Editor
PAULO CALEB JÚNIOR DE LIMA SANTOS



Casos clínicos e atividades didáticas

Livro-Texto
FARMACOLOGIA

Brazilian Institute of Practical Pharmacology

Editores Associados
ADRIANA CASTELLO COSTA GIRARDI
FÁBIO CARDOSO CRUZ
GUSTAVO JOSÉ DA SILVA PEREIRA

Atheneu
Brazilian Institute of Practical Pharmacology®


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 99165-6736 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Livro-Texto
FARMACOLOGIA

Brazilian Institute of Practical Pharmacology

Editor

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Editores Associados

Adriana Castello Costa Girardi

Fábio Cardoso Cruz

Gustavo José da Silva Pereira

Casos clínicos e atividades didáticas em todos os capítulos

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo

2020

Capítulo

1

Introdução à Farmacologia: Aspectos Históricos

Autor:

- **François Germain Noël**

Com base na etimologia da palavra que tem sua origem no grego (*Pharmakon:* fármaco, droga, veneno*; Logos:* ciência), podemos definir a Farmacologia como a ciência que estuda a forma pela qual as substâncias biologicamente ativas afetam os sistemas fisiológicos. Na atualidade, a Farmacologia pode ser vista como a disciplina que estuda o mecanismo de ação, uso e efeitos adversos dos fármacos, isto é, dos princípios ativos dos medicamentos. Desta forma, ela se distingue da Fisiologia e da Bioquímica, conforme escreveu Patton (1986):

> "Se a Fisiologia está relacionada com a função, a Anatomia com a estrutura, e a Bioquímica com a química do corpo vivo, então a Farmacologia lida com as mudanças na função, estrutura e propriedades químicas do corpo provocadas por substâncias químicas."

Como disciplina, a Farmacologia tem sua terminologia própria, a qual deve ser entendida e respeitada, para o que contribui um excelente guia publicado sob os auspícios da União Internacional das Sociedades de Farmacologia (IUPHAR) que orienta o uso adequado dos termos e símbolos de Farmacologia Quantitativa. De forma complementar, um pequeno glossário comentado está disponível em português no site da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (http://www.sbfte.org.br/glossario-farmacologico/).

Longe de ser uma disciplina isolada, a Farmacologia tem estreita relação com a química medicinal/farmacêutica, já que são disciplinas essenciais e parceiras no processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos (Capítulo 2 – Descoberta e desenvolvimento de fármacos). Para melhor entender como nasceu e se fortaleceu a Farmacologia e para onde ela está indo, é necessário voltar às suas origens, perfazendo uma pequena viagem no tempo e no espaço.

Antiguidade

Acredita-se que o ser humano sempre procurou na natureza elementos para curar ou amenizar seus males assim como fazia

para saciar sua fome e sede. O mais antigo documento farmacêutico conhecido é uma pequena tábua suméria descoberta em Nippur, produzida no terceiro milênio da era pré-cristã (2100 a.C.), com 15 receitas medicinais. O documento antigo mais famoso em que se registrou o preparo e uso de "medicamentos" é um papiro egípcio ("papiro de Ebers", datado de 1550 a.C.) que contém cerca de 700 fórmulas, entre mágicas e "medicamentosas" (Figura 1.1). Apesar de não haver documentos, há evidências da existência de sistemas médicos tão antigos na Índia e na China. Na China, o compêndio de Matéria Médica *Pen ts'ao kang mu*, escrito por Li Shih-chen (1518-1593 d.C.) é considerado o livro médico mais completo e abrangente já escrito na história da medicina tradicional chinesa, formado por 52 volumes e cerca de 11 mil prescrições. Como exemplo de uso tradicional milenar, podemos citar a decocção de efedra (*Ma Huang*), contendo efedrina e usada para o tratamento da asma.



Figura 1.1 – Papiro de Ebers.

Fonte: disponível em: https://br.depositphotos.com/stock-photos/papiro-de-ebers.html?filter=all&qview=3627218.

Grécia e medicina ocidental

Na Grécia, berço da cultura ocidental, Hipócrates (460-377 a.C.) foi o primeiro a liberar a medicina do misticismo e da religião. Por esta razão, e pela ênfase que deu à ética médica, Hipócrates é reconhecido como o "Pai da Medicina". É também na Grécia que podemos enxergar o desenvolvimento da Farmácia com Teofrasto (372-287 a.C.), que descreveu as propriedades medicinais de plantas no seu clássico tratado *A História das plantas*. O greco-romano Dioscórides (40-90 d.C.) aproveitou este material no seu *De Materia Medica* (Figura 1.2), considerado o primeiro compêndio de Farmácia, no qual descreveu cerca de 500 plantas, permanecendo a principal fonte do conhecimento farmacêutico até o século XVI, razão pela qual Dioscórides é considerado o "Pai da Farmacognosia". Ainda na era romana, o grego Galeno (131-201 d.C.) teve destaque como um dos primeiros fisiologistas experimentais e contribuiu no campo da Farmácia com suas preparações "galênicas" de princípios ativos vegetais.

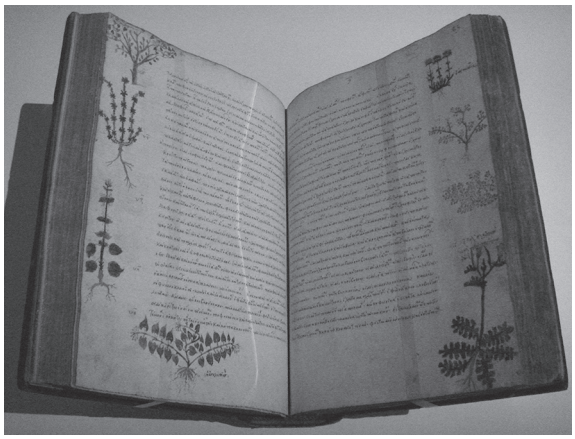


Figura 1.2 – *De Materia Medica* (Dioscórides).

Fonte: disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Pedanius_Dioscorides#/media/File:Dioscorides_De_Materia_Medica_Byzantium_15th_century.jpg.

Período medieval (séculos V-XV)

Após o declínio do império romano, a Europa entrou num período de obscurantismo durante o qual a ciência greco-latina foi salva graças às abadias beneditinas e à Escola Médica de Salerno, na Itália, onde houve fusão das culturas greco-latinas e árabe. A farmacologia árabe era fundamentalmente relacionada aos gregos e Dioscórides era o modelo. Durante a Era de Ouro islâmica (séculos VIII-XIII), foram estabelecidas as primeiras farmácias (Bagdá 754 d.C.) que passaram a ser regulamentadas e inspecionadas pelo Estado no século IX. Al-Biruni (973-1050 d.C.) escreveu um dos trabalhos mais valiosos sobre farmacologia (*Kitab al-Saydalah, O livro das drogas*), em que detalhou as propriedades das "drogas" (fármacos) e delineou

o papel da farmácia e as funções e deveres do farmacêutico. Somados à criação da primeira Escola de Farmácia, esses avanços marcaram a separação das profissões médica e farmacêutica.

Renascença (século XVI)

A descoberta das Américas pelos espanhóis permitiu a escrita do primeiro tratado de Farmacognosia do continente americano baseado no conhecimento indígena, o *Codex Badianus*, escrito no século XVI por um professor nativo de Tlatelolco (México). Na Europa, foi publicada a primeira farmacopeia verdadeira, o *Nuovo Receptario Composto* (Florença, 1498) e nasceu Paracelso, considerado o "Avô da Farmacologia". Paracelso (1493-1541), um médico suíço, revolucionou a terapêutica ao descartar a teoria dos humores (Hipócrates-Galeno) e defender que a origem das doenças está num distúrbio dos constituintes químicos do organismo. Ele também enfatizou os poderes curativos dos agentes individuais repreendendo o uso indiscriminado de misturas derivadas de plantas ou animais. Ele pôde também ser considerado o criador da Toxicologia por reconhecer a relação entre a quantidade de substância administrada e os seus efeitos benéficos ou tóxicos: *sola dosis facit venenum* (somente a dosagem faz o veneno).

Séculos XVII-XIX: avanços em fisiologia e química

Até o final do século XVIII, as plantas medicinais continuavam sendo usadas na forma de extratos, tinturas, infusões, sem definição dos seus princípios ativos. Como exemplos, podemos citar o ópio (látex dos frutos da papoula, *Papaver somniferum)*, o extrato dos frutos da beladona (*Atropa belladonna),* o pó de casca de quinquina (*Cinchona officinalis),* o chá de folhas de coca (*Erythroxylon coca*), o chá de galhos de efedra (*Ephedra sinica*) e o chá de folhas de dedaleira (*Digitalis lanata*).

A Farmacologia não poderia ter surgido como ciência própria sem os avanços realizados em Fisiologia e Química durante os séculos XVII e XIX. A fisiologia desenvolveu métodos experimentais determinantes não somente para descrever importantes funções vitais, como também para o estudo dos efeitos biológicos de novas substâncias, puras, que a Química passou a oferecer. O exemplo mais marcante dos avanços em Fisiologia é a explicação sobre o funcionamento da circulação sanguínea feita por William Harvey (1578-1657), que marcou também o início do estudo de fármacos ministrados por via intravenosa. Os chamados vivissecionistas franceses, entre os quais François Magendie (1783-1855) e Claude Bernard (1813-1878), estabeleceram novos métodos experimentais decisivos para descobrir o que os fármacos faziam no organismo vivo, sendo seus efeitos decorrentes de ação em órgãos específicos. Magendie e Bernard podem ser considerados os precursores da Farmacologia, pois foram os primeiros fisiologistas a se beneficiarem da disponibilidade de substâncias orgânicas puras para experimentos quantitativos da ação de fármacos. O médico Magendie foi o primeiro fisiologista a usar alcaloides para o tratamento de doenças, fazendo, assim, a ligação entre a Fisiologia e a nascente disciplina de Farmacologia.

Ao mesmo tempo, por um lado ocorreram mudanças radicais em Química. O inglês Robert Boyle (1627-1691) é considerado um dos fundadores da Química moderna. Por outro lado, novas metodologias de extração e purificação de produtos naturais permitiram a obtenção das primeiras substâncias biologicamente ativas, de forma pura. A mudança de paradigma ocorreu em 1805, quando um estudante estagiário de Farmácia, o alemão Frederick W. A. Sertürner (1783-1841) conseguiu isolar a morfina na forma cristalina, a partir de ópio (Figura 1.3). Adotando o método de Sertürner, numerosas substâncias foram isoladas e testadas.



Figura 1.3 – (A) Flor de papoula (*Papaver somniferum*). **(B)** litografia de Frederick W. A. Sertürner.

Fonte: Disponível em: https://br.depositphotos.com/stock-photos/flor-de-papoulla.html?filter=all&qview=298330782> e <https://en.wikipedia.org/wiki/Friedrich_Sert%C3%BCrner#/media/File:Friedrich_Wilhelm_Adam_Sertuerner.jpg.

Em 1826, dois farmacêuticos franceses, Pierre Joseph Pelletier e Joseph Caventou, produziram 1.800 kg de sulfato de quinina, pura e cristalina, a partir de 150 toneladas de casca de quinquina, sendo o primeiro produto natural comercial a ser produzido num processo que pode ser considerado o embrião de uma empresa farmacêutica. A primeira indústria farmacêutica *stricto sensu* foi criada em Darmstadt (Alemanha) por Emmanuelle Merck (1794-1855) após transformação da farmácia familiar para produzir, inicialmente, alcaloides. Ainda no século XIX, muitos outros alcaloides foram isolados, caracterizados e empregados na terapêutica, como colchicina, cafeína, atropina, papaverina, cocaína, fisostigmina, pilocarpina e efedrina.

Outros produtos naturais seguiram-se ao longo dos anos, quer sejam alcaloides como vinblastina (1958), vincristina (1961) e paclitaxel (1967), quer sejam de outra natureza química, como digoxina (1930), penicilina (1929) e estreptomicina (1944). Nota-se que após uma guinada no sentido de buscar novas substâncias por meio da Química sintética, os produtos naturais voltaram a ser considerado fontes importantes de novos fármacos, como ilustrado pela atribuição do prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2015. Esse prêmio laureou Satoshi Ōmura (Japão) e William C. Campbell (EUA) pela descoberta da avermectina a partir de cepas de *Streptomyces avermitilis* e sua modificação química em ivermectina, e a chinesa Youyou pelo isolamento e identificação da artemisinina a partir da planta *Artemisia annua*.

Voltando ao século XIX, vale mencionar a emergência do conceito de relação estrutura-atividade, tão importante para o processo de descoberta de novos fármacos (James Blake, 1815-1893).

Século XIX: Farmacologia como nova disciplina e profissão

A Farmacologia deve seu reconhecimento como disciplina própria graças às atuações de dois docentes-pesquisadores alemães bálticos: Rudolf Bucheim (1820-1879) e Oswald Schmiedeberg (1838-1921). Bucheim foi pioneiro no trabalho de experimentação farmacológica, introduzindo bioensaios e fazendo da Farmacologia uma verdadeira ciência. Ele foi também o primeiro professor de Farmacologia e fundador do primeiro laboratório dedicado exclusivamente à Farmacologia experimental, como parte independente da Fisiologia, na Universidade de Dorpat (hoje Tartu), na Estônia. Quanto a Schmiedeberg, aluno brilhante de Bucheim, ele pode ser considerado um precursor do estudo da Farmacocinética (Capítulo 3 – Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos), pois introduziu o conceito da relação entre atividade de um fármaco com sua capacidade de alcançar seu sítio de ação e de ser removido dele. Nota-se que o "Pai da Farmacocinética" é considerado, por alguns autores, o sueco Torsten Teorell, pelos seus trabalhos fundamentais publicados em 1937.

Em Estrasburgo (França), Schmiedeberg criou um importante instituto de Farmacologia onde ganhou fama pelas suas qualidades como docente, atraindo numerosos alunos e influenciando mundialmente o desenvolvimento da profissão de farmacologista. Entre seus alunos, destacamos John Jacob Abel (1857-1938), que fundou a Sociedade Americana de Farmacologia (ASPET) e sua revista (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*). Schmiedeberg foi também cofundador da primeira revista moderna de Farmacologia (*Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie)*. Por essas contribuições, Schmiedeberg é considerado o "Pai da Farmacologia moderna".

Final do século XIX e início do século XX: primeiros fármacos sintéticos e nascimento da indústria farmacêutica alemã

Os primeiros fármacos sintéticos a alcançar o mercado foram obtidos na Alemanha em decorrência da criação pela Bayer de um novo departamento de pesquisa farmacêutica, em torno de 1881, não somente na área da química orgânica sintética como também nas áreas de Farmacologia e Quimioterapia. Com essa mudança, uma empresa, que nascera como pequena fábrica de corantes (em 1863) e desenvolvera-se como empresa química, tornara-se também uma das primeiras grandes indústrias farmacêuticas mundiais, responsável pela síntese e comercialização dos primeiros analgésicos, como fenacetina, paracetamol e ácido acetilsalicílico (AAS).

O AAS, comercializado em 1899 sob o nome de aspirina® (Figura 1.4), é considerado até hoje "o fármaco milagroso" (*the wonder drug*). Foi graças à outra empresa químico-farmacêutica alemã, a Hoechst® (hoje, Sanofi-Aventis®), que a descoberta da primeira substância sintética capaz de curar uma doença infecciosa (sífilis) foi patenteada e comercializada: a arsfenamina (Salvarsan®, 1909) e seu sal mais estável, a neoarsfenamina (Neosalvarsan®). Essa descoberta realizada por Paul Ehrlich (1814-1915), considerado em virtude deste feito o "Pai da Quimioterapia", foi o resultado do estudo sistemático de uma grande quantidade de substâncias orgânicas, do uso da química orgânica como ciência, do desenvolvimento de modelos experimentais em animais e de ensaios clínicos para as substâncias selecionadas, o que era inovador para a

época. Com a descoberta do primeiro agente antibacteriano sulfonamida, eficaz e seguro (sulfonamina, Prontosil®), sintetizado na Bayer® em 1932, terminava o que pode ser considerado o primeiro período de descoberta de fármacos. Nesse período (1820-1930), a primeira geração era composta essencialmente de alcaloides isolados e purificados a partir de produtos naturais enquanto a segunda geração tinha por origem a síntese de substâncias inorgânicas e orgânicas, como os primeiros analgésicos, hipnóticos e agentes quimioterápicos.



Figura 1.4 – Aspirina – foto de um dos primeiros frascos de aspirina da Bayer, vendida na forma de pó (Bayer Corporation).

Fonte: disponível em: https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/a_history_of-_bayer/.

Durante esse período "clássico" da Farmacologia, as técnicas usadas eram essencialmente os órgãos isolados e os ensaios *in vivo*. Também nesse período surgiu o conceito de receptor e deu-se início à farmacologia quantitativa.

Era moderna (1935-atual): os anos dourados dos fármacos

No que poderia ser considerado uma terceira geração de fármacos (1935-1960), incluiríamos as sulfonamidas, que surgiram após o sucesso do Prontosil®, os demais antibióticos e os hormônios. Esses fármacos foram produzidos no momento em que as grandes empresas farmacêuticas mudaram drasticamente suas estruturas e procedimentos. A quarta geração (1960-1980) trouxe os antibióticos semissintéticos, os psicofármacos (antipsicóticos, antidepressivos) e fármacos que atuam no sistema cardiovascular (β-bloqueadores, anti-hipertensivos, diuréticos). Finalmente, a quinta geração (1980-presente) inclui os inibidores enzimáticos (da enzima de conversão da angiotensina, da cicloxigenase, da H^+/K^+-ATPase, de enzimas (de vírus, p.ex., HIV) e de células tumorais) e os biofármacos (anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes).

No que diz respeito aos conceitos e técnicas utilizadas, podemos distinguir quatro fases da Farmacologia nesta era moderna:

- Fase bioquímica (1948-1970). Técnica: purificação de receptores; conceitos: atividade intrínseca, receptores de reserva, desensibilização e alosterismo.
- Fase molecular (1970-1986). Técnicas: *binding* e sistemas recombinantes; conceitos: receptores acoplados à proteína G (GPCR, do inglês *G protein-coupled receptors*) e modelo do complexo ternário, oligomerização e internalização de receptores.
- Fase genômica (1987-presente). Técnicas: transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET, do inglês *fluorescence resonance energy transfer*) ou transferência de energia de ressonância de bioluminescência (BRET, do inglês *bioluminescent resonance energy transfer*), eletrofisiologia, imagens, cristalografia e animais geneticamente modificados; conceitos: atividade constitutiva, moduladores alostéricos e tempo de residência.
- Fase da farmacologia de sistemas (2003-presente). Técnicas: "ômicas" (proteômica, metabolômica, epigenômica), redes moleculares e receptores planejados ativados exclusivamente por compostos planejados" (DREADD, do inglês *designer receptors exclusively activated by designer drugs*); conceitos: eficácia pluridimensional e seletividade funcional.

Farmacologia do futuro

Fora o crescimento esperado dos biofármacos e dos "nanofármacos", podemos imaginar que haverá implantação/generalização da terapia individualizada, amparada na Farmacogenética e talvez sucesso das terapias com base em RNA de interferência (RNAi), um desafio tecnológico para aspectos farmacocinéticos. Terapias não farmacológicas deverão também ocupar algum espaço, como a terapia celular, com células-tronco ou células produtoras de "fármacos", e a terapia gênica.

Fármacos que fizeram história

Citamos a seguir alguns fármacos que revolucionaram a Farmacologia por serem totalmente inovadores (*first-in-class*), abrindo novas classes terapêuticas, e/ou por seu sucesso e abrangência.

- Morfina (1827): analgésico central, dos mais eficazes, comercializado pela Merck anos após ter sido a primeira substância natural a ser isolada.
- Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, 1899): um dos primeiros fármacos sintéticos comercializados, às vezes apelidado de "fármaco milagroso".
- Arsfenamina (1909): primeiro fármaco sintético para curar uma doença infecciosa (sífilis), marcou o início da quimioterapia.
- Insulina (1922): primeiro hormônio usado na terapia. Exemplo de primeira proteína produzida pela tecnologia de DNA recombinante (1982), abrindo caminho para os biofármacos.
- Penicilina (1942): primeiro antibiótico, "descoberto" acidentalmente pelo biologista escocês *Sir* Alexander Fleming, em 1929. A penicilina foi isolada e caracterizada em termos de propriedades antibacterianas por Howard Walter Florey e Ernst Boris Chain (1940) e se tornou o antibiótico que mais salvou vidas em âmbito mundial.
- Fenbenzamina (1942): primeiro anti-histamínico que abriu o caminho para a descoberta das fenotiazinas e da psicofarmacologia.
- Cortisona (1948): primeiro glicocorticosteroide comercializado.
- Mecloretamina (1949): primeiro antitumoral aprovado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA), marcando o início da quimioterapia antineoplásica.
- Clorpromazina (1952): uma marca em psiquiatria como primeiro antipsicótico que ensejou a "revolução psicofarmacológica".
- Imipramina (1958): primeiro antidepressivo.
- Mestranol + noretinodrel (1960): princípios ativos do primeiro contraceptivo oral feminino aprovado pela FDA para esse fim, o que teve grande repercussão sobre o controle de natalidade e suas consequências sociais.
- Diazepam (1963): segunda benzodiazepina a chegar ao mercado, mais prescrita, mais potente e fácil de sintetizar do que o *first-in-class* clordiazepóxido (1960).
- Propranolol (1964): primeiro bloqueador β-adrenérgico comercializado e exemplo de busca racional por antagonistas a partir do agonista fisiológico.
- Clozapina (1972): primeiro antipsicótico atípico, hoje considerado um dos primeiros fármacos multialvo.
- Digoxina (1975): primeiro fármaco comercializado sob a forma de substância pura para tratamento da insuficiência cardíaca.
- Cimetidina (1976): primeiro antagonista do receptor H_2 da histamina, outro exemplo de busca por seletividade entre subtipos de um receptor.
- Captopril (1981): primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina a ser usado clinicamente (anti-hipertensivo). Considerado o primeiro fármaco resultante de uma estratégia de desenho racional de fármaco.
- Ciclosporina (1983): primeiro imunossupressor, fundamental para transplantes de órgãos.
- Fluoxetina (1987): primeiro inibidor seletivo da recaptação de serotonina, inicialmente para tratamento da depressão.
- Lovastatina (1987): primeiro inibidor da HMG-CoA-redutase, sucesso comercial no controle do colesterol.
- Zidovudina (AZT, 1987): primeiro fármaco anti-HIV. Primeiro inibidor da enzima transcriptase reversa, um grupo de antirretrovirais que se tornou um dos pilares da terapia contra o vírus da AIDS.
- Omeprazole (1988): primeiro inibidor irreversível da H^+/K^+-ATPase, com maior eficácia, para tratamento de úlcera duodenal.
- Paclitaxel (1993): fármaco para câncer mais vendido na história, com mecanismo de ação inovador.
- Saquinavir (1995): primeiro inibidor de protease do vírus HIV.
- Rituximab (1997): primeiro anticorpo monoclonal (anti-CD20) a ter grande sucesso no tratamento de linfoma e de artrite reumatoide.
- Celecoxib (1998): primeiro antagonista seletivo da COX2.
- Sildenafil (1998): primeiro antagonista seletivo da PDE5, enorme sucesso comercial (a famosa "pílula azul", com (ab)uso "recreativo").
- Trastuzumab (1998): segundo anticorpo monoclonal humanizado (anti-HER-2/neu) aprovado pela FDA para tratamento de câncer de mama.
- Etanercept (1998): proteína recombinante (receptor do TNFα), biofármaco para tratamento de doença autoimune, por exemplo, artrite reumatoide.
- Imatinib (2001): inibidor de tirosinaquinase codificada pelo oncogene BCR-ABL e primeiro fármaco idealizado pelo método de desenho racional de fármaco com base na estrutura do receptor.
- Efavirenz-Emtricitabina-Tenofovir (Atripla®, 2006): primeiro coquetel anti-HIV.

