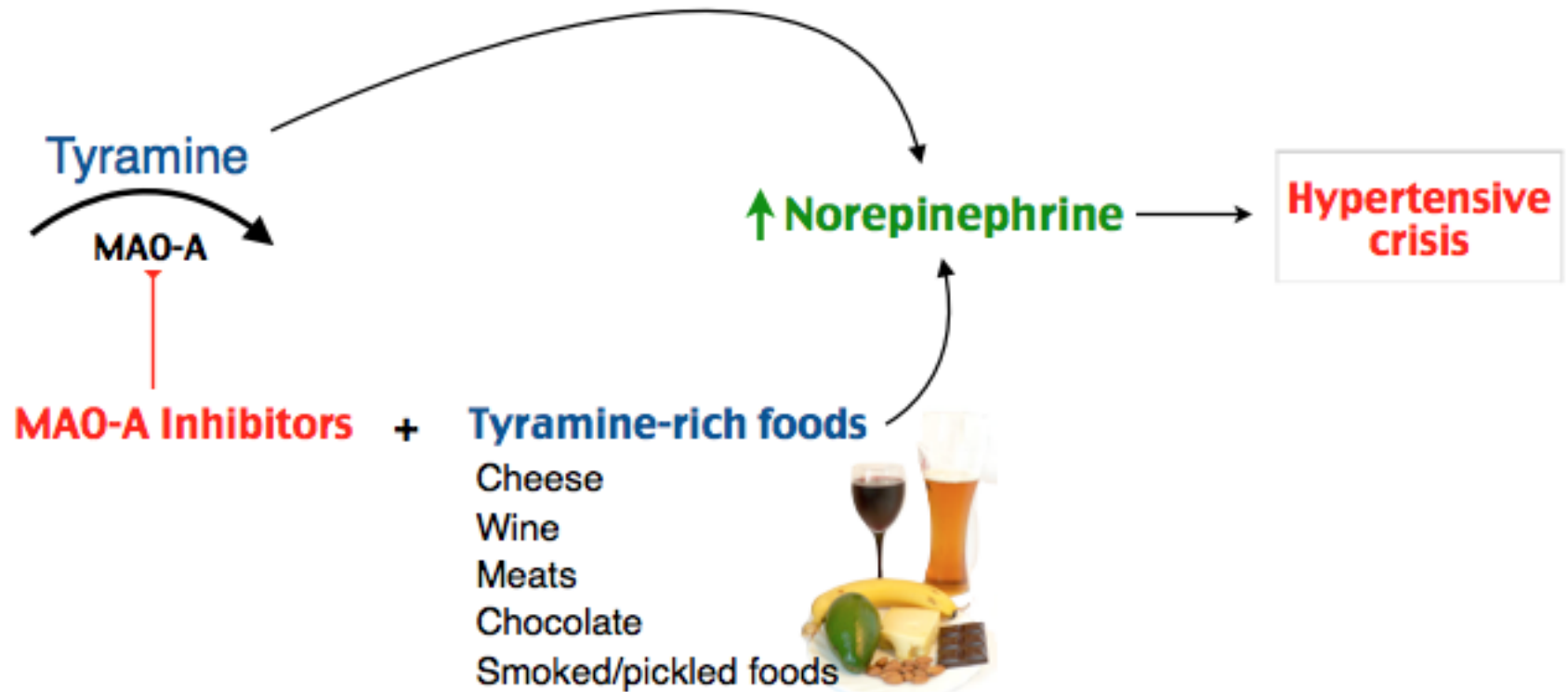
Inibição da enzima aldeído desidrogenase levando ao **acúmulo de acetoaldeído** quando da ingestão do **etanol**. O etanol é transformado em acetoaldeído pela enzima álcool desidrogenase. O acetoaldeído resultante será transformado em acetado pela aldeído desidrogenase). É uma interação farmacocinética de metabolização.

11- Paciente fazia uso de tranilcipromina, um inibidor irreversível da enzima monoaminoxidase empregada, como fármaco de 3ª escolha, no tratamento da depressão. Após participar com amigos de uma atividade gastronômico de “queijos e vinhos”, teve uma crise hipertensiva grave e precisou ser hospitalizado. Como explicar o quadro do paciente?

