

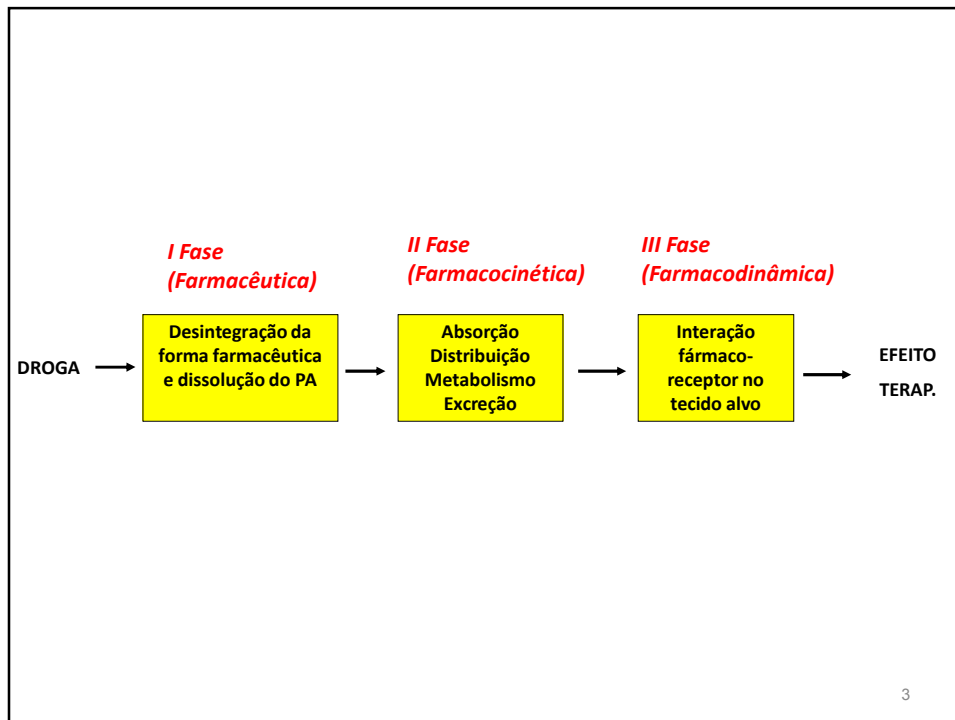
FARMACOCINÉTICA

1

DEFINIÇÃO

Farmacocinética é o estudo da concentração plasmática do fármaco no decurso do tempo após administração de uma dose.

2

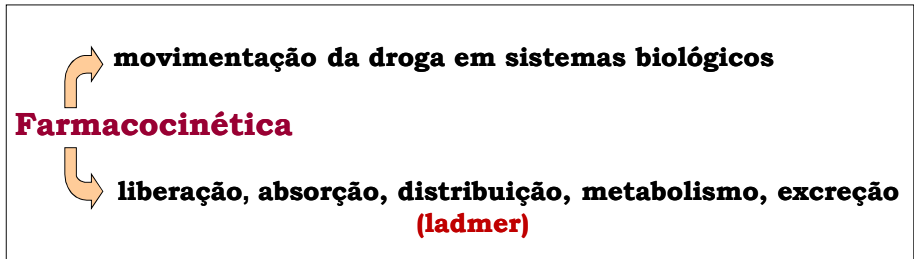


O QUE PERMITE OS ESTUDOS DE FARMACOCINÉTICA?

- Avaliar o sucesso ou insucesso de uma terapêutica
- Um meio de avaliar a extensão e velocidade de chegada do fármaco ao seu local de ação
- Previsão e compreensão de efeitos secundários dos fármacos
- Prever condições não testadas experimentalmente, tais como dosagens, intervalos de administração, etc.
- Prever níveis teciduais, mesmo sem amostras dos mesmos
- Comparar resultados entre diferentes indivíduos da mesma espécie ou entre espécies diferentes.
- Descrever matematicamente o organismo

FARMACOCINÉTICA

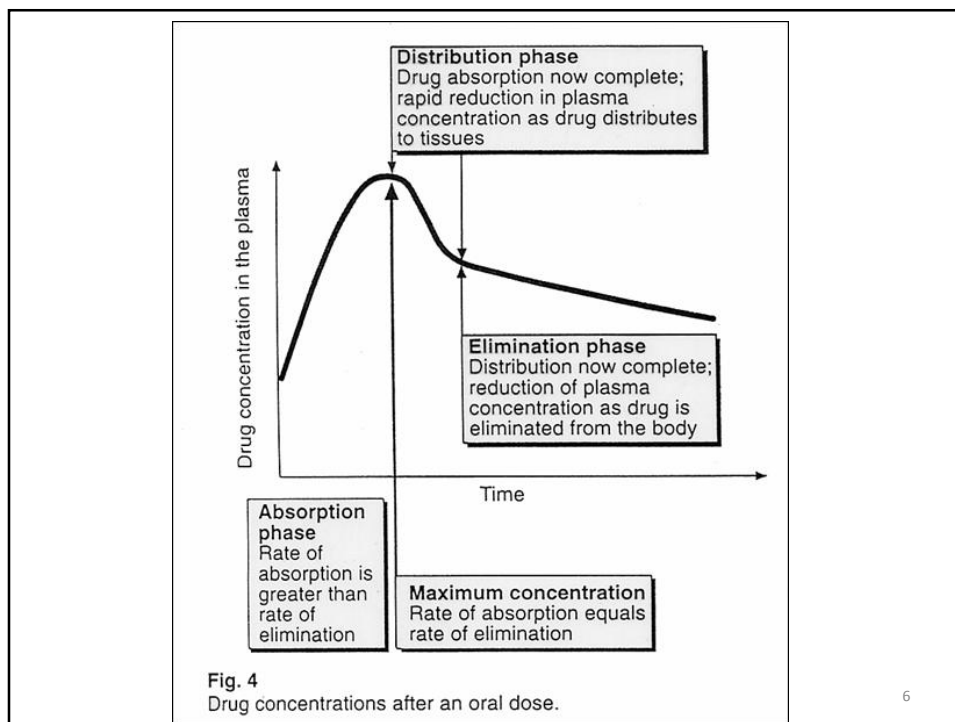
O que é Farmacocinética?



CONCENTRAÇÕES E TEMPOS
ADEQUADOS



5



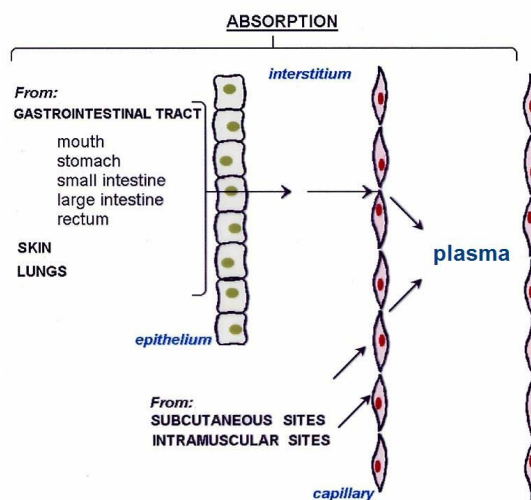
6

ABSORÇÃO

7

ABSORÇÃO

Passagem da droga de seu local de administração para a corrente sanguínea ou linfática