Farmacologistas que fizeram história

Citamos a seguir alguns pesquisadores que deram grande contribuição para a Farmacologia básica ou clínica, em função dos seus trabalhos:

- Claude Bernard (1813-1878): considerado o "Pai da Experimentação Farmacológica Moderna" (ver tópico anterior, séculos XVII-XIX).
- Oswald Schmiedeberg (1838-1921): farmacologista alemão considerado como o "Pai da Farmacologia moderna" (ver tópico anterior, século XIX).
- John N. Langley (1852-1925): fisiologista, introduziu o conceito de receptor.
- (Hermann) Emil Fischer (1852-1919): químico alemão, responsável pela descoberta e comercialização do primeiro barbitúrico (barbital) e pelo famoso conceito de "chave-fechadura", inicialmente para descrever a relação entre o sítio catalítico de uma enzima e seu substrato e, depois, adotado pela Farmacologia para o complexo fármaco-receptor.
- Paul Ehrlich (1854-1915): imunologista alemão, "Pai da Quimioterapia" em virtude da descoberta da arsfenamina (Salvarsan®), primeira substância sintética capaz de curar uma doença infecciosa (sífilis) e idealizador do conceito da "bala mágica" (*magic bullet*), que considerou haver necessidade de substâncias com um único alvo específico para tratar uma doença.
- *Sir* Henry H. Dale (1875-1968): neurofisiologista e farmacologista inglês, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1936) com Otto Loewi, por suas descobertas sobre transmissão química dos impulsos nervosos, sobretudo esclarecendo o papel da acetilcolina.
- *Sir* Alexander Fleming (1881-1955): microbiologista e farmacologista escocês que descobriu a penicilina (prêmio Nobel em 1945).
- Alfred J. Clark (1885-1941): farmacologista inglês, propôs a sua famosa "teoria da ocupação" (1933) para relacionar a ocupação de receptores ao efeito dos fármacos.
- Archibald V. Hill (1886-1977): matemático e farmacologista inglês, pioneiro da farmacologia quantitativa.
- Torsten Teorell (1905-1992): fisiologista sueco, considerado o "Pai da Farmacocinética" por ser o primeiro (em 1937) a propor o conceito de modelo farmacocinético multicompartimental.
- Daniel Bovet (1907-1992): farmacologista suíço-italiano, descobriu o primeiro anti-histamínico (prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, 1947).
- *Sir* Bernard Katz (1911-2003): biofísico alemão-australiano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1970), junto com Ulf von Euler e Julius Axelrod, por suas descobertas sobre a transmissão humoral nas terminações nervosas.
- Raymond P. Ahlquist (1914-1983): farmacologista americano, propôs a divisão dos adrenoceptores em dois subtipos (α e β), descoberta que abriu o caminho para novos fármacos como os bloqueadores β-adrenérgicos.
- Earl W. Sutherland Jr. (1915-1974): farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1971) por suas descobertas sobre o mecanismo de ação da adrenalina.
- Robert F. Furchgott (1916-2009): farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1998), com Ferid Murad e Louis J. Ignarro, pela descoberta do óxido nítrico como molécula sinalizadora no sistema cardiovascular.
- Louis Lasagna (1923-2003): médico americano, considerado o "Pai da Farmacologia Clínica", criou o primeiro Departamento de Farmacologia Clínica nos Estados Unidos e teve participação fundamental na conceitualização dos ensaios clínicos controlados e do efeito placebo.
- Arvid Carlsson (1923-presente): neurofarmacologista sueco, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (2000), com Eric Kandel e Paul Greengard, por suas descobertas sobre transdução de sinal no sistema nervoso central.
- *Sir* James W. Black (1924-2010): farmacologista escocês considerado como "mago" do processo de descoberta de novos fármacos, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1988), com Gertrude B. Elion e George H. Hitchings, pelos seus trabalhos que resultaram na descoberta e no desenvolvimento de propranolol e cimetidina.
- *Sir* John R. Vane (1927-2004): farmacologista inglês, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1982), com Sune K. Bergström e Bengt I. Samuelsson, por suas descobertas sobre prostaglandinas e substâncias relacionadas com a aspirina. Seu trabalho resultou na introdução de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).
- Solomon H. Snyder (1938-presente): neurofarmacologista americano, foi um dos descobridores do receptor opioide (1973) e, posteriormente, identificou a existência de peptídeos opiáceos endógenos no cérebro. Snyder identificou receptores para os principais neurotransmissores no cérebro e, assim, explicou as ações das drogas psicoativas.
- Alfred G. Gilman (1942-2015): farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1994), com Martin Rodbell, pela descoberta das proteínas G e dos seu papel na transdução de sinal.
- Robert J. Lefkowitz (1943-presente): farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Química (2012), com Brian K. Kobilka, pelos seus estudos dos GPCR, particularmente dos adrenoceptores.

História da Farmacologia no Brasil

No que diz respeito ao ensino da Farmacologia, podemos destacar o farmacêutico Jovelino (Armínio de Souza) Mineiro, da Escola de Farmácia de Ouro Preto, pela publicação do "Curso de Pharmacologia" (1911), provavelmente o primeiro livro de Farmacologia escrito por um brasileiro. No que diz respeito à pesquisa, Álvaro (1882-1952) e Miguel (1890-1953) Osório de Almeida podem ser considerados os pioneiros no desenvolvimento da Fisiologia e da Farmacologia experimental no Brasil. Eles iniciaram seus trabalhos científicos na área de Fisiologia em um laboratório instalado no porão de sua residência no Rio de Janeiro. É lá que Maurício Rocha e Silva (1910-1983) se iniciou na pesquisa científica antes de se formar médico e migrar para São Paulo, onde, no Instituto Biológico, descobriu que as enzimas do veneno da serpente *Bothrops jararaca* agem sobre proteínas do sangue, liberando uma substância chamada bradicinina (1949), descoberta fundamental que ajudou a desvendar o novo sistema das cininas.

Considerado o "Pai da Farmacologia brasileira", foi o primeiro presidente da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE), divulgou o uso de bioensaios e fez do departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (USP-RP) o berço da Farmacologia brasileira. Seu amigo e contemporâneo José Ribeiro do Valle (1908-2000), primeiro catedrático de Farmacologia, na antiga Escola Paulista de Medicina (EPM, hoje UNIFESP), foi outro farmacologista de dimensão nacional, responsável pela formação de um grande número de farmacologistas de sucesso além das suas contribuições científicas, como em Endocrinologia. Ainda nesta geração, podemos citar Lauro Sollero (1916-1982), professor Titular da UFRJ, outra "*matriz de mestres em Farmacologia*", segundo o próprio José Ribeiro do Valle.

Da segunda geração de farmacologistas, há de destacar um dos pupilos de Maurício Rocha e Silva, Sérgio Henrique Ferreira (1934-2016) que isolou do veneno da *Bothrops jararaca* um princípio ativo capaz de potencializar os efeitos farmacológicos da bradicinina. Esta descoberta permitiu o desenvolvimento do anti-hipertensivo captopril, primeiro IECA, por pesquisadores da empresa farmacêutica inglesa Bristol-Myers Squibb. Durante seu pós-doutorado na Inglaterra, participou ativamente da equipe de pesquisadores liderada pelo prêmio Nobel John Vane que elucidou o mecanismo de ação da aspirina e da participação das prostaglandinas na resposta inflamatória. De volta ao Brasil (USP-RP), descobriu um componente periférico na analgesia da morfina, o mecanismo de ação da dipirona e o papel do óxido nítrico na analgesia.

Atividade proposta

Esta atividade visa fixar informações relevantes sobre este capítulo. Para tanto, tente responder às seguintes questões e depois verifique as respostas esperadas ao final.

1) Como você definiria a disciplina de Farmacologia?
2) Quem é considerado o "Pai da Farmacologia"?
   (a) Dioscórides.
   (b) Teofrasto.
   (c) Galeno.
3) Qual foi a primeira substância ativa obtida de forma pura a partir de produto natural?
   (a) Atropina.
   (b) Morfina.
   (c) Quinina.
4) Quem é considerado o "Pai da Farmacologia moderna"? Por quê?
   (a) Oswald Schmiedeberg.
   (b) Claude Bernard.
   (c) William Harvey.
5) Em qual país nasceram as primeiras indústrias farmacêuticas?
   (a) França.
   (b) Estados Unidos.
   (c) Alemanha.

6) Quem é considerado o "Pai da Quimioterapia"? Por quê?
   (a) Alexander Fleming.
   (b) Paul Ehrlich.
   (c) James Black.
7) Qual é o fármaco considerado "maravilhoso-milagroso" (*the wonder drug*)? Por quê?
   (a) AAS (Aspirina®).
   (b) Sildenafil (Viagra®).
   (c) Zidovudina (AZT).
8) Quem é considerado o "Mago" do processo de descoberta de novos fármacos na indústria farmacêutica?
   (a) Paul Ehrlich.
   (b) John Vane.
   (c) James Black.
9) Qual é o fármaco de origem natural usado para o tratamento da malária e cuja descoberta resultou em prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina para seu inventor-descobridor, em 2015, e simbolizou a "volta" dos produtos naturais como fontes de novos fármacos?
   (a) Imatinib.
   (b) Ivermectina.
   (c) Artemisinina.
10) Qual é o pesquisador brasileiro cuja descoberta, feita no Brasil, levou à comercialização de fármaco de grande sucesso internacional?
   (a) Sérgio Henrique Ferreira.
   (b) Maurício Rocha e Silva.
   (c) João Batista Calixto.

Respostas esperadas

1) A farmacologia pode ser vista como a disciplina que estuda o mecanismo de ação, o uso e os efeitos adversos dos fármacos, isto é, dos princípios ativos dos medicamentos.
2) Dioscórides, pelo seu compêndio *De Materia Medica*, considerado o primeiro compêndio de Farmácia e que se tornou a principal fonte do conhecimento farmacêutico até o século XVI.
3) A morfina foi obtida na forma cristalina, a partir de ópio, pelo farmacêutico alemão Frederick W. A. Sertürner, em 1805.
4) Schmiedeberg, por ter criado um importante instituto de Farmacologia onde ganhou fama pelas suas qualidades como docente, atraindo numerosos alunos e influenciando mundialmente o desenvolvimento da profissão de farmacologista.
5) A Alemanha é considerada o berço da indústria farmacêutica, pois a primeira indústria farmacêutica *stricto sensu* (Merck) foi criada em Darmstadt, em 1827. É neste país também que os primeiros fármacos sintéticos a alcançar o mercado foram obtidos (na Bayer).
6) Paul Ehrlich, por ter descoberto a primeira substância sintética capaz de curar uma doença infecciosa (sífilis), a arsfenamina, comercializada em 1909 com o nome Salvarsan®.
7) O ácido acetilsalicílico, um dos primeiros fármacos sintéticos comercializados com sucesso mundial e duradouro, sob o nome comercial de Aspirina®.

8) James W. Black, ganhador de prêmio Nobel, recebeu esse apelido por seus trabalhos que resultaram na descoberta e no desenvolvimento de propranolol e cimetidina.

9) A artemisinina foi isolada, purificada e identificada pela chinesa Youyou Tu a partir da planta *Artemisia annua*.

10) O prof. Sérgio Henrique Ferreira (USP-RP) isolou do veneno da *Bothrops jararaca* um princípio ativo capaz de potencializar os efeitos farmacológicos da bradicinina. Essa descoberta permitiu o desenvolvimento do anti-hipertensivo captopril, primeiro IECA, por pesquisadores da empresa farmacêutica inglesa Bristol-Myers Squibb.

REFERÊNCIAS

1. Colquhoun D. The quantitative analysis of drug–receptor interactions: a short history. Trends Pharmacol Sci. 2006;27:149-57.
2. Fredholm BB, Fleming WW, Vanhoutte PM, et al. The role of pharmacology in drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:237-8.
3. Hawgood BJ. Maurício Rocha e Silva MD: snake venom, bradykinin and the rise of autopharmacology. Toxicon. 1997;35:1569-80.
4. Neubig RR, Spedding M, Kenakin TP, et al. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. Pharmacol Rev. 2003;55:597-606.
5. Raviña E. Evolution of drug discovery. In: Raviña E, ed. The evolution of drug discovery: from traditional medicines to modern drugs. Weinheim: Wiley-VCH; 2011:1-22.
6. Rubin RP. A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Pharmacol Rev. 2007;59:289-359.
7. Winquist RJ, Mullane K, Williams M. The fall and rise of pharmacology – (Re)defining the discipline? Biochem Pharmacol. 2014;87:4-24.

Capítulo

3

Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos

Autores:

- Bibiana Verlindo de Araújo
- Teresa Dalla Costa

Introdução

A farmacocinética é o estudo quantitativo do movimento de entrada, disposição e saída de fármacos do organismo que pode ser descrito por meio dos processos de **a**bsorção, **d**istribuição, **m**etabolismo e **e**xcreção, conhecido como sistema ADME. Estudos farmacocinéticos envolvem necessariamente a análise de curvas de concentração do fármaco em função do tempo em diferentes fluidos biológicos, sendo o soro e o plasma os fluidos mais investigados, pois são de fácil acesso e permitem inferir sobre a chegada do fármaco nos diversos órgãos e tecidos do organismo, onde geralmente se encontram os receptores farmacológicos.

A interpretação das curvas de concentração por tempo seria impossível sem a utilização de ferramentas matemáticas e estatísticas, as quais permitem a determinação de parâmetros relacionados a cada um dos processos farmacocinéticos investigados. Parâmetros farmacocinéticos podem ser definidos como constantes biológicas ou relações de proporcionalidade cuja finalidade é caracterizar quantitativamente os processos relacionados com o destino do fármaco no organismo. Os parâmetros permitem a comparação entre fármacos da mesma classe terapêutica, a comparação de distintos cenários para um mesmo fármaco, como alteração do processo de absorção decorrente da via de administração ou uso de diferentes formulações e alteração do processo de eliminação por interações medicamentosas, entre outros. Os principais parâmetros farmacocinéticos que caracterizam cada um dos processos do sistema ADME são resumidos no Quadro 3.1.

Neste capítulo, serão discutidos alguns aspectos importantes relacionados aos processos do sistema ADME, os parâmetros utilizados para caracterizá-los, e de que forma eles podem influenciar a resposta terapêutica dos pacientes, considerando a complexidade e a variabilidade existentes no cenário clínico.

Quadro 3.1 – Principais parâmetros farmacocinéticos determinados para os processos de absorção, distribuição e eliminação de fármacos.

Processo	*Parâmetro*	*Símbolo*	*Unidades comuns*
Absorção	Biodisponibilidade	F	%
	Área sob a curva	ASC	µg · h/mL, mg · h/L
	Pico de concentração plasmática	C_{max}	µg/mL, ng/mL
	Tempo para pico de concentração plasmática	t_{max}	h, min
Distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	LPP	%
	Volume de distribuição	Vd	L ou L/kg
Eliminação	Depuração	CL	mL/min, L/h, mL/min/kg, L/h/kg
	Meia-vida	t½	h, min, d
	Constante de velocidade de eliminação	λ_z	h^{-1}, min^{-1}, d^{-1}

Fonte: Desenvolvido pela autoria do capítulo.

Absorção

O processo de absorção *é definido como a transferência do fármaco do local onde foi administrado para a circulação sistêmica após uma administração extravascular*, sendo influenciado por diversos fatores: via de administração empregada; formulação farmacêutica; propriedades físico-químicas do fármaco; características anatômicas e fisiológicas envolvidas na passagem do fármaco através das membranas; e características do paciente como idade e condição clínica, entre outros.

Biofarmácia é a ciência que estuda a influência das propriedades físico-químicas, da forma farmacêutica e da via de administração na velocidade e extensão de absorção de fármacos. Para detalhamento da influência da via de administração e da formulação farmacêutica no processo de absorção, que não fazem parte do escopo deste capítulo, diversas fontes de consulta estão disponíveis na literatura[1-3]. Neste capítulo, serão discutidos os principais fatores relacionados às propriedades físico-químicas do fármaco e às características fisiológicas relevantes para a absorção oral, uma vez que essa é a via mais utilizada na clínica.

Fatores que influenciam a absorção de fármacos

Solubilidade

A solubilidade é uma das principais propriedades físico-química que influenciam a absorção, pois em geral é necessário que o fármaco esteja solúvel para atravessar as membranas biológicas e acessar a circulação sistêmica, tornando-se disponível ao organismo para exercer seu efeito. A solubilidade depende de interações intermoleculares na estrutura cristalina do fármaco e no meio de solubilização dele e das mudanças entrópicas que acompanham os processos de fusão e dissolução. Desse modo, fatores como o estado cristalino, polimorfismo, o tamanho de partícula e a área superficial do fármaco influenciarão a solubilidade.

Compostos orgânicos são capazes de organizar suas moléculas em distintos rearranjos estruturais, apresentando-se como estruturas amorfas ou cristalinas. As formas amorfas são mais solúveis por apresentarem arranjos moleculares menos organizados, que facilitam a interação com o solvente, como no caso da griseofulvina, fenobarbital e cortisona.

No estado sólido, as formas cristalinas podem apresentar distintos arranjos na rede cristalina, sendo esses arranjos denominados "polimorfos". Os polimorfos apresentam distintas atividades termodinâmicas, determinadas pela disposição espacial de suas moléculas dentro da rede cristalina, o que pode gerar diferenças de estabilidade termodinâmica entre eles, sendo as formas polimórficas metaestáveis as mais solúveis. Diversos fármacos apresentam polimorfismo importante como cloranfenicol, carbazepina, cimetidina, cetoconazol e clorpropramida, entre outros. Em virtude da influência do polimorfismo na solubilidade, é importante considerar esse fator na preparação de formas farmacêutica sólidas visando garantir uma absorção adequada dos medicamentos que contenham fármacos com polimorfismo.

O tamanho de partícula e a área superficial são outros dois fatores importantes para as formas farmacêuticas sólidas, considerando-se que, diminuindo-se o tamanho da partícula, obtém-se uma maior área de superfície do sólido, o que permite maior contato com o solvente, o que facilita as interações no meio de solubilização. Um exemplo desse efeito do tamanho de partícula ocorre com a digoxina que tem 20% de uma dose de 0,5 mg absorvida quando o tamanho de partícula é 100 µm, percentual que aumenta para 100% quando esse tamanho é reduzido para 20 µm.

Equilíbrio hidrófilo/lipófilo

Além da solubilidade em meio aquoso, outra propriedade físico-química importante para a absorção, bem como para o processo de distribuição no orga-

nismo, é a lipossolubilidade. Geralmente expressa pelo coeficiente de partição octanol/água, a lipossolubilidade é um parâmetro molecular que descreve o equilíbrio de partição de um soluto entre a água e um solvente orgânico imiscível (geralmente octanol). Este parâmetro é importante uma vez que a difusão lipídica é o principal mecanismo de transporte de fármacos através das membranas biológicas. Assim, certo grau de lipossolubilidade é necessário para que ocorra uma adequada difusão das moléculas do fármaco através dos fosfolipídeos das membranas biológicas, permitindo a sua chegada à circulação sistêmica, no caso do processo de absorção, e à biofase, no caso dos processos de distribuição.

Como a maioria dos fármacos é de moléculas ionizáveis, a lipossolubilidade é mais bem expressa em termos do logaritmo da razão de concentração no equilíbrio entre octanol e um tampão em pH 7,4 (mesmo do plasma), denominada Log D. Fármacos com $Log_{7,4}$ D < 1 apresentarão alta solubilidade e permeabilidade reduzida por difusão lipídica, sendo possível a difusão paracelular se o peso molecular for < 200 Da. Para os que fármacos que apresentam $Log_{7,4}$ D entre 1 e 3, a solubilidade e a permeabilidade serão moderadas, e para valores de $Log_{7,4}$ D > 3, a solubilidade será moderada e a permeabilidade, elevada, lembrando que a disponibilidade biológica, em geral, é menor para esses fármacos[1].

Membrana celular e mecanismos de transporte através de membranas

A membrana celular é constituída de uma bicamada fosfolipídica na qual as cabeças polares dessas moléculas são orientadas para o exterior e as caudas apolares são orientadas para o interior da estrutura. Forma-se nessa interface uma fase hidrofóbica contínua na qual estão inseridas estruturas diversas como proteínas e moléculas de colesterol, além de poros e canais iônicos cujo papel é manter a integridade celular, fluidez e regular a transferência de substâncias para dentro e para fora da célula (Figura 3.1).

Essas membranas são relativamente permeáveis à água permitindo a transferência de substâncias por difusão, diferença hidrostática ou osmótica ou pelo fluxo resultante do gradiente de pressão entre os compartimentos (*bulk flow*), sendo a passagem limitada a moléculas de baixo peso molecular (100 a 200 Da). Moléculas com menor permeabilidade a essas membranas podem necessitar de mecanismos de transporte ativos ou especializados, com a participação de moléculas carreadoras e gasto de energia.

