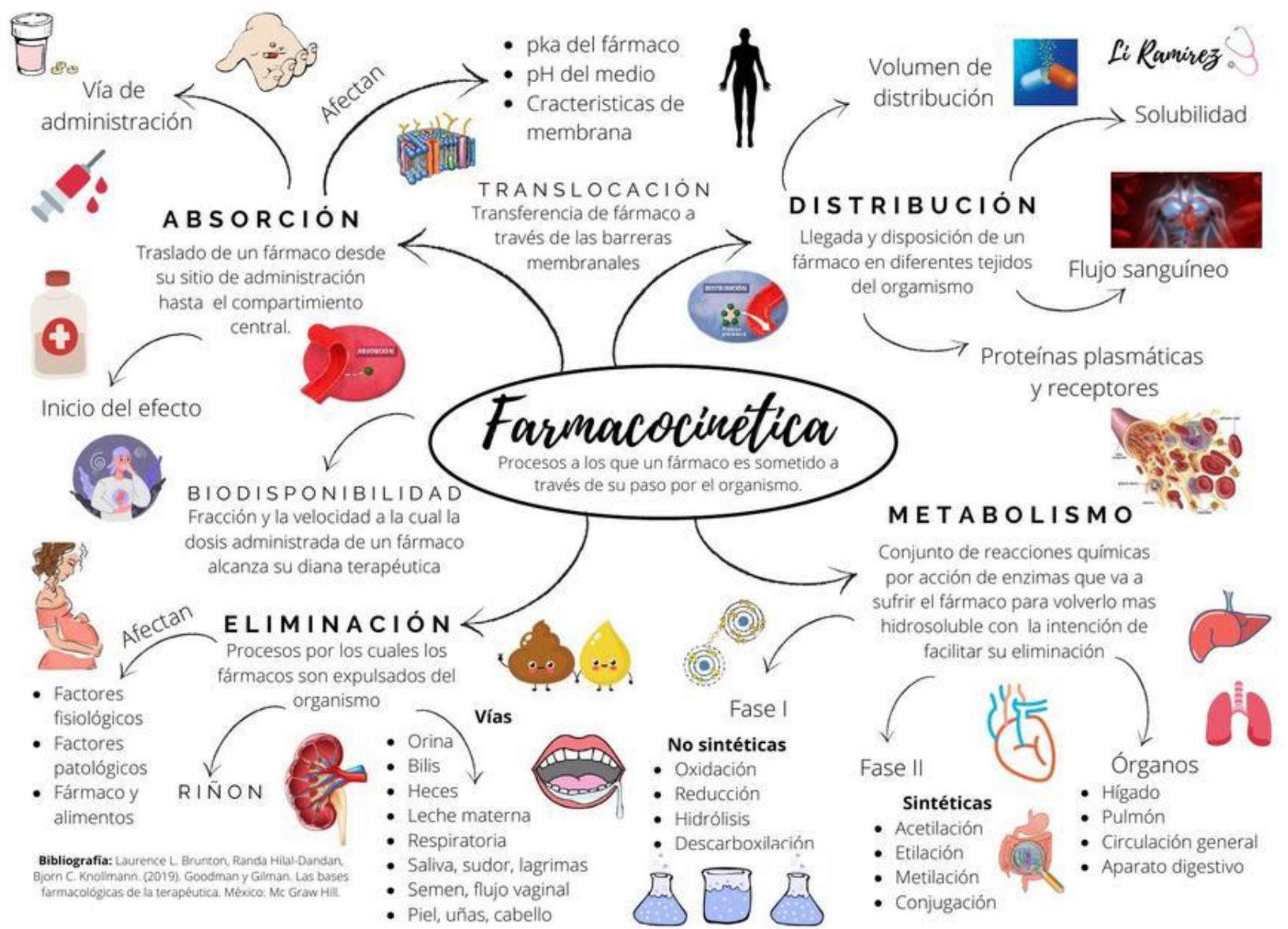


# Farmacocinética



# FARMACOCINÉTICA

## 1- DEFINIÇÃO E IMPORTÂNCIA

## 2- TRANSPORTE PELA MEMBRANA PLASMÁTICA

## 3- ABSORÇÃO

- definição
- fatores que influem na absorção
- vias de administração

## 4- BIOTRANSFORMAÇÃO

- definição e importância
- locais de ocorrência e tipos de reações
- fatores que influem nas biotransformações

## 5-DISTRIBUIÇÃO

- definição
- barreiras especiais
- reservatórios

## 6 - ELIMINAÇÃO

- definição
- principais vias de excreção

# FARMACOCINÉTICA

## 1- DEFINIÇÃO

Estudo dos mecanismos implicados na evolução temporal das concentrações de um fármaco em diferentes compartimentos do organismo, durante e após a administração de uma dose do mesmo.

"O que o organismo faz com o fármaco"



