



Trabalho de Farmacologia I

Excreção e eliminação, meia vida, doses múltiplas

Professores: Antonio Filipe Braga e Marcelo Cossenza Pettezzoni

Alunas: Gabriela Reis, Marianne Suarez e Rayla Delgado

Monitora: Domethila Aguiar

Niterói, outubro de 2015.

A eliminação de um fármaco no organismo corresponde ao desaparecimento do mesmo na corrente sanguínea. Pode ser por metabolização ou excreção.

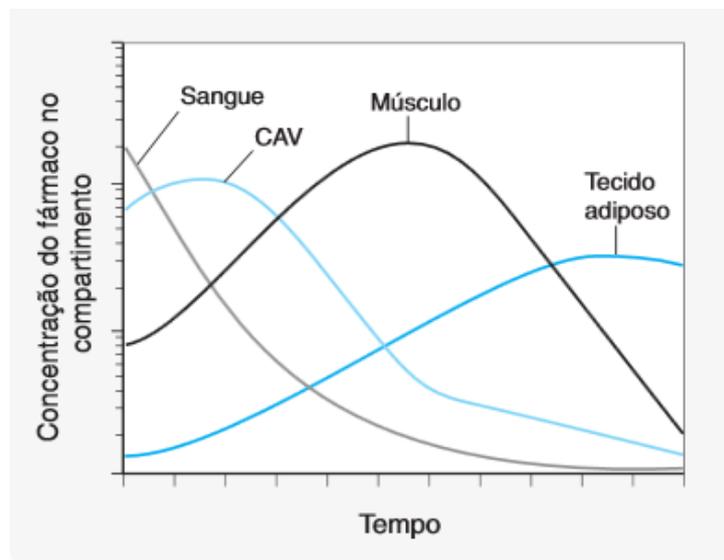
Excreção

O processo de excreção corresponde a eliminação do mesmo sem alterar a sua estrutura molecular. Um medicamento pode ser excretado após sofrer metabolização ou na sua forma inalterada.

Os principais órgãos responsáveis são:

- Rins: Onde os fármacos hidrossolúveis são excretados. O organismo elimina mais facilmente as substâncias hidrofílicas.
- Fígado: Após sofrer biotransformação, os fármacos serão excretados pela bile.
- Pulmões: Meio de excreção dos fármacos voláteis.

Quando em pequenas quantidades, os medicamentos podem ser excretados pelas glândulas salivares (na saliva) ou pelas glândulas sudoríparas (no suor).



Excreção renal

É o meio mais comum de excreção dos medicamentos, principalmente dos com características polares e pouco lipossolúveis em pH fisiológico.

A alta afinidade do fármaco com proteínas plasmáticas pode dificultar a sua excreção renal, pois impossibilita a passagem do medicamento ligado pelos poros do glomérulo. Além disso, medicamentos que podem penetrar no líquido tubular via filtração glomerular e excreção renal também possuem a mesma prejudicada, pois podem ser absorvidos na parte distal do néfron. Os medicamentos que possuem propriedade de ácidos fracos ($pK = 3$), quando estão em meio ácido (na urina de cães e gatos, por exemplo) encontram-se na maior proporções apolares, que são facilmente absorvidos novamente no organismo, pelo transporte passivo de difusão simples nas membranas biológicas.

A excreção de um fármaco pode ser medida pela depuração renal ou clearance renal, que corresponde ao volume de plasma que contém a substância removida pelo rim por unidade de tempo. É calculado a partir da fórmula:

$$\text{Depuração renal} = \frac{\text{Concentração urinária} \times \text{Velocidade do fluxo urinário}}{\text{Concentração plasmática}}$$

Esse valor varia para os diferentes medicamentos e é essencial para a determinação de sua dose por unidade de tempo. Ele descreve a eficiência com que ocorre a excreção do medicamento no organismo. Vale lembrar que essa excreção refere-se à eliminação do fármaco sem alterações.

A depuração total é a soma da depuração de todos os meios de excreções (renal e extrarrenal).

A depuração renal é compreendida pelo resultado de três processos:

- Filtração glomerular: Somente medicamentos não ligados às proteínas plasmáticas sofrem essa filtração.
- Secreção ativa nos túbulos proximais: A secreção tubular é o transporte do medicamento para o túbulo renal, por intermédio de dois transportes ativos, contidos nos túbulos próximos, um para fármacos com propriedade de ácidos fracos e outro para bases fracas, tendo assim competição para a excreção (ácido compete com ácido e base com base).
- Reabsorção passiva da urina para o sangue ao longo de todo o túbulo renal: A grande parte do filtrado é a reabsorvida na passagem pelo túbulo renal, e apenas 1% do filtrado irá aparecer na urina. Depende da capacidade do medicamento de atravessar a membrana do túbulo e retornar aos capilares sanguíneos.