Transporte passivo

O transporte de fármacos através das membranas celulares ocorre principalmente por mecanismos passivos como a *difusão:* Nesse processo, o fármaco é transferido de um compartimento para o outro através de uma membrana biológica, de acordo com o gradiente de concentração estabelecido entre o local de absorção e a circulação sistêmica, seguindo os princípios da primeira lei de Fick. Desse modo, a velocidade de difusão através da membrana (dC/dt) é proporcional ao coeficiente de difusão (D), à área superficial da membrana (A), ao coeficiente de partição octanol/água (K) e ao gradiente de concentração do fármaco, representado pela diferença de concentração entre o local de absorção e a circulação sistêmica (ΔC) e inversamente proporcional à espessura da membrana (E)

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DAK}{E} \cdot (\Delta C) \qquad \text{(Equação 3.1)}$$

Quando aplicada ao contexto da absorção, essa equação pode ser simplificada. Considerando-se que os termos D, A, K e E são constantes, eles podem ser expressos como uma constante única, denominada "coeficiente de permeabilidade" (P)[2]. Desse modo, a velocidade de absorção depende do coeficiente de permeabilidade do fármaco e do gradiente de concentração (concentração no local da absorção e concentração plasmática) através da membrana do trato gastrointestinal (TGI), por exemplo, quando se trata de absorção oral. No local de absorção, será estabelecida uma condição de não equilíbrio entre dois compartimentos (local onde foi colocada a dose e corrente sanguínea) separados por uma membrana, proporcionado pela

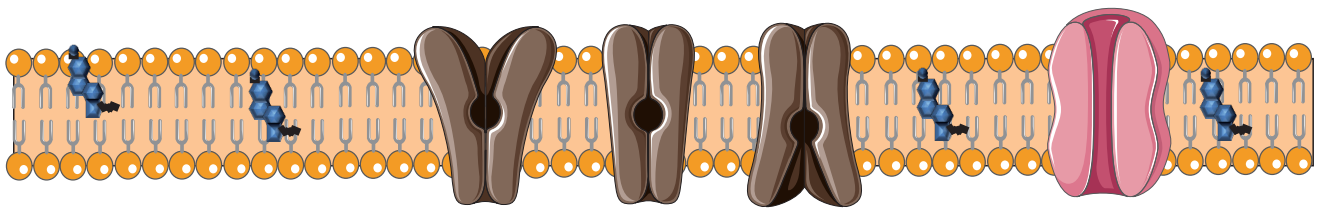


Figura 3.1 – Estrutura esquemática da membrana celular demonstrando o arranjo dos fosfolipídeos (em laranja), moléculas de colesterol ancoradas (em azul), presença de canais iônicos (marrom) e poros (rosa).

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

presença do fluxo sanguíneo, que promove a quase instantânea remoção do fármaco do local de absorção após sua passagem pelas membranas celulares. Essa condição de não equilíbrio, denominada *condição sink*, torna negligenciável a contribuição da concentração plasmática do fármaco no gradiente de concentração da Equação 3.1, permitindo que essa equação possa ser reescrita como:

$$\frac{dC}{dt} = P \cdot (C_{\text{local de absorção}}) \qquad \text{(Equação 3.2)}$$

Embora a maioria dos fármacos seja absorvida por difusão passiva, como é o caso do paracetamol, alguns fármacos podem ser absorvidos por outros mecanismos, como o caso do *transporte paracelular*, considerado por alguns autores um mecanismo passivo, mas que, por sua seletividade para fármacos catiônicos e presença de saturação, tem tido essa classificação revista. Essa via é de especial importância para fármacos de baixo peso molecular (200 a 270 kDa), relativamente hidrofílicos, os quais permeiam o epitélio intestinal pelo espaço intercelular e cuja absorção, em geral, é incompleta dado que os poros paracelulares cobrem apenas 0,01 a 0,1% da área superficial total do intestino. Exemplos de fármacos absorvidos por essa via são atelonol, cimetidina, ranitidina, famotidina e furosemida[4].

Transporte ativo

Além desses mecanismos, o transporte ativo mediado por carreadores desempenha um papel importante não somente na absorção, mas também em outros processos como na distribuição e na secreção renal e biliar. Esse tipo de transporte é caracterizado pelo deslocamento do fármaco contra o gradiente de concentração, por meio de transportadores especializados, que formam complexos com o fármaco, envolvendo gasto energético (Figura 3.2).

Os *transportadores* intestinais representam um importante mecanismo de absorção, em especial porque diversos fármacos apresentam similaridade química com nutrientes e outros substratos naturais. Esses transportadores são dependentes de ATP e denominados de *influxo* (quando o sentido do movimento do transporte é para dentro do enterócito) ou de *efluxo* (quando o sentido do transporte é para fora do enterócito), podendo estar expressos tanto no lado apical como no lado basolateral da membrana, tendo um papel essencial na modulação da disponibilidade dos fármacos para circulação sistêmica e na remoção de produtos finais do metabolismo.

Os principais transportadores intestinais de efluxo expressos no lado apical dos enterócitos são a glicoproteína-P (P-gp ou proteína de resistência a múltiplos fármacos 1 – MDR1), o MRP2 (proteína associada de resistência a múltiplos fármacos 2) e o BCRP (proteína de resistência do câncer de mama). No lado basolateral, tem-se o MRP1 (proteína associada de resistência a múltiplos fármacos 1), MRP3 (proteína associada de resistência a múltiplos fármacos 3), MRP4 (proteína associada de resistência a múltiplos fármacos 4), e MRP5 (proteína associada de resistência a múltiplos fármacos 5). Os transportadores de influxo expressos na membrana basolateral dos enterócitos são o OATP (transportador polipeptídico de ânions orgânicos), PEPT (proteína transportadora de peptídeos), OCTN (transportador de cátions orgânicos e carnitina), MCT1 (proteína transportadora de monocarboxilatos), PMAT (transportador de monoaminas da membrana plasmática) e, na membrana basolateral, o OCT1 (transportador orgânico de cátions 1) e

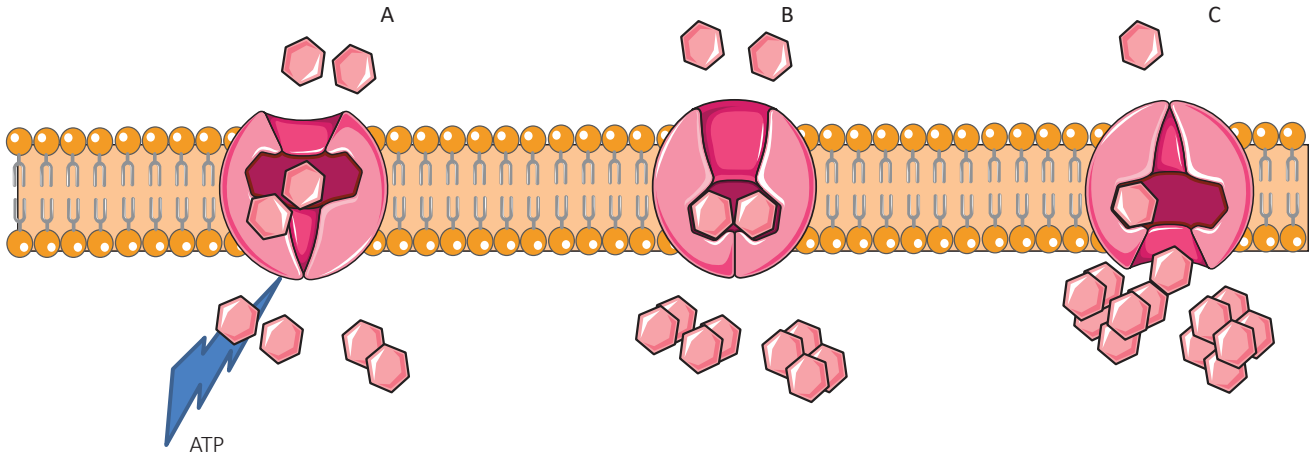


Figura 3.2 – Ilustração do processo de transporte mediado por carreador, no qual o fármaco é transferido em direção contrária ao gradiente de concentração e com gasto de energia.

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

OCT2 (transportador orgânico de cátions 2). No Quadro 3.2 encontram-se exemplos de fármacos que são substratos para esses transportadores, bem como os respectivos inibidores e indutores. Também são indicados quais desses transportadores são mais suscetíveis aos polimorfismos genéticos, que podem resultar em variabilidade interindivíduos com relação à absorção dos fármacos que são substrato[5].

É importante ressaltar que esses mesmos transportadores, além de outros, estão localizados em diferentes barreiras plasma/tecido no organismo, influenciando diretamente na distribuição tecidual e eliminação de fármacos. Para uma revisão sobre transportadores, sugere-se consultar literatura específica[6,7].

Entre os transportadores, destaca-se a P-gp, transportador de efluxo altamente expresso na membrana apical dos enterócitos ao longo do TGI, nas células tubulares renais, na membrana dos canalículos biliares dos hepatócitos e outras importantes barreiras plasma/tecido como o cérebro, testículos e placenta[8]. A P-gp desempenha um papel fisiológico importante na proteção de tecidos contra xenobióticos tóxicos e metabólitos endógenos e como moduladora do processo de absorção, distribuição e eliminação de fármacos que são seus substratos. Como a P-gp é expressa em muitos tecidos e tem um grande número de substratos, esse transportador é comumente associado a interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento. Por um lado, a rifampicina, por exemplo, que é um indutor da P-gp, reduz os níveis séricos do saquinavir após administração oral na ordem de 37% e da digoxina em 70%. O cetoconazol, por outro lado, é inibidor da P-gp

Quadro 3.2 – Exemplos de fármacos cuja absorção é mediada por transportadores intestinais de influxo e efluxo.

Transportador	*Sentido do transporte*	*Localização no enterócito*	*Substratos*	*Inibidores*	*Indutores*	*Polimorfismo*
MDR1 (P-gp)	Efluxo	Apical	Doxorubicina, indinavir, vincristina	Verapamil, suco de toranja	Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), rifampicina	Sim
BCRP	Efluxo	Apical	Metotrexato, topotecan, zidovudina	Imatinib, nelfinavir, tamoxifeno	Enfavirenz	Sim
MRP1	Efluxo	Basal	Alcaloides da vinca, etoposídeo	Probenecida	–	–
MRP2	Efluxo	Apical	Ampicilina, eftriaxona vimblastina	Furosemida, probenecida	Espironalactona, rifampina	Sim
PEPT1	Influxo	–	Cefalosporinas, enalapril	Lisinopril	–	–
OCTN1	Influxo	Basal	Quinidina, verapamil	Grepafloxacino, levofloxacino	–	–
OCTN2	Influxo	Basal	Imatinib, verapamil	Grepafloxacino, levofloxacino	Clofibrato	–
OCT1/OCT2	Influxo	Apical	Metformina, ranitidina	–	–	–
PMAT	Influxo	Apical	Histamina, metformina	Desipramina, quinidina	–	–
OATP2B1	Influxo	Apical	Atorvastatina, fenoxifenadina	Everolimus, suco de toranja	–	Sim
OATP1A2	Influxo	Apical	Atenolol, ciprofloxacino	Ciclosporina, rifampina, suco de toranja	–	Sim
MCT1	Influxo	Apical	Foscartnet, propicilina	–	–	–

BCRP: proteína de resistência do câncer de mama; MCT: proteína transportadora de monocarboxilatos; MRP: proteína associada de resistência a múltiplos fármacos; OATP: transportador polipeptídico de ânions orgânicos; OCT: transportador orgânico de cátions; OCTN: transportador de cátions orgânicos e carnitina; PEPT: proteína transportadora de peptídeos; P-gp: glicoproteína-P; PMAT: transportador de monoaminas da membrana plasmática[7].

Fonte: Estudante M et al. Intestinal drug transporters: an overview. Advanced Drug Delivery Reviews. 2013;65:1340-1356.

e aumenta a disponibilidade biológica do tacrolimus em 100% após administração oral.

Dado que o número aparente de transportadores intestinais expressos na membrana é limitado, a velocidade de absorção mediada por carreador (dC/dt) segue uma cinética de saturação de Michaelis-Menten:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C}{K_M + C} \qquad \text{(Equação 3.3)}$$

onde C é a concentração do fármaco no local de absorção e V_{max} e K_M são a velocidade máxima de absorção e a constante de Michaelis-Menten, respectivamente.

Em baixas concentrações de fármaco, quando $K_M >> C$, a Equação 3.3 é simplificada e a velocidade de absorção segue uma cinética de primeira ordem aparente, dado que a capacidade do sistema de transporte supera o número de moléculas a serem deslocadas de um lado para outro da membrana biológica:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max}}{K_M} \cdot C = k \cdot C \qquad \text{(Equação 3.4)}$$

Porém, se a concentração de fármaco disponível para absorção supera a capacidade do sistema transportador ($C >> K_M$), a proporção de moléculas do fármaco capaz de atravessar a membrana é limitada e se reduz até uma velocidade máxima:

$$\frac{dC}{dt} = V_{max} \qquad \text{(Equação 3.5)}$$

Desta forma, em teoria, conhecendo-se o valor de K_M para cada substrato do transportador envolvido na absorção, seria possível prever qual a concentração de fármaco no lúmen intestinal capaz de causar saturação do transporte. Na prática clínica, no entanto, essa aplicação é limitada, pois o valor de K_M aparente é dependente da expressão dos transportadores nos distintos segmentos intestinais, que é variável entre os pacientes[9].

A influência da concentração de fármaco no local de absorção sobre a velocidade de absorção para processos passivos e ativos é demonstrada na Figura 3.3. Pode-se observar que, para baixas concentrações, a velocidade do processo mediado por transportador é maior do que a do processo passivo. À medida que essas concentrações crescem, no entanto, ocorre saturação do transportador e a velocidade de absorção atinge um platô, independente da concentração no sítio de absorção. No transporte passivo, como o gradiente de concentração governa a transferência do fármaco entre o local de absorção e a circulação sanguínea, essa velocidade será aumentada linearmente com o aumento da concentração de fármaco no sítio de absorção.

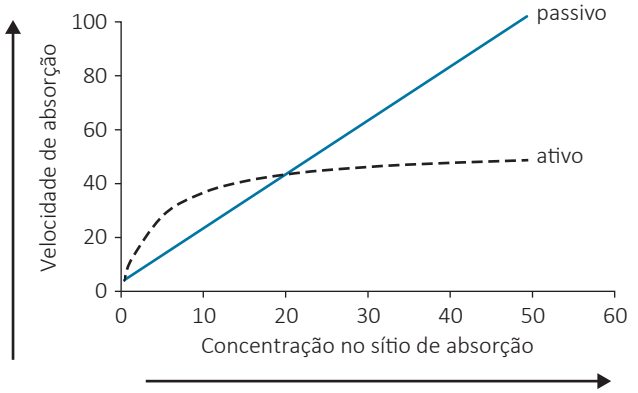


Figura 3.3 – Relação entre a concentração de fármaco no local de absorção e a velocidade de absorção para fármacos absorvidos por mecanismo passivo (azul) e ativo (preto pontilhado).
Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Outros mecanismos de transporte através de membranas

Outro mecanismo de absorção de fármacos é por transporte vesicular, que considera o processo de inclusão de substâncias para o interior das células. No contexto da absorção, o transporte vesicular por *pinocitose* é o mais importante e refere-se à inclusão de pequenos solutos ou fluidos por meio da formação de vesículas, de cerca de 150 nm, na membrana celular. Na absorção por pinocitose, a solubilidade do fármaco não é um fator limitante. Diferentemente da fagocitose, em que a célula forma invaginações para englobar as substâncias e liberá-las dentro da célula; na pinocitose, ocorre a formação de vesículas para inclusão das substâncias e seu transporte para o outro lado da membrana. Esse mecanismo permite a absorção de substâncias lipossolúveis como as vitaminas A, D, E K e alguns lipídeos.

Por fim, a *difusão facilitada* é outro tipo de processo especializado envolvendo transportadores, mas a favor do gradiente de concentração, sem requerer energia e tendo maior importância no contexto da absorção de vitaminas como a riboflavina e a tiamina.

Teoria de partição do pH e pKa

Outros fatores que influenciam a absorção, quando o mecanismo envolvido é a difusão, são o potencial hidrogeniônico (pH) do meio biológico e a constante de dissociação (pKa) do fármaco. Em geral, os fármacos são bases ou ácidos fracos e, por essa razão, apresentam-se em solução aquosa como espécies químicas ionizadas e não ionizadas. Apenas as espécies não ionizadas são lipossolúveis o suficiente para atravessar as membranas biológicas e serem absorvidas. Por essa razão, a constante de dissociação apresenta um papel determinante na capacidade do fármaco de atravessar as membranas. Dependendo do pH do meio, uma fração maior ou menor de moléculas do

fármaco estará no estado não ionizado, passível de ser absorvida. A inter-relação entre pKa, pH do meio e lipossolubilidade do fármaco dita as características de absorção e compõe a teoria de partição do pH.

De acordo com a teoria de partição do pH, fármacos ácidos fracos tendem a se acumular em compartimentos fluidos básicos; enquanto fármacos bases fracas, em compartimentos ácidos, resultado da transferência de prótons dos ácidos para o meio básico e vice-versa. Como a carga elétrica diminui a permeabilidade das substâncias na membrana biológica, a molécula na forma ionizada não poderá escapar desse compartimento com facilidade, acumulando-se nele[10]. Essa teoria explica a rápida absorção oral de fármacos ácidos como a cefalexina (pKa 3,6), por exemplo, no meio ácido estomacal (pH 1,2), apesar de as condições fisiológicas do estômago não serem as mais propícias para a absorção (Figura 3.5). Em geral, a absorção estomacal será mais rápida para os fármacos ácidos, para os quais há um favorecimento das espécies não ionizadas, em comparação aos fármacos básicos, dado que a ionização de fármacos com pKa básico nesse meio desfavoreceria a sua passagem através da membrana.

A extensão de ionização de um ácido ou base fraca, desse modo, dependerá destes dois fatores: pH e pKa. A equação de Henderson-Hasselbalch permite determinar a razão entre as espécies ionizadas e não ionizadas de um fármaco em qualquer valor de pH:

Para ácidos fracos

$$\log \frac{[\text{não ionizado}]}{[\text{ionizado}]} = \text{pKa} - \text{pH} \qquad \text{(Equação 3.6)}$$

Para bases fracas

$$\log \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{não ionizado}]} = \text{pKa} - \text{pH} \qquad \text{(Equação 3.7)}$$

Quando o pH do meio for igual ao pKa do fármaco, teremos 50% de fármaco na forma ionizada e 50% na forma não ionizada. A ionização do fármaco é importante em outros processos farmacocinéticos como a distribuição em determinados tecidos e eliminação, conforme será discutido mais adiante.

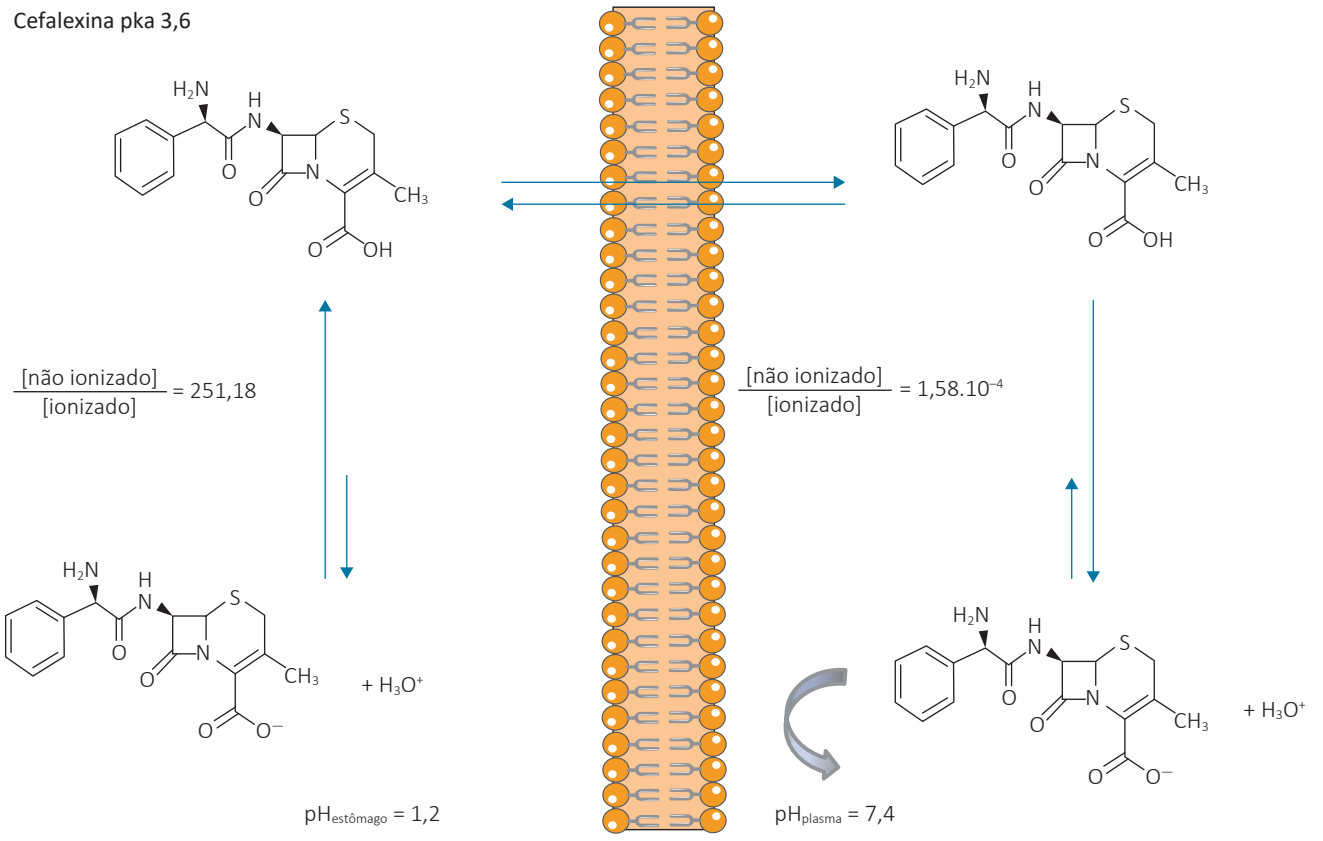


Figura 3.4 – Exemplo da aplicação da equação de Henderson-Hasselbalch para ilustrar o efeito do pH do meio gástrico sobre a absorção oral da cefalexina, um antibiótico β-lactâmico de caráter ácido, com pKa = 3,6. No ambiente ácido do estômago, as formas não ionizadas do fármaco são favorecidas, com uma razão entre a forma não ionizada e a ionizada igual a 251,18, o que favorece sua rápida absorção. Quando o fármaco é transferido para o plasma, onde o pH é 7,4, ocorre a doação dos grupamentos ácidos da cefalexina para o meio e a forma ionizada é favorecida, com uma razão da fração não ionizada/ionizada igual a $1{,}58.10^{-4}$, reduzindo de forma importante a sua lipossolubilidade em função da carga e, consequentemente, seu retorno ao local de absorção.

