

# Farmacocinética

---

## RESUMO:

### Introdução:

#### O que FARMACOLOGIA???

Época o estudo dos fármacos (princípio ativo), das drogas, dos medicamentos e veneno sob os aspectos:

1. Solubilidade
2. Absorção
3. Efeito
4. Destino no organismo
5. Mecanismo de ação
6. Reações adversas (RAM)

**Farmacodinâmica** = estudo da ação do fármaco no organismo, ou seja, estuda os efeitos fisiológicos dos fármacos, seu mecanismo de ação e a relação entre a concentração e efeito.

**Farmacocinética** = estudo do que o organismo faz ao fármaco, ou seja, é o estudo das etapas que o fármaco sofre desde a administração até a excreção.

**Farmacotécnica** = estuda as drogas transformando-as em várias formas farmacêuticas para que o fármaco alcance o tecido alvo.

**Fármaco** = estrutura química conhecida como propriedade de modificar uma função fisiológica já existente, ou seja, substâncias ativas com ações terapêuticas.

**Medicamento** = fármaco se encontra em uma forma farmacêutica que é uma forma de apresentação do medicamento, podendo ser: comprimidos, cápsulas, drágeas, pílulas, soluções, suspensões, emulsões, pomadas, óvulos e supositórios.

**Remédio** = são todos os recursos para curar ou aliviar sintomas. Os medicamentos são substâncias que se utilizam como remédio, elaboradas em indústrias farmacêuticas.

**Droga** = fármaco ou substância que modifica a função fisiológica com ou sem intenção benéfica (tóxica).

### Vias de Administração:

#### VIA TÓPICA – aplicação acima da região sobre superfícies epiteliais;

- Epitélio brônquico – spray e inalantes
- Epiderme – cremes, géis e pomadas
- Córnea - colírio
- Vagina - óvulos

#### VIA SISTEMÁTICA – aplicação que alcança o plasma sanguíneo;

**Via oral** – mais usada. As drogas que são absorvidas por essa via podem atravessar uma série de barreiras fisiológicas com o EFEITO DE PRIMEIRA PASSAGEM HEPÁTICA que é um processo de redução da concentração do fármaco durante a fase de absorção antes de atingir

a circulação sistemática. Essa redução ocorre no fígado. Esse órgão é considerado um 'laboratório', pois metabolizam os fármacos e os distribui pelo organismo. A via oral dificulta a ação dos fármacos e o fármaco que for administrado por via oral é necessário saber a taxa de metabolização no fígado.

Obs.; via porta hepática e a veia que drena sangue do sistema digestivo para o fígado antes que as substâncias (nutrientes e toxinas) absorvidas durante o trato digestivo chegue a circulação sistêmica, deve ser filtradas pelo fígado para que sofram biotransformação.

**Via sublingual** – região altamente vascularizada que não passa pelos vasos esplâncnicos (faz parte da formação da veia porta) evitando a efeito de primeira passagem hepática pois não passa pelo fígado porque a drenagem venosa é para veia cava superior levando o fármaco diretamente para o coração sendo distribuído pelo corpo.

**Via retal** – essa via evita o sistema porta hepático protegendo o fármaco de ser inativação gastrointestinal e hepática, mas 50% do fluxo venoso retal tem acesso a circulação Porta.

**Via transdermica** – aplicação na pele para ser absorvida pela circulação e evita o efeito de primeira passagem.

### **VIA INJETÁVELTÓPICA**

**Via intravenosa** – concentração de um fármaco diretamente no sangue, rápida absorção do fármaco sendo usado em caso de emergências.

**Via intramuscular** – o músculo por ser bastante vascularizado absorve rapidamente e esse via fornece uma ação sistêmica rápida e absorção de doses relativamente grandes.

**Via interarterial** – via utilizada para efeito em órgãos específicos.

### **Absorção**

É a passagem do fármaco do local em que foi administrado para a circulação sistêmica. Constitui-se do transporte da substância através das membranas biológicas. Tratando-se da via de administração intravenosa, não se deve considerar a absorção, uma vez que, neste caso, o fármaco é administrado diretamente na corrente sanguínea. Alguns fatores influenciam a absorção, tais como:

- características físico-químicas da droga
- veículo utilizado na formulação
- perfusão sanguínea no local de absorção, área de absorção à qual o fármaco é exposto
- via de administração
- forma farmacêutica, entre outros

As principais vias de administração de fármacos são: via oral (a mais usada), via intravenosa, via intramuscular, via subcutânea, via retal. Cada uma dessas vias possui características próprias, que influenciam na absorção.

Após a absorção do fármaco, uma fração deste geralmente se liga a proteínas plasmáticas (principalmente a albumina) ou proteínas de tecidos, formando um complexo reversível. A

outra fração circula livremente pelo fluido biológico. É importante frisar que apenas a porção livre, dissolvida no plasma, é farmacologicamente ativa. O complexo proteína-fármaco atua como um reservatório do fármaco no sangue. Esta relação droga ligada/ droga livre é definida por um equilíbrio. A ligação protéica geralmente é inespecífica, variando de acordo com a afinidade do fármaco pela proteína. Desse fato é que se explica o deslocamento de um fármaco por outro de maior afinidade pela proteína.

**Efeito de primeira passagem (EPP ou FPE)** = é o efeito que ocorre quando há biotransformação do fármaco antes que este atinja o local de ação. Pode ocorrer na parede do intestino, no sangue mesentérico e, principalmente, no fígado.

**Biodisponibilidade** = Indica a quantidade de drogas que atinge seu local de ação ou um fluido biológico de onde tem acesso ao local de ação. É uma fração da droga que chega à circulação sistêmica.

### **Distribuição**

É a passagem de um fármaco da corrente sangüínea para os tecidos. A distribuição é afetada por fatores fisiológicos e pelas propriedades físico-químicas da substância. Os fármacos pouco lipossolúveis, por exemplo, possuem baixa capacidade de permear membranas biológicas, sofrendo assim restrições em sua distribuição. Já as substâncias muito lipossolúveis podem se acumular em regiões de tecido adiposo, prolongando a permanência do fármaco no organismo. Além disso, a ligação às proteínas plasmáticas pode alterar a distribuição do fármaco, pois pode limitar o acesso a locais de ação intracelular.

**Compartimento central** - é a soma do volume plasmático com o líquido extracelular dos tecidos altamente perfundidos (como pulmões, coração, fígado), onde a concentração da droga é difundida instantaneamente.

**Compartimento periférico** - formado por tecidos de menor perfusão, este compartimento precisa de mais tempo para que seja atingido um equilíbrio de concentração. São tecidos como os músculos, a pele, tecido gorduroso, entre outros.

### **Biotransformação ou metabolismo**

É a transformação do fármaco em outra(s) substância(s), por meio de alterações químicas, geralmente sob ação de enzimas inespecíficas. A biotransformação ocorre principalmente no fígado, nos rins, nos pulmões e no tecido nervoso. Entre os fatores que podem influenciar o metabolismo dos fármacos estão as características da espécie animal, a idade, a raça e fatores genéticos, além da indução e da inibição enzimáticas.

- **Indução enzimática** = é uma elevação dos níveis de enzimas (como o complexo Citocromo P450) ou da velocidade dos processos enzimáticos, resultantes em um metabolismo acelerado do fármaco. Alguns fármacos têm a capacidade de aumentar a produção de enzimas ou de aumentar a velocidade de reação das enzimas. Como

exemplo, podemos citar o Fenobarbital, um potente indutor que acelera o metabolismo de outros fármacos quando estes são administrados concomitantemente.

- **Inibição enzimática** = caracteriza-se por uma queda na velocidade de biotransformação, resultando em efeitos farmacológicos prolongados e maior incidência de efeitos tóxicos do fármaco. Esta inibição em geral é competitiva. Pode ocorrer, por exemplo, entre duas ou mais drogas competindo pelo sítio ativo de uma mesma enzima.