8

FATORES QUE INTERFEREM NA ABSORÇÃO

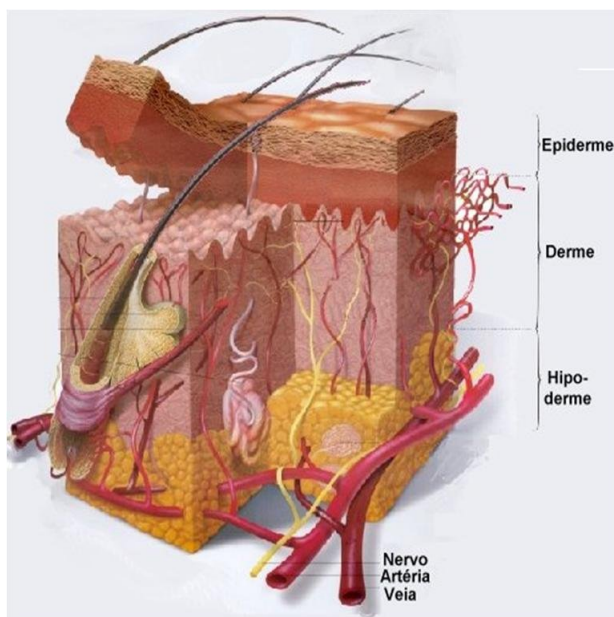
Ligados ao organismo

- Circulação local
- Área de superfície
- pH do meio
- Barreiras celulares

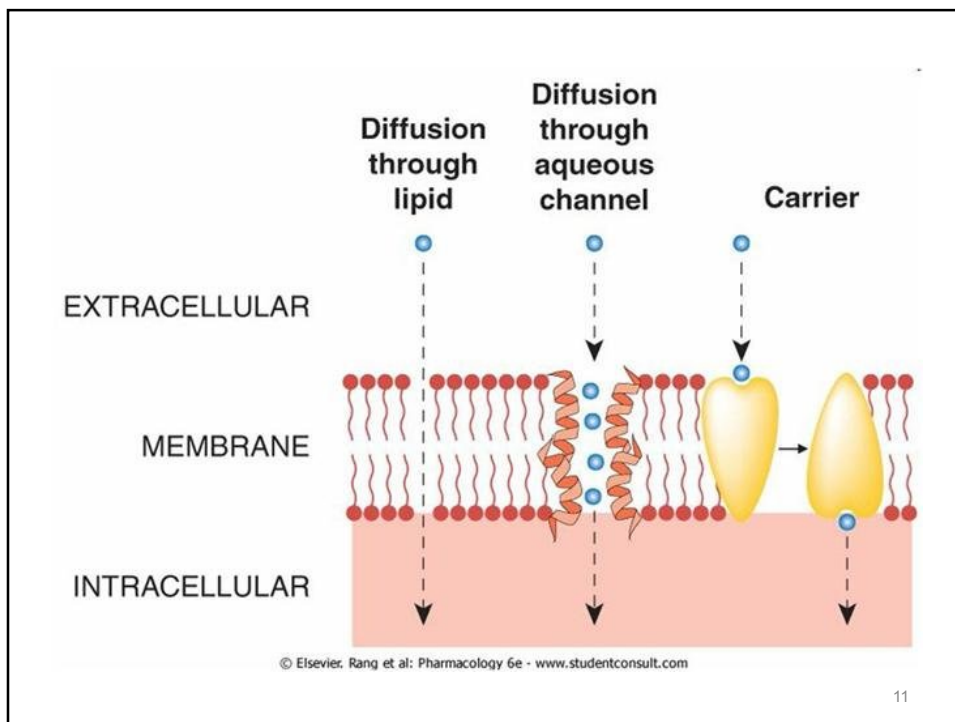
Ligados ao fármaco

- Solubilidade
- Peso molecular
- Concentração
- Forma farmacêutica
- Grau de ionização (pKa)

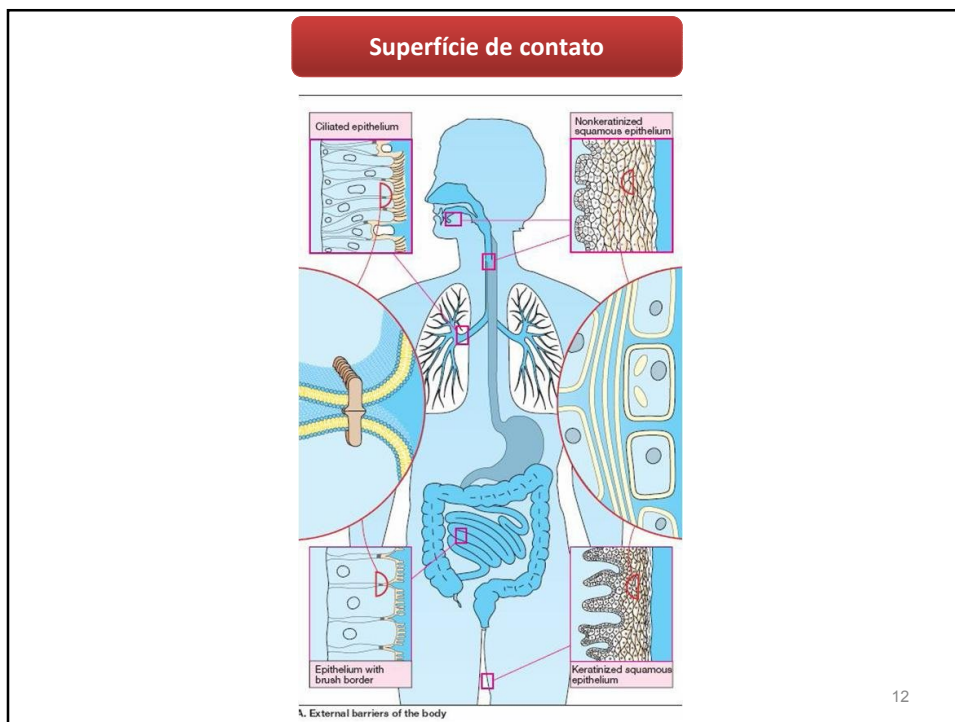
9



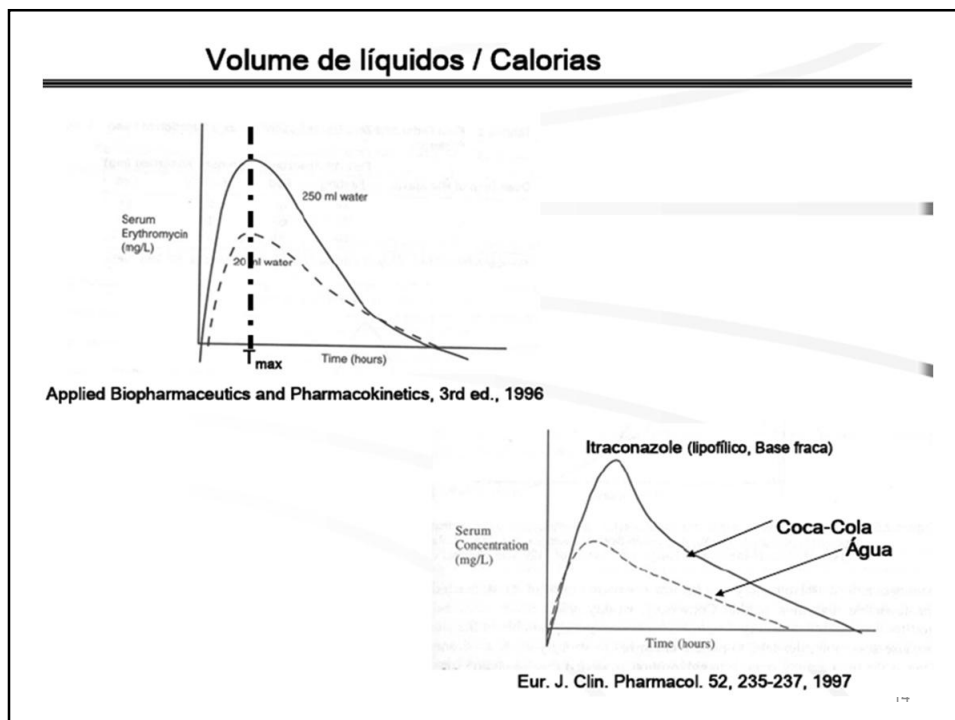
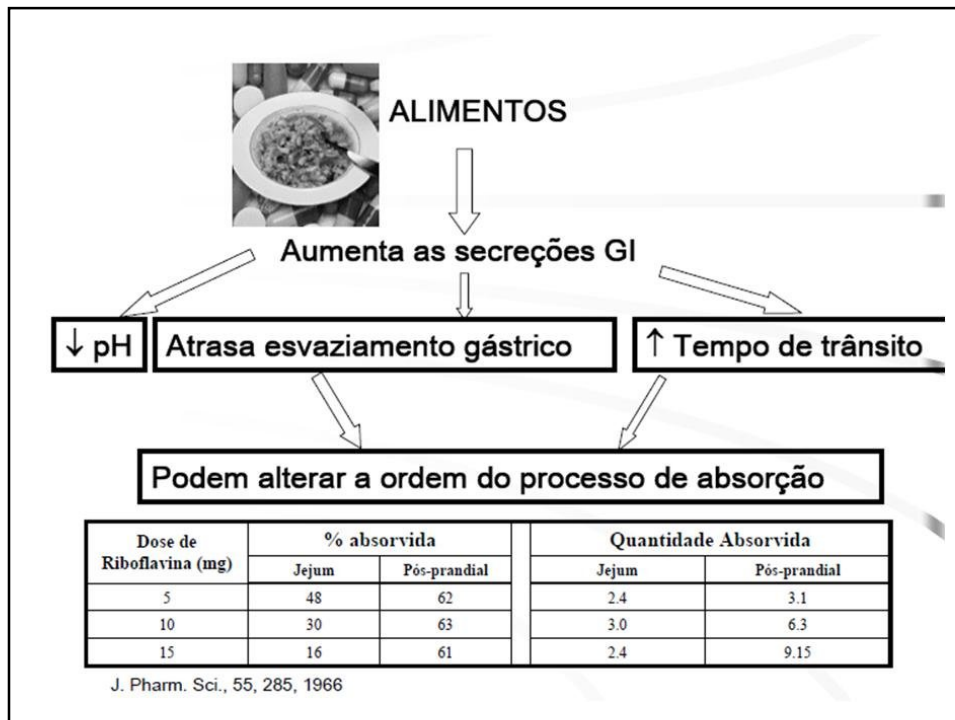
10