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Absorção no trato gastrointestinal (TGI)

Embora existam pequenas diferenças anatômicas e fisiológicas em relação aos locais a partir dos quais os fármacos são absorvidos, em termos gerais, os fatores que influenciam esse processo podem ser bem exemplificados quando consideramos a administração por via oral, principal via empregada no ambiente ambulatorial. Os principais componentes do TGI incluem estômago, intestino delgado (dividido em duodeno, jejuno e íleo) e colo (Figura 3.5), os quais apresentam diferenças importantes em termos anatômicos e fisiológicos como o pH, espessura da membrana, fluxo sanguíneo, área superficial, entre outros, como indicado no Quadro 3.3.

O esôfago e o estômago desempenham um papel menor no processo de absorção, em comparação ao intestino, pois, em geral, os fármacos permanecem por um tempo muito reduzido nesses locais em decorrência do peristaltismo. Além disso, eles não apresentam características anatomofisiológicas adequadas para a absorção, como presença de microvilosidades e espessura epitelial que facilite a transferência de fármacos para a circulação. Outro fator que influencia a absorção, especificamente no estômago, é o pH do meio gástrico (= 1,2) que, conforme discutido anteriormente, modula a solubilidade dos fármacos ácidos e bases fracas, em função do grau de ionização, e sua lipossolubilidade. O pH ácido estomacal pode, em alguns casos, promover degradação local de fármacos como ampicilina e eritromicina, por exemplo, contribuindo para sua disponibilidade reduzida após administração oral.

Desse modo, o principal local de absorção de fármacos a partir do TGI é o intestino delgado (em particular o duodeno) em razão da presença de microvilosidades que ampliam muito a área superficial absortiva, fator importante para o mecanismo de difusão. Além disso, é no intestino delgado que estão presentes os transportadores intestinais essenciais para a absorção de alguns fármacos, conforme comentado anteriormente. Por fim, o colo é um local onde a absorção pode ser limitada por características histológicas da membrana epitelial e arranjo celular muito justaposto, que resultam em redução da absorção pela via paracelular. No entanto, consequentemente à presença da microbiota bacteriana, ao pH próximo ao neutro e ao tempo de permanência elevado do fármaco nesse local, há na literatura diversos estudos visando a produção de formas farmacêuticas para liberação colônica de fármacos específicos[11].

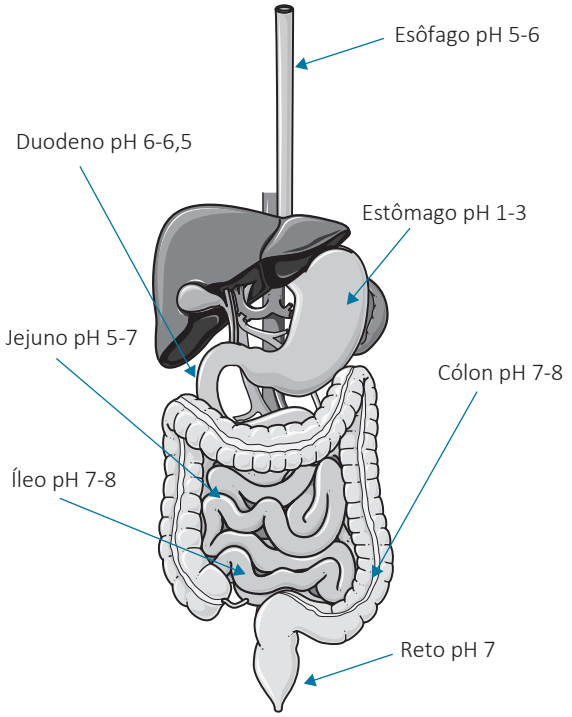


Figura 3.5 – Representação dos principais locais do trato gastrointestinal humano e respectivos valores de pH observados.
Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Quadro 3.3 – Fisiologia do TGI e absorção de fármacos.

Local do TGI	*pH*	*Espessura da membrana*	*Fluxo sanguíneo*	*Área superficial*	*Tempo de trânsito*	*Efeito de primeira passagem*
Boca	7	Fina	Bom, com rápida absorção para dose baixa	Pequena	Curto	Sim
Esôfago	5 a 6	Muito fina, sem absorção	Bom	Pequena	Curto	Não
Estômago	1 a 3	Normal	Bom	Pequena	30 a 40 min	Não
Duodeno	6 a 6,5	Normal	Bom	Muito grande	6 min	Não
Íleo + jejuno	5 a 8	–	Bom	Muito grande (80 cm^2/cm)	3 horas	Não
Cólon	7 a 8	–	Bom	Grande	24 horas ou mais	Sim, na sua porção distal

Fonte: Ritchel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 4. ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1992.

Além das questões anatômicas e histológicas, o fluxo sanguíneo esplênico (vísceras abdominais, fígado, estômago e intestino), o qual representa 28% do débito cardíaco, pode influenciar a absorção, de acordo com o perfil do fármaco[1]. Fármacos polares, que são lentamente absorvidos, mostram um perfil de absorção fluxo-independente. No entanto, fármacos de baixo peso molecular e solúveis em lipídeos ou que facilmente penetram os poros aquosos da membrana, são altamente dependentes do fluxo sanguíneo esplênico, pois ele contribui para o gradiente de concentração entre o lúmen intestinal e a circulação sistêmica. Dessa maneira, doenças como insuficiência cardíaca congestiva, hemorragias (por trauma ou cirurgia) ou choque podem reduzir a disponibilidade biológica de fármacos fluxo-dependentes[10].

O esvaziamento gástrico, processo fisiológico que regula o deslocamento do fármaco do estômago em direção ao duodeno, também é importante para a absorção de fármacos. O esvaziamento gástrico é depende do tipo de conteúdo presente no estômago e modula-se pelo peristaltismo gástrico e uma série de mecanismos sensíveis a estímulos extrínsecos como volume, composição, consistência, tonicidade e outras características da dieta (Quadro 3.4). Como o duodeno é o principal local de absorção de fármacos, para fármacos absorvidos por difusão, quanto mais rápido for o trânsito do estômago para o duodeno (menor tempo de esvaziamento gástrico), mais rápida será a absorção. Nos casos em que o fármaco é absorvido mediante transportadores, uma chegada mais lenta ao local de absorção pode facilitar a extensão da absorção, à medida que previne a saturação dessas proteínas de transporte e, nesse caso, um tempo de esvaziamento gástrico maior pode ser interessante[1].

Por fim, outro aspecto importante que pode afetar a disponibilidade de fármacos é a presença de alimentos contendo aminoácidos, ácidos graxos e outros nutrientes no trato gastrointestinal, uma vez que eles podem alterar o pH intestinal e a solubilidade do fármaco. O efeito dos alimentos é observado quando este é ingerido próximo à administração oral e, em geral, não é previsível, mas pode ter consequências clínicas importantes. Enquanto a absorção de alguns antimicrobianos como as tetraciclinas é reduzida com os alimentos, resultado de fenômenos de complexação com cátions divalentes, como o cálcio presente no leite, outros fármacos, como a griseofulvina são mais bem absorvidos quando administrados com dietas ricas em gordura, em virtude do aumento da solubilidade proporcionado pelos surfactantes presentes nos sais biliares. Assim, é importante conhecer o efeito dos alimentos na absorção desses fármacos para garantir a sua adequada utilização clínica.

Quadro 3.4 – Fatores que afetam o esvaziamento gástrico.

Fator	*Efeito sobre o esvaziamento gástrico*
Volume ingerido	O volume de alimento ingerido promove um gradiente de pressão estômago/duodeno que pode ativar barorreceptores. Quando a ingesta é de líquidos, esse fator é de especial importância para fármacos pouco solúveis, pois o volume auxilia na dissolução do fármaco. Recomenda-se um volume não menor de 200 mL para administração de formas farmacêuticas sólidas pela via oral.
Consistência do conteúdo gástrico	O esvaziamento de líquidos, semissólidos ou sólidos apresenta diferentes velocidades, com maior rapidez para os líquidos e atraso para os sólidos, podendo apresentar períodos de latência para os semissólidos e sólidos.
Composição química da dieta	Os componentes da dieta atuam como estímulos aos quimioceptores que modulam a velocidade de esvaziamento gástrico por mecanismos neuro-hormonais. Assim, a ingesta de glicídeos, lipídeos e proteínas têm efeitos inibitórios no esvaziamento gástrico, de intensidade variável e mais expressiva para os lipídeos.
Tonicidade	O efeito da tonicidade é variável e alguns íons volumosos como K^+ e Ca^{2+} tendem a aumentar o tempo de esvaziamento gástrico, assim como os açúcares. Íons menores como Cl^- e H_3CO^- e compostos não iônicos de baixo peso molecular (ureia, glicerina) aceleram o esvaziamento em baixa concentrações e o retardam em altas concentrações.

Fonte: Adaptado de Berrozpe JD, Lanao JM, Plá Delfina JM. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. 3. Biofarmacia. Madrid: Editorial Síntesis, 1998.

Na absorção oral, diferentemente de outras vias de administração, destaca-se o metabolismo pré-sistêmico como um processo importante na modulação da disponibilidade biológica do fármaco. Os fármacos absorvidos no duodeno são transportados pelos vasos mesentéricos em direção à veia porta hepática e acessam o fígado antes de chegar ao organismo (rever anatomia na Figura 3.5), o que pode reduzir de forma importante a quantidade de fármaco que chega à circulação sistêmica (fração biodisponível) já que essa *primeira passagem hepática* pode ocasionar uma rápida metabolização (ver item *Efeito de primeira passagem*). Nesse contexto, apesar de ter sido absorvido, o fármaco não se torna disponível para exercer efeito farmacológico, pois as concentrações na circulação sistêmica e nos tecidos são baixas. Para compensar a perda de parte da dose administrada, fármacos que sofrem efeito de primeira passagem importante são administrados em doses maiores pela via oral, para

assegurar a obtenção de concentrações suficientes para o efeito farmacológico pretendido.

Após a administração por via sujeita a processo de absorção, diversos fatores podem contribuir para que uma quantidade menor do que a dose administrada alcance a circulação sistêmica, conforme discutido anteriormente, impactando na resposta terapêutica. Dessa maneira, é importante conduzir estudos de avaliação da disponibilidade biológica do fármaco após administração por via extravascular, com o objetivo de comparar às concentrações plasmáticas obtidas após a administração pela via vascular, visando garantir a obtenção de concentrações terapêuticas. Do mesmo modo, é necessário comparar a absorção do fármaco após administração de formulações distintas na mesma via de administração, visando garantir a intercambialidade das mesmas.

Biodisponibilidade (F)

O parâmetro *biodisponibilidade refere-se à velocidade e extensão com que o fármaco chega à circulação sistêmica a partir de uma determinada via de administração*[10]. A *velocidade de absorção*, que pode ser inferida por meio do tempo (t_{max}) para obter concentração plasmática máxima (C_{max}) após administração e o próprio valor de C_{max} (Figura 3.6), é importante para fármacos utilizados em condições agudas, como analgésicos e hipnóticos, empregados como dose única, pois uma absorção lenta pode resultar em concentrações menores do que as necessárias para iniciar e manter o efeito, mesmo que a dose total seja absorvida. Já a *extensão da absorção*, que é uma medida da exposição do organismo ao fármaco e pode ser caracterizada pela área sob a curva de concentração plasmática por tempo ($ASC_{0-\infty}$), é geralmente mais importante para fármacos administrados de forma contínua, em dose múltipla, para o tratamento de condições subcrônicas ou crônicas, como infecções, asma ou epilepsia[10].

Apesar de o termo "biodisponibilidade" relacionar-se à velocidade e extensão com que o fármaco atinge a circulação sistêmica a partir da administração em via extravascular em comparação com a via intravenosa (i.v.), geralmente ele é utilizado apenas para indicar a extensão de absorção. Mais adequadamente, *fração biodisponível absoluta* (F_{abs}) é o termo utilizado para determinar a fração da dose que chega à circulação sistêmica após uma administração extravascular, comparativamente com a administração pela via i.v., na qual a totalidade da dose é administrada diretamente da circulação (100% biodisponível por definição). Como a grande maioria dos fármacos apresenta um comportamento farmacocinético linear em doses terapêuticas, há proporcionalidade entre a dose administrada e $ASC_{0-\infty}$, sendo a eliminação (depuração) do fármaco do organismo independente da via de administração. Nesse contexto, a Equação 3.8 é utilizada para determinar a F_{abs}:

$$F_{abs} = \frac{ASC_{0-\infty}\ \text{extravascular}}{ASC_{0-\infty}\ \text{i.v.}} \cdot \frac{D_{i.v.}}{D_{NS}} \quad \text{(Equação 3.8)}$$

onde a dose i.v. ($D_{i.v.}$) pode diferir da dose extravascular – não sistêmica (D_{NS}).

Em algumas situações especiais, quando se deseja comparar duas vias de administração que envolvam o processo de absorção (intramuscular e oral, por exemplo) ou duas formas farmacêuticas (solução e cápsulas), a determinação da *biodisponibilidade relativa* (F_{rel}) pode ser interessante. O mesmo tipo de abordagem é realizado, mas a comparação se dá em relação à exposição ($ASC_{0-\infty}$) observada na via ou formulação de referência em relação à via ou formulação teste:

$$F_{rel} = \frac{ASC_{0-\infty}\ \text{teste}}{ASC_{0-\infty}\ \text{referência}} \cdot \frac{D\ \text{referência}}{D\ \text{teste}} \quad \text{(Equação 3.9)}$$

Podemos notar que, para a determinação da biodisponibilidade, o cálculo da área sob a curva é essencial. A determinação da ASC pode ser realizada pela regra trapezoidal, um método matemático de aproximação para uma integral definida (Figura 3.6). Neste método, dois pontos adjacentes (t_1 e t_2) são utilizados para formar a altura de um trapézio, cujas bases são definidas pelos valores de concentração (C_1 e C_2) correspondentes a esse intervalo de tempo. Essa estimativa deve ser realizada em escala linear e o somatório da área de cada trapézio permite uma aproximação do valor da área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo no intervalo entre o tempo zero (0, momento da administração da dose) e o tempo t (tempo da última coleta de amostra).

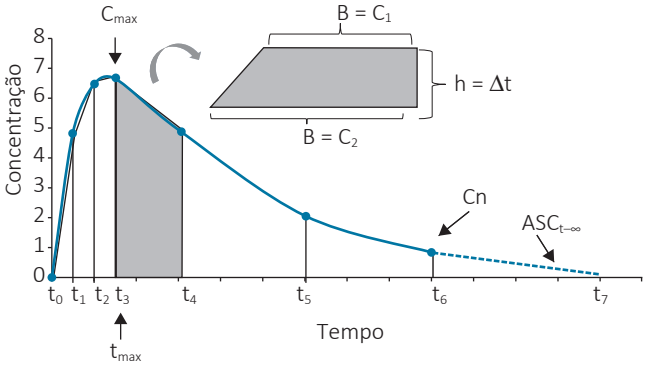


Figura 3.6 – Estimativa da ASC_{0-t} pelo método trapezoidal em escala linear. A ASC_{t4-t5} é mostrada em destaque na área em cinza. Pode ser observada uma pequena discrepância entre o gráfico obtido na interpolação dos dados (em preto) e os valores da curva (em azul). A última concentração medida experimentalmente está indicada no gráfico (C_n) e na área do gráfico correspondente à extrapolação (ASC_{ext}).

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Para o cálculo da área sob a curva no intervalo de tempo t (última concentração determinada experimentalmente) e tempo infinito (quando não há mais fármaco na circulação sistêmica) – ASC_{ext} ou $ASC_{t-\infty}$ – para a qual não há informações (assíntota horizontal), determina-se uma projeção de área sabendo-se a constante de velocidade de eliminação do fármaco por meio da equação[12].

$$ASC_{t-\infty} = \frac{C_n}{\lambda_z} \qquad \text{(Equação 3.10)}$$

onde C_n é a última concentração determinada experimentalmente λ_z é a constante de velocidade de eliminação determinada a partir da inclinação da fase terminal de eliminação do fármaco do organismo, obtida dos perfis de concentração *versus* tempo traçados em escala semilogarítmica.

Para o cálculo de λ_z, no gráfico de concentração *versus* tempo em escala semilogarítmica, determina-se o valor da inclinação entre duas concentrações não consecutivas (C_n e C_{n-2}) na fase de eliminação e seus respectivos tempos (t_n e t_{n-2}), conforme demonstrado na Figura 3.8, utilizando-se as Equações 3.11 e 3.12:

$$m = \frac{\log (C_n - C_{n-2})}{t_n - t_{n-2}} \qquad \text{(Equação 3.11)}$$

$$\lambda_z = 2{,}303 \cdot m \qquad \text{(Equação 3.12)}$$

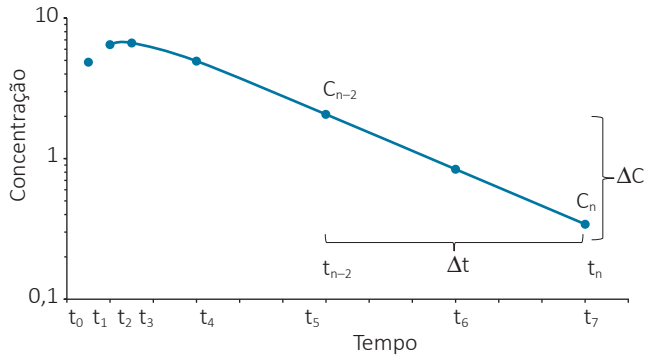


Figura 3.7 – Determinação do valor de inclinação (m) da fase terminal de eliminação (λ_z) a partir de dados de concentração *versus* tempo em escala semilogarítmica.

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Assim, o valor de $ASC_{0-\infty}$ pode ser determinado pelo somatório da área sob a curva trapezoidal e da área sob a curva extrapolada como:

$$ASC_{0-\infty} = ASC_{0-t} + ASC_{t-\infty} \qquad \text{(Equação 3.13)}$$

Uma aplicação especial da biodisponibilidade relativa de dois produtos se dá nos estudos de bioequivalência. Dois medicamentos contendo o mesmo fármaco, na mesma forma química e mesma dose, são considerados *bioequivalentes* quando apresentam semelhante velocidade e extensão de absorção após administração para o mesmo grupo de indivíduos sob condições experimentais padronizadas. Para dois medicamentos serem considerados bioequivalentes devem apresentar semelhança ≥ 80% na extensão ($ASC_{0-\infty}$) e velocidade (C_{max}, t_{max}) de absorção. Para fins de registro de medicamentos, a comprovação de semelhança do t_{max} entre o medicamento-teste e o medicamento-referência somente precisa ser feita para fármacos utilizados em situação de emergência nas quais uma resposta rápida é determinante para a eficácia terapêutica, como no caso do nifedipino, por exemplo, utilizado no tratamento da arritmia cardíaca. Dois medicamentos bioequivalentes devem apresentar mesma eficácia e segurança, podendo ser intercambiados pelo paciente.

Distribuição

Após a chegada do fármaco à circulação sistêmica, ele precisará sair deste local e ser distribuído para os diferentes tecidos do organismo para chegar aos receptores farmacológicos e efetivamente exercer seu efeito terapêutico. *Distribuição é o processo de transferência reversível do fármaco da circulação em direção aos tecidos* (Figura 3.8).

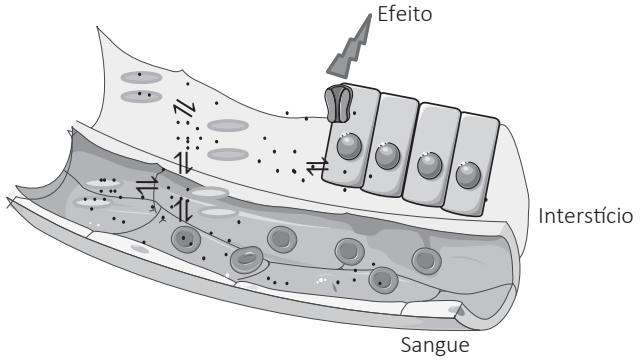


Figura 3.8 – Ilustração do processo de distribuição do fármaco no organismo. Quando chega à circulação, apenas o fármaco livre (não ligado às proteínas e aos eritrócitos) é capaz de atravessar as membranas vasculares e chegar ao espaço intersticial, no qual um novo equilíbrio se estabelece. Apenas a fração livre tecidual ou intracelular é capaz de exercer o efeito farmacológico.

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Após a chegada à circulação, de acordo com a afinidade aos constituintes vasculares (proteínas e eritrócitos) o fármaco estabelecerá um equilíbrio dinâmico entre a fração livre e a fração ligada neste compartimento; apenas a fração livre será capaz de ultrapassar as membranas vasculares e de chegar aos tecidos, onde um novo equilíbrio será estabelecido

entre a fração livre tecidual e a fração ligada (Figura 3.9). Apenas a fração livre intersticial poderá se ligar a receptores ou penetrar nas células para exercer sua ação farmacológica.

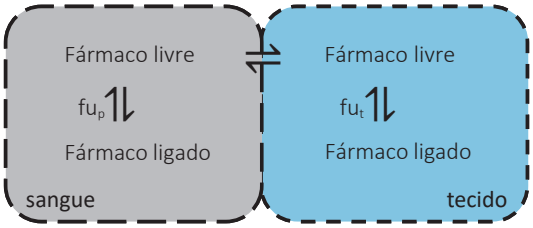


Figura 3.9 – Chegada do fármaco à circulação sistêmica e estabelecimento do equilíbrio dinâmico entre a fração livre na água do plasma (fu_p) e a fração ligada aos constituintes no sangue (proteínas e eritrócitos). Apenas a fu_p é capaz de atravessar as membranas vasculares e chegar aos tecidos e, chegando a este local, o fármaco estabelecerá um novo equilíbrio entre a fração livre (fu_t) e a ligada aos constituintes teciduais. Apenas esta fração livre tecidual é farmacologicamente ativa.