Metabólito - é o produto da reação de biotransformação de um fármaco. Os metabólitos possuem propriedades diferentes das drogas originais. Geralmente, apresentam atividade farmacológica reduzida e são compostos mais hidrofílicos, portanto, mais facilmente eliminados. Em alguns casos, podem apresentar alta atividade biológica ou propriedades tóxicas.

### **Excreção ou Eliminação**

É a retirada do fármaco do organismo, seja na forma inalterada ou na de metabólitos ativos e/ou inativos. A eliminação ocorre por diferentes vias e varia conforme as características físico-químicas da substância a ser excretada.

**Meia-vida** - a meia-vida ( $T_{1/2}$ ) é o tempo necessário para que a concentração plasmática de determinado fármaco seja reduzida pela metade. Supondo então que a concentração plasmática atingida por certo fármaco seja de 100 mcg/mL e que sejam necessários 45 minutos para que esta concentração chegue a 50 mcg/mL, a sua meia-vida é de 45 minutos.

**Steady state ou estado de equilíbrio estável** - é o ponto em que a taxa de eliminação do fármaco é igual à taxa de biodisponibilidade, ou seja, é quando o fármaco encontra-se em concentração constante no sangue.

**Pico de concentração plasmática** - é a concentração plasmática máxima atingida pelo fármaco após a administração oral.

**Curva de concentração plasmática** - é o gráfico em que se relaciona a concentração plasmática do fármaco versus o tempo decorrido após a administração. A área sob a curva ou extensão da absorção é um parâmetro farmacocinético utilizado para determinar a quantidade de droga após a administração de uma única dose.

---

## **PROCESSOS FARMACOCINÉTICOS**

---

A atividade terapêutica, ou uma eventual toxicidade, de um medicamento depende da permanência de seu princípio ativo (ou substância ativa) no organismo. O estudo de seu trajeto no organismo constitui, portanto, uma etapa indispensável do

conhecimento do perfil do fármaco e também para a eleição da melhor forma farmacêutica que se adapte à obtenção dos efeitos terapêuticos requeridos.

Em geral, um princípio ativo só pode exercer seu efeito farmacológico a nível tissular, depois de ter sido transportado para o sangue. A circulação sistêmica é, portanto, a grande responsável pela trajetória do fármaco no organismo. A absorção, primeira fase farmacocinética, assegura sua penetração no sangue, o qual o conduzirá aos diferentes tecidos e órgãos, lugares estes de ação farmacológica, armazenamento, biotransformação e eliminação.

Devemos estar atentos para o fato de que o fármaco, seja em sua penetração ou em sua saída da circulação geral, nos respectivos processos de absorção, distribuição e/ou eliminação, está repetindo sempre o mesmo fenômeno sob aparências diversas: o de atravessar membranas biológicas sob influência das características físico-químicas de ambos. Assim sendo, em um primeiro momento, devemos lembrar as características destas "barreiras" biológicas, bem como os mecanismos que regem a passagem dos fármacos através delas.

Os fármacos em geral passam através das células e não dos espaços intercelulares que são diminutos, permitindo apenas o trânsito de água, sais e compostos de baixo peso molecular. A membrana celular é uma estrutura dinâmica, mutável e adaptável à passagem de diferentes substâncias. Seu comportamento funcional é bastante variável no organismo, o que explica as diferenças observadas na velocidade, quantidade e tipo de substâncias transportadas pelas diversas membranas celulares. Dentre seus vários constituintes, destacam-se os de natureza lipídica, já que há maior permeabilidade às substâncias lipossolúveis do que às polares, hidrossolúveis, explicada pela dissolução daquelas na fase lipídica na membrana. Pode também ocorrer transporte de fármacos através de complexos protéicos.

A membrana plasmática consiste em uma dupla camada de lipídeos anfífilos com suas cadeias de hidrocarboneto orientadas para dentro, a fim de formar uma fase hidrófoba contínua e suas cabeças hidrófilas voltadas para fora. Cada molécula de lipídeo na camada dupla pode movimentar-se no sentido lateral, conferindo à membrana fluidez, flexibilidade, grande resistência elétrica e relativa impermeabilidade à moléculas altamente polarizadas. As proteínas da membrana embutidas na dupla camada exercem muitas vezes a função de receptores que proporcionam vias de sinalização elétricas ou químicas e alvos seletivos para a ação de fármacos. Constituintes da membrana, sua inter-relação, polaridade e diâmetro dos poros conferem seletividade à esta estrutura celular.

Os fármacos atravessam as membranas por processos passivos ou por mecanismos que envolvem a participação ativa dos componentes da membrana. Abaixo, teceremos algumas importantes considerações sobre os diferentes mecanismos de transporte através de membranas.

### **Transporte através de Membranas**

Os processos passivos, que independem de energia celular, compreendem a difusão simples e a difusão por poros e a filtração. O caso mais comum é a penetração do fármaco por **difusão simples** seguindo um gradiente de concentração em virtude de sua solubilidade na camada lipídica. Esta transferência é diretamente proporcional ao gradiente de concentração através da membrana. A explicação física para o fenômeno da difusão é que cada partícula de soluto possui movimento aleatório próprio, dado pelo seu grau de agitação térmica molecular e que, além disso, sofre choques constantes de outras partículas adjacentes; assim, nas regiões onde a concentração de soluto é inicialmente maior, esses eventos de choque ocorrem em maior proporção que naquelas regiões onde a concentração de soluto é baixa ou nula. Desta forma, embora cada partícula se mova ao acaso, o movimento global médio do soluto se direciona para "invadir" áreas de menor concentração e o transporte do soluto é realizado na região de maior para a de menor concentração através da membrana, sem interferência e gasto de energia pela mesma.

Também intervém no processo de difusão simples o coeficiente de difusão da molécula: esta se difundirá mais rapidamente através de uma membrana quanto menor for seu tamanho; porém o elemento mais importante para a permeabilidade de uma molécula através de uma determinada membrana é seu coeficiente de partição lipídeo/água: quanto maior a lipossolubilidade da molécula, maior é seu coeficiente de partição e mais rápida será sua difusão. Apesar disto, não podemos esquecer que o organismo é uma sucessão de fases lipídicas e aquosas e que portanto um coeficiente de partição muito elevado ou muito baixo, pode constituir um obstáculo à difusão generalizada do fármaco.

A **difusão por poros**, também conhecida como difusão aquosa, ocorre para substâncias hidrossolúveis de pequeno tamanho (íons inorgânicos, uréia, metanol, água) e estas podem transpor a membrana através de poros virtuais, verdadeiros canais aquosos formados entre as proteínas; essa passagem envolve fluxo de água, resultante de diferenças de pressão hidrostática ou osmótica através da membrana, o qual arrasta pequenos solutos. O diâmetro dos canais é variável, para a maioria das membranas, os poros possuem diâmetro ainda menor, 4 a 7 Å, permitindo somente a passagem de substâncias com peso molecular muito pequeno. Já as células endoteliais dos capilares, tem poros de diâmetro maior, cerca de 30 a 40 Å, permitindo a passagem de moléculas maiores mas, impedindo a passagem de moléculas tão grandes quanto a albumina. Por isso fármacos ligados às proteínas plasmáticas não passam, em condições fisiológicas, ao líquido intersticial. O processo de difusão por poros é muito importante nos tecidos renal e hepático.

A **filtração** também é um processo passivo que implica na passagem através dos poros da membrana, no entanto, aqui soluto e solvente movem-se juntos através da membrana, a favor do gradiente de concentração, não havendo, portanto gasto energético pela célula. O solvente, normalmente água, leva consigo moléculas hidrossolúveis de pequeno tamanho, polares através dos poros da membrana; o tamanho e a carga elétrica do soluto e dos poros, influem diretamente neste processo. Capilares e o glomérulo renal são os principais locais de ocorrência deste processo de

transporte por membranas; as forças responsáveis pela filtração são pressão osmótica e hidrostática.