**Fármaco**



**SÍTIO DE AÇÃO**

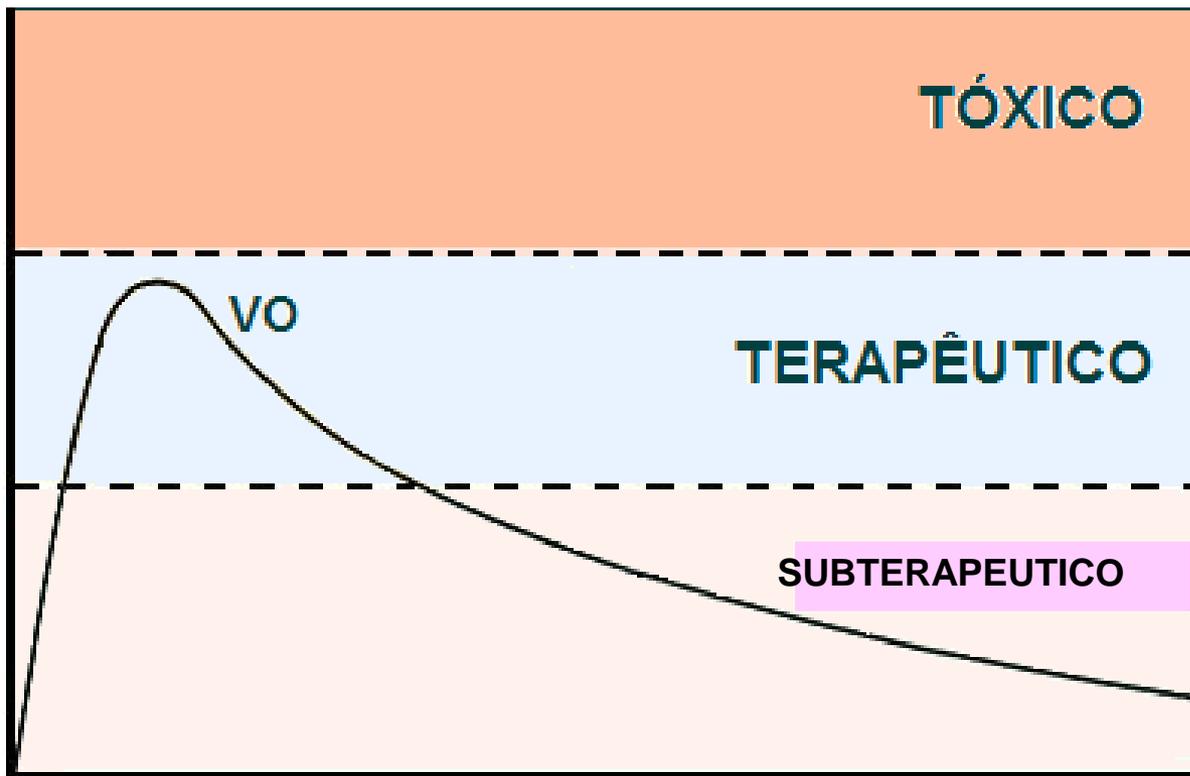


**EFEITO**

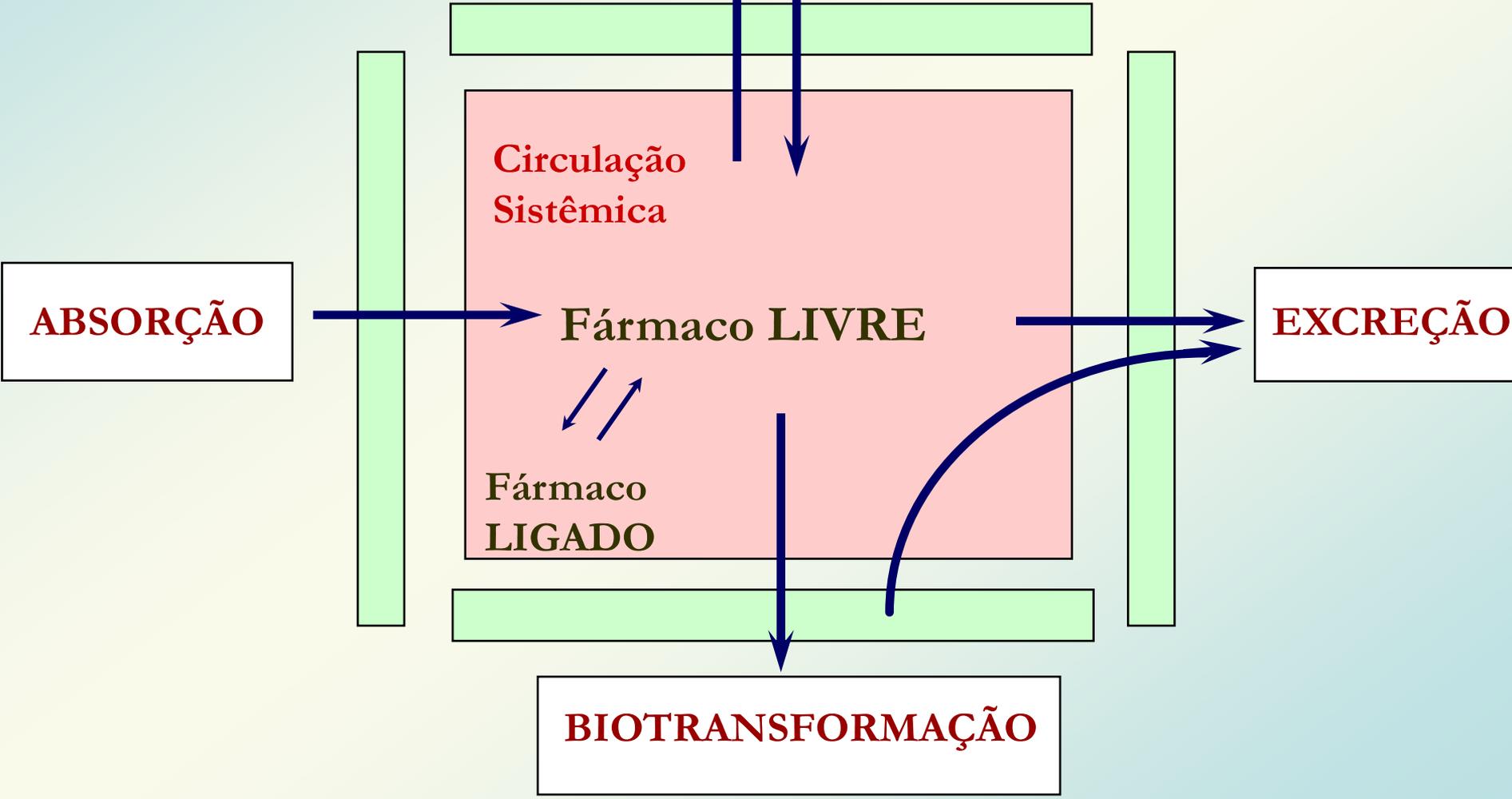


**CONCENTRAÇÃO E TEMPO  
ADEQUADOS**

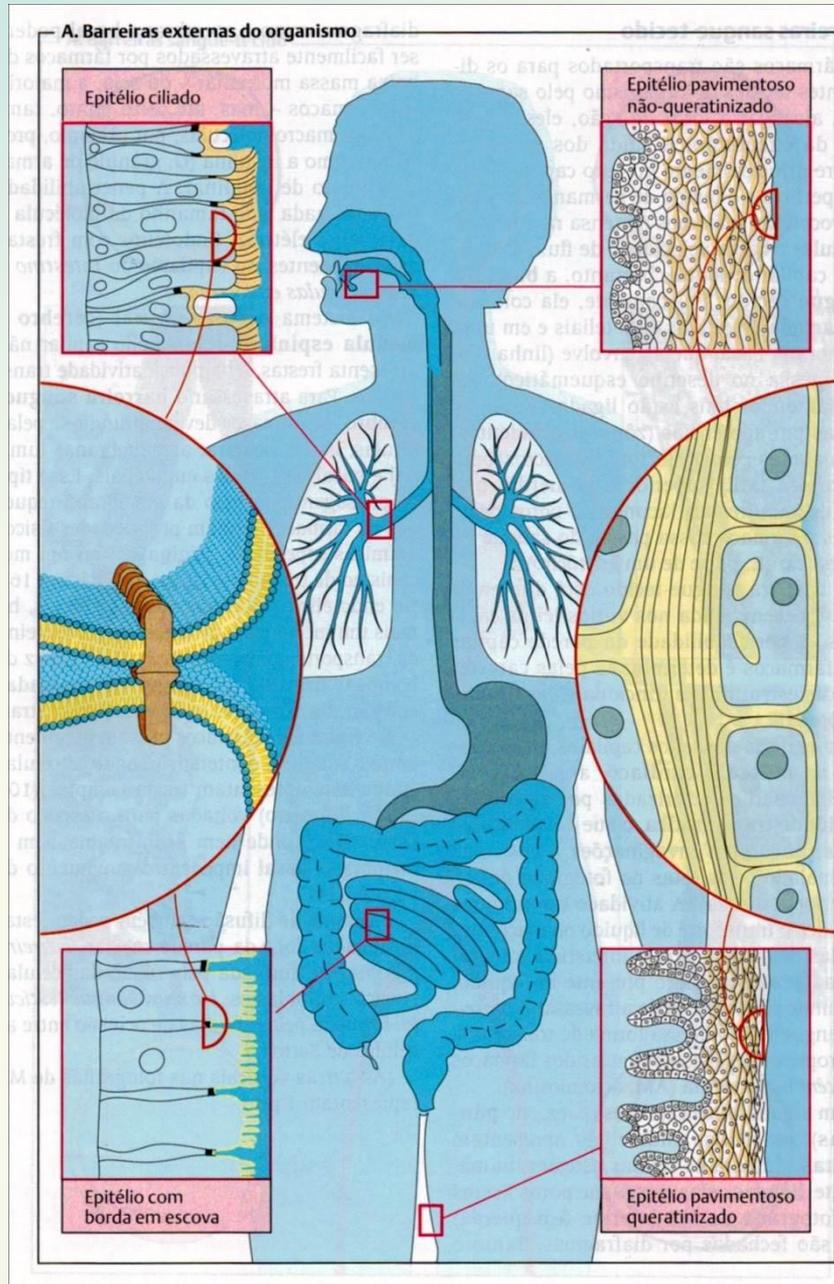
Concentração Plasmática



Tempo



# BARREIRAS CELULARES



Epitélio do trato respiratório  
Celulas epiteliais ciliadas

Epitélio intestinal –  
Única camada: enterócitos  
e células caliciforme

Zônula de oclusão

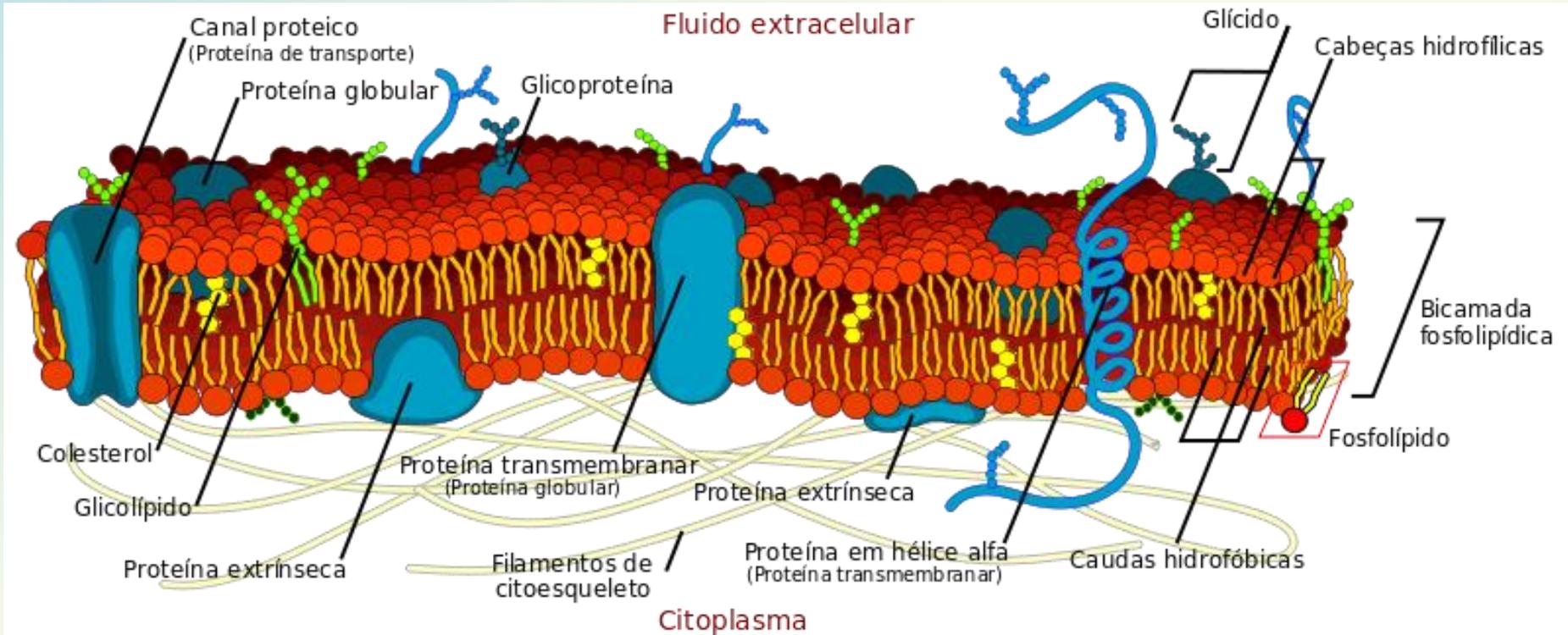
Mucosa Oral  
Epitélio escamoso  
múltiplas camadas  
não-queratinizados

Camadas  
Extracelulares

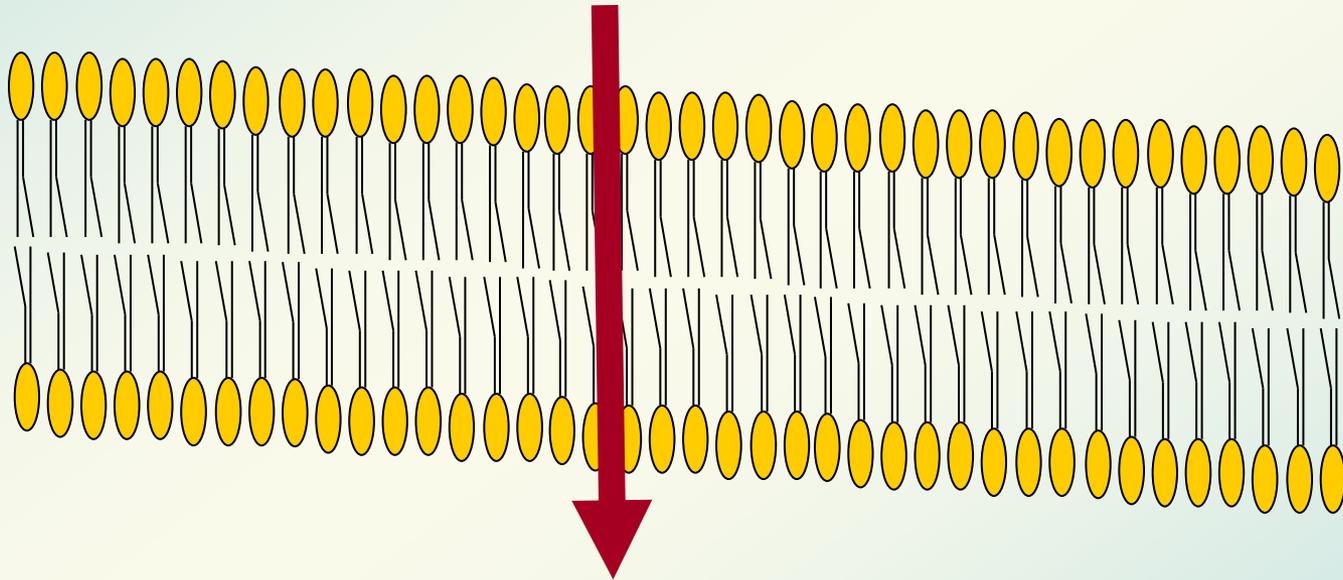
Epitélio escamoso  
Estratificado  
e queratinizado  
da pele