11



12

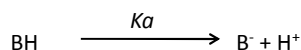
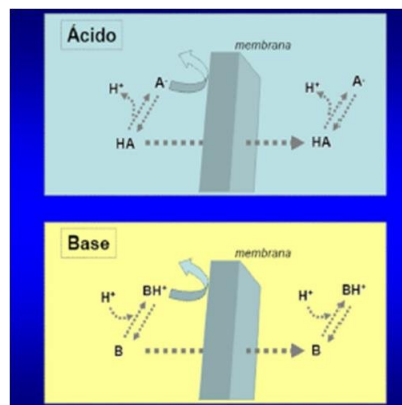


Efeito dos Alimentos na Absorção G.I.

REDUZIDA	ATRASADA	AUMENTADA	NÃO AFECTADA
Amoxicilina	Acetaminofeno	Dicumarol	Cefradina
Ampicilina	Amoxicilina	Griseofulvina	Clorpropamida
Aspirina	Aspirina	Hidralazina	Glíbenclamida
Demetilclortetraciclina	Cefaclor	Hidroclorotiazida	Glipizida
Etanol	Cephalexina	Metoprolol	Melperona
Isoniazida	Cefradina	Oxazepam	Metronidazol
Levodopa	Digoxina (sólidos)	Fenitoina	Prednisona
Furosemida	Nitrofurantoina	Propoxifeno	Propiltiouracil
Metaciclina	Potássio	Propranolol	Teofilina
Oxitetraciclina	Sulfadiazina		
Penicilina G	Sulfadimetoxina	POUCO AUMENTADA	
Penicilina V (K)	Sulfanilamida	Hetacilina	
Penicilina V (Ca)	Sifisoxazole		
Fenacetina			
Pivampicilina			
Rifampicina			
Tetraciclina			
POUCO REDUZIDA			
Doxiciclina			

Hidrossolubilidade
Lipossolubilidade

grau de ionização
pH do meio



$\text{p}K_a = \text{pH}$ no qual 50% das moléculas estão na forma ionizada e 50% na forma neutra

pH do meio e $\text{p}K_a$ do fármaco ➔ **definem a absorção**

Essentials of Local Anesthetic Pharmacology

Daniel E. Becker, DDS,* and Kenneth L. Reed, DMD†

*Professor of Allied Health Sciences, Sinclair Community College, and Associate Director of Education, Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio; †Private practice limited to anesthesia for dentistry, Arizona, and Clinical Associate Professor, The Oregon Health & Sciences University School of Dentistry, Portland, Oregon, and Clinical Associate Professor, Department of Maxillofacial Surgery, Section of Anesthesia and Medicine, School of Dentistry, The University of Southern California, Los Angeles, California

Received January 22, 2006; accepted for publication January 22, 2006.

Address correspondence to Daniel E. Becker, DDS, 444 West 3rd Street, Dayton, OH 45402.

Anesth Prog 53:98-109 2006

© 2006 by the American Dental Society of Anesthesiology

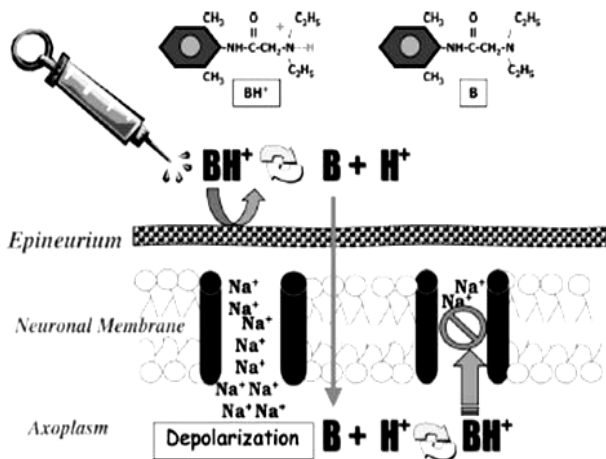
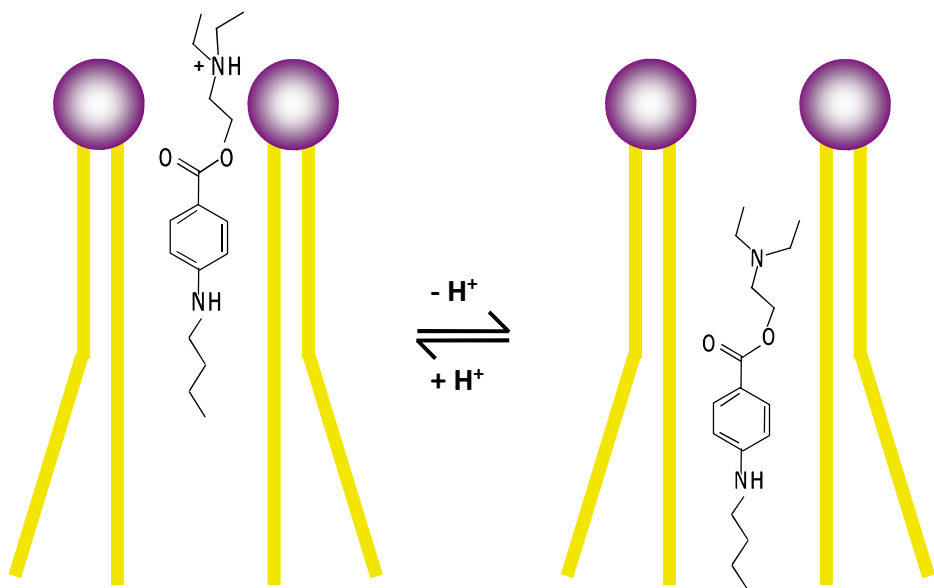
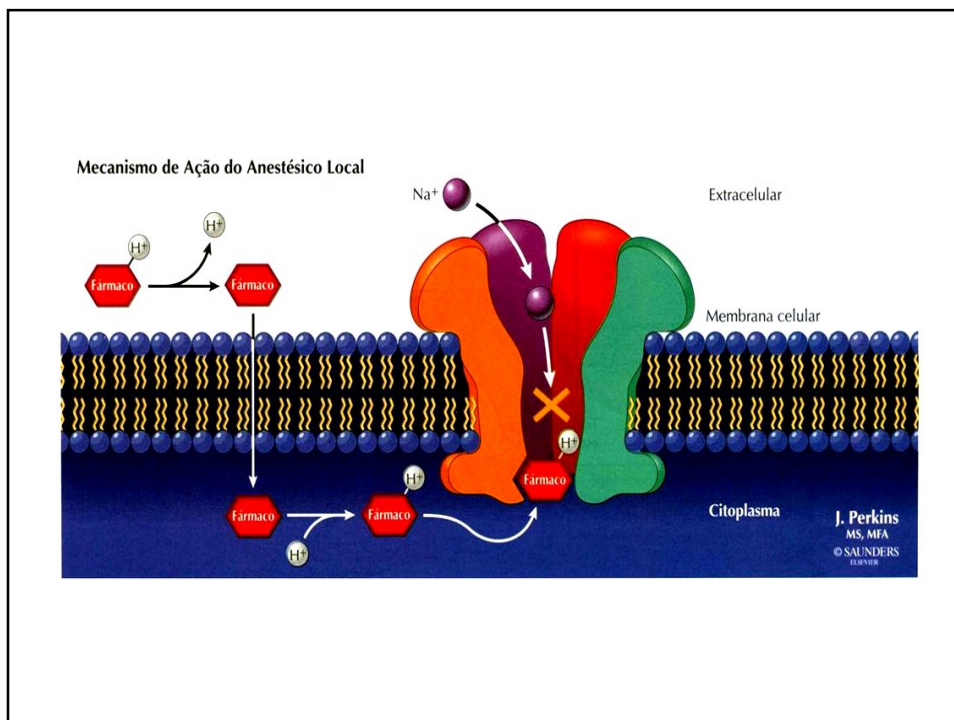