Transportes especializados são utilizados por fármacos hidrossolúveis de maior tamanho molecular, o que os impede de transpor a membrana pelos processos passivos. Deslocam-se mediante a complexação com carreadores, componentes da membrana celular (proteínas) que a atravessam segundo seu próprio gradiente de difusão, liberando o substrato no outro lado e retornando a posição original. Os carreadores tem especificidade pelo substrato e são saturáveis.

Os transportes especializados requerem, ou não, gasto energético. Na **difusão facilitada** o carreador transporta o fármaco a favor do gradiente de concentração, com velocidade superior a da difusão simples. Na **difusão por troca** o carreador após transportar o fármaco, retorna ao lado original, ligado a outra molécula. Já no **transporte ativo** o movimento do fármaco se faz contra o gradiente de concentração, gradiente elétrico ou uma combinação de ambos, com gasto energético pela célula; esta energia é fornecida por hidrólise do ATP ou de outras ligações altamente energéticas. Estes sistemas de transporte especializados são passíveis de competição, ou seja, substâncias similares ao fármaco, endógenas ou exógenas, podem competir pelo mesmo carreador da membrana.

Outros processos ativos que devem ser evidenciados são a **endocitose** e a **exocitose**. A endocitose ocorre quando partículas sólidas (fagocitose) ou líquidas (pinocitose) são englobadas pela membrana, mediante sua invaginação, seguida de estrangulamento, formando-se vacúolos que se situam na própria membrana ou no interior da célula. Na exocitose ("vômito celular"), após a fusão com a membrana há liberação do conteúdo vacuolar para o exterior.

A **velocidade de transporte** de substâncias através de uma membrana é influenciada pela espessura e área permeável da membrana, bem como por características do fármaco, como tamanho, forma molecular e coeficiente de partição lipídeo/água. A constante de dissociação (pKa) da substância ativa e a concentração hidrogeniônica (pH) do meio onde se encontra (compartimentos corporais), também influenciam potencialmente sua velocidade de transporte por membranas biológicas. Para eletrólitos fracos, sais de ácidos ou bases fracas, como são a maioria de nossos fármacos, o pH do meio determina seu grau de dissociação em solução. Para estes fármacos, a passagem passiva através da membrana dependerá da lipossolubilidade e da quantidade da forma não ionizada.

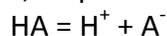
O grau de ionização portanto, é dependente de dois fatores relacionados pela **equação de Henderson** – Hasselbach, abaixo representada:

**A constante de dissociação da substância ou pKa**

O pH do meio onde se encontra a molécula, o qual pode ser diferente entre os lados da membrana.

O valor do pKa de uma substância representa o valor de pH do meio no qual a concentração da forma ionizada é igual a concentração da forma não ionizada. Qualquer pH diferente desse, origina proporções diversas das formas ionizada e não ionizada. Assim, ácidos fracos em meio ácido se dissociam pouco permanecendo predominantemente em forma molecular, mais lipossolúvel e com melhor capacidade de difusão.

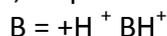
Na expressão geral para ácidos, abaixo, há predomínio do primeiro termo da equação:



Onde, HA = Forma protonada do ácido, molecular, não ionizada.

No mesmo meio ácido, bases fracas (aceptoras de prótons) estão, predominantemente, em forma ionizada, polar, mais hidrossolúvel e portanto, com maior dificuldade para transpor membranas.

Na expressão geral para bases, abaixo, há predomínio do segundo termo da equação:



Onde, BH<sup>+</sup> = Forma protonada da base, ionizada.

Em pH básico, meio alcalino, os processos são inversos. O equilíbrio entre os dois lados da membrana na difusão passiva se dá entre as formas não ionizadas. Assim, uma membrana que separa fluidos com diferentes pH, terá maior concentração de um fármaco ácido no lado alcalino e vice-versa.

Esta teoria tem extrema importância em toda a farmacocinética: no processo de absorção através do trato gastrointestinal (TGI), por exemplo, onde são amplas as variações de pH ( 1 a 3,5 no estômago, 5 a 6 no duodeno e próximo de 8 ao nível do íleo); ou ainda no tratamento de certas intoxicações medicamentosas, onde a modificação do pH do meio permite a liberação da substância ativa a partir dos locais de fixação tissular e sua eliminação; exemplificando: a alcalinização urinária acelera a excreção renal de um barbitúrico, ácido orgânico fraco, que por estar em sua forma ionizada no pH alcalino, terá dificuldade em sofrer reabsorção tubular, o que favorece o controle da intoxicação.

## 2.1. Absorção de fármacos

Como foi dito para alcançar o local de ação o fármaco é obrigado, na maioria dos casos, a atravessar membranas biológicas como o epitélio gástrico e intestinal, ou o endotélio vascular, ou ainda as membranas plasmáticas celulares. Quando esta travessia se dá do local de administração do fármaco ao sangue, temos o processo de absorção, primeiro movimento de aproximação do sítio de ação, uma vez que permite a passagem desta substância ao meio circulante. Assim, o processo de absorção tem por finalidade transferir o fármaco do local onde é administrado para os fluidos circulantes, representados especialmente pelo sangue. Por exemplo, um fármaco injetado no músculo terá que se difundir a partir do local de injeção e atravessar o

endotélio dos vasos sanguíneos mais próximos, para alcançar a circulação sistêmica e, portanto, ser absorvido.

Sem abordar o problema da biodisponibilidade que será discutida à frente, a importância deste processo de absorção reside essencialmente, na determinação do período entre a administração do fármaco e o aparecimento do efeito farmacológico, bem como na determinação das doses e escolha da via de administração do medicamento.

Vários são os **fatores que podem influenciar este processo de absorção** e devem, por isto, serem aqui apresentados e analisados.

#### A. Ligados à via de administração do fármaco

- **A área da superfície absorptiva** à qual o fármaco é exposto é um dos determinantes mais importantes da velocidade de absorção. Em superfícies com grandes áreas, o fármaco é absorvido com maior rapidez; como exemplos temos o epitélio alveolar pulmonar e a mucosa intestinal. A superfície absorptiva é determinada em grande parte pela via de administração.
- **A circulação no local de administração** também afeta a absorção do fármaco. O aumento do fluxo sanguíneo, determinado por massagens, ou aplicação local de calor, potencializa a velocidade de absorção do fármaco. Por outro lado a diminuição do fluxo sanguíneo determinado por vasoconstritores, choque ou outros fatores patológicos, pode retardar a absorção.

#### B - Ligados ao Fármaco

- **Solubilidade do fármaco**

Independente do local de administração, em solução aquosa, os fármacos são absorvidos mais rapidamente do que aqueles administrados em solução oleosa, suspensão ou forma sólida, porque misturam-se mais prontamente à fase aquosa no local da absorção. A velocidade de dissolução pode ser um fator limitador da absorção dos fármacos administrados em formas farmacêuticas sólidas, pois a solubilização no meio de absorção é condição essencial para a ocorrência do processo. A molécula de um fármaco deve ter hidrossolubilidade suficiente para se dissolver nos líquidos do local de absorção do organismo e lipossolubilidade para atravessar a bicamada lipídica das membranas celulares pôr difusão passiva. Podemos dizer que quanto maior a lipossolubilidade de um fármaco melhor será seu processo de absorção, desde que ele esteja dissolvido no meio de absorção. O grau de lipossolubilidade ou hidrossolubilidade pode ser medido pelo coeficiente de partição óleo/água ou lipídeo/água, apresentado anteriormente.

Vários **fatores podem alterar a solubilidade** de um fármaco em seu local de absorção e, indiretamente, podem afetar este processo:

##### 1. pH no local de absorção

Altera a solubilidade da substância, especialmente no TGI. O ácido acetilsalicílico (AAS) é um exemplo de fármaco relativamente insolúvel em meio ácido-gástrico.