# BARREIRAS CELULARES

## Membrana celular



# ABSORÇÃO



**Como atravessá-las?**

# PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

1. LIPOSSOLUBILIDADE

2. HIDROSSOLUBILIDADE

# PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

3. ESTABILIDADE QUÍMICA

4. PESO MOLECULAR

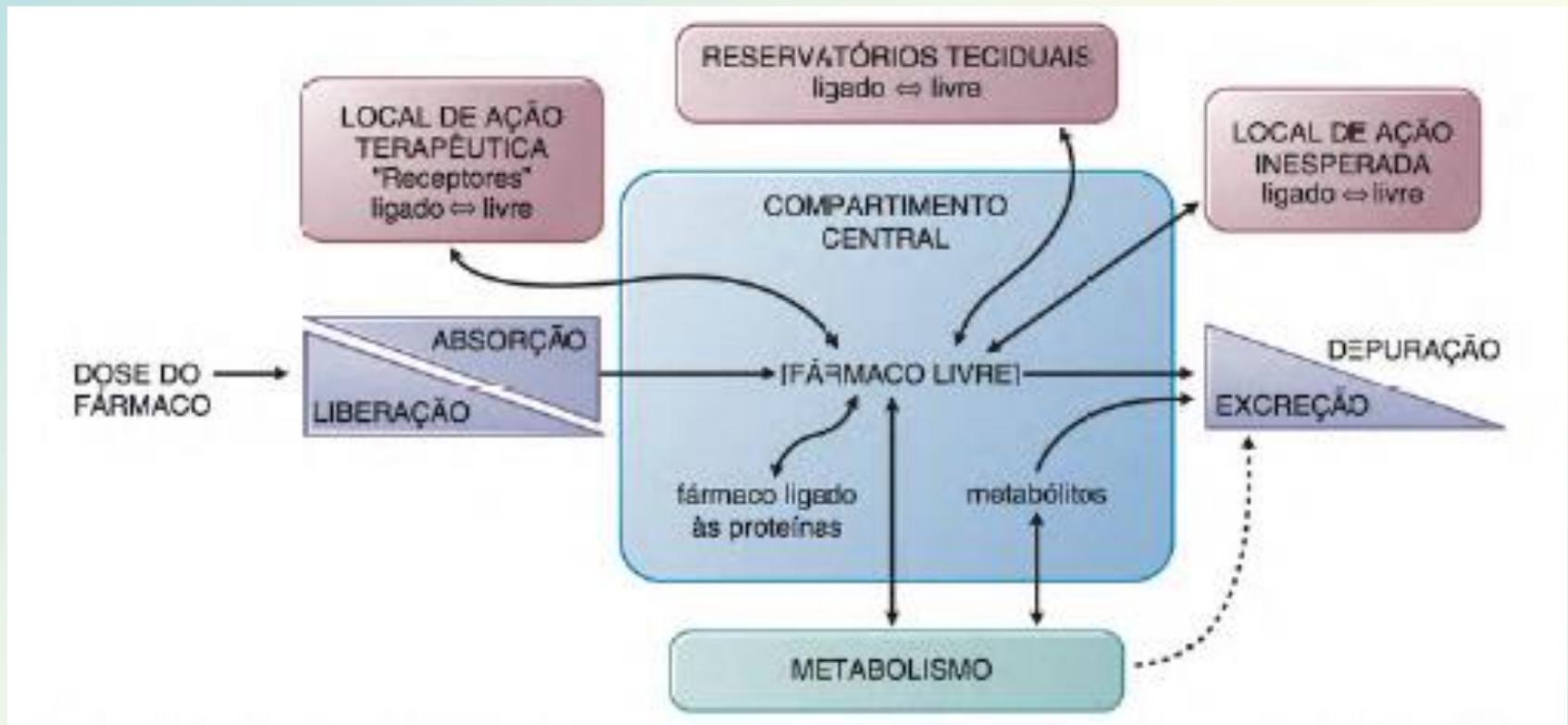
5. CARGA ELÉTRICA

# PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

6. FORMA FARMACÊUTICA

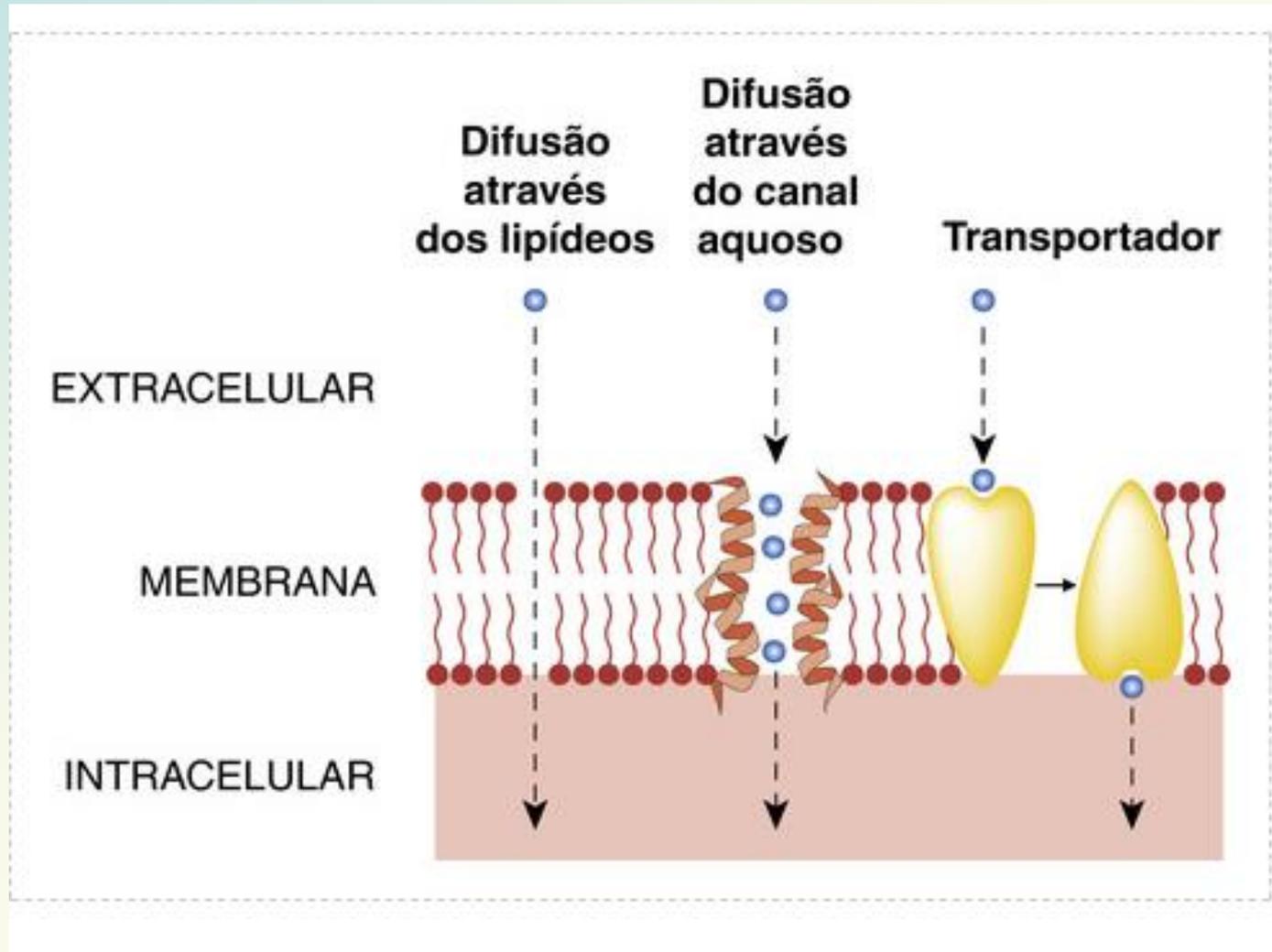
7. VELOCIDADE DE DISSOLUÇÃO

8. CONCENTRAÇÃO NO LOCAL DE ABSORÇÃO



**Correlações entre absorção, distribuição, ligação, metabolismo e excreção de um fármaco e sua concentração nos locais de ação**

