

Universidade Federal Fluminense – UFF
Medicina Veterinária
Farmacologia Veterinária I
Distribuição e Biotransformação de Fármacos

Alunos:

Gean Phillipe Joaquim Serrano

Robson Pacheco Rocha Moutinho

Willian Silva Maralhas Souto

Monitora: Domethila Aguiar

Niterói, Outubro de 2015

Sumário

1. Destribuição

- a. Introdução**
- b. Relação ao volume**
- c. Compartimento**
- d. Fatores**

2. Biotransformação

- a. Metabolismo de primeira passagem**
- b. Metabolismo de segunda passagem**

3. Bibliografia

Introdução a Distribuição:

O fármaco penetra na circulação sistêmica por administração direta ou após absorção a partir do sítio de aplicação. Do sangue distribui-se aos diferentes tecidos do organismo, funcionalmente classificados em suscetíveis, indiferentes e emunatórios. A velocidade e extensão da distribuição dependem do fluxo sanguíneo tecidual, propriedades físico-químicas do fármaco, características da membrana através da qual será transportado e sua ligação a proteínas plasmáticas e teciduais.

Distribuição:

A distribuição dos fármacos depois da sua absorção não é uniforme em todo o organismo. Alguns tendem a permanecer dentro dos tecidos aquosos do sangue e dos músculos, enquanto outros se concentram em tecidos específicos como a glândula tireoideia, o fígado e os rins. Outros aderem intimamente às proteínas do sangue, abandonando a circulação sanguínea de forma lenta, em contraste com os que a abandonam rapidamente dirigindo-se para outros tecidos. Alguns tecidos acumulam quantidades tão elevadas de um fármaco que servem como reserva deste, prolongando assim a sua distribuição. Alguns fármacos, como os que se acumulam nos tecidos gordos, abandonam estes com lentidão e, como consequência, continuam a circular no sangue vários dias depois de o doente ter deixado de tomá-los.

A distribuição de um determinado fármaco pode variar entre pessoas diferentes. Por exemplo, os corpulentos podem necessitar de uma dose maior de um fármaco porque têm mais tecidos e mais sangue em circulação. Em contrapartida, os obesos armazenam grande quantidade de fármacos que se concentram na gordura, ao contrário das pessoas muito magras que armazenam relativamente pouco. Este tipo de distribuição observa-se também nas pessoas de idade avançada, dado que a proporção de gordura no organismo aumenta com a idade.

Volume de distribuição: relaciona a quantidade total de fármaco no plasma ou no fluido. Refere-se ao volume de fluido que seria necessário para armazenar todo o fármaco contido no corpo na mesma concentração presente no fármaco.

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.

Fatores que alteram o metabolismo

- Genéticos;
- Idade;
- Diferenças individuais;
- Fatores ambientais (fumar);
- Propriedades químicas dos fármacos;
- Via de administração
- Dosagem;
- Sexo;
- Alterações entre fármacos durante o metabolismo

Interferência na Distribuição:

Assim como na absorção certos fatores ligados ao fármaco também podem interferir na distribuição, como por exemplo:

- **Carga elétrica:** fármacos ionizados tem dificuldade em atravessar o endotélio vascular e assim atingir outras regiões do organismo;
- **Estabilidade química:** formas instáveis quimicamente podem ser biotransformadas em produtos de baixa permeabilidade capilar;
- **pH e pKa:** fatores que afetam diferentemente o grau de ionização dos fármacos, como por exemplo, substância ácida em meio alcalino, tende a se ionizar e conseqüentemente sua passagem pela membrana fica mais dificultada;
- **Afinidade a proteínas plasmáticas:** a taxa de ligação a proteínas determina quanto de fármaco vai permanecer livre e apto a se distribuir para outros compartimentos, e quanto de fármaco vai permanecer ligado, como fração de reserva nas proteínas.

>> Fatores que afetam a quantidade de proteína total do organismo podem, conseqüentemente, afetar a distribuição de fármacos. Estes fatores podem ser divididos em: **Patológicos e Fisiológicos.**

Fatores Patológicos:

1. Distúrbios hepáticos: redução na biossíntese proteica, síntese de proteínas com alterações conformacionais;

2. Distúrbios renais: levando a hipoproteinemia

3. Distúrbios cardíacos: ocorre um aumento na quantidade de alfa-1-glicoproteína ácida após o infarto do miocárdio;

4. Distúrbios tireoidianos: hipertireoidismo tende a diminuir a quantidade de proteínas plasmáticas, enquanto que o hipotireoidismo aumenta.

Fatores Fisiológicos:

1. Idade: Afeta de forma marcante a distribuição, de modo geral, tanto a fração livre, quanto o volume de distribuição para o fármaco total e não ligado, aumentam. Com a idade vários mecanismos podem explicar a menor interação entre fármacos/proteínas: a) menor concentração plasmática de proteínas; b) albumina fetal possui pouca afinidade a fármacos; c) pH plasmático ligeiramente inferior; d) concentração de ácidos graxos livres, ligeiramente, inferior; e) eventual presença de substâncias de origem materna, que podem competir com fármacos pelas proteínas plasmáticas.