## **2. Tamanho das partículas do fármaco**

Fármacos administrados na forma de partículas de tamanho reduzido, em geral, dispersam-se mais rapidamente por toda a superfície de contato para absorção, o que favorece a velocidade de dissolução e conseqüentemente o processo de absorção do fármaco, especialmente se este é limitado pela dissolução. As indústrias vem utilizando amplamente pós micronizados (5,0  $\mu$ m ou menor) em suas preparações sólidas. No entanto, algumas vezes o decréscimo no tamanho das partículas pode causar interferência no movimento das mesmas, trocas no potencial elétrico, impermeabilização de suas ligações por camadas moleculares de solvente e outras influências indesejáveis, acarretando aumento das propriedades hidrofóbicas. Nestes casos, pequenas partículas podem causar diminuição na velocidade de dissolução.

## **3. Forma cristalina ou amorfa**

Muitas substâncias ativas podem existir naturalmente em diferentes formas cristalinas, propriedade conhecida como "polimorfismo" de "Polimorfos" (diferentes formas cristalinas). Diferentes fármacos também apresentam-se na natureza em forma não cristalina ou amorfa, a qual não possui forma definida e são por conseguinte irregulares em suas três dimensões.

O caráter amorfo ou cristalino causa diferenças na difração do raio X, densidade, ponto de fusão e o que interessa do ponto de vista farmacêutico na solubilidade e velocidade de dissolução. Desta forma, estes caracteres podem influenciar o processo de manipulação industrial, estabilidade química e mesmo sobre sua atividade biológica. Como exemplo, podemos citar a benzilpenicilina potássica ou sódica que é inativa na forma amorfa e ativa em sua forma cristalina.

A falta de coesão das moléculas de um composto em seu estado amorfo, normalmente, proporciona-lhe maior solubilidade que a estrutura cristalina, pois necessita-se menor energia para separá-las.

## **4. Hidratação**

A forma cristalina pode existir em diferentes estados, graus de hidratação, solvatação. Quanto maior o grau de solvatação no cristal, menor será sua solubilidade e a velocidade de dissolução em solvente idêntico ao de solvatação das moléculas. Assim, as substâncias hidratadas tem menor velocidade de dissolução em água que as anidras. Quando o cristal solvatado é colocado em solvente diferente ao de solvatação da molécula, ocorre um aumento da solubilidade e velocidade de dissolução.

## **5. Modificações na forma química**

Modificações na forma química dos fármacos podem influir em sua dissolução e, conseqüentemente, no processo de absorção. Formação de sais a partir de um fármaco, normalmente aumenta a solubilidade do mesmo. Sais sódicos e potássicos de ácidos orgânicos fracos e cloridratos de bases orgânicas fracas dissolvem-se muito mais facilmente que as respectivas bases e ácidos livres. Por exemplo, o fenobarbital sódico possui velocidade de absorção aproximadamente 800 vezes maior que a do fenobarbital puro.

A formação de éster, éteres e amidas com determinados fármacos pode modificar a solubilidade dos mesmos, sem interferir em suas propriedades farmacológicas, o que aumenta suas possibilidades de aplicação. Além de melhorar a solubilidade da substância, estas transformações podem também melhorar sua estabilidade, caracteres organolépticos e prolongar sua ação.

## **6. Adjuvantes Farmacotécnicos ou Forma Farmacêutica**

A presença de adjuvantes nas diferentes formas farmacêuticas que veiculam as substâncias ativas, podem interferir na dissolução da mesma conseqüentemente em sua absorção. Diluentes, desintegrantes, aglutinantes, estabilizantes, lubrificantes, são exemplos destes adjuvantes. Nas formas farmacêuticas de uso oral tem-se a seguinte ordem de liberação da substância ativa para absorção:

Solução Xarope Suspensão Pó Cápsula

Comprimidos Drágeas

Ainda em relação às formas farmacêuticas de uso oral, as mais comumente usadas, devemos salientar também a diferença entre as sólidas (comprimidos) e as líquidas, no que se refere à etapa de desintegração, como visualizado no esquema abaixo:

Comprimidos Desintegração Dissolução Absorção

Solução Dissolução no meio de absorção Absorção

### **Concentração do fármaco**

A concentração do fármaco em seu local de absorção influencia diretamente sua velocidade de absorção. Fármacos administrados em soluções altamente concentradas são absorvidos mais rapidamente do que aqueles administrados em soluções de baixa concentração.

- **Estabilidade Química**

O fármaco deve ser estável no líquido do local de absorção para que esta ocorra sem problemas. Ex.: uma substância que não resista a pH ácido (1-2) não poderá ser administrada via oral, pois antes da absorção ela se desintegrará, exemplos: insulina e penicilina G.

- **Peso Molecular (PM)**

Peso molecular influi no tamanho e volume da molécula do fármaco, os quais devem ser compatíveis com a membrana a ser atravessada. Moléculas grandes e volumosas tem sempre dificuldade de atravessar membranas biológicas.

- **Grau de ionização do fármaco:**

Como já foi discutido o grau de ionização da substância ativa é um importante fator interferente no processo de transporte através de membranas e conseqüentemente no processo de absorção, principalmente ao considerar-se a via de administração oral.

De uma forma geral podemos dizer que, uma vez solúvel no local de absorção, o fármaco será melhor absorvido, quanto menor for seu grau de ionização. O grau de ionização de um eletrólito em solução aquosa é função do pH do meio e do pKa da substância. Num pH acima do pKa um composto ácido existe em solução principalmente na forma iônica e as bases na forma molecular. Para qualquer eletrólito fraco a fração ionizada, hidrossolúvel, é responsável pela difusão através dos meios aquosos (plasma, líquido intersticial, meio intracelular). Já a fração não ionizada (lipossolúvel), é a responsável pela difusão nos meios lipídicos.

De tudo isto desprende a importância do pKa do fármaco, pois é o que orienta, aliado ao pH do meio em que o fármaco se encontra, seu grau de ionização, ou seja, quanto este se apresenta na forma ionizada ou molecular, conseqüentemente mais ou menos lipossolúvel. Através destas características é possível o reconhecimento de seu perfil farmacocinético, processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção.

### **C. Ligados ao indivíduo (paciente)**

A variabilidade biológica é um fator interferente da absorção e, conseqüentemente no efeito terapêutico dos fármacos; "ela desafia a mais precisa previsão físico-química".

Para os fármacos administrados por via oral, em formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos, podem ser citados fatores fisiológicos ligados ao TGI que influenciam no processo de absorção de fármacos.

#### **1. Efeito de líquidos luminais**

- pH: interfere no grau de ionização
- Muco: A mucina, mucopolissacarídeo que protege o epitélio, pode atuar como barreira para absorção de certos fármacos, geralmente catiônicos, originando compostos de elevado peso molecular não absorvíveis.
- Presença de sais biliares: Com seus componentes tensoativos e solubilizantes, podem acelerar a dissolução de fármacos e, conseqüentemente, o processo de absorção.
- Enzimas e proteínas: Podem interagir com fármacos diminuindo sua atividade
- Viscosidade dos fluidos digestivos: Se elevada, influencia negativamente dificultando a dissolução e conseqüentemente a absorção.

## 2. Tempo de trânsito intestinal

- Esvaziamento gástrico: O aumento da motilidade intestinal diminui o tempo disponível para absorção do fármaco. Apesar da teoria de partição, a maioria dos fármacos são absorvidos no intestino, devido ao maior tempo de permanência do fármaco neste órgão, em comparação ao estômago e, principalmente devido a ampla superfície de absorção deste órgão que é, aproximadamente, 200 vezes maior que a do estômago; ácidos fracos, são absorvidos na primeira porção do intestino onde o pH é de aproximadamente 4,5-5,0. O ritmo de esvaziamento gástrico pode ser alterado por : nervosismo, hiperacidez, tipo de alimento presente e presença de outros fármacos.
- Alimentos: Podem formar complexos insolúveis com a substância ativa, o que diminuiria sua absorção. Normalmente a presença de alimentos dificulta a desintegração de formas farmacêuticas sólidas, diminuindo a velocidade de dissolução e influenciando o processo de absorção (diminuindo a velocidade).
- Repouso no leito e exercício : Diminui e aumenta o tempo de trânsito intestinal, respectivamente.
- Circulação entero-hepática: Retém o fármaco por mais tempo no intestino/fígado, retardando sua eliminação.