# Passagem de Fármacos através de membranas

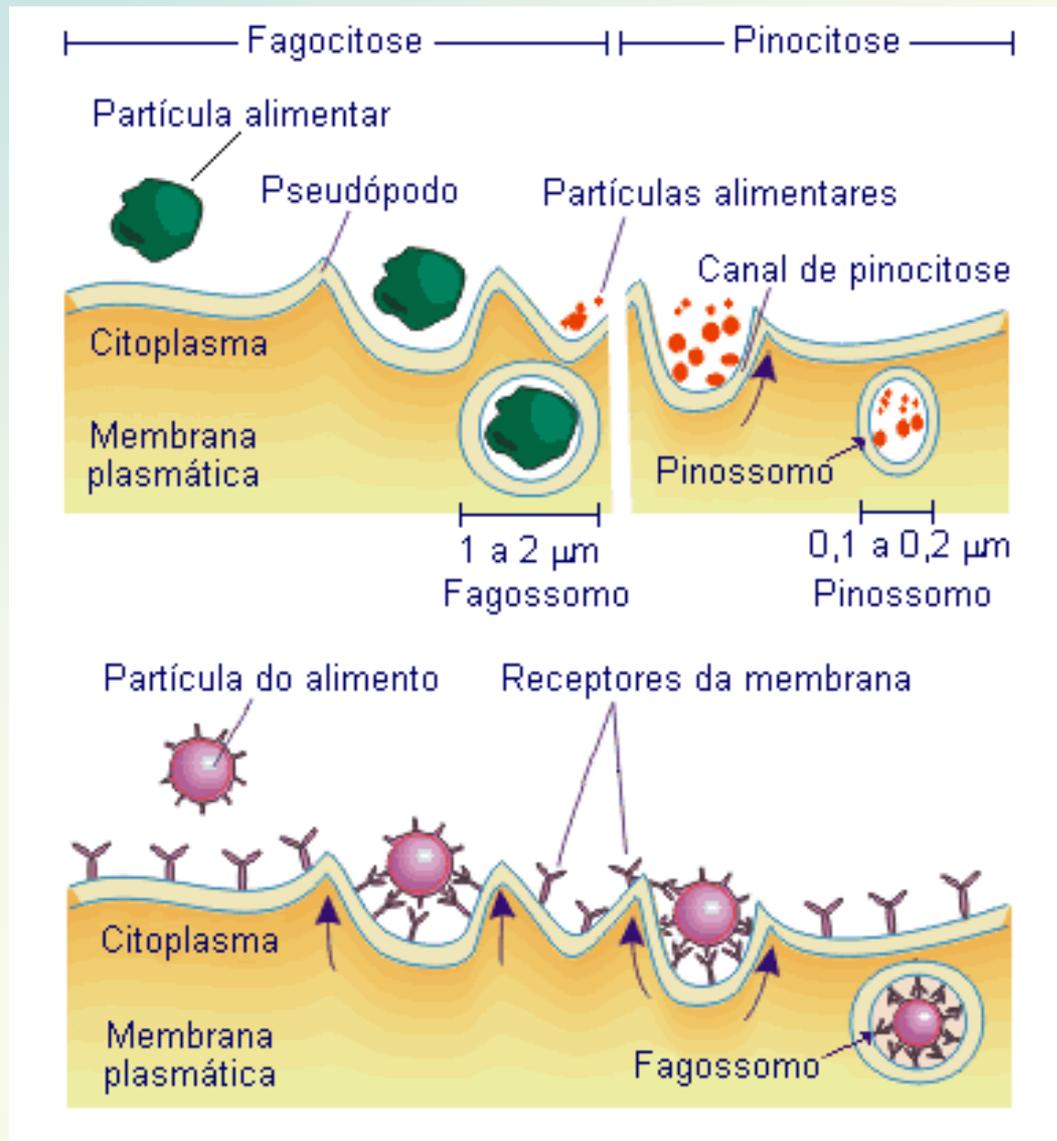


- DIFUSÃO PASSIVA
- FILTRAÇÃO

- DIFUSÃO FACILITADA
- TRANSPORTE ATIVO

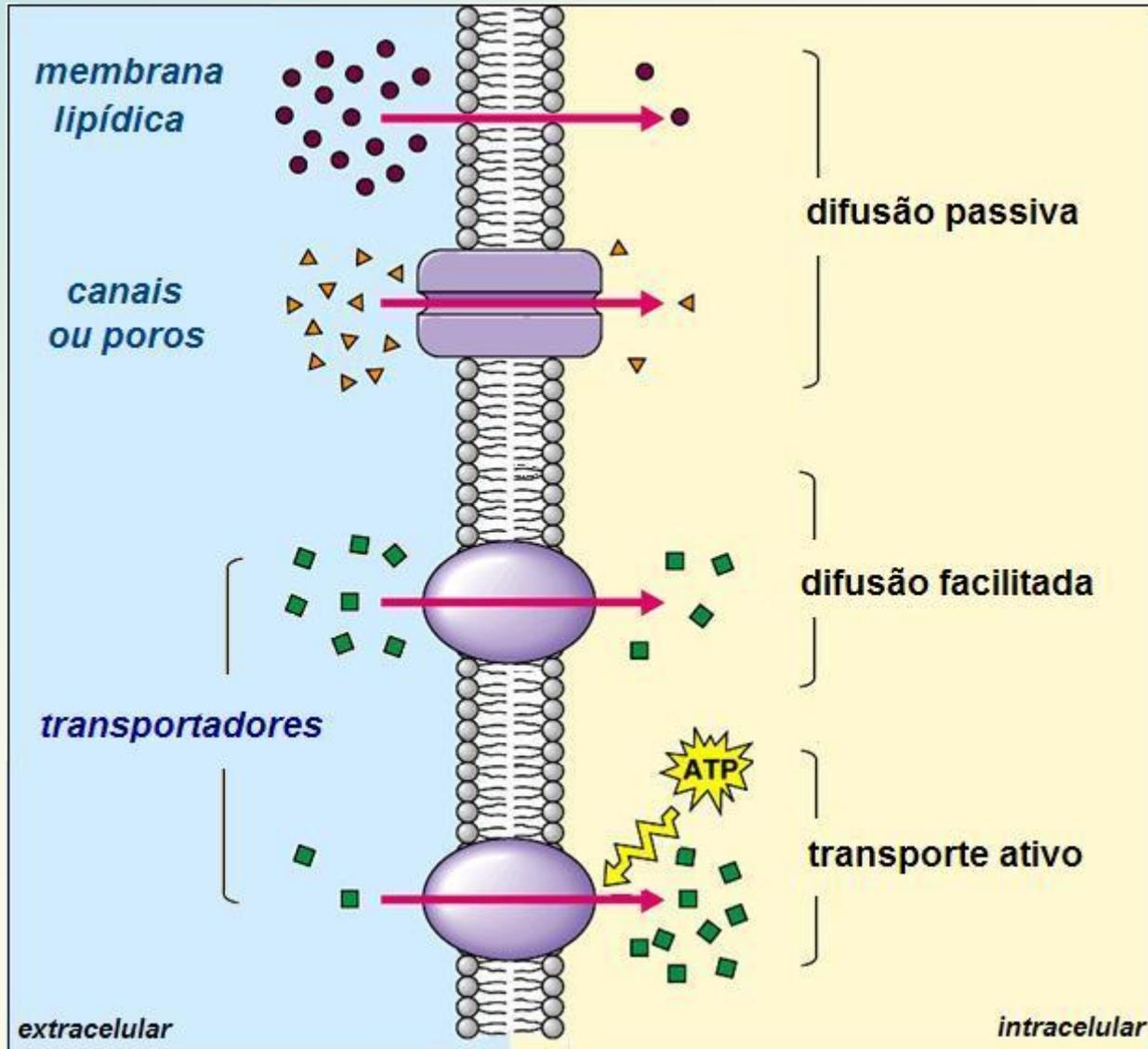
- PINOCITOSE
- FAGOCITOSE

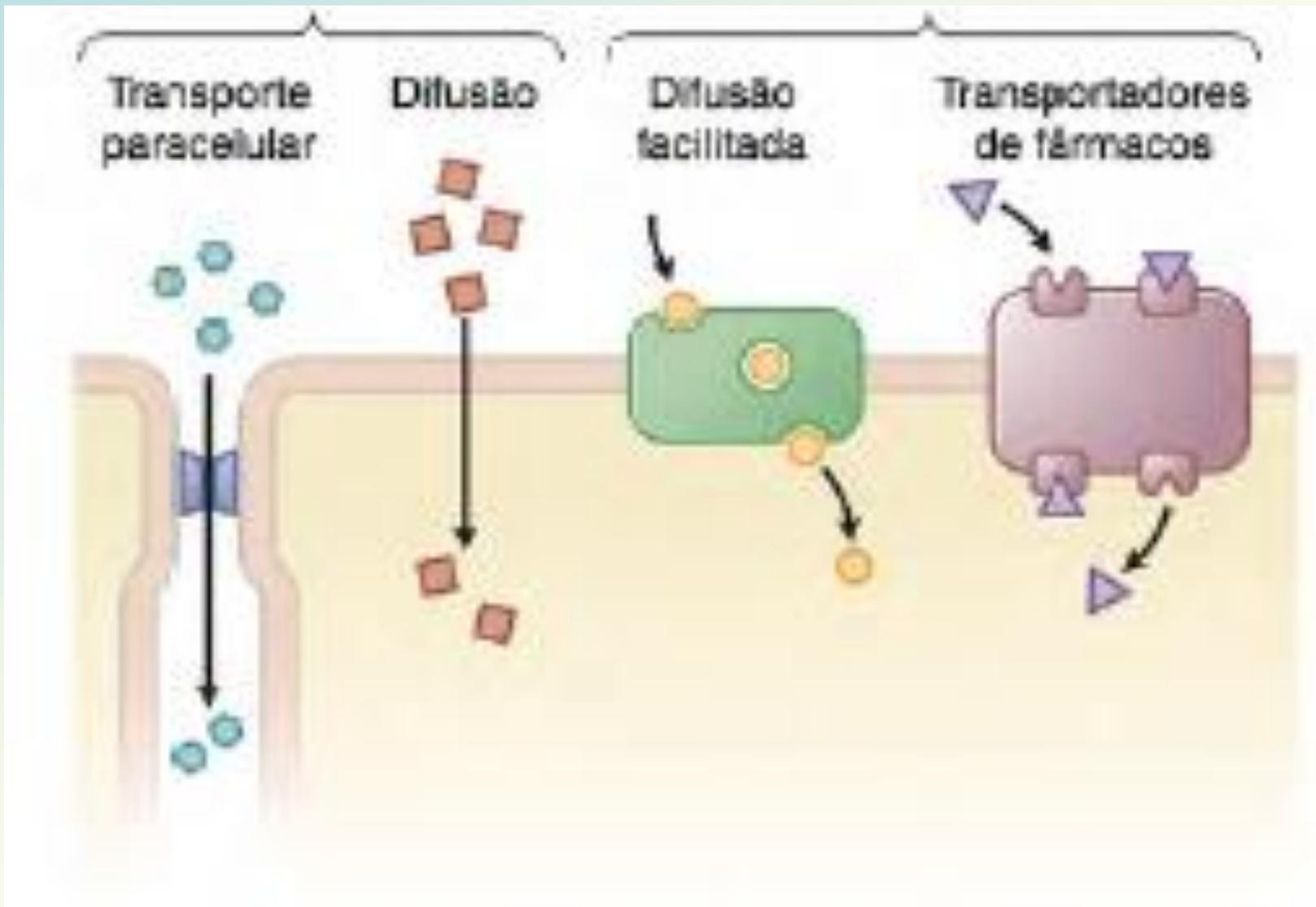
# Passagem de Fármacos através de membranas



- PINOCITOSE
- FAGOCITOSE

# TRANSPORTE PELA MEMBRANA PLASMÁTICA





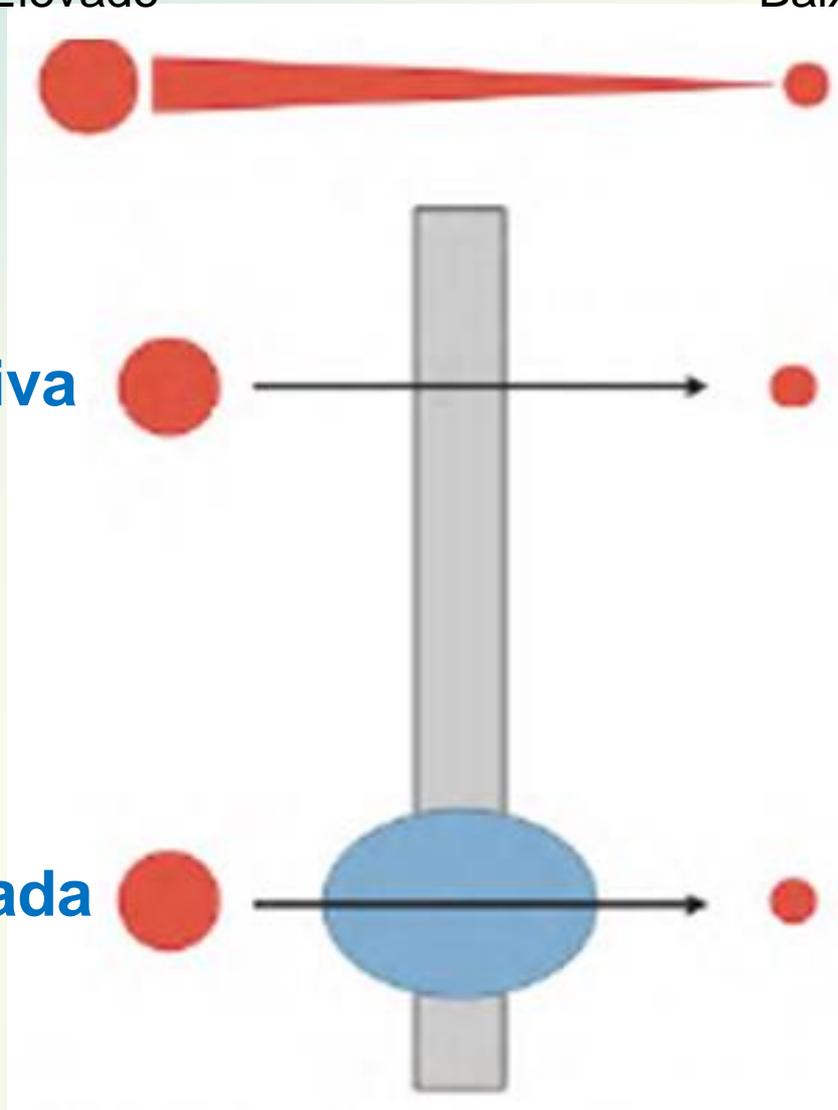
**Diversos mecanismos usados pelos fármacos para atravessar as barreiras celulares durante sua distribuição por todo o corpo**

# Transporte passivo (transporte descendente)

Gradiente do potencial  
Eletroquímico do substrato

Elevado

Baixo



**Difusão passiva**



**Substrato**

**Difusão facilitada**

# Transporte ativo (transporte ascendente)

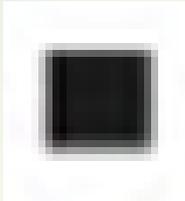
Gradiente do potencial  
Eletroquímico do substrato