Figure 2. Local anesthetic action. An injected local anesthetic exists in equilibrium as a quaternary salt (BH^+) and tertiary base (B). The proportion of each is determined by the pK_a of the anesthetic and the pH of the tissue. The lipid-soluble species (B) is essential for penetration of both the epineurium and neuronal membrane. Once the molecule reaches the axoplasm of the neuron, the amine gains a hydrogen ion, and this ionized, quaternary form (BH^+) is responsible for the actual blockade of the sodium channel. Presumably, it binds within the sodium channel near the inner surface of the neuronal membrane.

Efeito do pH sobre a ação do anestésico





Handerson-Hasselbalch

$$pKa = pH + \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

ACIDO

↑↓ pKa ↓ ↑ Porção ionizada

$$pKa = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

BASE

↑ ↓ difusão

Ácido fraco - aspirina (pKa = 3,5)
 Plama (pH = 7,4)
 Suco gástrico (pH = 1,4)

plasma

Suco gástrico

Barreira lipídica

[1] [1000]

HA A⁻ + H⁺

↔

[1] [0,001]

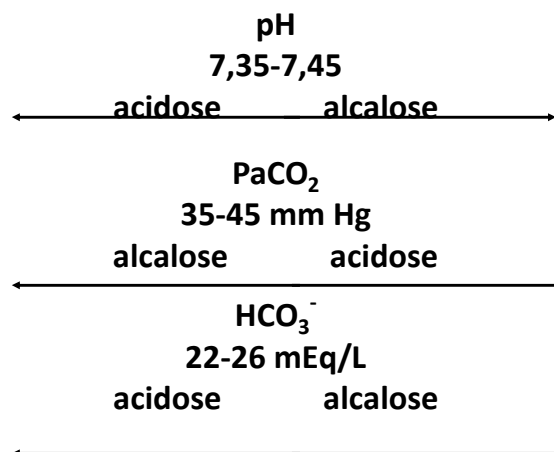
HA A⁻ + H⁺

↔

Gasometria arterial valores de referência

✓ pH	7,35 a 7,45
✓ pO ₂	80 a 100mmHg
✓ pCO ₂	35 a 45mmHg
✓ HCO ₃	22 a 26mmol/l
✓ BE	-3 a +3

Gasometria arterial método prático



pH: 7.35 a 7.45

- ▲ pH = Alcalemia (pH sangue alto)
- ▼ pH = Acidemia (pH sangue baixo)

$$\text{pH} = 6.1 + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] \quad \text{ou}$$

$$\text{pH} = 6.1 + \log [\text{HCO}_3^-] / 0,03 \text{ pCO}_2$$

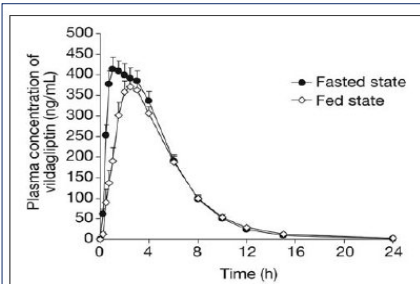
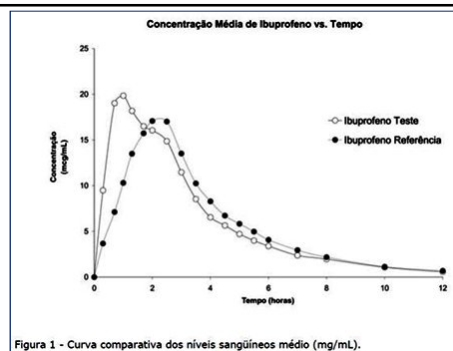
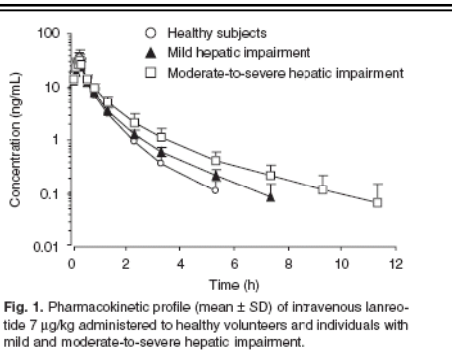


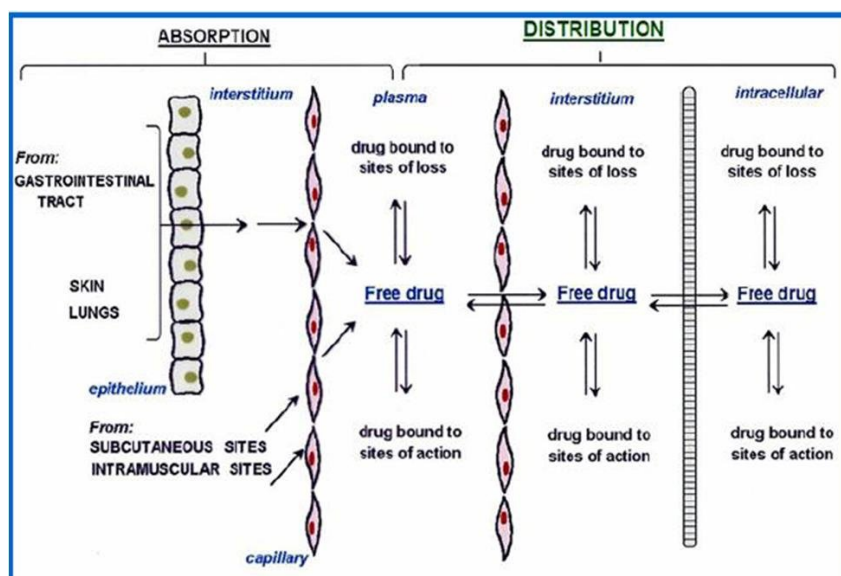
Figure 3. Plasma concentration-time profiles for vildagliptin after oral administration of vildagliptin 25 mg in fasted and fed healthy subjects. Values are shown as mean \pm SEM.