3. **Metabolismo de primeira passagem:** Diminui a quantidade de fármaco biodisponível para ação.

- Intestino/Fígado

4. **Condições patológicas:** má absorção, acloridria, tireotoxicose.

5. **Flora intestinal:** Pode biodegradar alguns fármacos.

### D. Ligados à formulação

- Propriedades da forma de apresentação
- Tempo de desintegração
- Velocidade de dissolução
- Variáveis de fabricação como : Pressão de compressão \secagem \mistura
- Uniformização de matérias primas(não há no Brasil = problema crítico)
- Concentração dos adjuvantes; exemplo: lubrificante
- Envelhecimento do produto

### 2.2. Distribuição de fármacos no organismo

O termo distribuição se refere à transferência reversível do fármaco de um local a outro dentro do organismo. Informações precisas da distribuição de um fármaco requer seu doseamento a nível dos diferentes tecidos. Estes dados tem sido obtidos em animais, mas são difíceis de se obter em humanos. Desta forma, a maioria dos dados sobre velocidade e extensão da distribuição de fármacos em humanos, tem sido derivada de observações das variações da concentração destes no soro ou plasma.

Depois de absorvido ou injetado na corrente sangüínea o fármaco pode distribuir-se para os líquidos intersticial e celular. Os padrões de distribuição de um fármaco, refletem alguns fatores fisiológicos, como fluxo sangüíneo tecidual e características da membrana de transporte, bem como de suas propriedades físico-químicas.

Quando as características do fármaco propiciam sua fácil passagem através da membrana endotelial, a velocidade de distribuição depende da taxa de perfusão. Assim os fármacos se distribuem mais rapidamente em tecidos altamente perfundidos, como o pulmão; o contrário ocorre nos de baixa perfusão, como o músculo em repouso.

Se características do fármaco, como polaridade e grande peso molecular, dificultam seu transporte através da membrana celular, a velocidade de distribuição é limitada pela taxa de difusão. A distribuição também pode ser limitada pela ligação do fármaco às proteínas do plasma, em especial à albumina para fármacos ácidos e à  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida no caso de fármacos de característica básica. Uma substância ativa extensa e fortemente ligada à estas proteínas tem pouco acesso a locais de ação intracelulares e pode ser lentamente biotransformada e eliminada.

Os fármacos podem acumular-se nos tecidos em concentrações maiores que as esperadas a partir do equilíbrio estável de difusão, como resultado dos gradientes de pH, da ligação a componentes intracelulares ou da distribuição nos lipídeos. O acúmulo de um fármaco em determinado tecido, pode atuar como um reservatório que prolonga sua ação nesse mesmo tecido e em um local distante atingido pela circulação.

Em relação à pequena diferença de pH entre os líquidos intracelular e extracelular (7,0 vs. 7,4), resulta em um gradiente de concentração também relativamente pequeno do fármaco através da membrana plasmática. As bases fracas concentram-se um pouco mais dentro das células, enquanto a concentração dos ácidos fracos é discretamente menor nas células do que nos líquidos extracelulares. A queda do pH do líquido extracelular aumenta a concentração de ácidos fracos dentro das células e diminui a das bases fracas, desde que o pH intracelular não se modifique também e que a alteração do pH não afete simultaneamente a ligação, a biotransformação ou a excreção do fármaco; o aumento do pH determina, obviamente, efeitos opostos.

Como a velocidade de distribuição de um fármaco no organismo costuma ser menor que a de metabolização e excreção, um pseudo-equilíbrio entre plasma e tecido é atingido ao se completar a distribuição, mas a concentração plasmática continua a

diminuir graças à eliminação. Um verdadeiro equilíbrio pode ser estabelecido durante a infusão contínua de fármacos.

#### • Ligação à proteínas plasmáticas e teciduais

Fármacos ao alcançarem a circulação sanguínea podem se ligar, em diferentes proporções às proteínas plasmáticas. Essa ligação é uma medida da afinidade do fármaco pelas proteínas do plasma, especialmente, como já foi citado, pela albumina e alfa-1-glicoproteína ácida. Também pode haver ligação com proteínas das membranas dos eritrócitos, lipoproteínas circulantes, leucócitos, plaquetas e as transportadoras específicas, como a globulina transportadora de tiroxina e a transferrina. Os sítios receptores de fármacos em todas estas proteínas, são chamados "receptores silenciosos", pois sua interação com aqueles não gera efeitos biológicos.

Uma vez que as proteínas não passam através das paredes capilares, a ligação do fármaco à proteínas pode retê-lo no espaço vascular por um determinado tempo. A fração do fármaco não ligado é que atravessará as membranas tornando-se disponível para interações com receptores, ou seja, é ela que exercerá o efeito farmacológico sendo, assim, chamada de fração farmacologicamente ativa. Já a fração ligada é considerada farmacologicamente inerte.

Porém, a interação do fármaco com a proteína plasmática é um processo rapidamente reversível e, à medida que o fármaco não ligado difunde-se dos capilares para os tecidos, mais fármaco ligado dissocia-se da proteína até que seja alcançado um equilíbrio, onde há concentrações relativamente constantes de forma ligada e não ligada. É uma interação dinâmica, em que complexos continuamente se formam e se desfazem. Valores de ambas as formas podem variar de 0,0 a 1,0 (0 a 100%), dependendo da extensão da ligação.

O complexo fármaco-proteína age como um reservatório temporário na corrente sanguínea retardando a chegada de fármacos aos órgãos alvo e sítios de eliminação. Quando a ligação à proteína ocorre fortemente (fração livre  $< 0,1$ ), ela pode diminuir a intensidade máxima de ação de uma dose única de um fármaco, por diminuir a concentração máxima atingida no receptor, alterando, assim sua resposta clínica; reciprocamente, a diminuição da ligação pode aumentar a intensidade de ação do fármaco. Quanto aos fármacos com fração livre maior que 0,25%, as conseqüências da ligação protéica são pouco importantes.

Os sítios protéicos de ligação de fármacos no plasma são passíveis de saturação. A medida que a concentração do fármaco aumenta, também pode aumentar sua forma livre, porque a capacidade de ligação pode estar saturada. No entanto, numa ampla margem de concentrações, a fração livre não se altera porque há abundância de sítios de ligação; a saturação na verdade só ocorre em concentrações muito altas, clinicamente irrelevantes.

A relação entre fração livre/fração ligada pode ser influenciada por situações onde ocorre variações nas concentrações das proteínas plasmáticas, podemos citar as

situações de hipoalbuminemia por cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição grave e uremia; na gestação, em que há hemodiluição e em idosos, onde, muitas vezes por menor capacidade de produção de proteínas, o teor de ligação a fármacos torna-se menor.

Fármacos podem competir entre si pelos sítios de ligação protéica, sendo deslocado o que tem menor afinidade pelos mesmos, ficando, conseqüentemente, com a fração livre aumentada no plasma. Também pode ocorrer que ao ligar-se à proteína altere a estrutura terciária desta, alterando, assim, a afinidade da proteína por outras substâncias. O ácido acetilsalicílico (AAS), por exemplo altera a ligação de fármacos à albumina através da acetilação do resíduo lisina da molécula de albumina. Isto modifica a ligação de algumas substâncias ativas ácidas, como a fenilbutazona e o ácido flufenâmico. Estes mecanismos resultam num aumento da fração livre do fármaco deslocado. Assim, o deslocamento de 1% da ligação protéica de um fármaco que liga-se 99% à proteína, terá duplicada a percentagem da fração livre, farmacologicamente ativa, podendo por isso ocorrer um aumento de sua atividade farmacológica. Em geral, podemos dizer que a importância quantitativa e clínica do deslocamento das proteínas plasmáticas depende da quantidade total de fármaco ligado à proteína, bem como de seu índice terapêutico.