Elevado

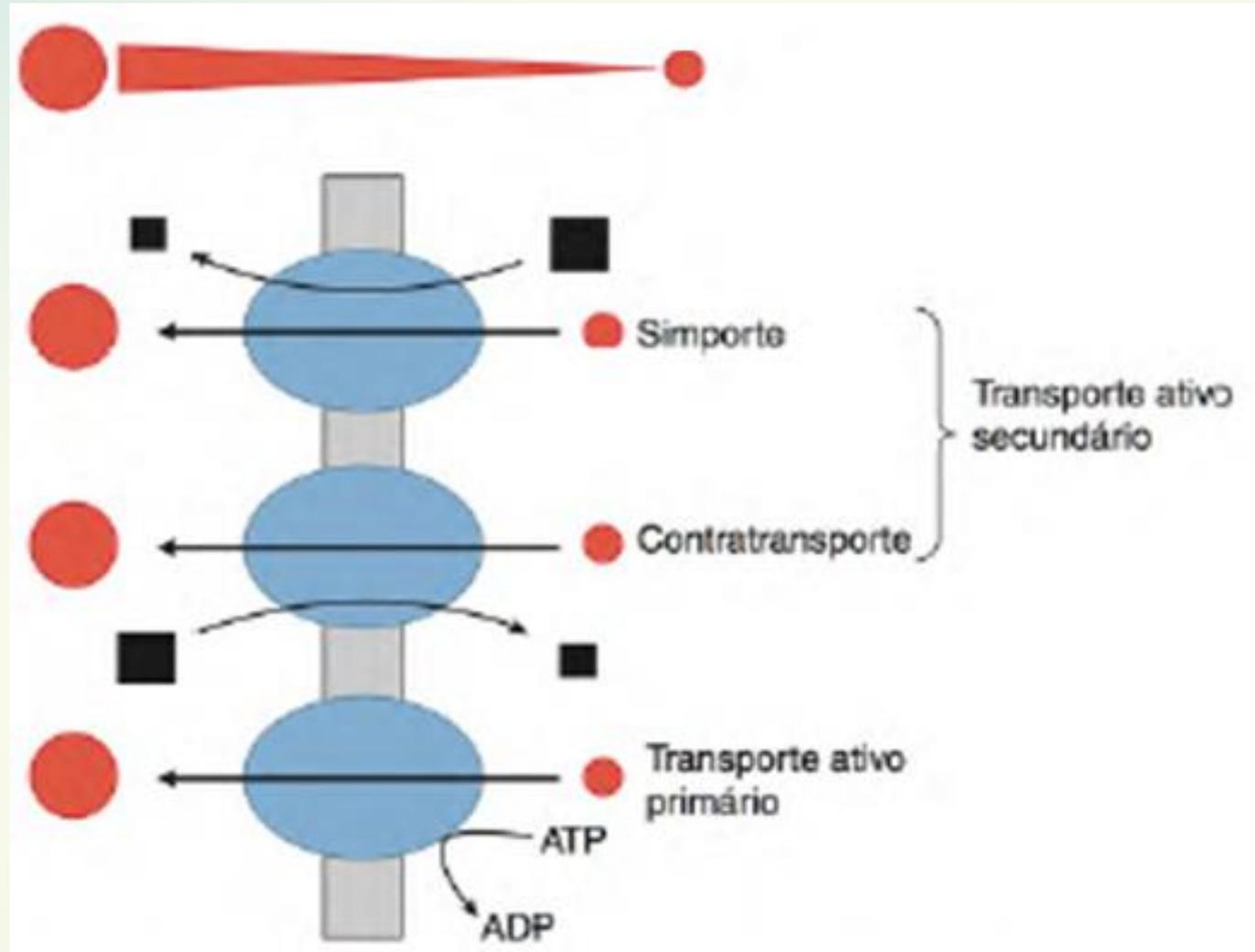
Baixo



Substrato

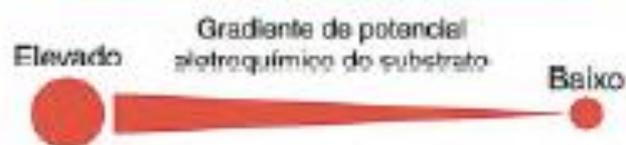
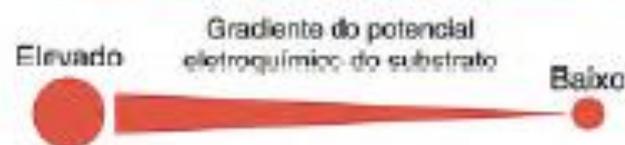


Íons



### Transporte passivo (transporte descendente)

### Transporte ativo (transporte ascendente)



Difusão passiva

Difusão facilitada

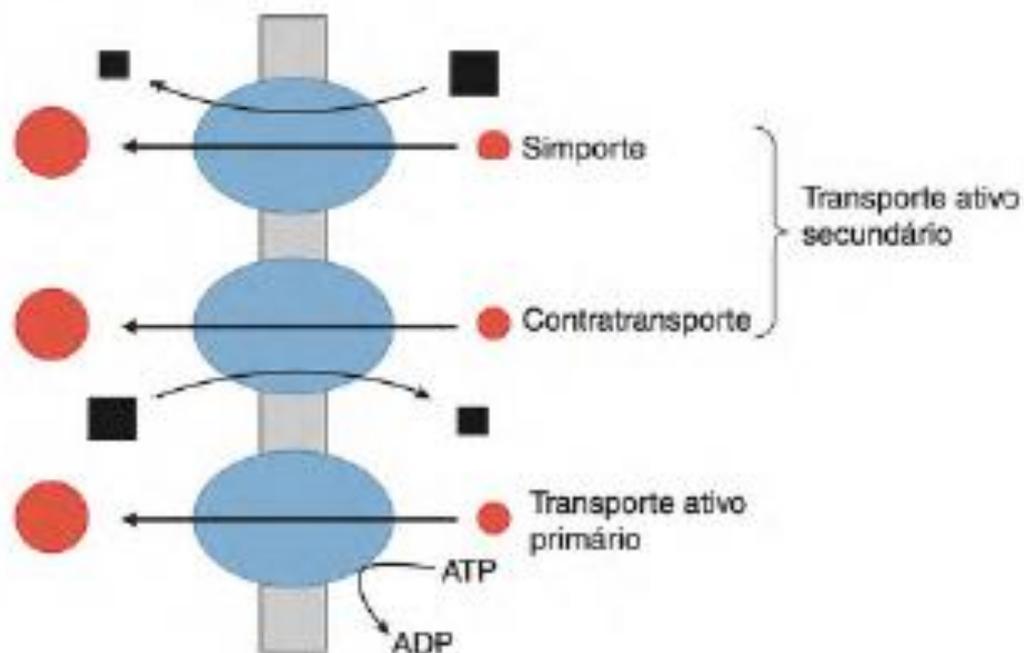
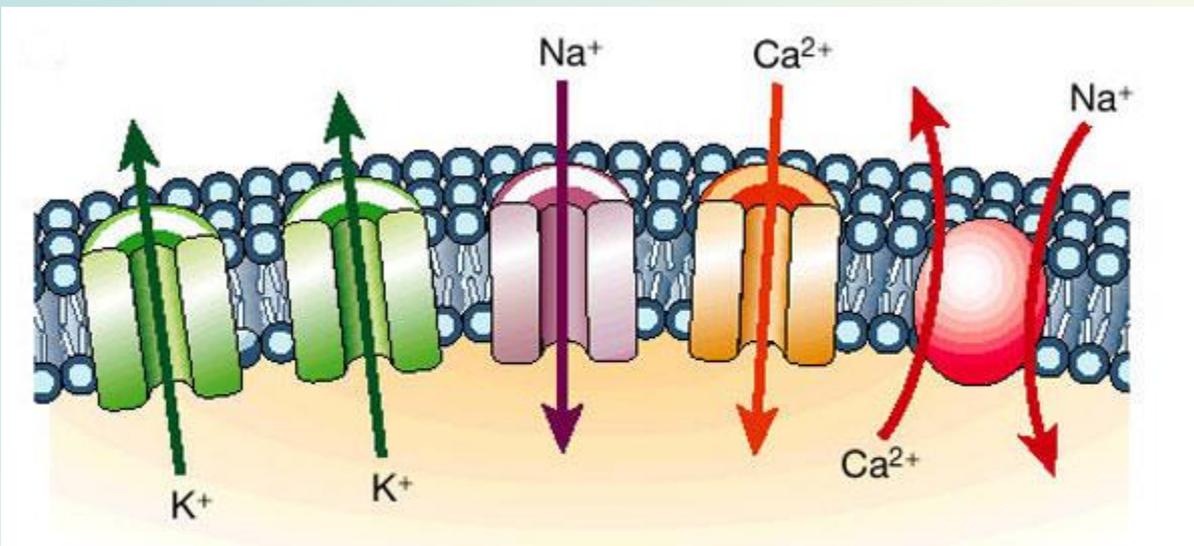
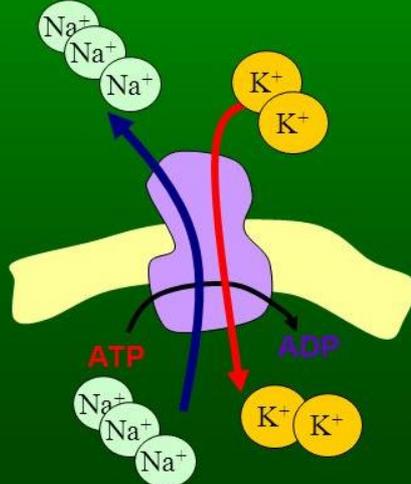
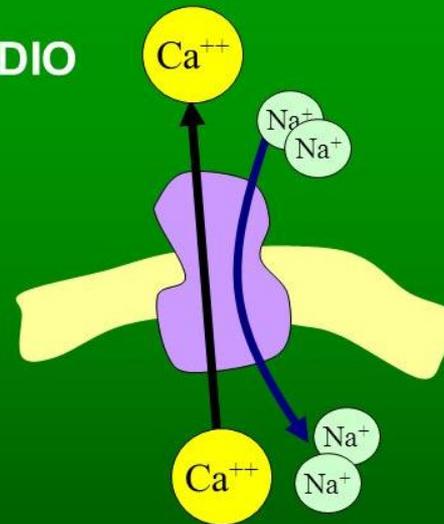


Figura 5-4 *Classificação dos mecanismos de transporte da membrana.* Os círculos em vermelho indicam o substrato. O diâmetro dos círculos é proporcional à concentração do substrato. As setas mostram a direção do fluxo. Os quadrados pretos representam os íons que fornecem a força propulsora para o transporte (o tamanho é proporcional à concentração do íon). Os círculos azuis representam as proteínas transportadoras.

**Transporte ativo secundário.** No transporte ativo secundário, o transporte de um soluto  $S_1$  através de uma membrana biológica contra o seu gradiente de concentração é energeticamente impulsionado pelo transporte de outro soluto  $S_2$ , de acordo com seu gradiente de concentração. Por conseguinte, a força propulsora para esse tipo de transporte está armazenada no potencial eletroquímico criado pela diferença de concentração de  $S_2$  através da membrana plasmática. Por exemplo, a  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase cria um gradiente de concentração de  $\text{Na}^+$  dirigido para dentro através da membrana plasmática. Nessas condições, o movimento de  $\text{Na}^+$  para dentro produz a energia para impulsionar o movimento de um substrato  $S_1$  contra o seu gradiente de concentração por um transportador ativo secundário, como na troca de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .