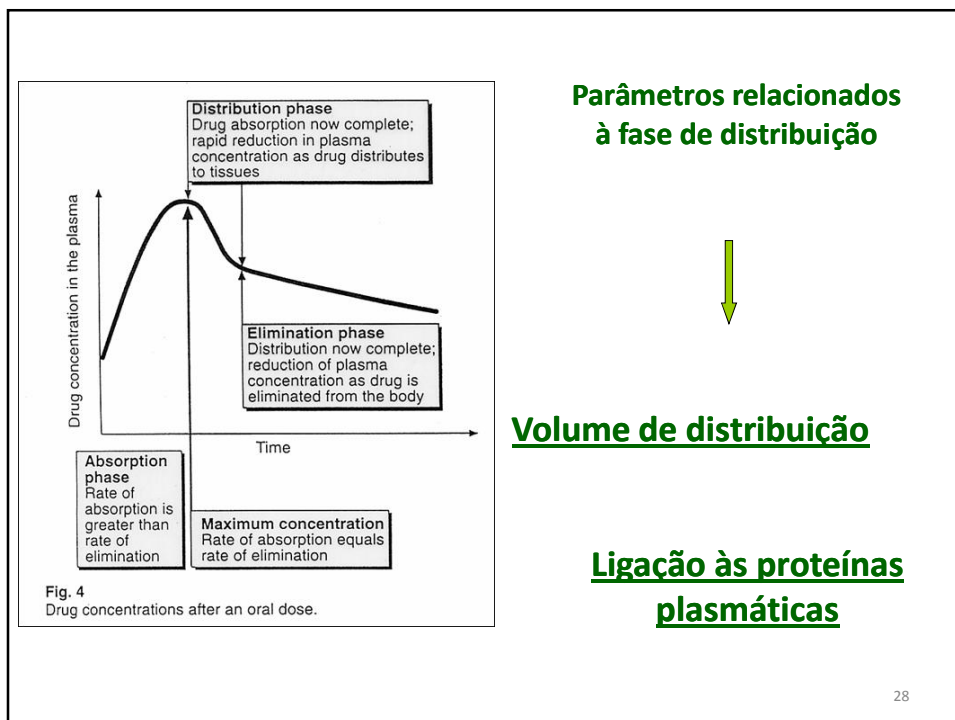
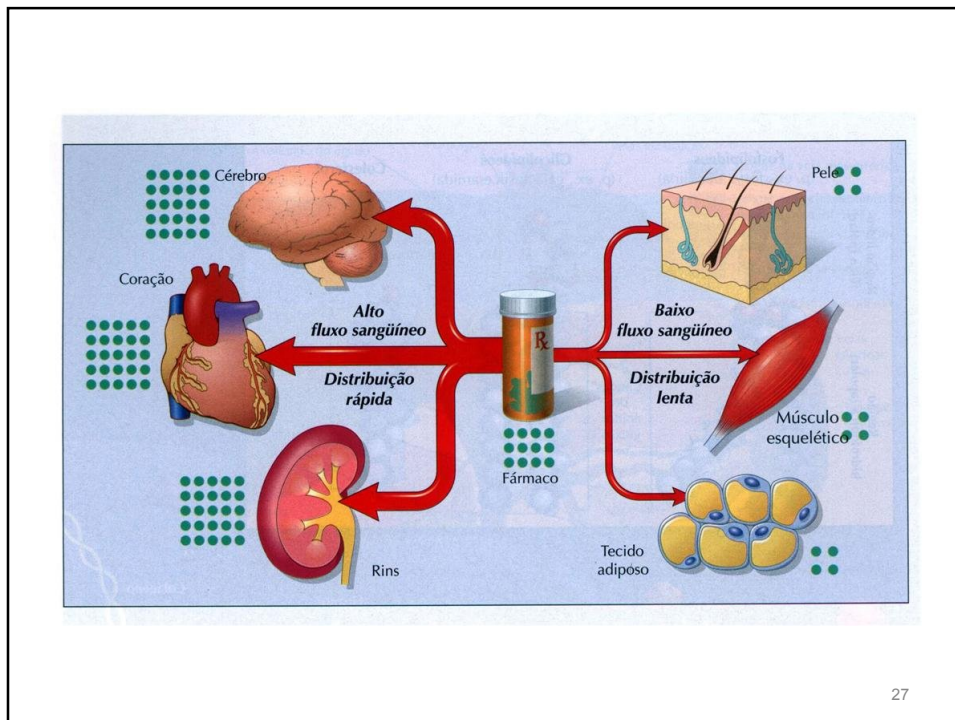
24

DISTRIBUIÇÃO

25

DISTRIBUIÇÃO





Volume de Distribuição

medida do espaço aparente do corpo capaz de conter a droga

Volume de Distribuição (L)

$$Vd = \frac{\text{quantidade de droga no corpo}}{\text{concentração plasmática da droga}}$$

29

Volume de Distribuição

medida do espaço aparente do corpo capaz de conter a droga

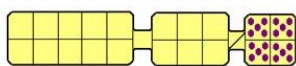
VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

$$Vd = \frac{\text{quantidade administrada}}{\text{concentração sanguínea}} \quad Vd = \frac{\text{mg}}{\text{mg/l}} = l$$

quantidade administrada = 20 mg

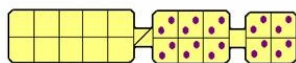
concentração
sanguínea

volume de
distribuição



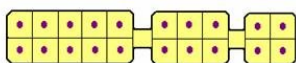
5 mg/l

$$Vd = \frac{20}{5} = 4$$



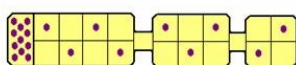
2 mg/l

$$Vd = \frac{20}{2} = 10$$



1 mg/l

$$Vd = \frac{20}{1} = 20$$



0,5mg/l

$$Vd = \frac{20}{0,5} = 40$$



30

O que determina o volume de distribuição de uma droga?

características da droga – lipossolubilidade ou hidrossolubilidade, estado de ionização, capacidade de ligação aos tecidos.

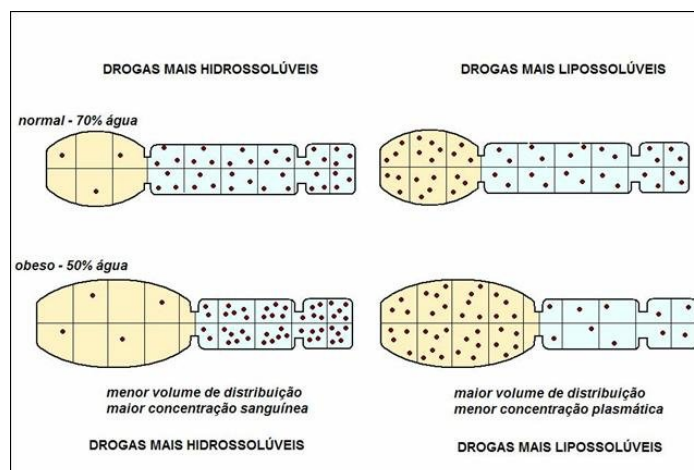
características do indivíduo – tamanho corpóreo, sexo, teor de gordura, patologias (edema), proteínas plasmáticas

O que pode alterar o volume de distribuição em uma dada pessoa?

- **Constituição física** - teor de gordura (obesidade; homem e mulheres)
- tamanho corpóreo
- **Idade** - crianças – maior proporção de água corpórea, menor quantidade de proteínas plasmáticas
- idosos – menor proporção de água corpórea, menor massa muscular, maior proporção de gordura
- **Patologias** - problemas cardiovasculares (alteração de perfusão de tecidos, alteração de atividade renal),
- problemas renais (edema)

Influência do teor de gordura no volume de distribuição

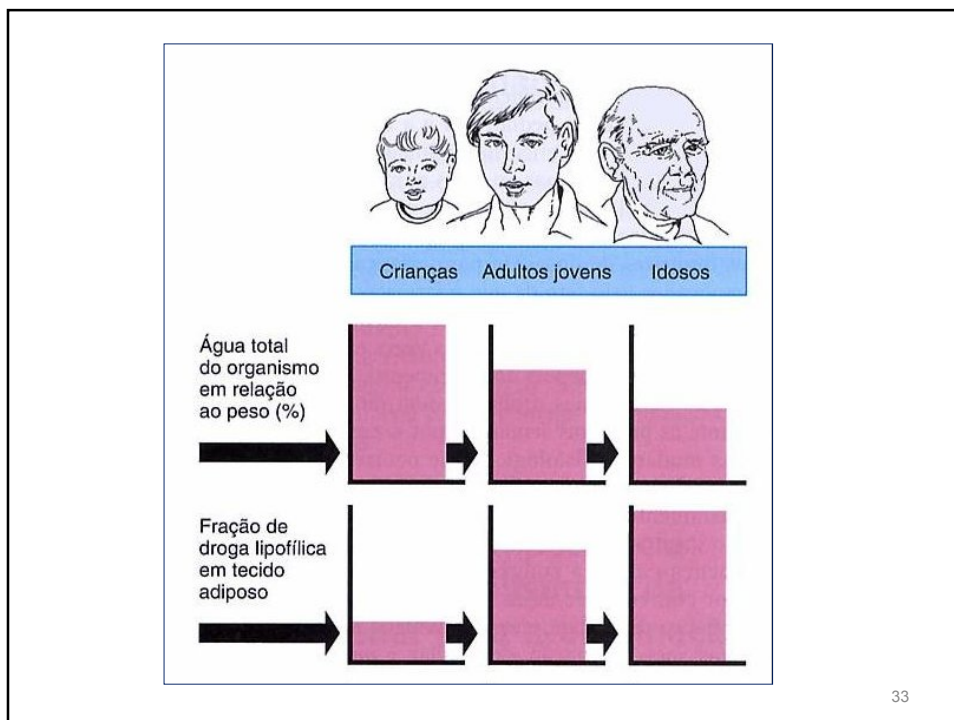
Drogas com diferentes coeficientes de partição óleo/água