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Fatores que afetam a distribuição

A velocidade e a extensão com que um fármaco é distribuído depende de fatores ligados aos fármacos semelhantes aos discutidos para o processo de absorção como peso molecular, lipossolubilidade, relação entre o pKa/pH, entre outros, pois os dois processos têm em comum a passagem do fármaco através de membranas biológicas. Fatores fisiológicos como a perfusão sanguínea, permeabilidade nas membranas biológicas e a expressão de transportadores de efluxo e influxo também influenciam o processo de distribuição.

Quando a *distribuição é limitada pela perfusão*, as membranas celulares não oferecem resistência à passagem do fármaco, pois ele apresenta propriedades físico-químicas que facilitam sua passagem através destas membranas, como baixo peso molecular, lipossolubilidade adequada ou capacidade de atravessá-la por poros aquosos. Essas condições permitem um acesso rápido aos tecidos bem perfundidos como rins, fígado e coração, e a chegada mais lenta aos tecidos menos perfundidos como a gordura ou tecidos com expressão de transportadores de efluxo, como o cérebro. Já para os fármacos com *distribuição limitada pela permeabilidade*, as membranas biológicas limitam sua passagem em virtude de seu peso molecular, grau de ionização ou lipossolubilidade. Nesse caso, a velocidade de distribuição será mais lenta para os tecidos à medida que a permeabilidade reduzida impede uma distribuição ampla mesmo em tecidos bem perfundidos. Em função das características da membrana, a distribuição do fármaco pode ser mais restrita a determinados espaços fisiológicos, como a reduzida penetração cerebral de muitos fármacos, em virtude da barreira hematoencefálica (BHE).

Ligação às proteínas plasmáticas

Além dos fatores ligados às propriedades físico-químicas do fármaco e às características das membranas plasma/tecido, a ligação às proteínas plasmáticas é outro parâmetro importante que influencia não só os processos de distribuição e eliminação, mas também a resposta farmacológica, considerando-se que apenas a fração livre se distribuirá nos tecidos, será depurada da circulação e exercerá o efeito terapêutico. Fármacos com elevada ligação às proteínas, como a varfarina e o ácido valproico, em geral, apresentam reduzida distribuição tecidual, pois ficam confinados no espaço vascular. Ao contrário, fármacos que apresentam elevada fração livre no plasma podem se distribuir amplamente pelos tecidos.

Na fração plasmática do sangue, a albumina é a proteína presente em maior concentração (35 a 50 g/L). No organismo, essa proteína encontra-se distribuída além do espaço vascular (40%), também no espaço extravascular (60%). A albumina tem afinidade por fármacos de caráter ácido, os quais, em geral, ligam-se às porções N-terminais da sua estrutura. Também é possível a ocorrência de ligações inespecíficas da albumina a fármacos de caráter básico, os quais, em geral, têm afinidade pela α-1-glicoproteina-ácida, presente em baixíssima concentração no plasma (0,4 a 1,0 g/L). As outras proteínas plasmáticas com as quais os fármacos podem se ligar são as lipoproteínas, que apresentam concentração variável e afinidade por fármacos lipossolúveis, e a transcortina (0,01 a 0,03 g/L) com afinidade pelo cortisol.

Para a maioria dos fármacos, em doses terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas é constante e pode ser determinada no plasma dos pacientes mediante métodos como ultrafiltração, diálise e microdiálise[8]. Uma vez que a quantidade de proteína circulante e o número de sítios de ligação são limitados, quando dois fármacos muito ligados à proteína são utilizados em associação, como fenitoína e o ácido valproico, por exemplo, pode haver deslocamento da ligação à proteína e aumento da fração livre do fármaco com menor afinidade (fenitoína, neste caso), provando mudanças na sua distribuição ou eliminação consequente ao aumento da fração livre. A necessidade de correção de dose, no caso dessas interações farmacocinéticas por deslocamento da ligação a proteínas, dependerá de outros fatores relacionados à distribuição e à eliminação do fármaco, não sendo possível estabelecer uma regra geral.

Outros fatores que podem gerar aumento da fração livre do fármaco são a idade e determinadas doenças. Crianças e idosos, em virtude de menores concentrações de albumina circulante, podem apresentar menor ligação às proteínas plasmáticas. A teofilina, por exemplo, apresenta uma ligação às proteínas na faixa de 32% em recém-nascido e 53% em adultos, o que provoca diferenças na distribuição do fármaco nessas duas populações[13]. Doenças como cirrose hepática, queimaduras, síndrome nefrótica e insuficiência renal também reduzem a concentração de albumina circulante, ensejando mudanças na farmacocinética e na farmacodinâmica de fármacos altamente ligados às proteínas.

Volume de distribuição (Vd)

Imediatamente após a administração intravenosa, a quantidade de fármaco no organismo equivale à dose que foi administrada ($D = A_0$) e, assim, se a concentração no plasma fosse conhecida, poderíamos estimar um volume teórico no qual esta dose de fármaco estaria distribuída e correlacionar esse volume com os espaços corporais fisiológicos:

$$Vd_t = \frac{A_t}{Cp_t} = \frac{D}{Cp_0} \qquad \text{(Equação 3.14)}$$

Esta *constante de proporcionalidade que relaciona a quantidade de fármaco no organismo (A_t) em qualquer tempo "t" e a concentração plasmática observada neste tempo (Cp_t) é denominada "volume de distribuição aparente do fármaco"* (Vd) e é utilizada em farmacocinética como um parâmetro primário representativo da *extensão da distribuição do fármaco no organismo*. Na prática, é necessário um tempo para que o fármaco seja amplamente distribuído na circulação, o que torna sua estimativa complexa. Deste modo, para determinar o Vd, assume-se uma distribuição homogênea e instantânea do fármaco após a administração i.v. em bólus e se realiza a determinação da concentração observada imediatamente após a administração intravenosa (Cp_0), obtida por extrapolação das curvas de concentração *versus* tempo (Figura 3.10).

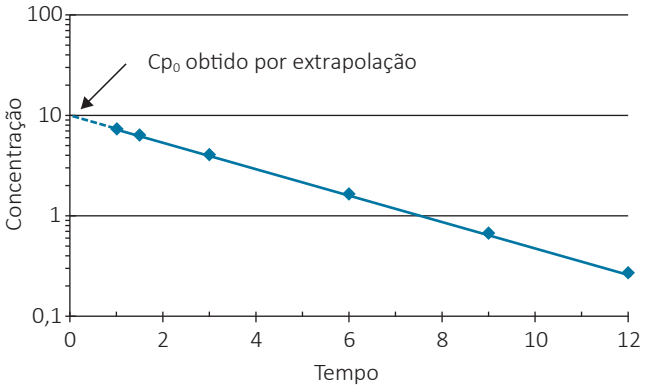


Figura 3.10 – Gráfico de concentração plasmática por tempo em escala semilogarítmica após dose i.v. em bólus de fármaco indicando a concentração no tempo zero após a dose, que é utilizada para determinação do volume de distribuição utilizando-se a Equação 3.14.

Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Embora essa abordagem para a determinação de um volume aparente de distribuição do fármaco no organismo seja válida em termos matemáticos, o volume de distribuição real do fármaco é relacionado ao volume de água corporal total (correspondente a ≈ 60% do peso do indivíduo), o qual se distribui em três espaços fisiológicos (indivíduo de 70 kg): plasma (3,5 L); fluido extracelular (15 L, composto pelo líquido intersticial + plasma); e fluido intracelular (26,5 L), os quais podem ser estimados por distintos marcadores, conforme mostrado no Quadro 3.5.

Quadro 3.5 – Principais substâncias utilizadas como marcadores dos espaços corporais aquosos e suas características físico-químicas e farmacocinéticas pertinentes à distribuição.

Substância	*Vd (L)*	*Ligação às proteínas*	*Características*
Azul de Evans	3,5	Elevada (> 95%)	Corante de alto peso molecular, não permeável às membranas vasculares, confinado ao compartimento do plasma, que permite a estimativa do volume desse compartimento ou do sangue, se o hematócrito for conhecido.
Inulina	15,5	Negligenciável	Substância utilizada como marcador exógeno da filtração glomerular, com insignificante ligação às proteínas plasmática, permeável apenas nas membranas vasculares, o que permite a estimativa do volume de distribuição no fluido extracelular.
Fenazona	42	< 10% ligado às proteínas plasmáticas	Fármaco com propriedades anti-inflamatórias não esteroide, que se distribui amplamente nos fluidos corporais, permeável nas membranas vasculares e celulares, o que permite a estimativa do volume de distribuição na água corporal total.

Fonte: Desenvolvido pela autoria do capítulo.

É importante ressaltar que, nos exemplos mostrados no Quadro 3.5, o volume de distribuição aparente de cada um destes marcadores se aproxima do verdadeiro volume dos compartimentos fisiológicos porque sua ligação às proteínas plasmáticas e teciduais é negligenciável, o que permite uma distribuição homogênea nestes, sem a influência de ligantes plasmáticos ou teciduais que modifiquem a relação entre quantidade e concentração. A única exceção é o azul de Evans, para o qual a elevada ligação às proteínas plasmáticas contribui para seu confinamento no plasma e determinação de um volume de distribuição aparente semelhante ao volume plasmático. Para a maioria dos fármacos, no entanto, não é esse o caso, e a ligação aos constituintes do espaço vascular e extravascular, ou ambos, é significativa.

Esse conceito simplificado de volume de distribuição é útil em termos comparativos, permitindo quantificar numericamente a extensão do processo de distribuição para fármacos da mesma classe terapêutica ou em pacientes com condições clínicas distintas, como extremos de peso e idade, por exemplo. A associação direta com os espaços corporais é, no entanto, difícil de ser realizada à medida que os compartimentos fisiológicos não se comportam como meros "recipientes" nos quais o fármaco se solubiliza de forma homogênea e instantânea. De acordo com a afinidade do fármaco com as proteínas plasmáticas e os ligantes teciduais e a expressão de transportadores de influxo e efluxo, a concentração de fármaco presente em determinados tecidos pode ser muito diferente da concentração plasmática, local de onde usualmente retiram-se as amostras para determinar o Vd.

Embora a fração livre no plasma influencie a magnitude do volume de distribuição, uma vez que apenas essa fração é capaz de sair dos espaços vasculares e chegar aos tecidos, ela não é o único fator que modula esse parâmetro, sendo importante também a afinidade do fármaco pelos tecidos. Quanto maior tal afinidade, maior a quantidade de fármaco presente nos tecidos e, consequentemente, maior o valor de Vd (Figura 3.10). A equação geral de volume de distribuição permite compreender a influência da fração livre no plasma (fu_p) e fração livre nos tecidos (fu_t) sobre o Vd:

$$Vd = Vp + Vt \cdot \frac{fu_p}{fu_t} \qquad \text{(Equação 3.15)}$$

onde Vp é o volume de plasma (≈ 3,5 L) e Vt é o volume dos tecidos (≈ 12 a 39L) de valor variável, dependendo da permeabilidade do fármaco nas membranas celulares e sua lipossolubilidade.

Por meio da Equação 3.15, pode-se demonstrar que o menor valor de volume de distribuição de um fármaco é equivalente ao volume de plasma (Vd ≈ Vp), que se constata quando há elevada ligação às proteínas no espaço vascular e reduzida ligação nos espaços extravasculares, assim, $fu_p/fu_t << 1$. Essa situação ocorre com fármacos altamente polares e de alto peso molecular, restritos ao espaço vascular, como a varfarina (Vd = 7 L). Já para os fármacos lipossolúveis, como o ácido valproico (Vd ~ 16 L), que são altamente ligados às proteínas plasmáticas, mas menos ligados aos tecidos ($fu_p/fu_t < 1$), os valores de Vd serão intermediários entre o volume de plasma e o volume de água corporal total. Fármacos com elevada afinidade pelos tecidos ($fu_p/fu_t >> 1$) apresentarão elevados valores de Vd, como a ciclosporina (Vd = 245 L). Fármacos que se acumulam em tecidos específicos podem apresentar volumes de distribuição muito elevados, como é o caso da cloroquina (Vd ~ 17.000 L), que apresenta uma concentração no fígado mil vezes maior que a concentração plasmática.

No processo de distribuição, o fármaco atinge diversos órgão e tecidos, sendo alguns deles capazes de eliminar o fármaco do organismo.

Eliminação

A *eliminação de fármacos relaciona-se à sua exclusão irreversível do organismo* e pode ocorrer por dois processos: 1) *metabolização,* que é a transformação química do fármaco visando facilitar sua excreção; 2) *excreção*, que é a eliminação do fármaco inalterado (intacto) ou de seus metabólitos, principalmente pela urina. Os principais órgãos de eliminação de fármacos são o fígado, os rins e os pulmões, no caso de fármacos voláteis como os anestésicos inalatórios (p.ex., halotano, isoflurano). Outras formas de eliminação de fármacos e metabólitos compreendem a excreção biliar (p.ex., rifampicina, indometacina, digoxina), salivar (p.ex., propranolol, metilprednisolona, isoniazida), intestinal (p.ex., doxiciclina), através do suor (p.ex., sulfanilamida, sulfadiazina), do leite materno (p.ex., diazepam, ácido acetilsalicílico, fenitoína) e dos cabelos (p.ex., drogas como cocaína e anfetamina). A eliminação pelas três últimas vias é quantitativamente muito pequena, podendo ser considerada desprezível em comparação com vias mais relevantes como a renal, mas a eliminação pelo leite materno pode ser importante pelos efeitos no lactente.

Metabolismo

O *metabolismo é a biotransformação do fármaco* dividida em dois tipos de reações, conhecidas como

reações de Fase 1 e Fase 2. A transformação estrutural sofrida pelo fármaco, geralmente catalisada por enzimas, objetiva o aumento da polaridade da molécula buscando facilitar a excreção renal direta e/ou permitir a conjugação com substâncias endógenas, buscando também o aumento da excreção.

As **reações de Fase 1** ocorrem principalmente nos hepatócitos e nos enterócitos da mucosa intestinal, podendo ocorrer também nos pulmões, rins, sangue e pele, entre outros. As reações de Fase 1 compreendem a oxidação (adição de O ou retirada de H) e a redução (adição de H ou retirada de O) e são catalisadas, principalmente, por enzimas do citocromo P450 (CYP) localizadas na membrana da mitocôndria ou no retículo endoplasmático dos hepatócitos, enterócitos e outras células específicas. Para essas reações, é necessário que o fármaco penetre na célula, sendo, portanto, mais comuns para fármacos lipofílicos ou que sejam substrato para transportadores de influxo. A Fase 1 também compreende as reações de hidrólise (adição de H_2O com quebra da molécula), que podem ocorrer no sangue ou em outros tecidos, por ação das estearases.

O CYP é uma superfamília de enzimas (hemeproteínas), principais responsáveis pelas reações de redução e oxidação, que metabolizam substâncias endógenas (p.ex., ácidos graxos, hormônios) e xenobióticos (p.ex., fármacos, contaminantes químicos, toxinas). Das diversas famílias CYP descritas, três são as mais relevantes para o metabolismo de fármacos: CYP1; CYP2; e CYP3. As enzimas do CYP são responsáveis por 75 a 80% das reações de Fase 1 e por 65 a 70% da depuração dos fármacos usados clinicamente[14].

No Quadro 3.6, são mostrados exemplos de fármacos substratos para as principais isoenzimas do CYP. A CYP3A4 é responsável pela biotransformação de aproximadamente 50% dos fármacos metabolizados pelo CYP, enquanto CYP2D6 (25%) e CY2C19 juntas respondem pelo metabolismo de aproximadamente 40% dos fármacos. As isoformas CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6 e CYP2B6 também têm contribuição importante na metabolização de xenobióticos. As outras enzimas têm menor contribuição para o processo de eliminação por metabolização[15].

Variações na expressão e/ou função das isoformas do CYP afetam a farmacocinética dos fármacos e têm relevância clínica especialmente para os fármacos de janela terapêutica estreita. As causas para a grande variabilidade inter e intraindividual podem ser ambientais ou relacionadas aos hábitos individuais (ingestão de álcool, tabagismo), fisiológicas ou genéticas (polimorfismo), além de interações fármaco-fármaco, fármaco-alimento ou fármaco-suplemento alimentar.

Quadro 3.6 – Isoenzimas do CYP relevantes para metabolização de fármacos e exemplos de substratos, indutores e inibidores.

Isoenzima	*Substratos*	*Indutores*	*Inibidores*
CYP1A2	Cafeína, tacrina, teofilina, NAPQI	Rifampicina, tabagismo	Cimetidine, ciprofloxacino, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), fluvoxamina
CYP2B6	Ciclofosfamida, efavirenz, metadona	Rifampicina	–
CYP2C8	Amiodarona, paclitaxel, repaglinida, taxol	Rifampicina	Clopidogrel, genfibrozila
CYP2C9	Ibuprofeno, fenitoína, naproxeno, tolbutamida, S-varfarina	Rifampicina	Fluconazol
CYP2C19	Citalopram, diazepam, fenitoína, omeprazol	Rifampicina	Fluvoxamina
CYP2D6	Codeína, desipramina, flecainida, fluoxetina, S-metoprolol, paroxetina	Dexametasona, rifampicina	Clomipramina, fluoxetina, haloperidol, quinidina
CYP2E1	Halotano, clorzoxazona, etanol, NAPQI	–	Cimetidina, isoniazida
CYP3A4/5	Ciclosporina, eritromicina, indinavir, nifedipino, midazolan, sinvastatina, sildenafila	Carbamazepina, efavirenz, etanol, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), feintoína, rifabutina, rifampicina	Cetoconazol, claritromicina, eritromicina, nefazodona, ritonavir, verapamil, suco de toranja

NAPQI: *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina.

Fontes: Adaptado de Rowland M & Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics – Concepts and applications. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; e Food and Drug Administration [homepage na internet]. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. [acesso em 28 fev 2019]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm.

Com relação ao polimorfismo enzimático, CYP3A4 apresenta uma grande variabilidade metabólica, sendo que variantes genéticas foram recentemente identificadas[16]. As outras enzimas citadas no Quadro 3.6 apresentam polimorfismo mais bem estabelecido, que podem resultar em reações adversas em função da formação de altas concentrações de metabólitos quando esse polimorfismo é tóxico ou consequente à redução do metabolismo do fármaco administrado, com manutenção de suas concentrações elevadas por tempo prolongado.

Variações genéticas nos genes que codificam enzimas do CYP resultam em fenótipos classificados como metabolizadores ultrarrápidos, extensivos, intermediários e pobres (ou lentos). Um metabolizador ultrarrápido geralmente carrega cópias duplicadas ou multiduplicadas dos genes do mesmo alelo, enquanto metabolizadores intermediários e pobres geralmente apresentam um ou dois alelos defeituosos (inativação ou deleção do gene), respectivamente. O termo "metabolizador extenso" é normalmente usado para indivíduos carregando dois alelos (*1) que resultam em atividade normal da CYP [14]. A necessidade de ajuste de doses em função do polimorfismo genético das isoformas do CYP, no entanto, deve ser avaliada individualmente, uma vez que outras fontes de variabilidade nos processos de eliminação podem estar associadas, podendo sobrepujar a variabilidade genética.

Outras enzimas envolvidas na oxidação de fármacos, que não fazem parte do CYP, incluem xantina oxidase, que metaboliza 6-mercaptopurina; monoamina oxidase, que metaboliza aminas biológicas como noradrenalina, serotonina, tiramina; álcool desidrogenase, que metaboliza etanol (juntamente com a CYP2E1).

Reações de redução e hidrólise são menos comuns que as reações de oxidação, não sendo, no entanto, menos importantes. A varfarina é reduzida por ação da CYP2A6 enquanto o ácido acetilsalicílico é hidrolisado no plasma e nos tecidos por ação de enzimas não microssomais.

As **reações de Fase 2** ocorrem principalmente no fígado, mas podem ocorrem também nos rins e pulmões e compreendem a conjugação do fármaco ou metabólitos com moléculas polares endógenas como glicina e ácido glicurônico, gerando metabólitos com maior peso molecular e menos lipossolúvel que o fármaco precursor. As reações de Fase 2 também compreendem acetilação, metilação (N e O-metilação) e sulfatação. Nas reações de acetilação e metilação, a acetil coenzima A (acetil-CoA) e a S-adenosil metionina atuam como os compostos doadores, respectivamente.

As **reações de Fase 1** geralmente precedem as reações de Fase 2, pois formam moléculas funcionalizadas que facilitam a conjugação. No entanto, reações de Fase 2 podem ocorrer independentemente das reações de Fase 1. Desse modo, o fármaco pode ser eliminado apenas por reações de Fase 1 (p.ex., nitroglicerina) ou de Fase 2 (p.ex., morfina) ou pela associação dos dois tipos de reação (p.ex., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, varfarina).

Em geral, o metabolismo de fármacos resulta em compostos farmacologicamente inativos. Em alguns casos, no entanto, o metabolismo pode resultar na formação de metabólito ativo, inclusive mais ativo do que o fármaco precursor (potencialização), ou metabólito reativo que pode causar toxicidade (Quadro 3.7). No caso da administração de pró-fármacos, que é inativo, a ativação via metabolização é necessária para formar o fármaco responsável pelo efeito terapêutico (p.ex., administração do pró-fármaco azatioprina com formação de mercaptopurina via metabolização).

Efeito de primeira passagem

Fármacos administrados pela via oral podem sofrer importante metabolismo na sua passagem pelos enterócitos da parede intestinal e pelo fígado, antes de atingir a circulação sistêmica, de modo que a biodisponibilidade é consideravelmente reduzida. A essa *perda pré-sistêmica do fármaco dá-se o nome de "efeito de primeira passagem"*. Nos enterócitos, a eliminação pré-sistêmica dos fármacos pode ocorrer pela ação cooperativa e combinada de transportadores de efluxo, especialmente a P-gp, e das enzimas CYP3A4/5, que, em geral, contêm os mesmos substratos. Desse modo, a P-gp limita a disponibilidade intracelular do fármaco, transportando-o de volta para o lúmen intestinal, enquanto parte da fração que consegue penetrar no enterócito é metabolizada pelas enzimas CYP3A4/5, reduzindo significativamente a quantidade de fármaco que chega à circulação sistêmica (Figura 3.11). Exemplos de fármacos que sofrem efeito de primeira passagem são propranolol, metoprolol, levodopa, lidocaína, morfina, verapamil, dinitrato de isossorbida, ácido acetilsalicílico, entre outros. O efeito de primeira passagem pode ocorrer também pela via retal (50%), mas é evitado pela via sublingual.