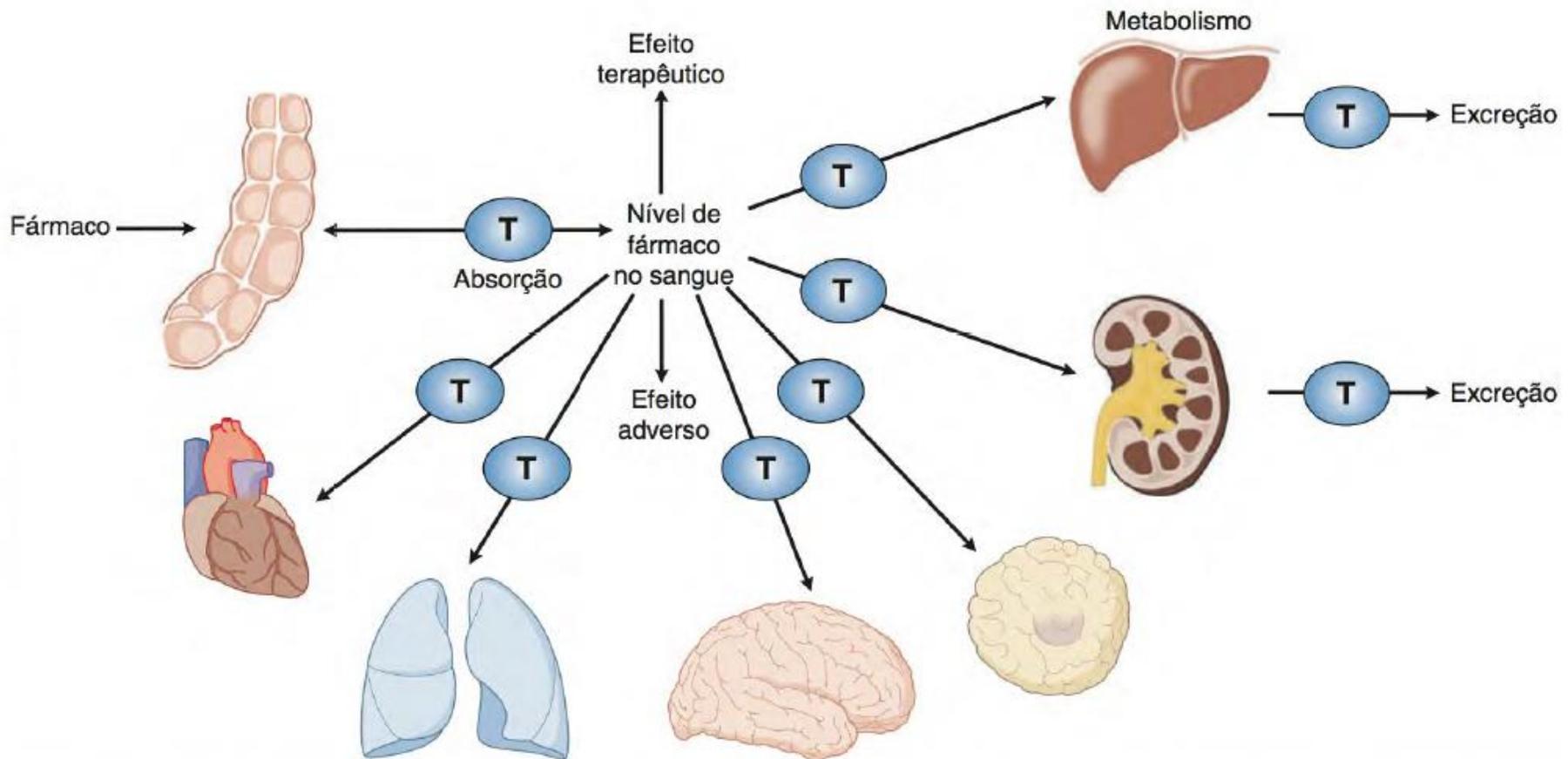


## TROCADOR DE CÁLCIO/SÓDIO

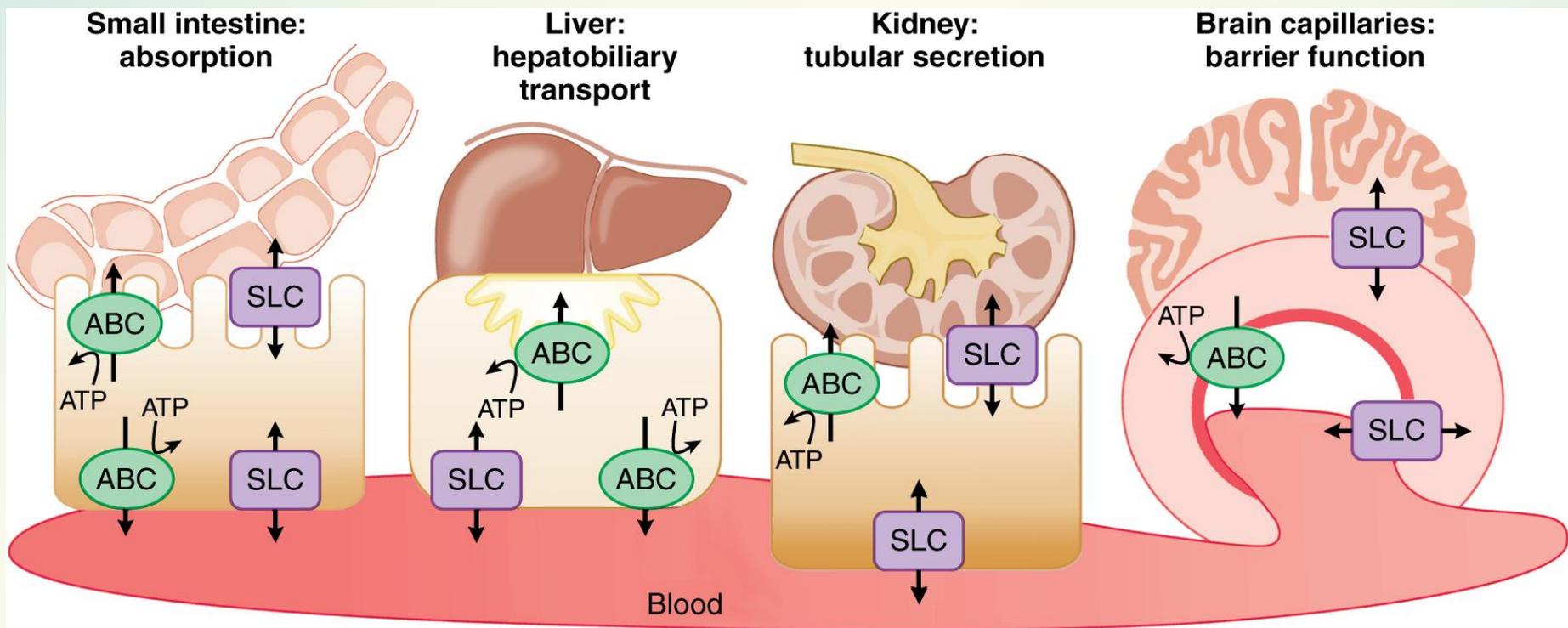


## BOMBA DE SÓDIO/POTÁSSIO

Importância das funções dos transportadores de membrana nas vias farmacocinéticas. Os transportadores de membrana (T) desempenham várias funções nas vias farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos), estabelecendo, assim, os seus níveis sistêmicos. Os níveis dos fármacos frequentemente determinam os efeitos, terapêuticos e adversos.



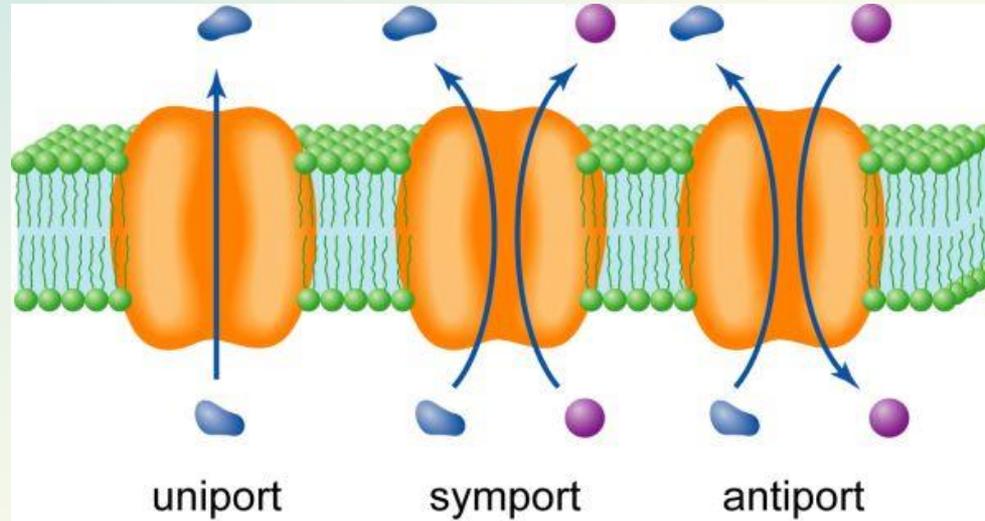
Fluxo transeptelial ou transendotelial. O fluxo transendotelial dos fármacos depende da existência de transportadores ativos nas duas superfícies das barreiras epiteliais ou endoteliais. Esses transportadores estão representados esquematicamente com relação ao transporte no intestino delgado (absorção), nos rins e no fígado (eliminação) e nos capilares cerebrais que compõem a **barreira hematencefálica**



**ABC = conjunto ligado ao ATP**

**SLC = transportadores de solutos**

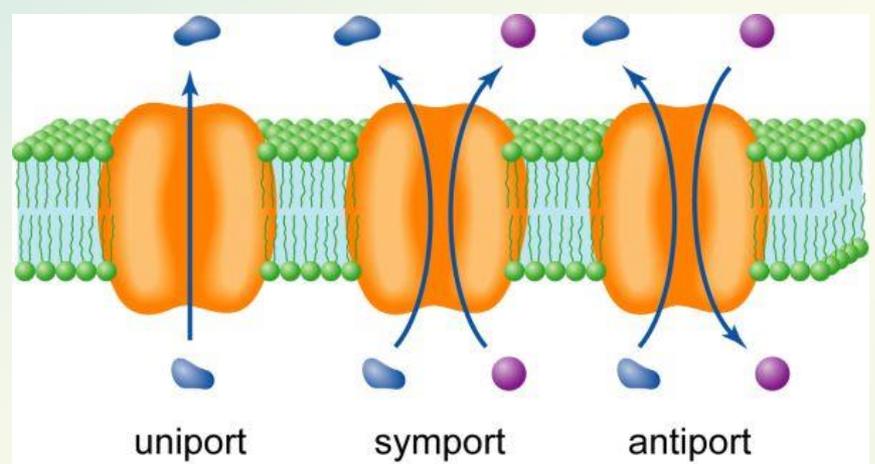
The **solute carrier (SLC)**  
group of membrane transport proteins



Dois SLC estruturalmente relacionados que são importantes na distribuição de fármacos são os transportadores de cátions orgânicos (OCTs), e de ânions orgânicos (OATs).

A molécula transportadora consiste em uma proteína transmembrana que liga uma ou mais moléculas ou íons, muda de conformação e os libera do outro lado da membrana.

## The **solute carrier** (SLC) group of membrane transport proteins

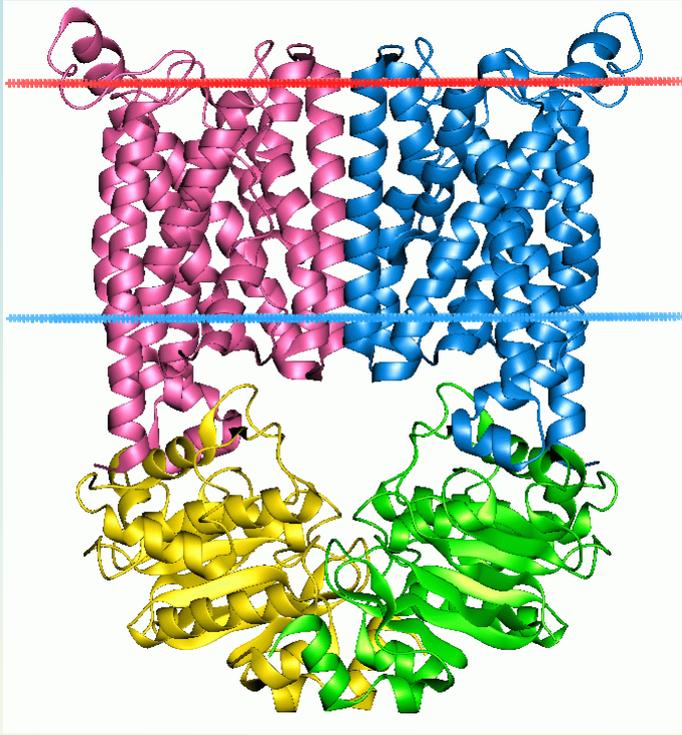


Esses sistemas podem operar de maneira puramente passiva, sem qualquer fonte de energia; nesse caso, eles apenas facilitam os processos de equilíbrio transmembranar das espécies transportadas, na direção do seu gradiente eletroquímico.

Os OCTs translocam dopamina, colina e diferentes fármacos, incluindo vecurônio, quinina e procainamida. São “uniportadores” (i. e., cada molécula transportadora se liga a uma molécula de soluto de cada vez e a transporta a favor do seu gradiente)

**Outros SLCs estão acoplados ao gradiente eletroquímico de  $\text{Na}^+$  ou de outros íons através da membrana, gerado pelas bombas de íons dependentes de ATP**

## ABC Transporter



ATP binding cassette

As P-glicoproteínas (P-gp; P significando “permeabilidade”), que pertencem à superfamília de transportadores ABC, são a segunda classe importante de transportadores e responsáveis pela resistência a múltiplos fármacos em células cancerosas.

Membranas ciliadas dos túbulos renais,  
Canalículo biliar,  
Nos processos basais de astrócitos  
Nos microvasos cerebrais  
No trato gastrointestinal.