Teor de gordura

normal – água total do corpo = 70% do peso

obeso – água total do corpo = 50% do peso



Ligação às proteínas plasmáticas (%)

la substance n'est pas liée aux protéines plasmatiques

la substance est fortement liée aux protéines plasmatiques

cellule cible effet

biotransformation

élimination rénale

concentration plasmatique

fraction libre

temps

Albumina – substâncias ácidas; - diminuída em muitos estados patológicos, como sepsis

α_1 -glicoproteína ácida - substâncias básicas; - aumentada em muitos processos patológicos, como processo inflamatório agudo.

ligação às proteínas plasmáticas

↓

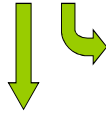
geralmente leva a um aumento da $t_{1/2}$

A. Importance de la liaison aux protéines pour la durée et l'importance de l'effet

34

Ligação às proteínas plasmáticas (%)

Alterações na proporção de ligação



interações medicamentosas
idade – crianças, idosos
patologias – desnutrição, inflamações, septicemia

não costumam ser muito relevantes.



- a quantidade deslocada se distribui e se dilui no volume total de distribuição o que acaba não aumentando tanto assim a concentração sanguínea
- se a concentração sanguínea aumenta, a taxa de depuração aumenta e logo volta para um equilíbrio.

Geralmente somente tem que ser levadas em consideração drogas que se ligam muito (>90%) e com margem de segurança estreita (warfarin, diazepam, propranolol e fenitoína).

35

**METABOLISMO
OU
BIOTRANSFORMAÇÃO**

36

BIOTRANSFORMAÇÃO

- Qualquer alteração que ocorra na estrutura de uma substância, dentro do organismo
- Principais locais de biotransformação:
 - Fígado
 - Plasma
 - Pulmões
 - Rins
 - Outros locais

37

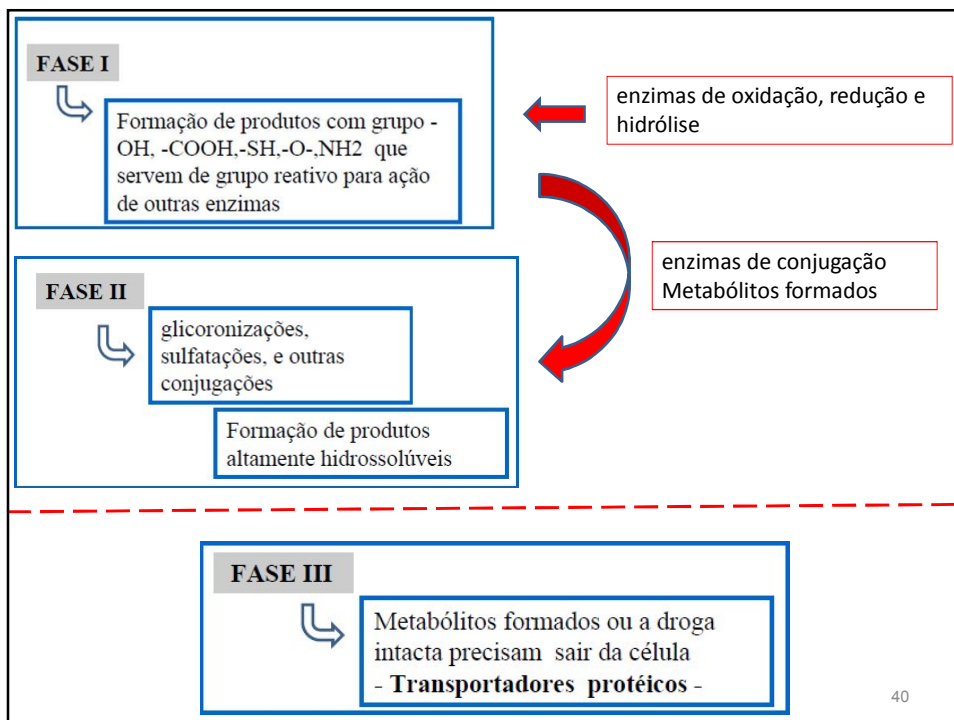
OBJETIVOS DA BIOTRANSFORMAÇÃO

- Transformar compostos lipossolúveis, em substâncias mais hidrossolúveis para facilitar a excreção.
- Transformar compostos ativos em compostos inativos e/ou vice-versa

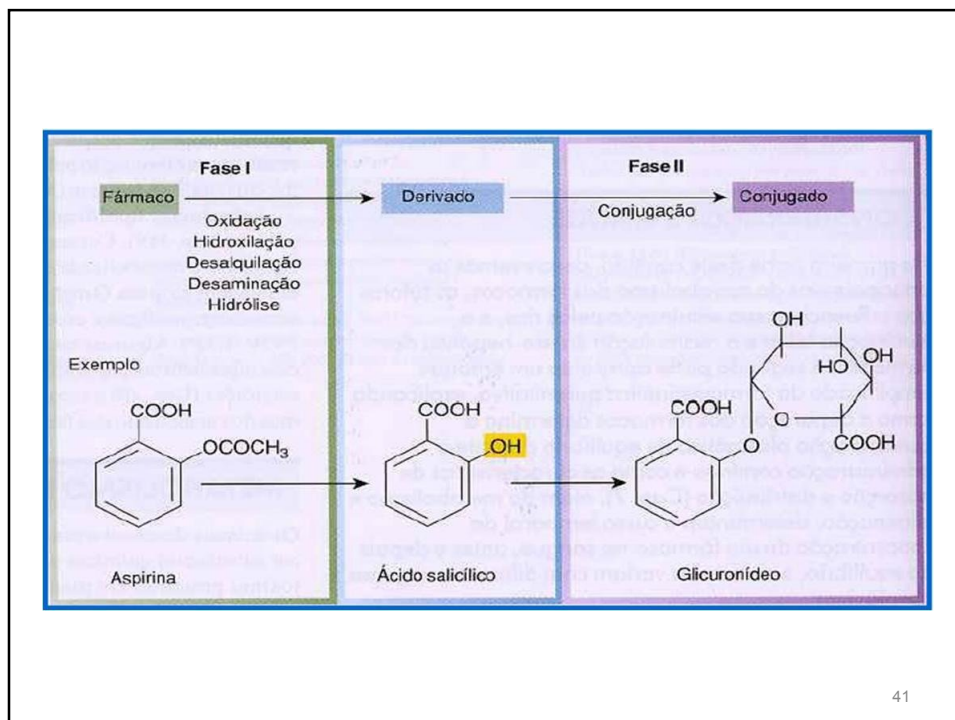
38

Droga inativa (Pró-Droga)	Droga ativa	Metabólito ativo	Metabólito inativo
	fenobarbital	→	hidroxifenobarbital
	diazepam	→ nordiazepam →	oxazepam
	succinilcolina	→ succinilmonocolina →	colina
	trimetadiona	→	dimetadiona
enalapril	→	enalaprilato	
cortisona	→	hidrocortisona	
prednisona	→	prednisolona	