Assim, a depuração renal do medicamento depende de diversas variáveis bem como: a concentração do medicamento no filtrado, o pH urinário e se o animal possui ou não disfunção renal.

A depuração extrarrenal é a soma das depurações hepática e das metabólicas provenientes da metabolização que ocorrem em diversos órgãos como intestino e pulmão.

FARMACOCINÉTICA

❖ Eliminação - Excreção

• Fármaco e metabólitos

• Excreção renal

① Substâncias com menos de 60 Da

▢ não ligadas a proteínas

▢ Hidrossolúveis (polares, ionizadas)

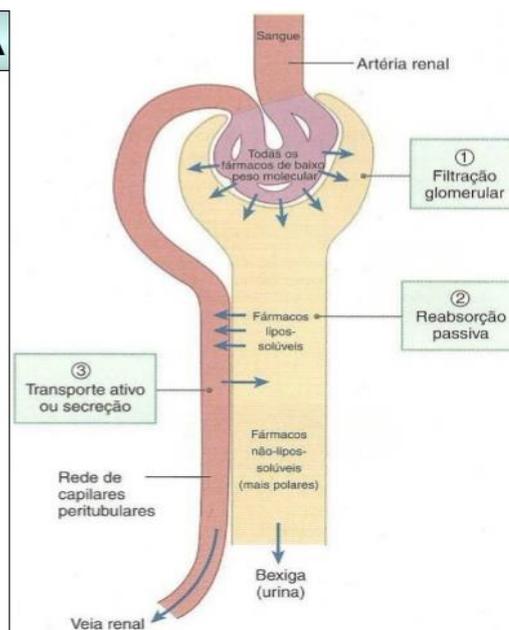
② Substâncias lipossolúveis são reabsorvidas

③ Secreção ativa

▢ Bomba catiônica e aniônica

▢ Competição por sítio de ligação

▢ Gera interações competitivas



Excreção Biliar

Alguns medicamentos e seus metabólitos são excretados pela via hepática, por intermédio da bile. Fatores que definem esta forma de eliminação incluem o tamanho e polaridade da molécula do medicamento a ser excretado. Medicamentos com peso molecular alto apresentam grande probabilidade de serem eliminados pela bile.

A excreção biliar possui importância também na eliminação de substâncias orgânicas polares que não são reabsorvidas pelo intestino. Algumas substâncias liberadas pela bile, ao alcançarem o intestino, podem ser reabsorvidas. Isto dependerá da lipossolubilidade, ou ainda da conjugação destas drogas. Neste último caso, estes compostos podem passar por hidrólise causada pela enzima β -glicuronidase, produzida pelos microorganismos da flora bacteriana intestinal, e voltar a ser reabsorvidas pelo organismo. Esta excreção hepática, seguida de reabsorção intestinal, recebe o nome de ciclo entero-hepático de um medicamento. A droga que tiver total biotransformação hepática será removida do sangue em passagem pelo fígado, e, se a citada droga for administrada por via oral sua biodisponibilidade sistêmica será zero, tendo em vista o metabolismo de primeira passagem (ou pré-sistêmico).

FARMACOCINÉTICA

❖ Eliminação - Excreção

• Excreção pela bile e circulação enterohepática

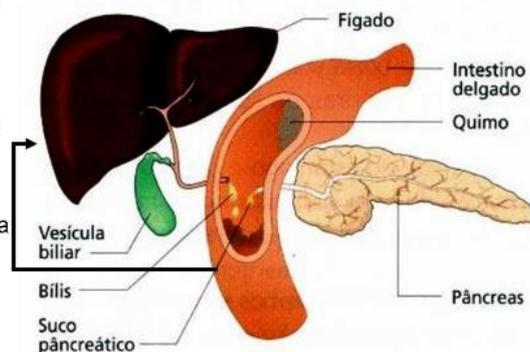
• Sistema semelhante e tão importante quanto a secreção renal

• Na formação da bile, o sistema hepatobiliar transfere para a bile uma série de substâncias que se encontram no plasma, dentre elas, as drogas

• Fármacos não reabsorvidos (polares) são eliminados nas fezes

• Fármacos reabsorvidos desta forma têm seu $t_{1/2}$ aumentado

circulação enterohepática



O fígado e o intestino, para muitas drogas criam um “reservatório” do fármaco circulante que pode atingir cerca de 20% do fármaco total do corpo, além de prolongar sua ação, constituindo a circulação êntero-hepática (ou reservatório fígado-intestino) do seguinte modo: O fármaco, após penetração no fígado é excretado pela bile até o trato gastrointestinal. Posteriormente, este mesmo fármaco é absorvido pela corrente sangüínea (pois, a bile é reabsorvida no curso da digestão), e, volta ao fígado sendo excretado novamente pela bile, repetindo-se o ciclo (isto ocorre com o fármaco que não é inicialmente ou posteriormente alterado pelo fígado ou que geram metabólitos ativos).