Desempenham papel importante na absorção, distribuição e eliminação de muitos fármacos, e frequentemente colocalizam-se junto com os transportadores SLC

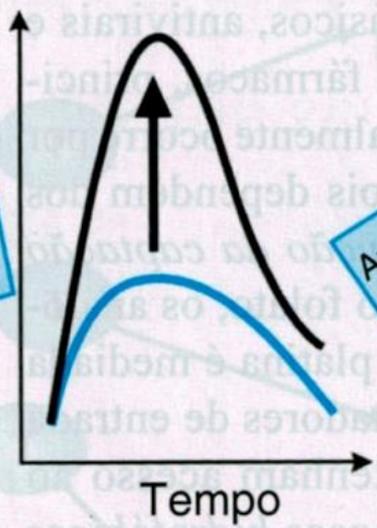
Órgãos de depuração  
(fígado, rim)



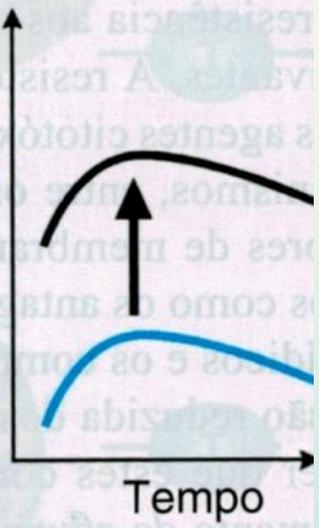
Diminuição na captação ou excreção

Diminuição da depuração total

Concentração plasmática no órgão-alvo



Concentração no órgão-alvo



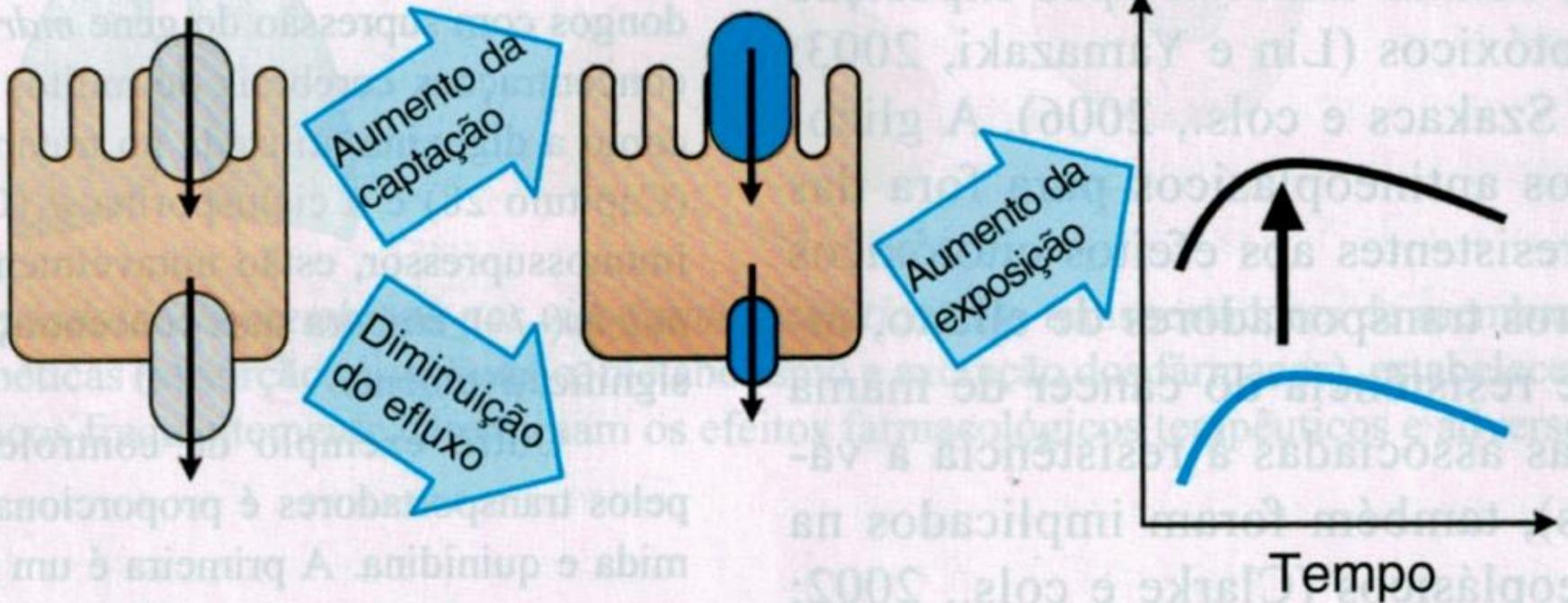
Aumento da exposição

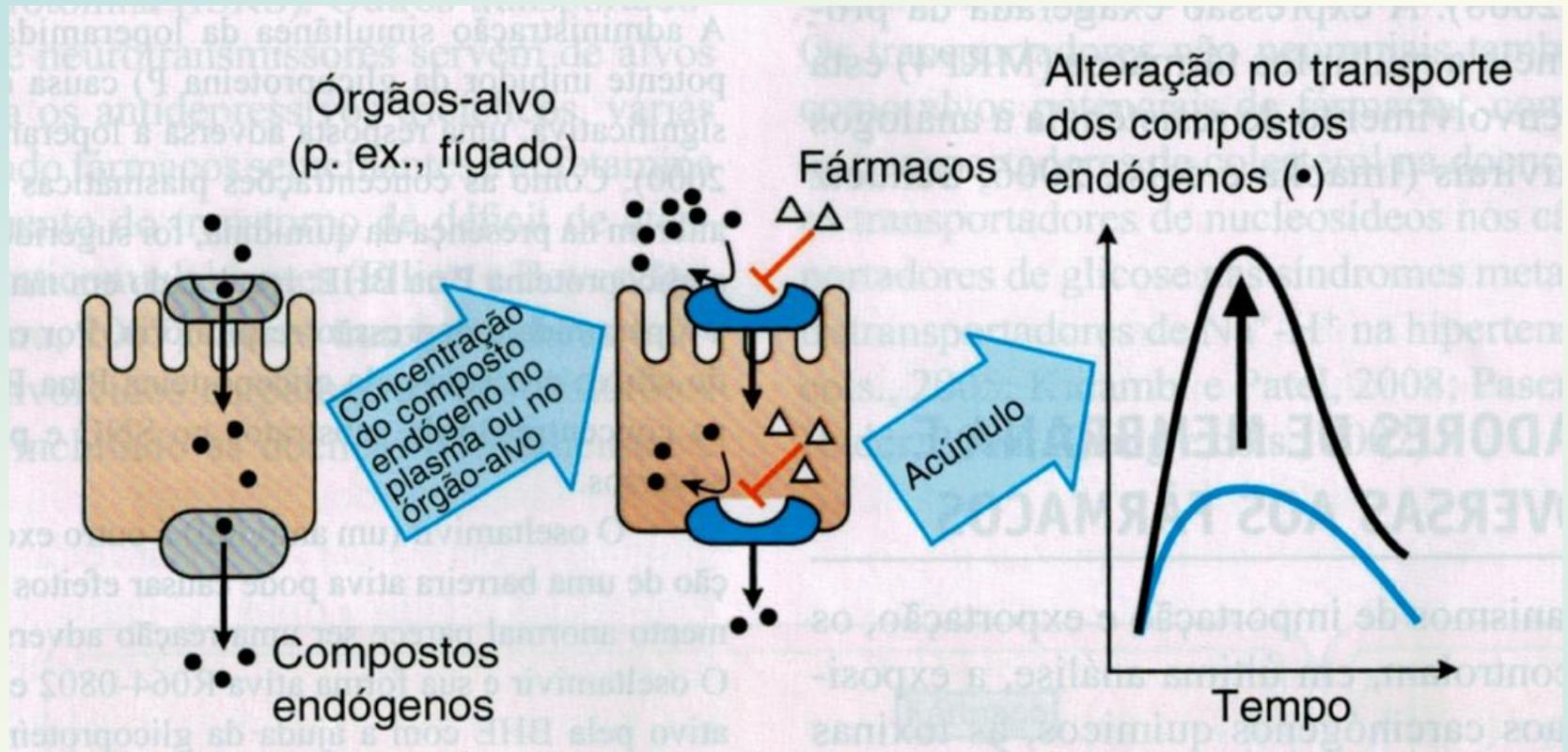
Tempo

Tempo

Órgãos-alvo toxicológicos  
(fígado, rim, cérebro etc.)

Concentração  
no órgão-alvo





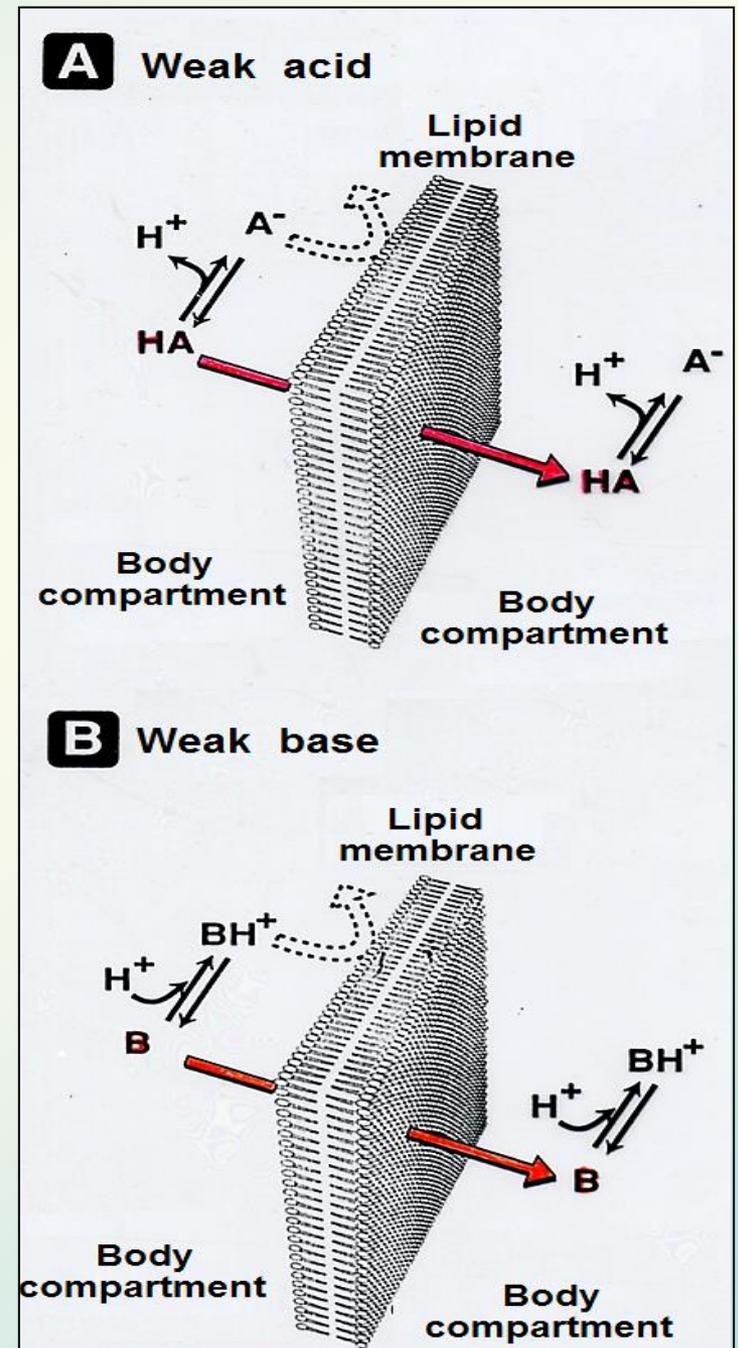
# DIFUSÃO ATRAVÉS DOS LIPÍDEOS

## pH e grau de ionização (ou dissociação)

- Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas: forma ionizada ou não ionizada.

- Na difusão simples, as moléculas atravessam as membranas lipídicas na forma não-ionizada (NI).

- A razão entre as duas formas varia conforme o pH e a constante de dissociação é determinada pela **equação de Henderson-Hasselbalch**.