39



40



ENZIMAS ENVOLVIDAS COM A FASE I

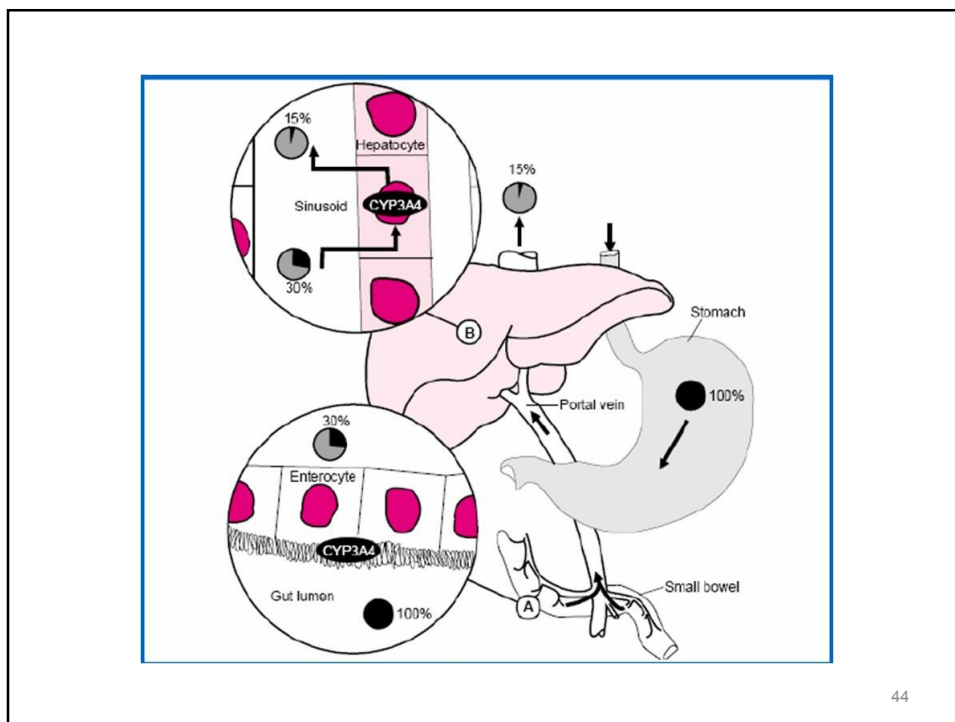
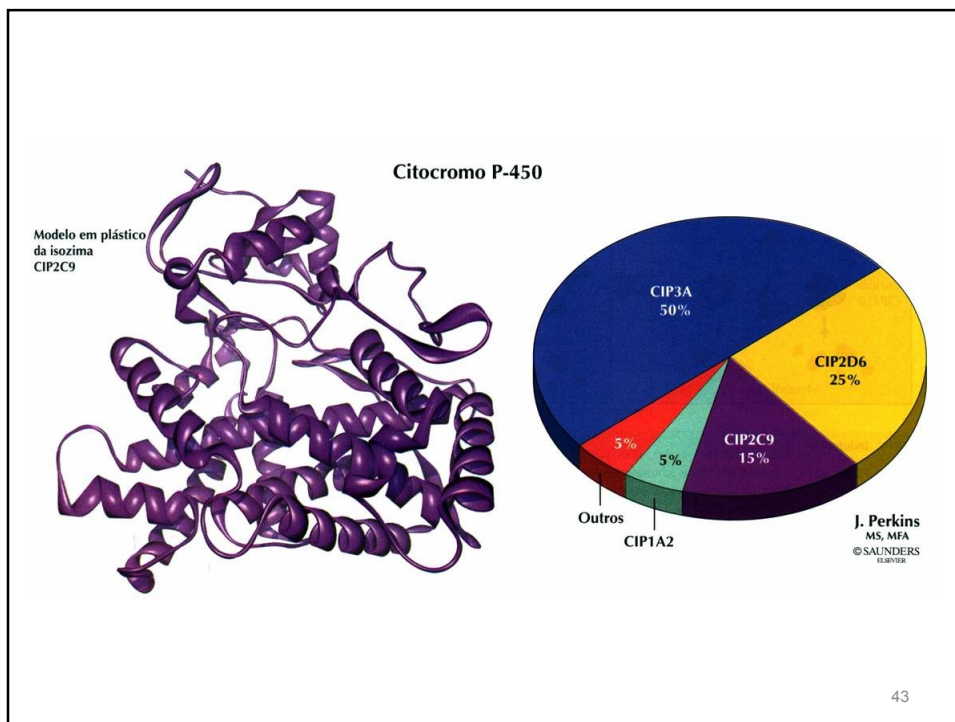
FASE I

CYP450 (citocromo P450)

FMO (monoxigenases com flavina)

Hidrolases

Redutases



FAMÍLIAS DE CYP

FAMÍLIA	FUNÇÃO		MEMBROS
CYP1	metabolismo de drogas e esteróides (estrógeno)	3 subfam, 3 genes, 1pseudogen	CYP1A1, 1A2, 1B1
CYP2	metabolismo de drogas e esteróides	13 subfam, 16 genes, 16 pseudogenes	CYP2A6, 2A7, 2A13 2B6, 8, 9, 18, 19, 2D6, 2E1, 2F1, 2J2, 2R1, 2S1, 2U1, 2W1
CYP3	metabolismo de drogas e esteróides (testosterona)	1 subfam, 4 genes, 2 pseudogenes	CYP3A4, 3A5, 3A7, 3A43
CYP4	metabolismo de ácidos graxos (ác. araquidônico)	6 subfam, 11 genes, 10 pseudogen	CYP4A11, 4A22, 4B1, 4F2, 4F3, 4F8, 4F11, 4F12, 4F22. 4V2, 4X1, 4Z1
CYP5	tromboxane A2 sintetase	1 subfam, 1 gene	CYP5A1

ENZIMAS ENVOLVIDAS COM A FASE II

FASE II

UGTs (uridinodifosfato glicuronil-transferase)

SULTs (sulfotransferases)

GST (glutathiona S-transferases)

NATs (N-acetiltransferases)

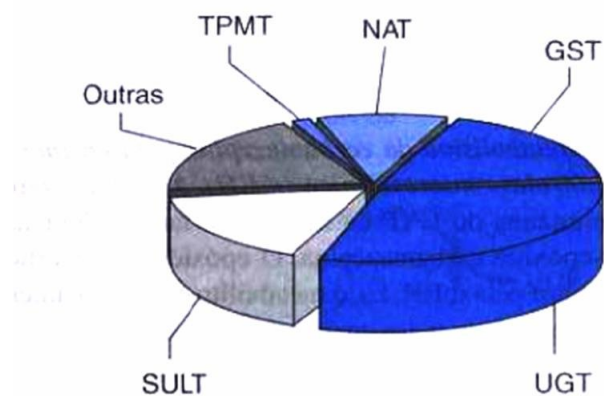
MT (metiltransferases)

ENZIMAS ENVOLVIDAS COM A FASE II

UGTs (uridinodifosfato glicuroniltransferase)	→	ácido glicurônico
STs (sulfotransferases)	→	sulfato
GST (glutathiona S-transferases)	→	glutathiona
NATs (N-acetiltransferases)	→	acetato
MT (metiltransferases)	→	metil

47

DISTRIBUIÇÃO DAS ENZIMAS ENVOLVIDAS COM A FASE II



48

FATORES MODIFICADORES DA BIOTRANSFORMAÇÃO

- Patológicos
- Genéticos
- Idade
- Sexo
- Ambientais

49

FATORES PATOLÓGICOS

Problemas hepáticos

- cirrose alcoólica ou biliar,
- hepatites,
- hepatocarcinomas

Insuficiência cardíaca e choque

- Diminui irrigação do fígado o que prejudica o metabolismo.