2. Gravidez: Hormônios, ácidos graxos livres e proteínas em geral, têm seus níveis séricos aumentados durante a gravidez. A concentração de albumina varia até o primeiro trimestre e a de ácidos graxos se eleva, a partir da segunda metade, logo fármacos ácidos podem ter sua fração livre aumentada.

Observação sobre Distribuição:

Uma vez que o fármaco tenha sido administrado, sua tendência é seguir em direção ao líquido intersticial e ao meio intracelular. A velocidade e extensão com que essa distribuição ocorre é função do fluxo sanguíneo, das características do leito capilar e das propriedades físico-químicas do fármaco. Quando as características do fármaco propiciam fácil passagem pela membrana endotelial, a velocidade de distribuição depende da taxa de perfusão, assim os fármacos se distribuem mais rapidamente em tecidos altamente perfundidos. Se as características do fármaco dificultam seu transporte pela membrana, a velocidade de distribuição é limitada pela **taxa de difusão**.

Introdução a Biotransformação – Metabolismo:

A biotransformação submete o fármaco a reações químicas, geralmente mediadas por enzimas, que o convertem em um composto diferente do originalmente administrado. Os fármacos mais lipossolúveis necessitam ser transformados antes da excreção. A biotransformação se processa principalmente no fígado e consiste em carregar eletricamente o fármaco para que, ao passar pelos túbulos renais, não seja reabsorvido.

Biotransformação:

A modificação bioquímica das drogas altera sua atividade farmacológica e sua velocidade de excreção. Embora a atividade seja frequentemente reduzida ou abolida (como no caso da oxidação de barbitúricos, fenitoína e álcool), pode às vezes ser aumentada, através da geração de metabólitos ativos, como no caso da conversão de hidrato de cloral em tricloroetanol, que mantém a ação anestésica.

A formação de metabólitos polares que tem menor solubilidade lipídica resulta em uma reabsorção tubular renal reduzida, e conseqüentemente, em velocidade maior de excreção da droga.

Portanto, o metabolismo das drogas ocorre sempre no sentido de tornar os agentes exógenos mais polares, favorecendo sua eliminação.

Enzimas responsáveis pela biotransformação de muitos fármacos estão localizadas no retículo endoplasmático liso do fígado (fração microssômica). Tais enzimas também são encontradas em outros órgãos, como rins, pulmões e epitélio gastrointestinal, embora em menor concentração.

Os mecanismos de biotransformação envolvem uma série de reações químicas dependentes das enzimas hepáticas. Um fármaco pode sofrer uma ou mais transformações até que se produza um derivado com real possibilidade de excreção. Nessa segunda circunstância, a primeira reação é preparatória, produzindo um composto intermediário que ainda deverá sofrer nova reação, gerando-se ao final um metabólito ativo ou inativo.

As reações mais comuns da biotransformação de fármacos são oxidação (95%), glutathionização, redução, hidrólise e conjugação ou acetilação. Estas reações ocorrem em série e são ditas sequenciais; 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, glutathiona e ácido sulfúrico e podem ocorrer sem reações da fase I. Após a fase I podem originar metabólitos ativos ou inativos. Após a fase II, a grande maioria dos fármacos está inativada.

A biotransformação de fármacos pode ser classificada como microssomal e não microssomal. Dentre as enzimas não microssomais podemos citar a diaminoxidase (DAO) e monoaminoxidase (MAO) que desaminam oxidativamente aminas primárias, Glicuroniltransferase(UDP), aldeídos ou cetonas; e estearases solúveis presentes no plasma, que catalisam reações hidrolíticas. As principais enzimas microssomais 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 diferente.

Os fármacos absorvidos pelo intestino estão, portanto, sujeitos ao efeito de primeira passagem. Isso porque fármacos administrados por via oral ganham acesso à circulação sistêmica quase sempre pelo sistema porta hepática. Isso diminui a biodisponibilidade da droga, pois o fígado é o principal local de biotransformação.

• **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. 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. ***

A perda frequente de fármacos no fígado é devido aos lóbulos hepáticos. A priori a veia porta emite capilares que passam pelo espaço-porta e chegam até a veia centro-lobular, os capilares da veia porta são fenestrados, e permite extravasamento de plasma para os hepatócitos, que contêm as enzimas hepáticas. Ou seja, estas enzimas alteram a estrutura do fármaco já discutido antes, e dessa forma, há perdas hepáticas que diminuem a biodisponibilidade do fármaco. E enfim o fármaco ganha a circulação da veia hepática.

OBS: Se houver ingestão de muito paracetamol as reservas de glutatona se acabam sobrando somente o metabólito da fase 1 (tóxico reativo) acarretando na intoxicação do fígado.

Portanto, após feita as reações de por exemplo uma conjugação com grupos hidrofílicos, o conjugado resultante é quase sempre farmacologicamente inativo e menos lipossolúvel do que o precursor, sendo então, eliminado na urina ou na bile.

Bibliografia :

- <http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/12477/metabolizacao-ou-biotransformacao-de-drogas>
- <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAzRgAA/biotransformacao>
- <http://odontoup.com.br/farmacocinetica-absorcao-distribuicao-e-destino-das-drogas/>
- <http://www.manualmerck.net/?id=32&cn=2117>