Como consequência do efeito de primeira passagem, a redução significativa na biodisponibilidade oral obriga o uso de doses maiores por essa via para se obter concentrações comparáveis às obtidas com as doses terapêuticas administradas pela via intravenosa. Em decorrência da variabilidade genética e de possíveis interações consequentes do efeito de primeira passagem, a extensão da biodisponibilidade desses fármacos pode ser errática, resultando na imprevisibilidade do efeito farmacológico após a administração oral.

Quadro 3.7 – Exemplos do efeito da metabolização sobre a atividade farmacológica de compostos.

Pró-fármaco	*Fármaco ativo*	*Metabólito inativo*	*Metabólito ativo*	*Metabólito tóxico*	*Atividade do fármaco (F) e metabólito ativo (A) ou tóxico (T)*
Pró-fármaco para metabólito ativo					
Azatioprina	–	–	Mercaptopurina	–	Imunossupressor (A)
Enalapril	–	–	Enalaprilato	–	Inibidor da ECA (A)
Hidrato de cloral	–	–	Tricloroetanol	–	Hipnótico (A)
Zidovudina	–	–	Trifosfato de zidovudina	–	Antirretroviral (A)
Pró-fármaco para metabólito ativo e metabólito tóxico					
Ciclofosfamida	–	–	Mostarda de fosforamida	Acroleína	Quimioterápico (A); cistite hemorrágica (T)
Fármaco ativo para metabólito inativo					
–	Fenitoína	Hidroxifenitoína	–	–	Anticonvulsivante (F)
–	Procaína	Ácido p-aminobenzóico	–	–	Anestésico local (F)
–	Tolbutamida	Hidroxitolbutamida	–	–	Hipoglicemiante (F)
Fármaco ativo para metabólito ativo ou mais ativo (potencialização)					
–	Ácido acetilsalicílico	–	Ácido salicílico (+)	–	Analgésico (F e A)
–	Codeína	–	Morfina (+)	–	Analgésico (Fe A)
–	Diazepam	–	Oxazepam e temazepam	–	Ansiolítico (F e A)
–	Imipramina	–	Desipramina (+)	–	Antidepressivo (F e A)
–	Morfina	–	Morfina-6--glucoronídeo (+)	–	Analgésico (F e A)
–	Procainamida	–	N-acetil--procainamida (+)	–	Antiarrítmico (F e A)
Fármaco ativo para metabólito tóxico					
–	Halotano	–	–	Ácido trifluoroacético	Anestésico geral (F); hepatite alérgica (T)
–	Metoxiflurano	–	–	Fluoreto	Analgésico (F); nefrotoxicidade (T)
–	Paracetamol	–	–	*N*-acetil-*p*--benzoquinona imina*	Analgésico (F); necrose hepática (T)

*Metabólito tóxico do paracetamol.

Fontes: Adaptado de LeBlanc PP et al. Tratado de biofarmácia e farmacocinética. Lisboa: Instituto Piaget, 1997 [15]; e Katzung BG & Trevor AJ. (Org.) Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

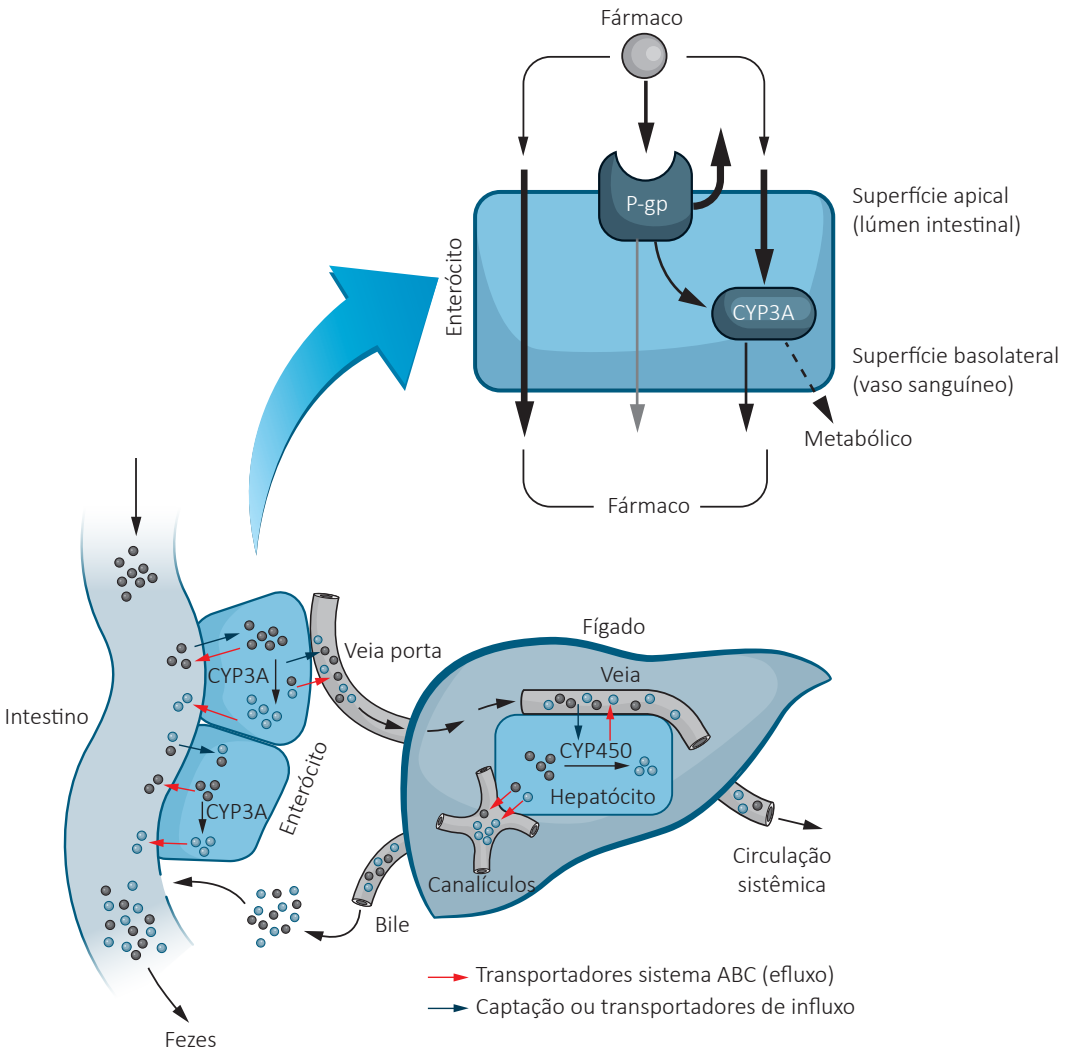


Figura 3.11 – Representação esquemática do efeito de primeira passagem e da recirculação entero-hepática de fármacos. Esferas verdes representam o fármaco, que, por ação de transportadores de efluxo nos enterócitos (flecha vermelha), podem ter sua absorção diminuída. No enterócito (CYP3A4/5) e no fígado (CYP em geral), por ação de enzimas do microssomais, o fármaco é transformado em metabólito (esferas marrom). O somatório do efluxo nos enterócitos e dos processos de metabolização no enterócito e no fígado, na primeira passagem do fármaco, pode reduzir significativamente a fração biodisponível deste, caracterizando o *efeito de primeira passagem*. O fármaco não metabolizado bem como metabólitos hidrossolúveis formados do fígado podem ser levados de volta ao intestino, via bile, podendo gerar nova absorção do fármaco. Esse ciclo (intestino – fígado – bile – intestino) caracteriza a *recirculação entero-hepática*. No destaque, representação esquemática da ação da P-gp e do CYP3A4/5 nos enterócitos do intestino delgado. A localização da P-gp e do CYP3A no enterócito permite sua ação cooperativa, aumentando o efeito de primeira passagem de fármacos, que são substratos dessas duas proteínas, através do efluxo para o lúmen intestinal e/ou metabolização, respectivamente.

Fontes: Adaptada de Ritschel WA & Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics ... including clinical applications. 6. ed. Washington: AphA, 2004; e van Herwaarden AE et al. How important is intestinal cytochrome P450 3A metabolism. Trends in Pharmacology Sciences 30(5): 223-227, 2009.

Eliminação biliar e circulação entero-hepática

Fármacos (ácidos e bases fracas) e metabólitos podem ser eliminados ativamente pela via biliar, chegando ao intestino através do sistema fisiológico de transporte de compostos dos hepatócitos para a bile. A via biliar permite a eliminação de moléculas de elevado PM (> 300 kDa) por transporte ativo, passível de saturação e competição. Fármacos como diazepam, indometacina, eritromicina, digitoxina, digoxina, vincristina, ampicilina, tetraciclina, doxorrubicina, lovastatina, vecurônio e rifampicina são, desse modo, levados intactos do fígado ao intestino, sendo parcialmente eliminados pelas fezes.

Metabólitos hidrofílicos, especialmente os glicuronídeos, podem também chegar ao intestino por via biliar. No intestino, esses metabólitos podem ser hi-

drolisados por ação de β-glicuronidase hepática, liberando o fármaco ativo na forma livre, que pode, então, ser reabsorvido. Esse ciclo (intestino – fígado – bile – intestino) é denominado *recirculação entero-hepática* (Figura 3.12) e pode se repetir, servindo como um reservatório que prolonga a meia-vida de eliminação do fármaco e, consequentemente, seu tempo de ação farmacológica. A recirculação entero-hepática pode gerar um segundo pico de concentração sanguínea do fármaco, mais facilmente observado após administração oral. Entre os fármacos que sofrem recirculação entero-hepática, pode-se destacar imipramina, indometacina, morfina e etinilestradiol.

Fatores que afetam o metabolismo de fármacos

Além do polimorfismo genético, da via de administração (efeito de primeira passagem), outros fatores podem afetar o metabolismo de fármacos: i) fisiopatológicos como a idade e doenças hepáticas; ii) farmacológicos, como indução e inibição enzimáticas; iii) relacionados aos hábitos de dieta paciente, alcoolismo e tabagismo que podem ensejar interações por indução ou inibição enzimática.

Os *extremos de idade* podem ser determinantes para a metabolização de fármacos. A lenta maturação dos sistemas enzimáticos no recém-nascido pode propiciar vias alternativas de eliminação, gerando metabólitos distintos dos observados em adultos. A eliminação da teofilina no adulto, por exemplo, é realizada majoritariamente via metabolização pela CYP1A2, CYP2E1, CYP3A, gerando diversos metabólitos, entre eles, a cafeína (7% da dose administrada). No adulto, apenas 10 a 15% da dose de teofilina é eliminada via renal, sem metabolização. No recém-nascido, no entanto, em função da imaturidade dos sistemas enzimáticos, 50% da dose é eliminada por via renal, podendo-se observar concentrações farmacológicas de cafeína que pode se acumular no organismo em função da lenta depuração (meia-vida de 106 h).

Logo após o nascimento, o recém-nascido é capaz de realizar sulfatação; após 1 semana, também começa a realizar redução e oxidação; após o 1º mês, adquire a capacidade de realizar acetilação; após o 2º mês, associa a capacidade de realizar glucuronidação e, após o 3º mês, conjugação com aminoácidos. A taxa de metabolização, no entanto, pode ser reduzida em relação ao adulto. Recém-nascidos prematuros podem ter o desenvolvimento dos sistemas enzimáticos retardado em relação ao recém-nascido a termo. Em função da lenta maturação enzimática, o ajuste de doses para os recém-nascidos deve ser feito continuamente, lançando mão do monitoramento terapêutico para fármacos de estreita janela terapêutica.

No idoso, ocorre a diminuição da capacidade de depuração de fármacos como barbitúricos, imipramina, propranolol, quinidina, quinina e teofilina, por exemplo. Nesses casos, correções de doses para evitar intoxicações podem ser necessárias.

As *doenças hepáticas* como hepatite (viral ou alcoólica) e cirrose podem interferir no metabolismo de fármacos consequente à diminuição da massa e da função hepatocelular, geralmente diminuindo a depuração do fármaco e ocasionando a necessidade de redução da dose para evitar intoxicações. As doses de teofilina, por exemplo, devem ser reduzidas à metade em pacientes adultos cirróticos em comparação com pacientes não cirróticos e não fumantes.

Indução e inibição enzimáticas

Alguns fármacos, quando administrados em doses repetidas, podem aumentar a atividade dos sistemas microssomais enzimáticos responsáveis por sua oxidação e conjugação. Desse modo, a eliminação de cada dose administrada se dará com farmacocinética distinta (diferenças de depuração e meia-vida) até a completa indução do sistema enzimático, que pode levar dias (rifampicina – 2 dias; fenobarbital – 7 dias) ou semanas (carbamazepina – 3 a 5 dias, sendo a indução completa em até 1 mês de uso continuado). Esse efeito é denominado *autoindução enzimática* e é resultante do aumento da síntese e/ou da redução da eliminação das enzimas microssomais. Nesses casos, a dose deve ser corrigida após o final do processo de indução enzimático, visando obter concentração dentro da janela terapêutica no platô.

A *indução enzimática* também pode decorrer de interações medicamentosas, quando um composto induz o metabolismo de outro, como se dá na indução do metabolismo da fenitoína e da varfarina pelo uso de barbitúricos; na indução do metabolismo da teofilina pelos hidrocarbonetos do cigarro; na indução do metabolismo do pentobarbital e da tolbutamida pelo uso de etanol. Nesses casos, a solução é evitar a associação ou aumentar a dose do fármaco induzido para manter a mesma concentração sanguínea obtida antes da associação.

A *inibição enzimática* é resultante da diminuição da atividade do sistema enzimático e pode ocorrer pela combinação do inibidor com um cofator (p.ex., $NADPH_2$) necessário para atividade da enzima ou interação direta reversível ou irreversível do agente inibidor com a enzima. A associação de fármacos visando inibição enzimática pode ser intencional, como quando se associa a carbidopa para inibir a descarboxilação periférica da L-dopa no tratamento de pacientes com mal de Parkinson ou quando se usa dissulfiram para inibir o metabolismo do etanol em pacientes

com etilismo. A inibição enzimática também pode ser acidental quando, por exemplo, o paciente associa saquinavir, que tem uma baixa biodisponibilidade oral (4%), com suco de toranja, que inibe a atividade da CYP3A4 no fígado e na parede intestinal, causando um aumento de 150% na exposição do organismo ao fármaco. Essas interações acidentais podem ser evitadas com adequado aconselhamento farmacoterapêutico, especialmente em pacientes que fazem uso crônico de medicamentos.

Eliminação renal de fármacos e metabólitos

Três processos estão envolvidos na eliminação renal de fármacos e metabólitos: filtração glomerular; secreção tubular ativa; e reabsorção tubular.

A *filtração glomerular* é um processo passivo que ocorre na cápsula de Bowman do néfron e é governada pela pressão hidrostática nos capilares dos glomérulos, sendo um processo unidirecional. Pequenas moléculas (< 60 kDa) são filtradas, independentemente de se encontrarem de forma ionizada ou não ionizada na corrente sanguínea. Apenas a fração livre do fármaco, não ligada a proteínas plasmáticas, pode sofrer filtração glomerular. Logo, fármacos com elevada ligação a proteínas como a varfarina (98% ligada) terão baixas concentrações no filtrado glomerular (apenas 2% da concentração plasmática total). A velocidade de filtração glomerular, medida pela taxa de excreção de substâncias eliminadas apenas por filtração, como a creatinina endógena, fica na faixa de 90 a 140 mL/min (média 125 mL/min) em pacientes com função renal normal. Desse modo, fármacos eliminados do organismo apenas por filtração glomerular terão depuração semelhante à depuração da creatinina.

A *secreção tubular ativa* ocorre no túbulo proximal do néfron e necessita de carreadores e energia. Desse modo, a secreção tubular ativa é passível de saturação e competição na dependência da afinidade e quantidade de cada substância que usa o mesmo carreador. Dois sistemas carreadores são conhecidos: carreadores de ácidos fracos, utilizados por fármacos como penicilina, probenecida, indometacina, furosemida e metotrexato, por exemplo; e carreadores de bases fracas, utilizados pela ranitidina, quinina, neostigmina, amilorida e morfina, entre outros.

A taxa de secreção tubular depende do fluxo plasmático renal e pode ser determinada pela excreção de compostos como ácido *p*-amino-hipúrico, por exemplo, que é filtrado e secretado pela via renal de modo muito rápido, praticamente em uma passagem pelos rins. A depuração desses compostos reflete o fluxo plasmático renal efetivo (425 a 650 mL/min). Ao contrário dos fármacos eliminados por filtração glomerular, fármacos eliminados por secreção tubular ativa praticamente não sofrem influência da ligação às proteínas, sendo eliminada tanto a fração livre quanto a fração ligada na passagem pelos rins. Isso porque o processo de secreção é muito rápido, deslocando o equilíbrio de ligação do fármaco às proteínas e permitindo que parte da fração ligada também seja excretada. A penicilina, apesar de extensamente ligada a proteínas (~ 80%), tem meia-vida de eliminação curta, pois, além da filtração glomerular baixa, é eliminada por secreção tubular ativa.

Em virtude da possibilidade de competição pelo mesmo carreador, fármacos eliminados por secreção tubular podem estar sujeitos a interações medicamentosas. Essa interação pode ser explorada clinicamente, como no caso da associação de penicilina com probenecida. Esta última, por ter maior afinidade pelo carreador de ácidos fracos, é eliminada preferencialmente, mantendo concentrações sanguíneas elevadas da penicilina e, por consequência, prolongando sua meia-vida de eliminação.

A *reabsorção tubular* ocorre após o fármaco ser filtrado e pode ser passiva (túbulo proximal e distal e alça da de Henle) e ativa (túbulo proximal). Se o fármaco presente no filtrado glomerular for completamente reabsorvido, sua depuração será praticamente zero. Com fármacos que são parcialmente reabsorvidos, a depuração será menor que a filtração glomerular, ou seja, menor que 125 a 140 mL/min.

A reabsorção de fármacos que são ácidos e bases fracas é influenciada pelo pH da urina e pelo pKa do fármaco, além do fluxo urinário. Ambos os fatores (pH urina e pKa do fármaco) determinam o porcentual de fármaco ionizado/não ionizado no filtrado glomerular, sendo que apenas o fármaco na forma não ionizada, mais lipossolúvel, será reabsorvido dos túbulos para o sangue. Como o pH da urina pode variar entre 4,5 e 8, na dependência da dieta, condição fisiopatológica e uso de outros fármacos pelo paciente, a reabsorção tubular é passível de alta variabilidade inter e intraindividual. Dietas ricas em proteínas acidificam o pH da urina, enquanto dietas vegetarianas ou ricas em carboidratos a alcalinizam. Fármacos como ácido ascórbico e antiácidos como carbonado de sódio, em grandes quantidades, podem acidificar ou alcalinizar a urina, respectivamente, alterando a reabsorção de outros fármacos administrados em associação.

A alteração do pH da urina visando prolongar a permanência de um fármaco no organismo ou acelerar sua eliminação pode ser obtida clinicamente pela administração intravenosa de solução de bicarbonato de sódio (alcalinizar) ou cloreto de amônio (acidificar). A excreção dessas soluções altera drasticamente o pH da urina, alterando a reabsorção e a excreção de fármacos.

A fração de fármaco ácido fraco ionizada em um determinado pH pode ser obtida a partir do rearranjo da equação de Henderson-Hesselbalch:

$$\text{Fração de fármaco ionizado} = \frac{10^{pH-pKa}}{1 + 10^{pH-pKa}} \quad \text{(Equação 3.16)}$$

Para fármacos com pKa entre 3 e 8, alterações no pH da urina afetarão significativamente a extensão de fármaco ionizado. Fármacos ácidos fracos com pKa menor do que 2 são altamente ionizados em qualquer valor de pH e terão sua eliminação pouco afetada por alterações no pH da urina.

Para fármacos que são bases fracas, a equação de Henderson-Hesselbalch modificada para determinar a fração de fármaco ionizada é:

$$\text{Fração de fármaco ionizado} = \frac{1 + 10^{pH-pKa}}{10^{pH-pKa}} \quad \text{(Equação 3.17)}$$

Nesse caso, o efeito da alteração do pH da urina será mais pronunciado na reabsorção de fármacos com pKa entre 7,5 e 10,5.

A razão entre concentração de fármaco ácido fraco ou base fraca na urina e no plasma (U/P), para um determinado pH, pode ser derivada da equação de Henderson-Hesselbalch. Para ácidos fracos:

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{pH_{urina} - pKa}}{1 + 10^{pH_{plasma} - pKa}} \quad \text{(Equação 3.18)}$$

Para bases fracas:

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{pKa - pH_{urina}}}{1 + 10^{pKa - pH_{plasma}}} \quad \text{(Equação 3.19)}$$

Desse modo, para acelerar a eliminação de metanfetamina, por exemplo, que é uma base fraca (pKa 9,9), deve-se acidificar a urina, o que resulta no aumento da fração ionizada do composto e, consequentemente, reduzindo sua reabsorção (menor meia-vida de eliminação). A alcalinização da urina, nesse caso, produzirá maiores concentração da forma não ionizada, mais lipossolúvel, aumentando sua reabsorção e, consequentemente, prolongando sua permanência no organismo. O oposto acontecerá se o fármaco for um ácido fraco.

O fluxo urinário também pode influenciar a reabsorção de fármacos. O fluxo urinário normal é de 1 a 2 mL/min. Fármacos não polares e não ionizados geralmente são reabsorvidos nos túbulos renais e sensíveis a alterações no fluxo urinário. Desse modo, substâncias como cafeína e teofilina, que aumentam o fluxo urinário, reduzirão o tempo para reabsorção desses fármacos, provocando aumento de sua excreção. O mesmo efeito é observado com a ingestão de etanol ou grandes quantidades de líquidos. Desse modo, pode-se concluir que a diurese forçada, pelo uso de diuréticos como o manitol, pode ser utilizada para aumentar a eliminação de fármacos em pacientes intoxicados, por exemplo, por aumentar a excreção renal de fármacos que sofrem reabsorção tubular.

Outras vias de eliminação de fármacos

Além das principais vias de eliminação (metabolização, renal e biliar), os fármacos também podem ser eliminados do organismo por vias menos relevantes como pulmonar, salivar, cutânea (sudorese), através do leite materno ou de outros fluidos biológicos.