50

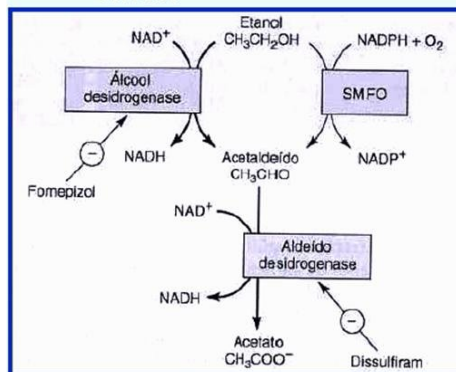
IDADE E SEXO

Crianças e idosos: menor capacidade enzimática

Table 2-3 Drug Metabolizing Enzymes That Change during Development

Activity in Enzyme	Fetus/Neonate	Age Adult Level Achieved
Phase I		
CYP1A2	Nearly absent	4 months; may be higher than adult in children from 1 to 2 years of age
CYP2C	Nearly absent	6 months; may be higher than adult in children from 3 to 4 years of age
CYP2D6	Nearly absent	3 to 5 years
CYP3A4	Low	6 to 12 months; may be higher than adult in children 1 to 4 years of age
CYP3A7	High	Begins to decline in the first week of life; very low in adults
Phase II		
Acetylase	Low	1 to 3 years of age
Glucuronosyltransferase	Low	6 to 18 months of age

Álcool



Mulheres: tem menos álcool desidrogenase (ADH) gástrica (níveis sanguíneos de etanol mais altos)

51

FATORES GENÉTICOS

A diversidade genética entre proteínas é uma regra e não uma exceção. Essas diferenças aumentam, diminuem ou anulam a atividade de uma proteína (enzimas, transportadores).

NAT₂: primeira enzima a ser reconhecida como tendo variações genéticas (há 50 anos)

CYP2D6: apresenta 70 SNPs (single nucleotide polymorphism)

- ❖ caucasianos (europeus) - 10% são PM
- ❖ asiáticos - 1-2% são PM

CYP2C19- 8 alelos variantes

- ❖ caucasianos (europeus) - 3% são PM
- ❖ asiáticos - 13 - 23% são PM

CYP2C9- 2 variantes alélicas mais comuns

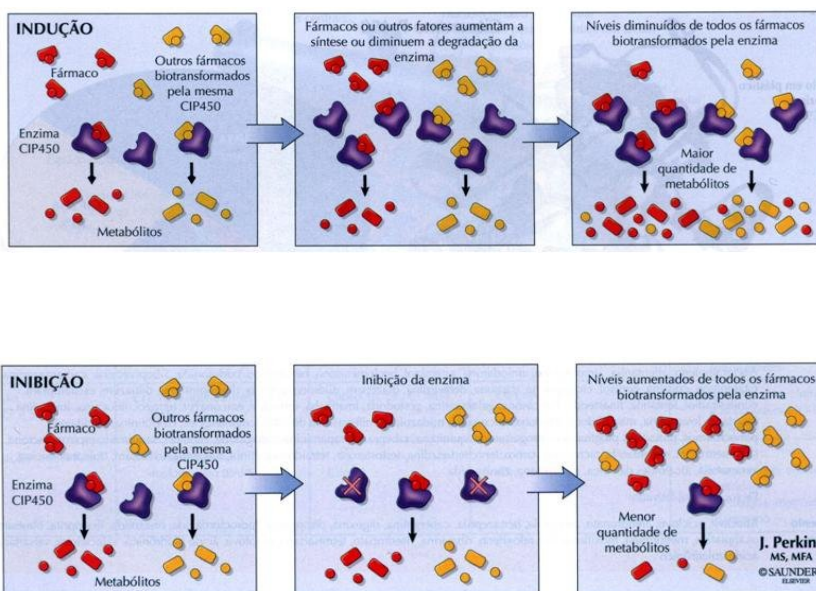
52

FATORES AMBIENTAIS

A atividade de uma determinada proteína (enzimas, transportadores) pode ser alterada pela exposição à substâncias exógenas (xenobióticos).

INDUÇÃO OU INIBIÇÃO

53



54

Tabela 1. Principais isoformas do citocromo P450 (STRECK & DALLA COSTA, 1999).

ISOFORMA	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C19	CYP1A2
Substratos	Alprazolam Amitriptilina Astemizol Carbamazepina Ciclosporina Eritromicina Imipramina Lidocaina Midazolam Lidocaina Nifedipina Omeprazol Quinidina Terfenadina Triazolam	Amitriptilina Clomipramina Clozapina Codeína Debrisoquina Esparteína Fluoxamina Haloperidol Imipramina Metoprolol Mianserina Nortriptilina Paroxetina Propranolol	Amitriptilina Citalopram Clomipramina Diazepam Imipramina Mefenitoína Omeprazol Proguanil Tolbutamida Varfarina	Amitriptilina Cafeína Clomipramina Clozapina Fluoxamina Haloperidol Imipramina Paracetamol Propranolol Teofilina Varfarina
Marcadores	Ciclosporina Eritromicina Midazolam Nifedipina Omeprazol	Debrisoquina Esparteína	Mefenitoína Omeprazol	Cafeína Fenacetina
Inibidores seletivos	Cetoconazol Claritromicina Eritromicina Fluoxetina Fluoxamina Sertralina	Flufenazina Fluoxetina Paroxetina Quinidina Sertralina	Fluoxetina Fluoxamina Sertralina	Fluoxamina
Indutores	Carbamazepina Dexametasona Etanol Fenitoína Fenobarbital Rifampicina Troleandomicina	Rifampicina	Barbitúricos Rifampicina	Omeprazol Tabagismo
Polimorfismo genético	Não há estudos até o momento	Sim	Sim	Não há estudos até o momento

EXCREÇÃO

EXCREÇÃO

- ❖ São os processos que levam a droga para fora do organismo

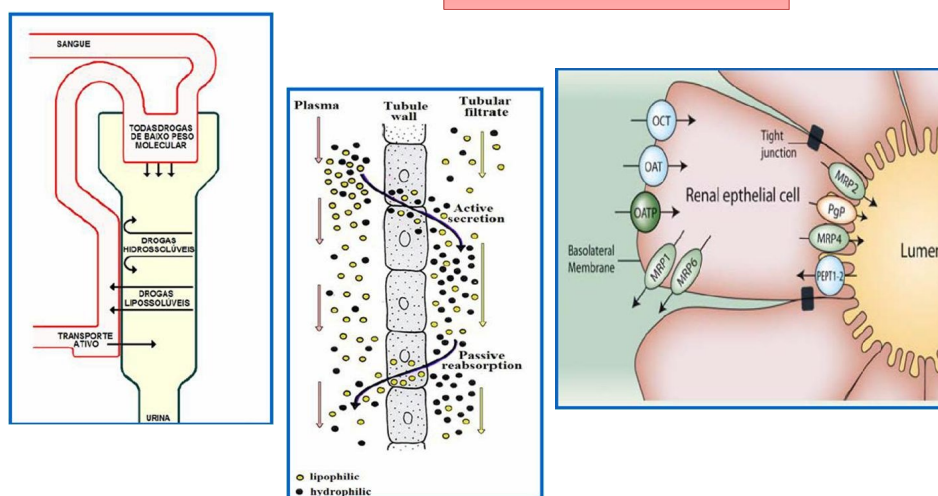
Vias de Excreção

- ❖ renal
- ❖ biliar
- ❖ fecal
- ❖ pulmonar
- ❖ outras vias

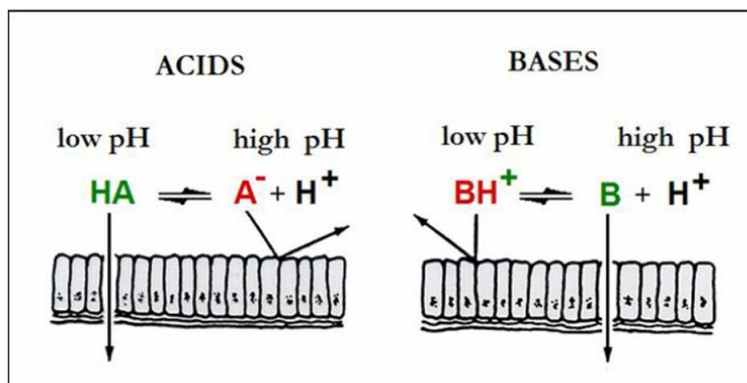
57

Excreção Renal

Filtração glomerular
Reabsorção tubular passiva
Secreção tubular ativa



58



Alcalinização da urina —————> favorece excreção de ácidos
 Acidificação da urina —————> favorece excreção de bases