A competição por locais de ligação não ocorre apenas entre fármacos, mas também entre fármacos e ligantes endógenos. Hormônios, por exemplo, podem ser deslocados de suas proteínas carreadoras por fármacos, porém, normalmente, sem importância clínica. Já o deslocamento de bilirrubina da ligação protéica no neonato, conseqüente à administração de sulfonamidas, é de importância clínica porque altos níveis de bilirrubina daí resultantes são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica imatura, provocando icterícia (*Kernicterus*) e lesão cerebral.

Diferenças individuais na ligação à proteínas podem ocorrer, o que pode contribuir significativamente para a variabilidade na resposta clínica à fármacos. Por exemplo, a fração livre de imipramina no plasma de pacientes deprimidos varia de 5,4 a 21,0% o que pode explicar uma das dificuldades de correlacionar os níveis plasmáticos de antidepressivos com a resposta clínica. As diferenças interindividuais estão parcialmente sob o controle genético, podendo porém ser afetadas por patologias e idade.

Os fármacos também podem interagir com moléculas intra e extracelulares, como as proteínas de membrana celulares, ácidos nucleicos, polipeptídeos e polisacarídeos. Estas ligações podem igualmente influenciar a distribuição.

- **Compartimento farmacocinético e Volume de distribuição**

Como já foi dito, em humanos, geralmente, não é possível determinar quantitativamente a distribuição de um fármaco nos diversos tecidos; assim o que normalmente se faz é acompanhar a concentração do fármaco no sangue ou plasma, considerando a existência de uma relação constante entre as quantidades do fármaco no plasma e no restante do organismo após a completar-se a distribuição.

O conceito de **compartimento** em farmacocinética é essencial e foi desenvolvido para fornecer as bases para quantificação dos processos farmacocinéticos; ele representa uma maneira simplificada mas extremamente útil na abordagem dos processos de distribuição dos medicamentos no organismo.

O compartimento é um espaço imaginário matemático, usualmente representado na literatura farmacológica como uma "caixa" reservatório; quando o medicamento é introduzido em um compartimento ele é rapidamente e homogeneamente distribuído em todo o espaço. Os compartimentos são frequentemente designados como compartimento "vascular" ou compartimento "tecidual", mas estas correlações são frágeis e não devem ser literalmente aceitas. A estes compartimentos também podem ser atribuídos volumes reais (em litros, por exemplo), mas estes volumes também são fictícios e não correspondem ao volume real de nenhum dos tecidos ou órgãos corporais. Devemos sempre ter em mente que a interpretação dos modelos farmacocinéticos devem ser feitos com cautela, por serem derivados de modelos matemáticos e não da anatomia e fisiologia.

O processo de distribuição de um fármaco pode ser quantificado, através do conceito de compartimento através do **volume de distribuição**, que avalia a extensão da distribuição da substância ativa, além do plasma. Assumindo que o corpo consiste de um único compartimento (veremos mais tarde, em um tópico à parte, que também podemos considerar a existência de dois ou mais compartimentos), e conhecendo-se a dose administrada por via endovenosa e sua concentração dosada no sangue, o volume do compartimento, denominado "**volume aparente de distribuição**" (**Vd**), pode ser determinado por substituição nos termos da equação que se segue:

Concentração = Quantidade que se torna Volume = Quantidade

Volume Concentração

Assim,

**Vd = D** onde: D = Dose e C = Concentração

Então, o volume de distribuição é simplesmente uma constante de proporcionalidade fictícia, um conceito matemático, utilizado para explicar as concentrações observadas dos medicamentos com base na quantidade de fármaco conhecida presente no organismo. Ele fornece uma estimativa da extensão do tecido extravascular que faz a captação dos medicamentos; descreve a relação entre a quantidade de fármaco em todo o organismo e a quantidade existente no plasma. Domingues, criador deste conceito define-o como o volume no qual o fármaco deve dissolver-se para que sua concentração se iguale a do plasma. Nesta definição a concentração plasmática do fármaco é aquela observada após a absorção e distribuição e antes da eliminação. Quando Vd é pequeno, a captação pelos tecidos é limitada; já valores grandes para Vd, indicam uma ampla distribuição para os tecidos. Como muitos fármacos são relativamente lipofílicos, a captação tecidual é extensa, e grandes volumes de distribuição são comuns.

A determinação do Vd de diversos fármacos, em litros, mostra, muitas vezes números irrealistas, quando comparados ao **volume real de distribuição** do organismo, representado pelo volume de água corporal total, 60% do peso corporal de um indivíduo. Considerando-se um homem padrão de 70 kg, teremos um volume real total aproximado de 42-43 litros de líquido corporal; sendo 2-3 litros de plasma, 12 litros do líquido intersticial e 28 litros do líquido intracelular. No entanto, ao relacionarmos o volume de distribuição aparente de um fármaco com o volume real de distribuição do organismo, teremos uma previsão da distribuição deste fármaco (Tabela 3). Volumes de distribuição muito grandes, como o do diazepam (tabela 4) que é 140 litros, indicam que este fármaco possui grandes concentrações teciduais (por acúmulo em tecido adiposo) em comparação com a concentração plasmática.

**Tabela 3 - Provável relação existente entre Vd e local distribuição no organismo**

Vd calculado (Litros)	Provável local de distribuição
3-5	Plasma – Sistema circulatório
10-20	Fluido extracelular
25-30	Fluido intracelular
40-70	Fluido total do organismo
> 70	Acúmulo em território extravascular

A tabela 4 mostra exemplos dos volumes de distribuição aparente para três agentes ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos para um mesmo indivíduo pesando 70 Kg, baseado nos dados representativos de estudos clínicos em que utilizou-se uma única dose. Para tornar estes volumes mais aplicáveis, eles são usualmente corrigidos para o peso corporal e expressos em unidades de litro/Kg.

**Tabela 4 – Volumes de distribuição de três benzodiazepínicos após dose única(DU) IV.**

Fármaco Ansiolítico	Dose intra-venosa (mg)	Concentração sangüínea após administração estar completa (mg/ml)	Volume aparente de distribuição (Vd) (Litros)	Volume aparente de distribuição (Vd) Corrigido pelo peso(L/Kg)
Clordiazepóxido	0,05	1,80	28	0,4
Lorazepam	2,0	28,6	70	1,0
Diazepam	10,0	71,4	140	2,0

É importante enfatizar que os valores tabelados de  $V_d$ , são normalmente valores médios. Como outros valores biológicos os valores de  $V_d$  para um dado fármaco podem variar consideravelmente de uma pessoa para outra, e podem ser também influenciados por fatores como os listados na tabela 1. Além disso, também deve ser claro o fato de que o conhecimento do  $V_d$  não fornece nenhuma informação específica sobre sítios de distribuição. Os sítios anatômicos de distribuição somente podem ser determinados por análises diretas das concentrações nos tecidos, as quais, por sua vez só são usualmente possíveis em estudos em animais.

Em farmacocinética clínica, o  $V_d$  é um importante parâmetro, empregado para determinação de doses e intervalos de doses dos medicamentos.

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

A meia-vida é um conceito cronológico e indica o tempo em que uma grandeza considerada reduz à metade de seu valor. Em farmacocinética ela representa o tempo gasto para que a concentração plasmática ou a quantidade original de um fármaco no organismo se reduza à metade. A cada intervalo de tempo correspondente a uma meia-vida, a concentração decresce em 50% do valor que tinha no início do período. Esse conceito é operacionalizado pela observação da concentração no plasma. Para a maioria dos fármacos, a meia vida é constante em uma larga faixa de concentrações. Já o termo vida-média exprime a duração média da concentração e não sua meia vida.

O tempo de meia-vida ou  $t_{1/2}$  é um importante parâmetro farmacocinético. A caracterização de um evento farmacocinético pelo valor da meia vida possibilita uma estimativa da rapidez com que o processo ocorre, originando dados importantes para a interpretação dos efeitos terapêuticos ou tóxicos dos fármacos, da duração do efeito farmacológico e do regime posológico adequado.