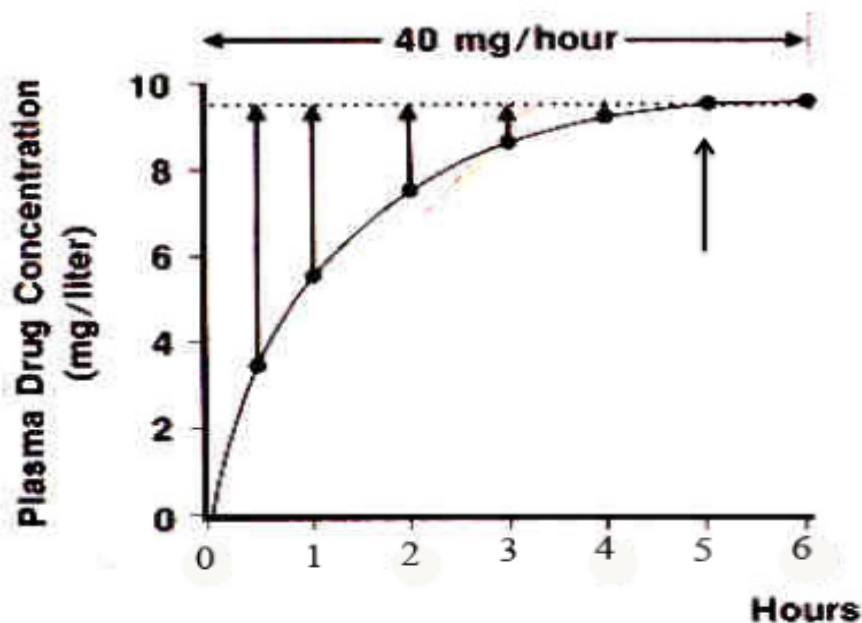


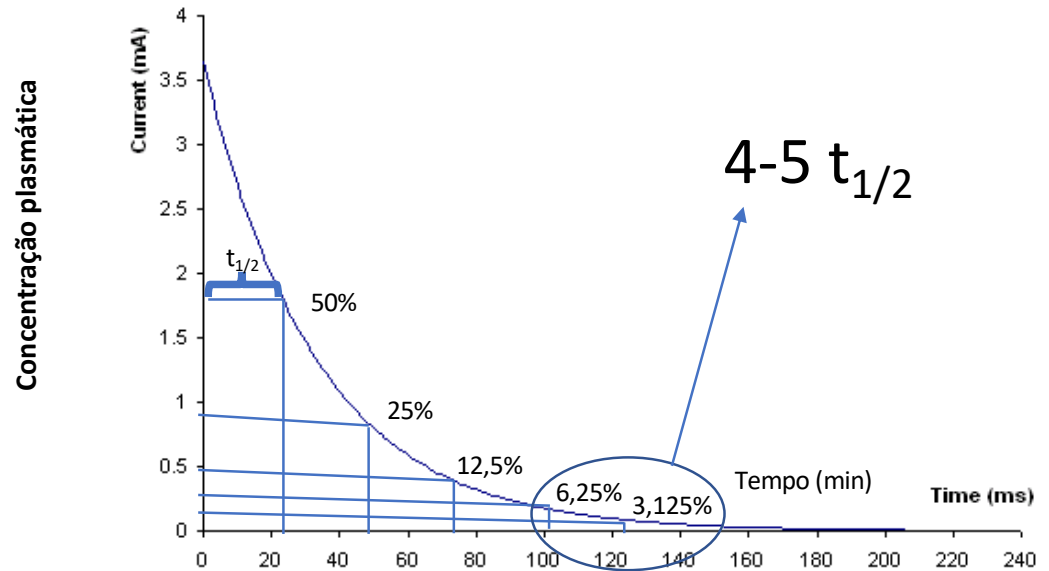
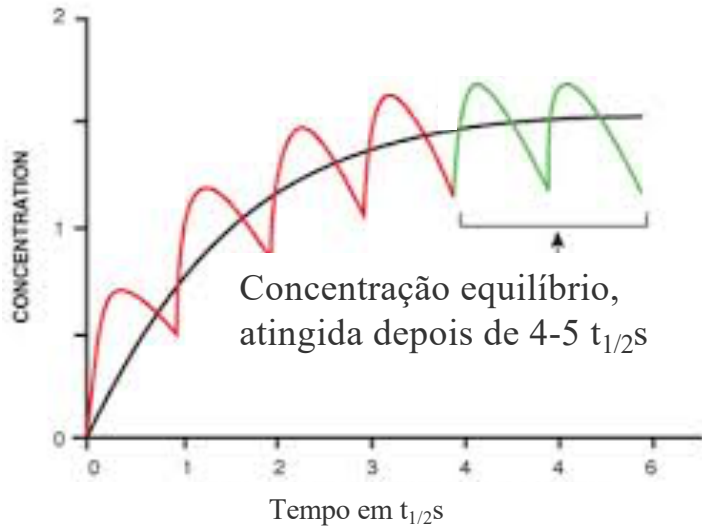
Problemas com os inibidores irreversíveis da MAO: a reação do “queijo e vinho” (inibição do metabolismo de primeira passagem da tiramina pelo inibidor da MAO)

Tyramine Reaction



12 - A figura abaixo mostra a concentração plasmática de uma droga X ao longo do tempo após sua administração endovenosa contínua iniciada no tempo zero. Baseado nisso, qual seria sua meia-vida plasmática? Caso as concentrações plasmáticas estivessem abaixo da janela terapêutica e fosse decidido um aumento da dose infundida, quanto tempo depois deste aumento os níveis plasmáticos deveriam ser avaliados novamente? Se fosse interrompida a infusão, quanto tempo levaria para a droga ser eliminada de forma quase completa?





Com a administração continuada (ou repetida em intervalos menores do que 4-5 meias-vidas) de fármacos com **cinética de primeira ordem** (cuja eliminação envolve um **fração(%) constante/tempo**) irá ocorrer um acúmulo da droga no organismo que atingirá um platô (ou concentração de equilíbrio) em 4-5 meias-vidas.

No caso, o platô foi atingido em aproximadamente 5 h. Portanto, a meia-vida é aproximadamente de 1 h.

Se a velocidade de administração for alterada, o novo platô também será atingido em 4-5 meias-vidas.

Finalmente, para drogas de cinética de primeira ordem, a maior parte (>95%) será eliminada em 4-5 meias-vidas.