A excreção *pulmonar* permite a eliminação de gases e líquidos voláteis, independentemente da sua lipofilia, como anestésicos gerais, sulfanilamida e etanol. A eliminação *salivar* ocorre por difusão pH-dependente, sendo as concentrações obtidas na saliva reflexo das concentrações livres plasmáticas de fármaco ácidos fracos, podendo essa via de eliminação ser utilizada para o monitoramento terapêutico de fármacos como lítio, iodeto de potássio, rifampicina, fenitoína e digoxina. Alguns compostos também podem ser eliminados por difusão pH-dependente via *sudorese*, como anfetamina, cocaína, morfina e etanol. A excreção no *leite materno* de fármacos lipossolúveis, que apresentam baixa ligação a proteínas plasmáticas, também ocorre por difusão passiva pH-dependente (pH leite – 6,8 a 7), preferencialmente para bases fracas como eritromicina, heroína, metadona, diazepam, tetraciclinas e cloranfenicol. Para não prejudicar o recém-nascido, a utilização desses compostos deve ser evitada pela lactante.

Depuração (CL)

A *depuração (*clearance*, CL) é o parâmetro farmacocinético que descreve a eliminação do fármaco do organismo sem identificar o mecanismo do processo*. A depuração descreve a eliminação em termos de volume de fluido depurado do fármaco por unidade de tempo. Pode-se assumir o organismo como um espaço que tem volume finito de fluidos (volume de distribuição) no qual o fármaco está dissolvido. A depuração seria o volume fixo de fluido contendo o fármaco que é depurado ("limpo") de fármaco na unidade de tempo. A unidade de depuração é volume/tempo (L/h, mL/min). Para um fármaco que tem uma depuração de 20 mL/min e um Vd de 50 L, pela definição de depuração, 20 mL dos 50 L serão depurados a cada minuto.

A depuração total assume a eliminação do fármaco a partir do organismo como um todo, podendo ter um ou mais processos de eliminação não identificados associados em paralelo. Desse modo, a depura-

ção total (CL_T) é o somatório de todos os processos de eliminação do fármaco por todas as vias associadas e cada via de eliminação tem sua depuração parcial, que corresponde a uma fração da depuração total: depuração renal (CL_R); depuração por metabolização (CL_M); depuração biliar (CL_B); e assim por diante.

A depuração pode ser vista como a perda do fármaco através de um órgão de eliminação. Essa abordagem, conhecida na literatura como *well stirred model*, tem a vantagem de permitir a previsão dos efeitos causados por alterações nos três fatores que determinam a depuração hepática ou renal de fármacos: *fluxo sanguíneo*; *ligação às proteínas plasmáticas;* e *atividade enzimática* (se depuração hepática) ou *atividade secretória* (se depuração renal).

No modelo proposto o órgão de eliminação (fígado ou rim) é um recipiente em que o fármaco se encontra homogeneamente distribuído (Figura 3.12). O fármaco entra e sai desse órgão através do fluxo sanguíneo hepático ou renal (Q_H ou Q_R), semelhante em ambos os sentidos. Assume-se que o fármaco atingiu equilíbrio de distribuição, portanto a diferença de concentração entre sangue arterial (Ca) e sangue venoso (Cv) decorre somente do processo de perda ou da extração (E) do fármaco pelo órgão de eliminação (fígado – E_H e rim – E_R). A extração representa a fração do fármaco removida do sangue em uma única passagem pelo órgão de eliminação e a depuração total pode ser determinada pelo produto de fluxo e extração:

$$E = \frac{(Ca - Cv)}{Ca} \qquad \text{(Equação 3.20)}$$

$$CL = Q \cdot E \qquad \text{(Equação 3.21)}$$

Nesse contexto, quando a razão de extração é próxima a 1, todo o sangue que entra no órgão de eliminação é depurado do fármaco (tanto do fármaco que está no plasma como do que está nos eritrócitos), não apenas o fármaco que está no plasma. Desse modo, quando se calcula a razão de extração de um órgão, deve-se relacionar o fluxo sanguíneo com depuração sanguínea do órgão em questão. Em outras palavras, as equações que descrevem depuração sanguínea hepática ($CL_{b,H}$) e renal ($CL_{b,R}$) são, respectivamente:

$$CL_{b,H} = Q_H \cdot E_H \qquad \text{(Equação 3.22)}$$

$$CL_{b,R} = Q_R \cdot E_R \qquad \text{(Equação 3.23)}$$

Se a razão de extração se aproxima de 1, a depuração sanguínea do fármaco se aproxima do fluxo sanguíneo máximo daquele órgão, que para o rim em adultos é de 1,1 L/min e para o fígado é de 1,35 L/min, respectivamente.

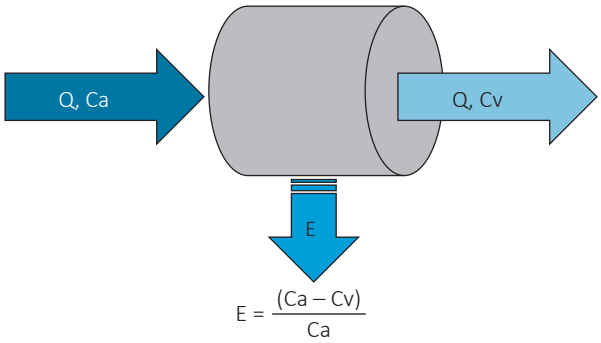


Figura 3.12 – Representação esquemática de um órgão de eliminação e fármacos em estado de equilíbrio considerado sobre o conceito de balanço de massas.
Q: fluxo sanguíneo; Ca: concentração do fármaco no sangue arterial; Cv: concentração do fármaco no sangue venoso; E: razão de extração = $\frac{(Ca - Cv)}{Ca}$ e, portanto, CL = $\frac{Q \cdot (Ca - Cv)}{Ca} = Q \cdot E$.
Fonte: Desenvolvida pela autoria do capítulo.

Considerando-se que as medidas de concentração de fármacos são mais comuns no plasma do que no sangue total, a depuração plasmática (chamada simplesmente de depuração) é relatada mais frequentemente do que a depuração sanguínea. Para converter depuração sanguínea (CL_b) em depuração plasmática (CL), pode-se usar da relação entre concentração do fármaco no plasma/concentração no sangue total (C/C_b), que leva em consideração o hematócrito:

$$CL_b = CL \cdot \left(\frac{C}{CL_b}\right) \qquad \text{(Equação 3.24)}$$

A razão plasma/sangue geralmente fica entre 0,3 e 2 para a maioria dos fármacos. Quando o fármaco se liga muito aos eritrócitos, a relação fica em torno do seu limite inferior; quando o fármaco se liga muito às proteínas plasmáticas, essa relação se aproxima de 2.

Depuração hepática

Vamos considerar a depuração hepática (CL_H) a partir do *well stirred model* (Equação 3.21). No caso do fígado, o fluxo sanguíneo hepático (Q_H) corresponde ao somatório do fluxo venoso da veia porta (~ 1.050 mL/min), a partir do TGI, e do fluxo sanguíneo da artéria hepática (~ 300 mL/min). A extração (E_H) geralmente ocorre por metabolismo, mas pode ser também devida à secreção biliar ou associação dos dois processos.

A extração hepática depende da fração livre plasmática do fármaco (fu), disponível para interagir com o sistema enzimático, e da capacidade intrínseca do sistema enzimático de eliminar o fármaco na ausência de limitação de fluxo (*clearance* intrínseco, CL_{int}).

O CL_{int} representa a atividade inerente do CYP e de todas as outras enzimas para metabolizar o fármaco e é característico de cada fármaco. Nesse contexto, a extração hepática é descrita pela Equação 3.25:

$$E_H = \frac{fu \cdot CL_{int}}{Q + fu \cdot CL_{int}} \qquad \text{(Equação 3.25)}$$

Desse modo, a depuração hepática pode ser obtida pela substituição da Equação 3.25 na Equação 3.21, sendo descrita pela equação:

$$CL_H = Q_H \cdot E_H = \frac{Q_H \cdot fu \cdot CL_{int}}{Q_H + fu \cdot CL_{int}} \qquad \text{(Equação 3.26)}$$

Considerando-se a depuração intrínseca, os fármacos podem ser classificados como de *alta extração* ($E_H > 0,7$) quando o CL_{int} é muito elevado e 70% ou mais da concentração venosa é depurada em uma única passagem pelo fígado, ou de *baixa extração* ($E_H < 0,3$) quando o CL_{int} é baixo e a depuração máxima em uma passagem pelo fígado não ultrapassa 30% da concentração arterial. Fármacos com extração intermediária ($E_H = 0,3 - 0,7$) são mais raros. Exemplos de fármacos em cada categoria são mostrados no Quadro 3.8.

Quadro 3.8 – Exemplos de fármacos com diferentes capacidades de extração hepática.

Baixa ($E_H < 0,3$)	*Intermediária* ($E_H = 0,3 – 0,7$)	*Alta* ($E_H > 0,7$)
Ácido salicílico	Aspirina	Isoproterenol
Clindamicina	Desipramina	Lidocaína
Cloranfenicol	Nortriptilina	Meperidina
Diazepam	Quinidina	Morfina
Digitoxina		Nitroglicerina
Digitoxina		Propoxifeno
Eritromicina		Propranolol
Fenilbutazona		Tocainida
Fenitoína		Verapamil
Isoniazida		
Quinidina		
Teofilina		
Tolbutamida		
Varfarina		

Fontes: Adaptado de Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 6. ed. Norwalk: McGraw Hill, 2012 [2]; e Katzung BG & Trevor AJ. (Org.) Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

Para *fármacos de alta extração*, que apresentam capacidade de metabolização hepática limitada pelo fluxo, tanto a fração livre do fármaco como uma parte da fração ligada às proteínas plasmáticas serão metabolizadas na passagem pelo fígado. Logo, o fator limitante para a depuração desses fármacos é o fluxo sanguíneo hepático, e a Equação 3.26 pode ser simplificada para:

$$CL_H = Q_H \qquad \text{(Equação 3.27)}$$

Fármacos de alta extração, portanto, terão a depuração inalterada em razão de alterações na ligação a proteínas plasmáticas (fu), sendo sua depuração unicamente impactada por mudanças no fluxo sanguíneo hepático como ocorre em pacientes com cirrose, hepatite e doença cardíaca congestiva, por exemplo. Em outras palavras, uma redução no fluxo sanguíneo hepático reduzirá a depuração de fármacos de alta extração, como ocorre com o propranolol após administração oral em função da redução no débito cardíaco causado pelo próprio fármaco.

Fármacos de baixa extração têm como passos limitantes da taxa de depuração tanto a concentração livre disponível para metabolização (fu) como a capacidade do sistema enzimático (CL_{int}), que é limitada. Para esses fármacos de capacidade limitada, alterações no fluxo sanguíneo não afetarão a depuração hepática, que será impactada tanto por fatores que alterem a ligação às proteínas plasmáticas como por fatores que alteram seu CL_{int}, podendo a Equação 3.26 ser simplificada para:

$$CL_H = fu \cdot CL_{int} \qquad \text{(Equação 3.28)}$$

A influência da ligação às proteínas plasmáticas na depuração hepática de fármacos de baixa extração dependerá do grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. Fármacos altamente ligados ($fu > 0,9$), quando deslocados de sua ligação às proteínas, terão um aumento significativo nas concentrações plasmáticas livres (aumento de fu) e, consequentemente, a depuração hepática será proporcionalmente aumentada. Esses fármacos, como fenitoína, diazepam, tolbutamida, varfarina, clindamicina, quinidina e digitoxina, entre outros, são ditos de capacidade limitada e de sensível ligação a proteínas. Fármacos com baixa ligação a proteína plasmáticas, quando deslocadas de sua ligação, também terão um pequeno aumento na depuração hepática, mas essa alteração não será significativa. Exemplos desses fármacos de capacidade limitada e de ligação à proteína insensível são teofilina, cloranfenicol e tiopental, entre outros.

A depuração hepática de *fármacos com extração intermediária* será afetada por alterações em qualquer um dos fatores indicados na Equação 3.26 (Q_H, fu e CL_{int}).

Como os fármacos administrados pela via oral chegam à circulação sistêmica via sistema porta-hepático, a depuração hepática influencia diretamente na biodisponibilidade oral de fármaco, por meio da relação:

$$F = 1 - E_H \qquad \text{(Equação 3.29)}$$

Desse modo, fármacos com alta extração hepática sofrem efeito de primeira passagem importante, tendo a biodisponibilidade oral reduzida, como ocorre com metoprolol, propranolol e verapamil, entre outros.

Depuração renal

Apesar de o *well stirred model* (Equação 3.26) ser usado também para descrever a depuração renal (CL_R), uma definição mais clássica de depuração é utilizada para determinar a depuração renal consequentemente à possibilidade de medirem-se as concentrações do fármaco tanto no plasma como na urina.

A depuração renal pode ser definida como a razão de excreção do fármaco dividida pela concentração plasmática:

$$CL_R = \frac{\text{Razão de excreção}}{\text{Concentração plasmática}} \qquad \text{(Equação 3.30)}$$

A razão de excreção é o balanço dos processos de filtração e de secreção ativa, que retiram fármaco do sangue para a urina, e reabsorção, que retorna o fármaco da urina para a corrente sanguínea. Logo, a razão de extração pode ser descrita como:

$$\text{Razão de extração} = (1 - F_R) \cdot \cdot [\text{Razão de filtração} + \text{Razão de secreção}] \qquad \text{(Equação 3.31)}$$

onde F_R é a fração reabsorvida. Associando as equações 3.30 e 3.31, obtém-se:

$$CL_R = (1 - F_R) \cdot \left[\frac{\text{Razão de filtração}}{CP} - \frac{\text{Razão de secreção}}{CP}\right] = = (1 - F_R) \cdot [CL_f + CL_s] \qquad \text{(Equação 3.32)}$$

onde CL_f é a depuração por filtração e CL_s é a depuração por secreção.

A depuração renal por filtração glomerular depende da ligação às proteínas plasmáticas (fu), uma vez que apenas a fração livre é filtrada nos glomérulos, e do fluxo sanguíneo renal:

$$CL_f = Q_H \cdot fu \qquad \text{(Equação 3.33)}$$

Como o fluxo sanguíneo renal corresponde a 20 a 25% do débito cardíaco, aproximadamente 1,1 L de sangue passa pelos rins a cada minuto. Desse volume, 10% são filtrados para a urina (~ 125 mL/min para um homem de 20 anos, pesando 70 kg). Logo, apesar da filtração sempre ocorrer, a excreção renal de fármacos apenas por esse mecanismo é baixa, especialmente se o fármaco tem uma alta ligação às proteínas. A depuração por secreção tubular ativa (CL_s) se somará à CL_f, aumentando a depuração ($CL_R > 125$ mL/min).

A influência da ligação a proteínas na depuração por secreção dependerá da eficiência do processo de secreção e do tempo de contato do fármaco no sítio secretório. Quando o fármaco tem baixa secreção (baixa afinidade pelos transportadores, $E_R < 0,3$), o tempo de contato no sítio de secreção do túbulo proximal (aproximadamente 30 s) não é suficiente para que haja eliminação de uma grande quantidade de fármaco, sendo secretada apenas a fração livre no plasma. Nesse caso, a depuração renal será influenciada por alterações na ligação às proteínas, especialmente para fármacos com alta ligação, do mesmo modo como afirmado para a depuração hepática.

Fármacos substrato dos transportadores para ácido fraco ou base fraca com alta afinidade ($E_R > 0,7$), tanto fármaco livre como ligado às proteínas plasmáticas ou distribuído nas células sanguíneas, serão completamente eliminados no tempo de contato com o sítio de secreção. Nesses casos, a CL_R é perfusão limitada, ou seja, depende apenas do Q_R.

Fármacos com secreção intermediária ($E_R = 0,3 - 0,7$) terão a eliminação renal influenciada pelo fluxo sanguíneo renal e pela ligação às proteínas. O Quadro 3.9 traz exemplos de fármacos em cada faixa de extração renal.

Quadro 3.9 – Exemplos de fármacos com diferentes capacidades de extração renal.

Baixa ***($E_R < 0,3$)***	***Intermediária*** ***($E_R = 0,3 – 0,7$)***	***Alta*** ***($E_R > 0,7$)***
Amoxicilina	Aciclovir	Metformina
Atenolol	Benzilpenicilina	Peniciclovir
Cefazolina	Cimetidina	
Digoxina	Ciprofloxacino	
Furosemida	Ranitidina	
Gentamicina		
Metotrexato		

Fonte: Adaptado de Katzung BG & Trevor AJ. (Org.) Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

A reabsorção tubular é o último fator que controla a eliminação renal de fármacos. A reabsorção deve ocorrer se a depuração renal for menor do que a estimada por filtração glomerular. O fármaco pode ter sido filtrado e secretado, mas a reabsorção foi importante, resultando em $CL_R < 125$ mL/min. A reabsorção pode variar entre ausente até completa, sendo o seu grau determinado pelas propriedades físico-químicas do fármaco, pH da urina e diurese, como discutido anteriormente.

Determinação de CL_T

O CL_T é o somatório da depuração por todas as vias de eliminação do fármaco:

$$CL_T = CL_R + CL_{NR} \qquad \text{(Equação 3.34)}$$

$$CL_T = CL_R + CL_B + CL_H \qquad \text{(Equação 3.35)}$$

onde CL_{NR} relaciona-se aos somatório dos processos de depuração não renal do fármaco.

Do mesmo modo que Vd e λ_Z, o CL_T pode ser determinado a partir do gráfico de concentração plasmática por tempo:

$$CL_T = \frac{D_{i.v.}}{ASC_{0-\infty,i.v.}} = \frac{F_{abs} \cdot D_{NS}}{ASC_{0-\infty,NS}} \qquad \text{(Equação 3.36)}$$

onde D é a dose administrada pela via i.v. ($D_{i.v.}$) ou por via extravascular (D_{NS}) e $ASC_{0-\infty}$ pode ser determinada pelo método trapezoidal (Equação 3.13) após dose i.v. ($ASC_{0-\infty,i.v.}$) ou dose extravascular e ($ASC_{0-\infty,NS}$). F_{abs} é a biodisponibilidade absoluta da via extravascular.

A partir da Equação 3.36, pode-se depreender que a depuração determina a exposição do organismo ao fármaco ($ASC_{0-\infty}$), podendo aquela ser usada para o cálculo desta.

Assim como volume de distribuição e meia-vida, a depuração é independente da via de administração do fármaco. Desse modo, quando o fármaco é administrado por via extravascular, apenas a fração biodisponível da dose ($F_{abs} \cdot D_{NS}$) será responsável pela exposição do organismo ao fármaco, devendo ser considerada para o cálculo da depuração (Equação 3.36).

Relação entre depuração, volume de distribuição e meia-vida

Um parâmetro secundário relacionado à eliminação de fármacos é a *meia-vida, que, por definição, indica o tempo necessário (minutos, horas, dias) para que a concentração do fármaco decaia à metade (50%) da concentração inicial.* Para fármacos que seguem farmacocinética linear, em que há proporcionalidade entre dose e concentração plasmática, a meia-vida é independente da concentração plasmática e pode ser determinada a partir da constante de velocidade de eliminação (λ_Z, Equação 3.12):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_z} = \frac{0{,}693}{\lambda_z} \qquad \text{(Equação 3.37)}$$

A constante de eliminação, por sua vez, depende dos parâmetros primários depuração e volume de distribuição, por meio da relação:

$$\lambda_z = \frac{CL_T}{Vd} \qquad \text{(Equação 3.38)}$$

Substituindo-se a Equação 3.38 pela Equação 3.37, obtém-se:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693 \cdot Vd}{CL_T} \qquad \text{(Equação 3.39)}$$

A partir da Equação 3.39, pode-se entender que os dois parâmetros Vd e CL_T, independentes entre si, determinam a meia-vida de eliminação dos fármacos. Se, por um lado, a CL_T decresce em virtude da insuficiência renal, a meia-vida do fármaco aumentará proporcionalmente. Se, por outro lado, o fármaco apresenta aumento no volume de distribuição em decorrência de obesidade ou desenvolvimento de edema, por exemplo, a meia-vida de eliminação aumentará. Fármacos com diferentes combinações de Vd e CL_T podem ter a mesma meia-vida. Se a CL_T for baixa e o Vd grande, pode-se ter fármaco com meias-vidas de semanas a meses. Esses fármacos, no entanto, não são comuns em farmacoterapia em consequência da acumulação lenta e da dificuldade para tratar intoxicações.

A constante de eliminação, que determina a meia-vida, é utilizada para definir a frequência com que o fármaco deve ser administrado em regimes de doses múltiplas, visando manter as concentrações plasmáticas entre os limites da janela terapêutica. Apesar de a meia-vida ser mais facilmente entendida na clínica, a depuração total (CL_T) é um parâmetro mais útil do que a meia-vida para indicar a capacidade do organismo de remover o fármaco, pois não é influenciada pelo Vd. Na definição de regimes posológicos, o Vd é utilizado para determinação da dose de ataque, enquanto a CL_T é utilizada para determinar a dose de manutenção (ver Capítulo 63 – Modelos farmacocinéticos).

Atividades propostas

1) O dinitrato de isossorbida é utilizado no tratamento da angina e da insuficiência cardíaca congestiva e foi administrado a um grupo de pacientes pela via i.v. (5 mg) e oral (10 mg) na forma de comprimidos sublinguais. Os perfis de concentração média por tempo obtidos estão mostrados na tabela a seguir.

Tempo (h)	*Concentração i.v. (µg/L)*	*Concentração comprimido referência (µg/L)*	*Concentração comprimido teste (µg/L)*
0		0	0
0,5	193	51,7	60,9
1	132	59,2	65,5
1,5	90	51,5	54,1
2	62	40,3	40,7
4	13	10,7	9,9
6	3	2,4	2,2

2) A ampicilina, que é um antimicrobiano hidrofílico, apresenta uma meia-vida de 44 min em mulheres não grávidas e, durante a gravidez, seu valor praticamente não se altera, ficando em torno de 39 min, em qualquer período da gestação. No entanto, dependendo do período da gestação, sua depuração é aumentada e a dose administrada como infusão de curta duração a cada 6 h, caso este fármaco seja utilizado, varia conforme mostrado na tabela a seguir, visando manter concentração farmacologicamente ativa:

	Número de semanas de gravidez				
Ampicilina	0	10	20	30	40
Veloc. infusão (mg/6 h)	500	762	813	882	942
Depuração (CL_T) (L/h)	19,46	29,64	31,66	34,33	36,68

Principais pontos e objetivos de aprendizagem

1)

(a) Plote os dados de concentração por tempo das três formulações em papel semilogarítmico. Com os dados da dose i.v., determine λ_Z, Vd e meia-vida.