O conhecimento do  $t_{1/2}$  também é de grande utilidade para se conseguir alcançar a concentração plasmática média no equilíbrio ( $C_{ss}$ ), após doses repetidas em intervalos que representam a meia-vida; a  $C_{ss}$  é a concentração do estado de equilíbrio, orientadora do regime posológico e é obtida quando se administra um medicamento em doses repetidas, a intervalos regulares. Tal repetição, permite a manutenção desse platô de concentração constante, por reposição da parte do fármaco que está sendo eliminado. Diz-se que a concentração do estado de equilíbrio ( $C_{ss}$ ) é alcançada após 4-6 intervalos de meia-vida; o paciente alcançará 50% de equilíbrio dinâmico após uma meia vida do fármaco, 75% de equilíbrio dinâmico após duas meias-vidas, 87,5% após três meias vidas e 94% após quatro meias-vidas (Figura 4)

A mais importante meia-vida em farmacocinética é aquela que descreve o processo de eliminação ou remoção do fármaco do corpo. Esta "meia vida de eliminação", freqüentemente abreviada na literatura como  $t_{1/2b}$ , indica como será a velocidade de desaparecimento do fármaco após administração de uma dose única ou após o término de um longo período de terapia; normalmente esta também ocorre em um período de tempo que varia de 4 a 6 meias-vidas do fármaco.

Também aqui é necessário lembrar que os valores tabelados de  $t_{1/2}$  (como os de  $V_d$ ) são usualmente valores médios representativos, que como outros eventos fisiológicos e farmacocinéticos irão variar de pessoa para pessoa e podem ser influenciados por muitos fatores, como os listados na tabela 1. O  $t_{1/2}$  para um dado fármaco pode variar temporalmente mesmo em um mesmo indivíduo.

### 2.3. eliminação de fármacos

Os fármacos são reconhecidos como substâncias estranhas ao organismo, devendo ser eliminados após exercer seus efeitos terapêuticos. Os principais processos que determinam o fim de efeito dos fármacos são biotransformação hepática e excreção renal.

Excluindo-se o pulmão os órgãos excretadores eliminam os compostos polarizados mais eficientemente que as substâncias com alta lipossolubilidade, assim os fármacos lipossolúveis não são prontamente eliminados até serem biotransformados em compostos mais polarizados.

A biotransformação contribui muito para eliminação final de fármacos do organismo. Poucas substâncias ativas são eliminadas quase totalmente inalteradas pelos rins. Alguns fármacos são excretados via bile; outros, particularmente substâncias voláteis, são excretados com a expiração. Contudo, para maioria dos fármacos a excreção é feita via renal.

#### 2.3.1. Biotransformação de fármacos

A biotransformação submete o fármaco a reações químicas, geralmente mediadas por enzimas, que o converte em um composto diferente do originalmente administrado (metabólito). As reações mais comuns da biotransformação de fármacos são oxidação, redução, hidrólise e conjugação ou acetilação. Frequentemente, a mesma substância pode sofrer biotransformação por diversas vias competitivas; a fração de formação de cada um dos metabólitos é dependente da velocidade relativa de cada uma destas vias. Um metabólito pode, por sua vez, também sofrer biotransformação; por exemplo, oxidação, redução e hidrólise são frequentemente seguidas de uma reação de conjugação. Estas reações ocorrem em série e são ditas seqüenciais; didaticamente, as reações de oxidação, redução e hidrólise, são classificadas como de fase I as de conjugação e acetilação, como de fase II do processo de biotransformação. Conjugações se fazem normalmente com ácido glicurônico e sulfúrico e podem ocorrer sem reações da fase I. Já a velocidade das acetilações depende de traço herdado que se denomina "fenótipo acetilador"; a toxicidade, sobretudo hepática, tende a ser maior nos acetiladores lentos, entretanto o efeito terapêutico não costuma ser diferente entre acetiladores rápidos ou lentos.

Geralmente, o fígado é o maior e algumas vezes o único sítio de biotransformação de fármacos; ocasionalmente o fármaco é biotransformado em outros tecidos como os rins, pele, pulmões, sangue e trato gastrointestinal. Várias destas reações ocorrem no retículo endoplasmático do fígado e de alguns outros tecidos; após homogeneização

destes tecidos, o retículo endoplasmático é rompido, formando-se pequenas vesículas denominadas *microsomas*. Por esta razão, enzimas biotransformadoras do retículo endoplasmático são chamadas enzimas microsossomais; desta forma a biotransformação de fármacos pode ser classificada como microsossomal e não microsossomal. Dentre as enzimas não microsossomais que participam da biotransformação de fármacos podemos citar a diaminoxidase (DAO) e monoaminoxidase (MAO), ambas de origem mitocondrial e ligadas às membranas, que desaminam oxidativamente aminas primárias, aldeídos ou cetonas; e estearases solúveis presentes no plasma, que catalisam reações hidrolíticas.

As principais enzimas microsossomais responsáveis por oxidação e redução de fármacos pertencem à superfamília de enzimas do citocromo P450. Esta superfamília cataliza uma ampla variedade de reações oxidantes e redutoras e exerce atividade contra um grupo de substrato quimicamente diferentes; o único aspecto estrutural comum do grupo diverso de xenobióticos oxidados pelas enzimas do citocromo P450 é sua grande lipossolubilidade. Foram identificadas 12 famílias de genes do citocromo P450 nos seres humanos, e, com freqüência, existem várias enzimas do citocromo P450 em uma única célula. As famílias do citocromo P450 dividem-se em subfamílias, que possuem semelhança superior a 55% em suas seqüências de proteínas individuais. As famílias 1,2 e 3 de citocromo P450 (CYP1, CYP2 e CYP3) codificam as enzimas que participam na maioria das biotransformações de fármacos em humanos. Como resultado da especificidade por substrato relativamente pequena entre as proteínas do citocromo P450, duas ou mais enzimas geralmente podem catalisar uma determinada reação de biotransformação. A CYP3A4 participa da biotransformação na maioria dos fármacos e expressa-se em níveis significativos fora do fígado.

São várias as conseqüências da biotransformação de fármacos; ela é um mecanismo através do qual o organismo se desfaz de compostos estranhos e fármacos (xenobióticos); consiste em carregar eletricamente o fármaco para que, ao passar pelos túbulos renais, não seja reabsorvido, ou ainda torná-lo polar, hidrossolúvel, capaz de ser excretado. Esse processo, em geral, inativa o fármaco, pois, além de modificar pontos fundamentais de sua estrutura, diminui a possibilidade de que chegue aos tecidos susceptíveis. A biotransformação de fármacos e outros xenobióticos em metabólitos mais hidrofílicos é, portanto, essencial para o término de sua atividade biológica, bem como para sua eliminação.

A biotransformação também pode ser um meio de produção de compostos ativos. São conhecidos inúmeros exemplos onde o fármaco administrado (denominado "pró-fármaco") é um produto inativo, o qual é, *in vivo*, convertido na forma farmacologicamente ativa. Frequentemente, a biotransformação pode também originar metabólitos ativos. A duração e a intensidade da resposta variam com o tempo de duração destas substâncias no organismo. Assim, para a terapêutica é de extrema importância tanto a farmacocinética dos compostos administrados, quanto a de seus metabólitos ativos. Segue abaixo, como exemplo, a rota de biotransformação do diazepam, um benzodiazepínico de longa meia vida (~ 48 horas) e metabólitos intermediários ativos. Várias outras rotas, são apresentadas na bibliografia recomendada.