Clinicamente, o ciclo êntero-hepático resulta em um aumento no período de tempo da ação do fármaco. As células hepáticas transferem diversas substâncias, incluindo as drogas, do plasma para a bile através de sistemas de transporte semelhantes àqueles do túbulo renal. Assim, vários

conjugados de fármacos concentram-se na bile e são levados até o intestino, podendo ser reabsorvido, repetindo-se o ciclo, ou eliminado pelas fezes. Ocorrendo patologia hepática e/ou estase biliar, o metabolismo e a eliminação das drogas podem ser alterados, inclusive modificações do débito cardíaco também podem limitar o fluxo sanguíneo hepático, alterando o clearance hepático de alguns fármacos. Existem substâncias que são inibidores (ou indutores) enzimáticos do fígado, provocando alterações na depuração (clearance) total das drogas, como o fumo e alguns pesticidas. Assim, estas drogas-tóxicas, inibindo as enzimas que levam a biotransformação de algum fármaco utilizado retarda a depuração total do medicamento biotransformado no fígado.

Excreção glandular: Leite

Pelo fato do leite ter um pH levemente inferior ao do sangue, variando de 6,4 e 6,8, existe uma facilidade de excreção de medicamentos de caráter básico por ele, visto que o epitélio secretor da glândula mamária tem característica lipídica e separa o sangue do leite. Após a administração de uma droga a uma mãe, que esta amamentando, na maioria das vezes a concentração deste agente terapêutico será similar no plasma e no leite materno, isto porque o epitélio da glândula mamária funciona como uma camada de membrana lipídica, o que permite a passagem, por difusão, de substâncias apolares do plasma para o leite materno.

Clinicamente este fato é de suma importância, pois um medicamento administrado uma via sistêmica à mãe, na maioria das vezes, será excretado pelo leite. Isto pode ser um problema para neonato, visto que ele ainda não possui um aparato enzimático completamente desenvolvido, sendo assim mais vulnerável aos efeitos adversos dos diferentes medicamentos.

Pelo fato dos seres humanos fazerem uso contínuo do leite bovino como fonte proteica, deve-se tomar medidas para evitar que o leite das vacas, em que foram necessária administração de drogas para tratamentos de patologias, sejam coletados após o período necessário para a eliminação total destas, para que não ocorra riscos de haver traços medicamentosos no leite, pois consumidores que são hipersensíveis podem vir a manifestar algum tipo de reação alérgica.

Meia vida

É o tempo necessário para que a concentração plasmática da droga caia pela metade.

Exemplo:

- Concentração plasmática alcançada = 100 mg/d
- Imagine que após 1 hora a concentração esteja em 50 mg/dl
- Logo, tempo de meia vida ($T_{1/2}$) = 1 hora

O conhecimento do tempo de meia vida de um fármaco 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 no estado de equilíbrio, quando se administra doses iguais em intervalos regulares (os de meia vida). Tal repetição, permite a manutenção desse platô, por reposição da mesma quantidade de fármaco eliminada. É alcançada após intervalos de 4 a 6 meias vidas (variam de pessoa pra pessoa e podem ser influenciados por diversos fatores)

Fatores que alteram a Meia Vida

QUADRO 3.5 Fatores que Afetam a Meia-Vida de um Fármaco

FATORES QUE AFETAM A MEIA-VIDA	EFEITO MAIS COMUM SOBRE A MEIA-VIDA
Efeitos sobre o Volume de Distribuição	
Envelhecimento (diminuição da massa muscular → diminuição da distribuição)	Diminuição
Obesidade (aumento da massa adiposa → aumento da distribuição)	Aumento
Líquido patológico (aumento da distribuição)	Aumento
Efeitos sobre a Depuração	
Indução do citocromo P450 (aumento do metabolismo)	Diminuição
Inibição do citocromo P450 (diminuição do metabolismo)	Aumento
Insuficiência cardíaca (diminuição da depuração)	Aumento
Insuficiência hepática (diminuição da depuração)	Aumento
Insuficiência renal (diminuição da depuração)	Aumento

DOSAGEM TERAPÊUTICA E FREQUÊNCIA

Os princípios básicos de farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) influenciam, cada um deles, o planejamento de um esquema posológico ótimo de um fármaco.