(b) Determine a $ASC_{0-\infty}$ para todas as formulações utilizando o método trapezoidal.

(c) Determine a biodisponibilidade absoluta das formulações orais e a biodisponibilidade relativa dos comprimidos teste.

(d) Determine CL_T do fármaco após dose i.v. e oral. Os valores são semelhantes? Por quê?

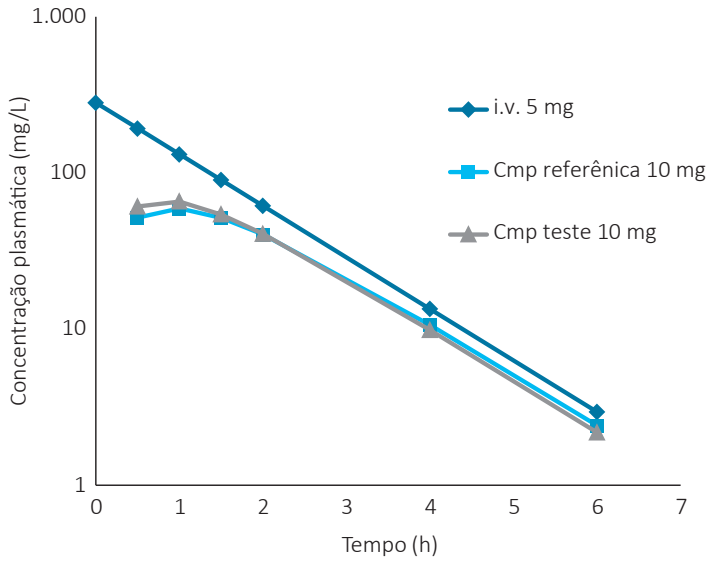
(e) Determine os valores de C_{max} e t_{max} após administração dos comprimidos teste e referência. Pode-se assumir que as formulações orais são bioequivalentes? Justifique.

2) Como pode haver aumento da capacidade do organismo de eliminar o fármaco (aumento da depuração) sem que haja redução na meia-vida de eliminação?

Respostas esperadas

1)

(a) Gráfico de concentração por tempo



$Cp_{0,i.v.}$ = 282 µg/L, por extrapolação dos perfil plasmático i.v. no gráfico

$$m = \frac{\log(C_n - C_{n-2})}{t_n - t_{n-2}} = \frac{\log(3) - \log(62)}{6 - 2} = 0{,}330$$

$$\lambda_z = 2{,}303 \cdot m = 2{,}303 \cdot 0{,}330 = 0{,}76\ h^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{\lambda_z} = \frac{0{,}693}{0{,}76} = 0{,}91\ h$$

$$Vd_t = \frac{D}{Cp_0} = \frac{5.000}{286} = 17{,}7L$$

(b) $ASC_{0-\infty,i.v.}$ = 388 µg · h/L, $ASC_{0-\infty,referência}$ = 159 µg · h/L, $ASC_{0-\infty,teste}$ = 166 µg/L

(c) Cálculo da biodisponibilidade absoluta e relativa

$$F_{abs}, \text{referência} = \frac{ASC_{0-\infty}\ \text{extravacular}}{ASC_{0-\infty,i.v.}} \cdot \frac{D_{i.v.}}{D\ \text{extravacular}} = \frac{159 \times 5}{388 \times 10} = 0{,}20$$

$$F_{abs}, \text{teste} = \frac{ASC_{0-\infty}\ \text{extravacular}}{ASC_{0-\infty,i.v.}} \cdot \frac{D_{i.v.}}{D\ \text{extravacular}} = \frac{166 \times 5}{388 \times 10} = 0{,}21$$

$$F_{rel} = \frac{ASC_{0-\infty}\ \text{teste}}{ASC_{0-\infty}\ \text{referência}} = \frac{166}{159} = 1{,}05$$

(d) Valores de CL_T determinados pela via oral e i.v. são semelhantes a depuração do fármaco independe da via de eliminação, podendo ser calculada tanto com dados de concentração por tempo após via i.v. como com dados após via oral desde que se leve em consideração a biodisponibilidade absoluta.

$$CL_T = \frac{D_{i.v.}}{ASC_{0-\infty,i.v.}} = \frac{5.000}{388} = 12{,}9 \text{ L/h}$$

$$CL_T \text{ ref} = \frac{F \cdot D}{ASC_{0-\infty} \text{ ref}} = \frac{0{,}2 \times 10.000}{159} = 12{,}9 \text{ L/h}$$

$$CL_T \text{ teste} = \frac{F \cdot D}{ASC_{0-\infty} \text{ teste}} = \frac{0{,}21 \times 10.000}{166} = 12{,}9 \text{ L/h}$$

(e) Os parâmetros C_{max} e t_{max} são determinados por simples inspeção visual dos dados. Para ambos comprimidos a concentração mais elevada após a administração oral (C_{max}) ocorreu em 1 h (t_{max}) e corresponde a 59,2 μg/L para a formulação referência e 65,5 μg/L para a formulação teste.

Para determinar se os comprimidos são bioequivalentes compara-se a extensão de absorção (através da ASC) e a velocidade de absorção (através de C_{max} e t_{max}), sendo que a variação desses parâmetros não pode ser maior do que 20%. A biodisponibilidade relativa ($F_{relativa}$) foi de 1,05, indicando que a diferença de extensão de absorção é de apenas 5%. Do mesmo modo, pode-se determinar que a variação de C_{max} é de 11% entre as formulações teste e referência. O valor de t_{max} foi igual para as duas formulações.

$$\frac{C_{max \text{ TESTE}}}{C_{max \text{ REFERÊNCIA}}} = \frac{65{,}5}{59{,}2} = 1{,}11$$

Diante dos resultados pode-se concluir que o comprimido teste é bioequivalente ao comprimido referência.

2) As concentrações plasmáticas de fármacos hidrossolúveis são reduzidas durante a gravidez em virtude do aumento do volume de distribuição e também da depuração. Desse modo, tanto a dose de ataque (que depende de Vd) quando a dose de manutenção (que depende da depuração) devem ser aumentadas com o passar da gestação, como visto na tabela. A meia-vida, de acordo com a Equação 3.39, depende da depuração e do volume de distribuição. Como os dois parâmetros primários foram aumentados na mesma ordem de magnitude, a meia-vida do fármaco não foi alterada.

REFERÊNCIAS

1. Berrozpe JD, Lanao JM, Plá Delfina JM. Biofarmacia y Farmacocinética. Biofarmacia. Madrid: Editorial Síntesis; 1998. v. 3.
2. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 6. ed. Norwalk: McGraw Hill; 2012.
3. Aulton, ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 4. ed. São Paulo: Artmed; 2016.
4. Artursson P, Ungell AL. & Löfroth JE. Selective paracellular permeability in two models of intestinal absorption: cultured monolayers of human intestinal epithelial cells and rat intestinal segments. Pharmaceutical Research. 1993;10:1123-1129.
5. Krishna R. Applications of pharmacokinetic principles in drug development. New York: Plenum, 2004.
6. Sharon, FJ. The P-glycoprotein multidrug transporters. Essays Biochemical. 2011;50:161-178.
7. Estudante M et al. Intestinal drug transporters: an overview. Advanced Drug Delivery Reviews. 2013;65:1340-1356.
8. Curry S & Whelpton R. Drug disposition and pharmacokinetics from principles to applications. Oxford: John Wiley & Sons; 2011.
9. Porat D, Dahan A. Active intestinal drug absorption and the solubility-permeability interplay. International Journal of Pharmaceutics. 2018;537(1-2): 84-93.
10. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokientics. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
11. Vass P et al. Drying technology strategies for colon-targeted oral delivery of biopharmaceuticals. Journal of Controled Release. 2019;296:162-178.
12. Kwon Y. Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug metabolism for industrial scientists. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001.
13. Milsap RL, JuskoWJ. Pharmacokinetics in the infant. Environamental Health Perspective. 1994;102(Suppl 11):107-10.
14. Sim SC & Ingelman-Sundberg M. The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature website: a

peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. Human Genomics. 2010;4(4):278-281.
15. Rodrigues AD, Drug-drug interaction. New York: Marcel Dekker; 2002.
16. Preissner SC et al. Polymorphic cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. Plos One. 2013;8(12):e82562. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082562.
17. Rowland M & Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics – Concepts and applications. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
18. Food and Drug Administration [homepage na internet]. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm. Acesso em: 28 fev. 2019.
19. Adaptado de Katzung, BG & Trevor, AJ (org.) Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2017.
20. Ritschel WA & Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics ... including clinical applications. 6. ed. Washington: AphA; 2004.
21. van Herwaarden AE et al. How important is intestinal cytochrome P450 3A metabolism. Trends in Pharmacology Sciences. 2009;30(5):223-227.
22. Ritchel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 4. ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications; 1992.
23. Katzung BG & Trevor AJ (org.) Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2017.



Capítulo

13

Autores:

- Paula Cristina Bianchi
- Isabela Miranda Carmona
- Fábio Cardoso Cruz
- Paulo Eduardo Carneiro de Oliveira

Fármacos Antidepressivos e Estabilizadores do Humor – CASO CLÍNICO

Atividade proposta

Caso clínico

A paciente MAS é uma mulher de 38 anos que buscou ajuda psiquiatra para dificuldades que lhe causam angústia há 8 meses. Suas principais queixas foram o cansaço e a desmotivação na maior parte do dia. Relatou ainda que não consegue mais encontrar prazer em atividades que geralmente lhe eram agradáveis. Em muitos momentos diz não ter vontade de viver e não quer sair da cama. A paciente apresentava ideação suicida e relatou que a sonolência está prejudicando seu desempenho no trabalho, está com dificuldades de concentração e já não consegue se relacionar com os colegas. Admitiu sentir-se triste o tempo todo, irrita-se facilmente, sente-se estressada e muitas vezes tem crises de choro. Relatou que não consegue ficar sozinha com os filhos e apresenta dificuldades de se relacionar com o marido. O clínico prescreveu imipramina para possível quadro de depressão maior. Após 7 dias, a paciente retornou ao psiquiatra queixando-se de reações adversas que surgiram após o uso da imipramina.

Principais pontos e objetivos de aprendizagem

1) Qual é o mecanismo de ação da imipramina? Quais são seus efeitos colaterais mais comuns?
2) Considerando-se que esse fármaco pode causar efeitos colaterais, qual seria outra indicação para o tratamento do quadro de depressão maior? Explique o mecanismo de ação desse fármaco e por que é o mais indicado.
3) No caso clínico citado, a paciente MAS relata estar sentindo-se estressada. Essa condição pode ser uma das principais causas ambientais que predispõem um indivíduo à depressão. Discorra sobre quais alterações neurobiológicas podem ocorrer no eixo HHA em pacientes deprimidos.

Respostas esperadas

1) A imipramina é um fármaco da classe dos tricíclicos. Os seus efeitos imediatos ocorrem por competição com as aminas biogênicas pelos seus transportadores de recaptação existentes nos terminais pré-sinápticos. Os ADT bloqueiam principalmente a captação de noradrenalina e serotonina, mas com alguma ação sobre o transportador de dopamina. Os ADT produzem uma série de efeitos adversos como boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária, sedação, confusão, perda de coordenação motora e hipotensão postural.

2) Um dos fármacos que poderia ser indicado seriam os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina e a fluvoxamina. Esses fármacos são considerados tão eficazes quanto os ADT, mas com menos efeitos colaterais e maior segurança em casos de superdosagem, sendo isso muito importante sobretudo porque a paciente vem apresentando ideação suicida. Como o próprio nome sugere, os ISRS inibem o influxo de serotonina quando se ligam ao transportador de serotonina, em um sítio diferente do neurotransmissor. A ligação desses fármacos promove alteração conformacional do SERT, impedindo que a serotonina interaja com o transportador e não seja levada para o interior do neurônio. Desse modo, a serotonina ativa por mais tempo seus receptores.
3) É observado que pacientes com transtorno depressivo maior apresenta aumento das concentrações plasmáticas de cortisol (hormônio liberado pelo eixo- HHP, em resposta ao estresse). O aumento de cortisol pode promover diminuição da produção de BDNF, em algumas regiões encefálicas, como no hipocampo. A diminuição de BDNF nessas regiões pode diminuir a plasticidade e atividade delasd, o que poderia fazer o indivíduo desenvolver um transtorno depressivo.



Capítulo

25

Fármacos Utilizados no Tratamento da Isquemia Miocárdica – CASOS CLÍNICOS

Autores:

- Lígia Sayuri Teoi Coelho Borges
- Flávio Araújo Borges Júnior

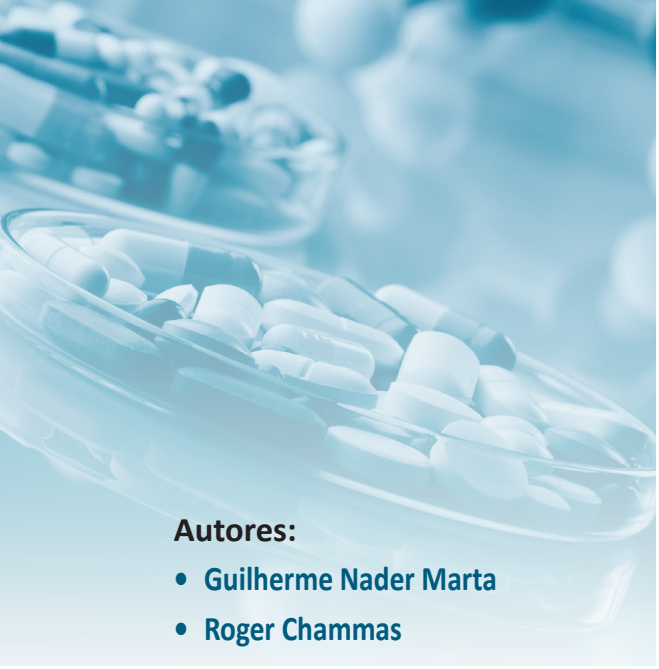
Casos clínicos

1. Homem, 57 anos, antecedente de hipertensão e dislipidemia, vem à consulta referindo dor torácica típica há seis meses relacionada com os esforços extra-habituais. Não faz uso regular de medicações. Ao exame físico, PA: 140×80, FC: 80 bpm, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Optou-se por solicitar cintilografia miocárdica com estresse para investigação de doença arterial coronariana. Iniciado AAS e estatina. Qual medicação deve ser introduzida para alívio dos sintomas neste momento?
   a) Ranolazina.
   b) Ivabradina.
   c) Isossorbida.
   d) Atenolol.
   e) Trimetazidina.
2. Mulher, 72 anos, antecedente de hipertensão, diabetes, dislipidemia e infarto agudo do miocárdio há três anos, sendo submetida a cirurgia de revascularização na ocasião (MaE-DA, Sf-CD, Sf-MgE1). Atualmente em uso de enalapril 20 mg, 12 em 12 horas; atenolol 50 mg, 1 vez ao dia; amlodipino 5 mg, 1 vez ao dia; metformina 850 mg, 3 vezes ao dia; AAS 100 mg, 1 vez ao dia; rosuvastatina 20 mg, 1 vez ao dia; e isossorbida 5 mg, se necessário. Vem à consulta ambulatorial apresentando angina aos esforços habituais. Ao exame físico, PA: 100×70 e FC: 90 bpm, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Cintilografia miocárdica com isquemia estresse-induzida em território de parede anterior. Solicitado cinecoronariografia para a paciente. Entre as opções a seguir, qual seria a opção *menos* recomendada pela Diretriz Brasileira de DAC (2014) para otimização do tratamento clínico:
   a) Associar ivabradina 5 mg, 1 vez ao dia, visto que a paciente apresenta frequência cardíaca elevada.
   b) Iniciar trimetazidina 35 mg, 2 vezes ao dia, para controle dos sintomas.
   c) Iniciar alopurinol 100 mg, 1 vez ao dia, para controle dos sintomas anginosos.
   d) Associar isossorbida 40 mg, 3 vezes ao dia, para melhor controle dos episódios de angina.
   e) Aumentar atenolol para 50 mg, 2 vezes ao dia, visto que a paciente apresenta frequência cardíaca elevada.

3. Mulher, 65 anos, apresentando quadro de angina em repouso há 3 meses, com duração de 15 minutos, sem relação ao esforço físico. Procurou atendimento em PS devido a dor torácica persistente, sendo realizado ECG que evidenciou supra ST da parede anterior. Medicada com AAS, clopidogrel e isossorbida, com alívio da dor e encaminhada à cinecoronariografia, não sendo evidenciado lesões obstrutivas. Diante da possibilidade de angina vasoespástica, quais são os fármacos que devem ser indicados para controle dos sintomas?
   a) AAS e atenolol.
   b) AAS, amlodipino e isossorbida.
   c) AAS, atenolol e isossorbida.
   d) Trimetazidina e amlodipino.
   e) Isossorbida e alopurinol.

Respostas esperadas

1) Letra D. Comentários: de acordo com a Diretriz Brasileira de Doença Coronariana Estável (2014), a primeira escolha dentre as medicações antianginosas são os betabloqueadores (nível de evidência IB). Já os nitratos podem ser utilizados para tratamento da crise aguda anginosa (IB). Trimetazidina, ivabradina e bloqueadores de canais de cálcio são consideradas medicações de segunda linha ou para aqueles pacientes com contraindicação ao uso de betabloqueador.
2) Letra C. Comentários: Segundo a Diretriz Brasileira de Doença Coronariana Estável (2014), podemos inicialmente aumentar a dose do betabloqueador, visto que a paciente apresenta FC: 90 bpm e está em uso de apenas 50 mg/dia de atenolol. Podemos considerar associar medicações antianginosas de 2ª linha (trimetazidina, ivabradina), lembrando que a ivabradina pode ser iniciada pois a paciente apresenta FC acima de 70 bpm. Os nitratos de longa duração são considerados medicações de 3ª linha. Já o alopurinol é considerado medicação de 4ª linha, sendo a última opção de escolha como medicação antianginosa para a paciente.
3) Letra B. Comentários: de acordo com a Diretriz Brasileira de Doença Coronariana Estável (2014), os pacientes com angina vasoespástica devem receber tratamento para controle dos fatores de risco para doença coronariana, incluindo uso de AAS e, principalmente, cessação do tabagismo. Os fármacos recomendados para alívio dos sintomas na angina vasoespástica são os bloqueadores do canal de cálcio e nitratos de ação prolongada. Os betabloqueadores são contraindicados, pois podem induzir espasmo através dos receptores alfa, que causam vasoconstrição e não são antagonizados pelos receptores beta, de potencial efeito vasodilatador coronariano.



Capítulo

59

Agentes Alquilantes e Compostos Relacionados – CASO CLÍNICO

Autores:

- Guilherme Nader Marta
- Roger Chammas

Caso clínico

Paciente de 54 anos, sexo feminino, sem comorbidades, comparece ao pronto-socorro com queixa de tontura e dificuldade para falar e deambular, com piora progressiva nas últimas duas semanas. Seu exame neurológico demonstrava discreta afasia de expressão e hemiparesia à direita. Ressonância magnética de crânio com contraste revelou massa subcortical em lobo temporal esquerdo, medindo 3,7 × 4,0 × 3,0 cm, com edema vasogênico perilesional resultando em apagamento de sulcos cerebrais à esquerda e desvio de 8 mm da linha mediana. A paciente recebeu tratamento inicial com dexametasona, evoluindo com melhora parcial dos sintomas. Foi, então, submetida à ressecção da lesão temporal, com exame anatomopatológico da peça sugestivo de glioblastoma (grau IV) com presença de metilação em promotor de MGMT. A paciente apresentou excelente recuperação pós-operatória, tendo sido proposta terapia subsequente com radioterapia (60 Gy em 30 frações diárias) concomitante à temozolomida 75 mg/m^2 ao dia. Duas semanas após o término da radioterapia, foi iniciada temozolomida 150 mg/m^2 durante cinco dias. O segundo e os demais ciclos subsequentes foram realizados com temozolomida 200 mg/m^2 durante cinco dias a cada 28 dias. A paciente apresentou boa tolerância ao tratamento, com melhora dos déficits neurológicos, tendo sido proposto seguimento clínico com imagens periódicas após o término do tratamento proposto.

Principais pontos e objetivos de aprendizagem

1. Qual é o papel dos agentes alquilantes no manejo de pacientes com gliomas de alto grau?
2. Qual é a relevância de se avaliar a capacidade de um agente quimioterápico administrado por via oral de atingir concentrações adequadas no sistema nervoso central?
3. Quais são os principais fatores prognósticos e preditivos de resposta à quimioterapia em pacientes com gliomas de alto grau?

Respostas esperadas e discussão

Os gliomas de alto grau são neoplasias malignas primárias do sistema nervoso central rapidamente progressivas que, em sua maioria, são melhor manejados por abordagens com combinação de modalidades terapêuticas, incorporando radioterapia adjuvante pós-operatória e quimioterapia adjuvante após a cirurgia inicial. A radioterapia adjuvante faz parte do tratamento padrão para o glioblastoma, tendo demonstrado melhora do controle local e da sobrevida após a ressecção. A temozolomida, um agente alquilante oral da classe dos triazenos que apresenta boa penetração no sistema nervoso central foi testado como terapia adjuvante adicional à radioterapia nesse cenário clínico. O benefício do tratamento adjuvante com temozolomida foi demonstrado em um estudo de fase III em que 573 pacientes recém-diagnosticados com glioblastoma foram randomizados para receber radioterapia pós-operatória (60 Gy em 30 frações diárias) *versus* a mesma radioterapia mais temozolomida concomitante seguidos de até seis ciclos de temozolomida adjuvante (150 a 200 mg/m^2 por dia durante cinco dias, a cada 28 dias). Ao tratamento com quimiorradioterapia concomitante foi associado um aumento estatisticamente significativo da sobrevida global em comparação com radioterapia isolada (27 *versus* 11% em dois anos). A metilação do promotor do MGMT foi um importante fator prognóstico para o aumento da sobrevida e preditiva de benefício ao uso da quimioterapia com temozolomida. Para aqueles pacientes com metilação do promotor de MGMT, as taxas de sobrevida em dois anos foram de 49% com terapia combinada e 24% com radioterapia exclusiva, enquanto naquelas sem metilação do promotor de MGMT, as taxas de sobrevida em dois anos foram de 15 e 2%, respectivamente.