Diazepam N-desalquilação Desmetildiazepam Hidroxilação

(ativo) (ativo) Alifática

Oxazepam glicuronídeo Conjugação Oxazepam

(inativo) (ativo)

A biotransformação de alguns fármacos pode ser influenciada pela via de administração. Fármacos administrados por via oral ganham acesso à circulação sistêmica quase sempre pelo sistema porta hepático, primeiro apresentador do fármaco ao fígado. Assim, a totalidade de uma dose de fármaco administrado por esta via durante o processo de absorção, é exposta ao fígado durante sua primeira passagem pelo organismo; se este fármaco está sujeito a uma elevada depuração hepática (é rapidamente metabolizado pelo fígado) uma fração substancial da mesma pode ser extraída do sangue portal e biotransformada antes de alcançar a circulação sistêmica. Isto é conhecido como metabolismo ou efeito de primeira passagem e pode ocasionar em uma perda significativa na biodisponibilidade do fármaco. O próprio trato gastrintestinal pode também proporcionar a biotransformação de fármacos ao colocá-lo em contato com enzimas; é o exemplo da grande biotransformação realizada pela CYP3A4 neste local, que hoje sabemos contribuir para a péssima biodisponibilidade por via oral de muitos fármacos.

A capacidade de biotransformação de fármacos pode ainda ser alterada ou influenciada por fatores fisiológicos como idade (principalmente períodos neonatal e senil) gestação e sexo; fatores patológicos como a cirrose, hepatite, insuficiência cardíaca desnutrição e alcoolismo; fatores genéticos, como o polimorfismo geneticamente determinado que classificam indivíduos como metabolizadores rápidos ou lentos; fatores ambientais, como a exposição a poluentes; e por fim o uso concomitante de outros fármacos, que proporciona a ocorrência de indução e inibição enzimática, importante tipo de interações medicamentosas farmacocinéticas ao nível da biotransformação de fármacos e por isto estão comentadas abaixo.

- **Indução enzimática**

Certos fármacos induzem um aumento da síntese de proteínas. Esta indução determina maior velocidade de biotransformação e reduções correspondentes na disponibilidade do próprio fármaco indutor ou de outro fármaco, que esteja sendo administrado concomitantemente e utilize a mesma via; aqui, um exemplo bem caracterizado é a auto-indução com o anticonvulsivante carbamazepina. A aceleração da biotransformação do fármaco pode acarretar redução em intensidade e duração da resposta aos fármacos; ou, por outro lado pode associar-se ao aumento da toxicidade no caso dos fármacos que são metabolizados a formas ativas ou tóxicas.

De maneira geral indutores são específicos para determinada família do citocromo P450. Podemos citar os glicocorticóides e anticonvulsivantes para a família CYP3A4 e a isoniazida, a acetona e o consumo crônico de etanol para a CYP2E1. Muitos indutores

de citocromo P450s, também induzem enzimas envolvidas em biotransformações da fase II como as glicuronosil transferases e as glutathion transferases.

- **Inibição enzimática**

A inibição de enzimas que participam na biotransformação resulta em níveis elevados do fármaco original, efeitos farmacológicos prolongados e maior incidência da toxicidade do fármaco, principalmente durante administração crônica. A competição de dois ou mais fármacos pela local ativo da mesma enzima pode diminuir a biotransformação de um destes agentes, dependendo das concentrações relativas de cada substrato e de suas afinidade pela enzima.

A cimetidina e o cetoconazol são exemplos clássicos inibidores de reações oxidativas de biotransformação, por formarem um complexo muito forte com o ferro hêmico do citocromo P450. A depleção de co-fatores necessários à atividade de algumas enzimas da fase II, é um mecanismo comum de inibição enzimática.

### **2.3.2. Excreção de fármacos**

Como foi mencionado acima, a eliminação dos fármacos pode ser realizada por biotransformação ou excreção, sendo que a maioria deles passam por ambos os processos. Por excreção se entende a passagem dos fármacos da circulação sangüínea para o meio externo; é através deste processo que os compostos são efetivamente removidos do organismo. As leis gerais de passagem através de membranas, também aqui se aplicam, só que em sentido contrário ao dos processos de absorção e distribuição.

Os órgãos de excreção de fármacos são denominados vias de excreção ou emunctorios e incluem os rins, pulmões, suor, glandulas lacrimais e salivares, mama(leite materno) e tubo digestivo (fezes e secreção biliar); destes o rim se destaca nesta função e, os demais, afora os pulmões para as substâncias voláteis, são quantitativamente menos importantes.

As substâncias ativas excretadas nas fezes, são ingeridos por via oral e em grande parte não absorvidos pelo trato gastrintestinal ou são metabólitos excretados ativamente pelo fígado através da bile e não reabsorvidos pelo circuito êntero-hepático; a reintrodução da substância ativa na circulação sistêmica por este circuito pode prolongar seus efeitos. Pela via biliar normalmente são excretados fármacos de alto peso molecular, os muito polares e aqueles que são ativamente englobados em micelas de sais biliares, colesterol e fosfolípídeos.

A excreção de fármacos no leite materno é importante porque pode produzir efeitos farmacológicos indesejados no bebê em sua fase de amamentação. Já a excreção pulmonar, por sua vez, é importante na eliminação dos gases e vapores anestésicos.

- **Excreção Renal**

Os mecanismos que asseguram a excreção renal de fármacos são os mesmos que intervêm na formação da urina; papel este que, como sabemos, é função do néfron, unidade anatomofisiológica dos rins. Estes mecanismos compreendem a **filtração glomerular, a secreção tubular ativa e a reabsorção tubular passiva.**

Em um primeiro momento o fármaco é filtrado ou secretado para a luz tubular; em um próximo passo, podem ser eliminados com a urina ou reabsorvidos ativa ou passivamente, pelo epitélio tubular.

A quantidade de fármaco que entra na luz tubular por **filtração**, bem como a velocidade com que ocorre este processo, depende de sua fração ligada à proteína plasmática, da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal. Já a **secreção tubular ativa** não é afetada pelo teor de ligação a proteínas plasmáticas, é um transporte mediado por carreadores que apresenta alta velocidade, podendo ser saturável. Muitas substâncias de caráter ácido são transportadas por um sistema que secreta substâncias de ocorrência natural, como o ácido úrico; Já as bases orgânicas, são transportadas por um outro sistema que secreta bases endógenas como a histamina; assim pode ocorrer competição entre ácidos ou entre bases orgânicas pelo sítio de ligação de seu carreador; por exemplo a probenicida retarda a excreção urinária da benzilpenicilina, o que aumenta sua vida média no organismo e conseqüentemente a duração de seu efeito farmacológico. Ambos os sistemas de transporte podem ser bidirecionais, entretanto, o transporte de substâncias exógenas é predominantemente secretor.

A **reabsorção tubular** renal de ácidos e bases fracas em suas formas não ionizadas (lipossolúveis), se processa por difusão passiva a nível dos túbulos proximal e distal, sendo potencialmente bidirecional; porém como a água é progressivamente abstraída do lúmen tubular ao longo do néfron, o aumento da concentração intraluminal do fármaco cria um gradiente de concentração para retrodifusão. Este mecanismo é influenciado pelas propriedades físico-químicas do fármaco e pH urinário. Ácidos orgânicos fracos, por não se dissociarem em pH ácido, são reabsorvidos; podemos acelerar sua excreção alcalinizando a urina, o que converte-os em formas ionizadas não livremente difusíveis. A alcalinização da urina teria efeito oposto na excreção de bases fracas. Estes artifícios podem ser utilizados, como já comentado, em casos de intoxicação.

Fatores fisiológicos ou patológicos que aterem a função renal, influenciam decisivamente a excreção de fármacos por esta via. Em presença de insuficiência renal, fármacos e metabólitos ativos excretados fundamentalmente pelo rim podem acumular-se, ocasionando efeitos tóxicos. Para evitar tal ocorrência, são necessários ajustes nos esquemas terapêuticos. O fator idade figura entre os fatores fisiológicos, como um dos principais interferentes na excreção renal de fármacos. Em recém-nascidos e prematuros, a filtração glomerular e o fluxo plasmático renal são aproximadamente 30 a 40% inferiores aos dos adultos, somente aproximando-se a estes aos três meses de idade, logo a cinética dos fármacos nestas crianças será totalmente diferenciada, devendo ser levada em conta nos regimes terapêuticos de substâncias administradas no período pós-natal.