A absorção determina a via ou vias potenciais de administração e ajuda a definir a dose ideal do fármaco. Em geral, um fármaco que sofre acentuada absorção (evidenciada pela sua alta biodisponibilidade) necessita de uma dose mais baixa do que um fármaco pouco absorvido. (Todavia, é importante assinalar que o determinante mais importante da dose de um fármaco é a potência desse fármaco) Em contrapartida, um fármaco de alta distribuição (evidenciada por um grande volume de distribuição) necessita de uma dose mais alta. A taxa de eliminação de um fármaco influencia a sua meia-vida e, portanto, determina a frequência de doses necessária para manter níveis plasmáticos terapêuticos do fármaco.

Em geral, a dosagem terapêutica de um fármaco procura manter a concentração plasmática máxima do fármaco abaixo da concentração tóxica e a concentração mínima (mais baixa) do fármaco acima de seu nível minimamente efetivo. Isso pode ser obtido de modo mais eficiente através de liberação contínua do fármaco por via intravenosa (infusão contínua), via subcutânea (bomba contínua ou implante), oral (comprimidos de liberação prolongada) e outras vias de administração.

Todavia, em muitos casos, o esquema posológico também deve levar em consideração a conveniência do paciente. Podem-se administrar doses pequenas e frequentes (habitualmente por via oral) para obter uma variação mínima na concentração plasmática

do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico, porém essa estratégia sujeita o paciente à inconveniência de uma administração freqüente do fármaco. As doses administradas com menos freqüência exigem o uso de doses mais altas e resultam em maiores flutuações nos níveis máximo e mínimo do fármaco; esse tipo de **esquema é mais conveniente para o paciente**, mas também tem mais tendência a causar problemas, devido a níveis excessivos (tóxicos) ou insuficientes (subterapêuticos) do fármaco.

Tipicamente, os esquemas posológicos ótimos mantêm a concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico dentro da janela terapêutica desse fármaco. Como o estado de equilíbrio dinâmico é alcançado quando a taxa de aporte do fármaco é igual à sua eliminação, a concentração do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico é afetada pela sua biodisponibilidade, depuração, dose e intervalo entre as doses (freqüência de administração):

$$C_{\text{estado de equilíbrio dinâmico}} = \frac{\text{Biodisponibilidade} \times \text{Dose}}{\text{Intervalo}_{\text{dosagem}} \times \text{Depuração}}$$

onde C é a concentração plasmática do fármaco.

Imediatamente após iniciar uma terapia farmacológica, a taxa

de entrada do fármaco no corpo (k interna) é muito maior do que a sua taxa de eliminação (k externa); em conseqüência, a concentração do fármaco no sangue aumenta. À medida que a concentração plasmática do fármaco aumenta, a sua taxa de eliminação também aumenta, porém essa taxa é proporcional à concentração plasmática do fármaco. O estado de equilíbrio dinâmico é alcançado quando as duas taxas (k interna e k externa) tornam-se iguais. Como k interna é uma constante, a abordagem para o estado de equilíbrio dinâmico é governada pela k externa, a taxa combinada de todos os mecanismos de depuração de fármacos. (k externa também pode ser denominada ke, isto é, a taxa combinada de eliminação de fármacos.) Na maioria dos esquemas posológicos, os níveis de fármacos acumulam-se depois de cada dose sucessiva, e o estado de equilíbrio dinâmico só é alcançado quando a quantidade de fármaco que entra no sistema é igual à quantidade que está sendo removida desse sistema.

$$\text{Dose}_{\text{ataque}} = V_d \times C_{\text{estado de equilíbrio dinâmico}}$$

Dose de Ataque

Após a administração de um fármaco por qualquer via, a concentração plasmática do

fármaco aumenta inicialmente. A seguir, a distribuição do fármaco do compartimento vascular (sangüíneo) para os tecidos corporais resulta em diminuição da concentração sérica desse fármaco. A taxa e a extensão dessa redução são significativas para fármacos com altos volumes de distribuição. Se a dose administrada do fármaco não levar em consideração esse volume de distribuição, considerando apenas o volume sangüíneo, os níveis terapêuticos do fármaco não serão alcançados rapidamente. Com freqüência, são administradas doses iniciais (de ataque) de um fármaco para compensar sua distribuição nos tecidos. As doses de ataque podem ser utilizadas para obter níveis terapêuticos do fármaco (isto é, níveis na

concentração desejada no estado de equilíbrio dinâmico) com apenas uma ou duas doses do fármaco.

$$\text{Dose}_{\text{manutenção}} = \text{Depuração} \times C_{\text{estado de equilíbrio dinâmico}}$$

Dose de Manutenção

Uma vez alcançada a concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico, e uma vez estabelecido um equilíbrio entre as concentrações do fármaco nos tecidos e no plasma, as doses subsequentes só precisam repor a quantidade de fármaco que é perdida através do metabolismo e da excreção. A dose de manutenção de um fármaco depende de sua depuração, de acordo com o princípio de que a taxa de entrada = taxa de saída no estado de equilíbrio dinâmico