# DIFUSÃO ATRAVÉS DOS LIPÍDEOS

## pH e grau de ionização (dissociação)

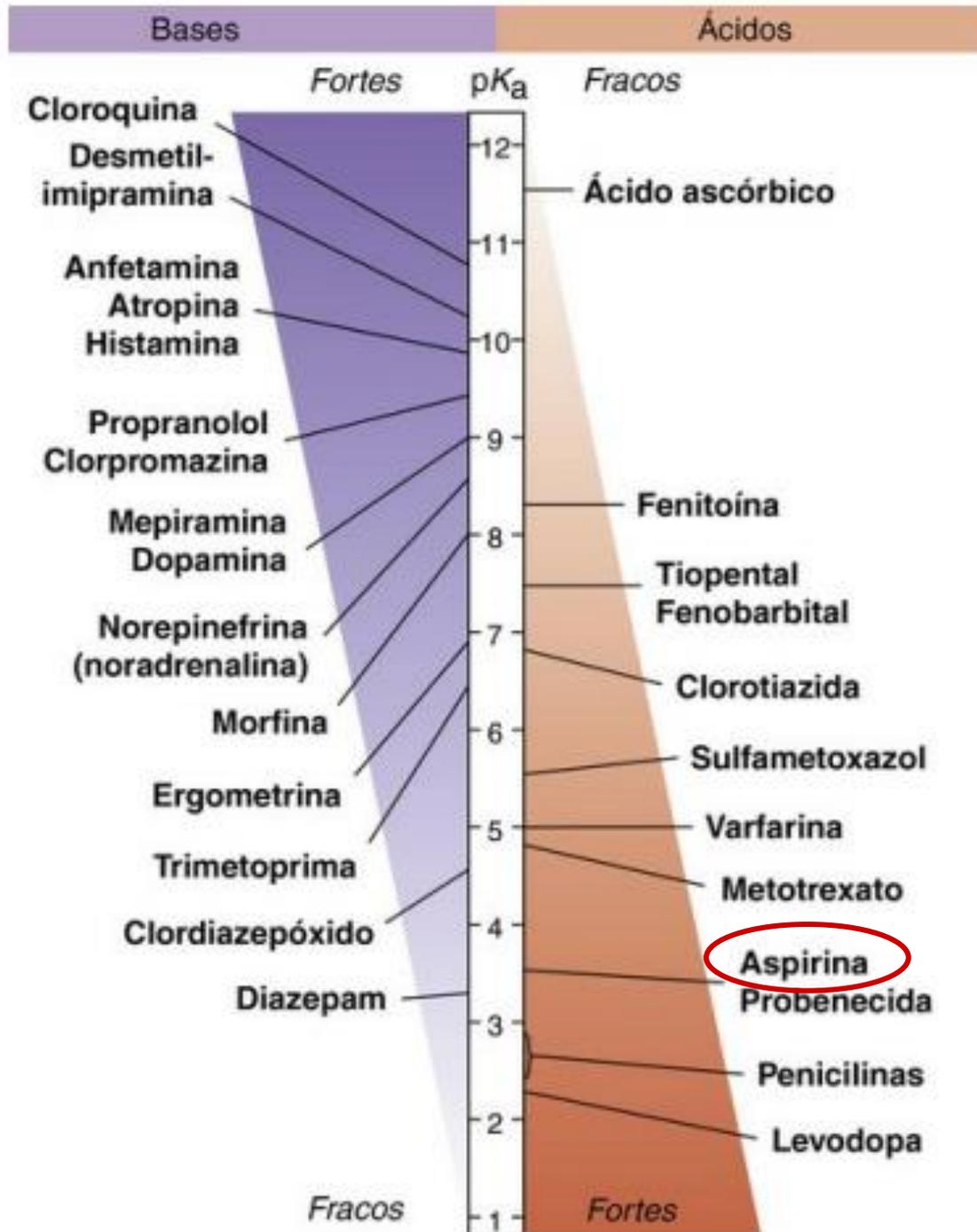
Equação de Henderson-Hasselbalch

- Ácidos fracos [AH dissocia-se em A<sup>-</sup> + H<sup>+</sup>]

$$pK_a = pH + \log_{10} [ NI ] / [ I ]$$

- Bases fracas [BH<sup>+</sup> dissocia-se em B + H<sup>+</sup>]

$$pK_a = pH + \log_{10} [ I ] / [ NI ]$$



## EXEMPLO: ASPIRINA (ácido fraco)

- Ácidos fracos:

$$pK_a = pH + \log_{10} [ NI ] / [ I ]$$

pKa da Aspirina = 3,5  
pH do Estômago = 1,5  
pH do Intestino = 6,5

**ESTÔMAGO**

**INTESTINO**

$$pK_a = pH + \log_{10} [ NI ] / [ I ]$$

$$3,5 = 1,5 + \log_{10} [ NI ] / [ I ]$$

$$3,5 = 6,5 + \log_{10} [ NI ] / [ I ]$$

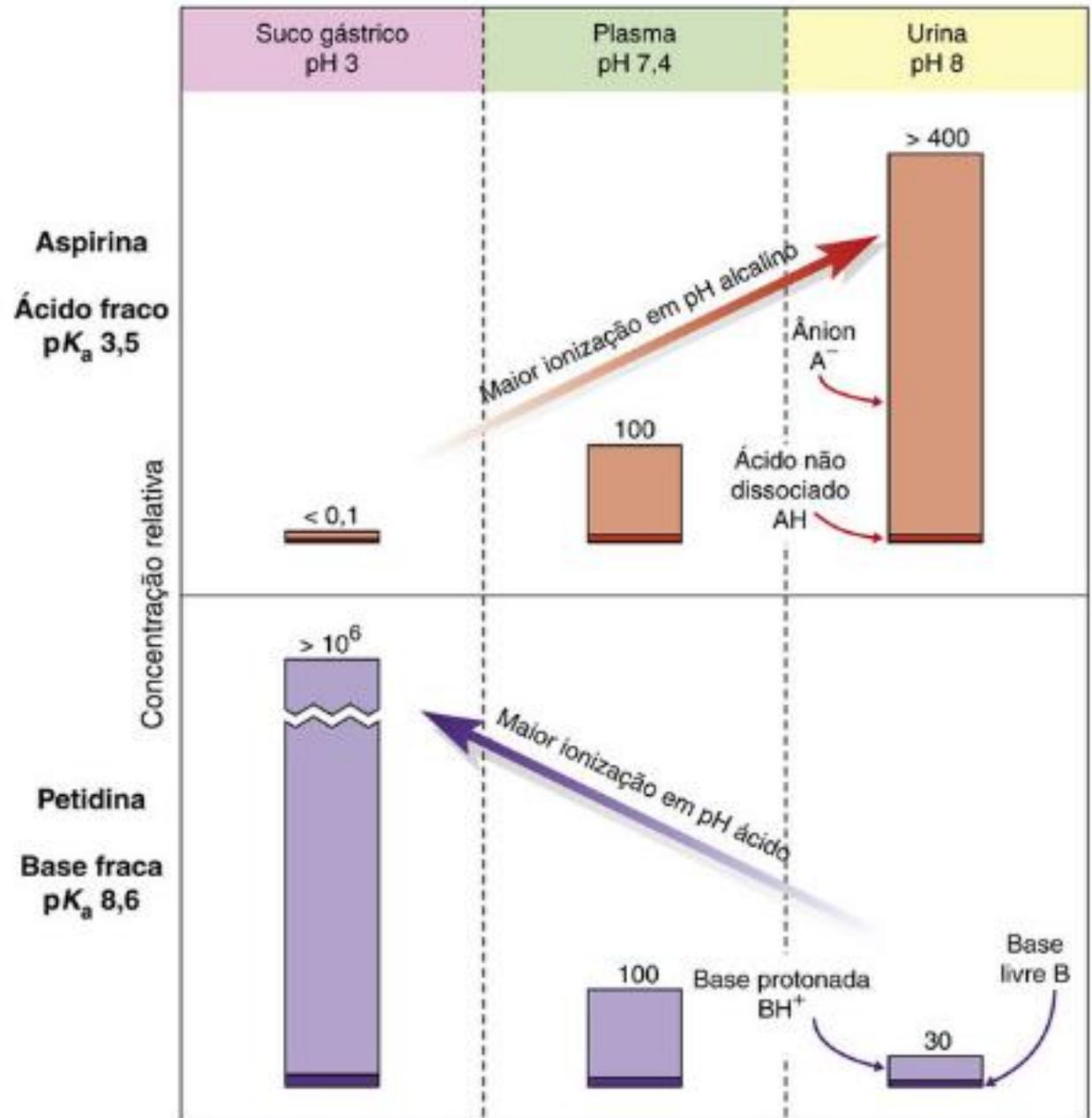
$$\log_{10} [ NI ] / [ I ] = 3,5 - 1,5 = 2$$

$$\log_{10} [ NI ] / [ I ] = 3,5 - 6,5 = -3$$

$$[ NI ] / [ I ] = 10^2 = \mathbf{100/1}$$

$$[ NI ] / [ I ] = 10^{-3} = \mathbf{1/1000}$$

# Conseqüências importantes da partição dependente do pH



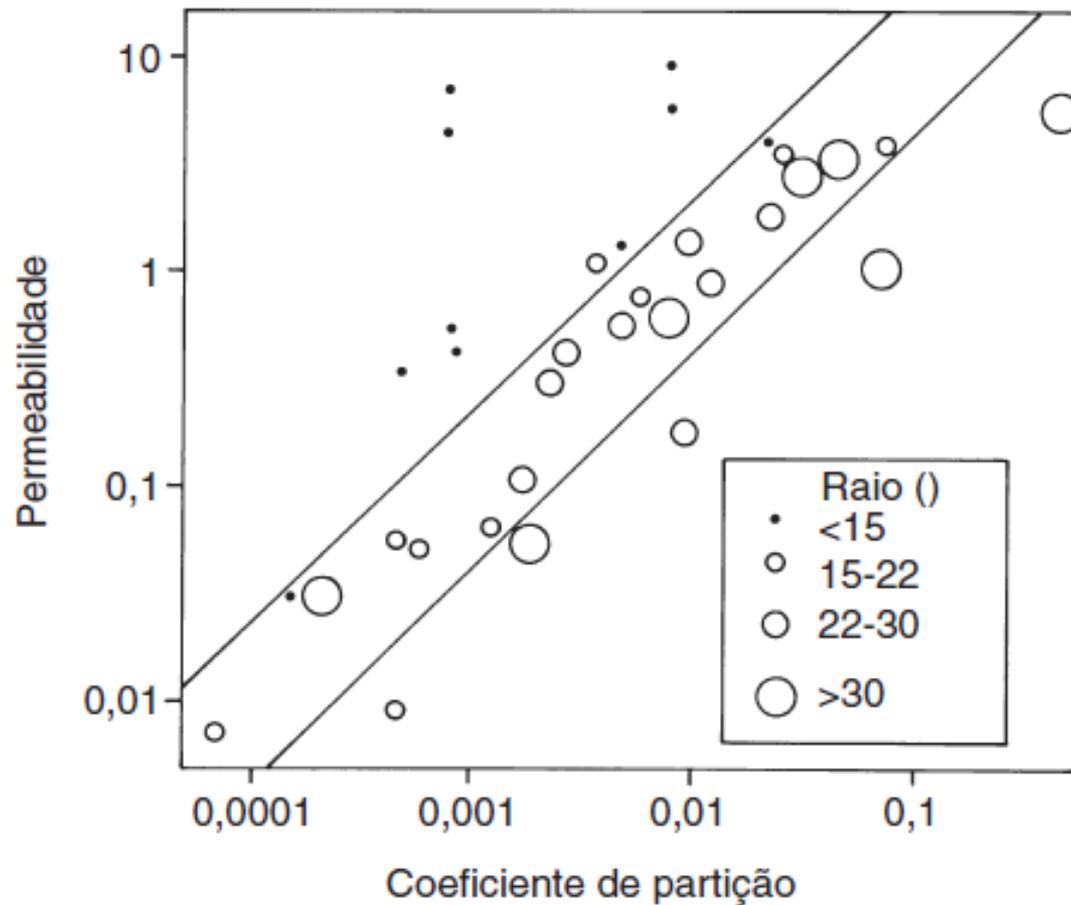


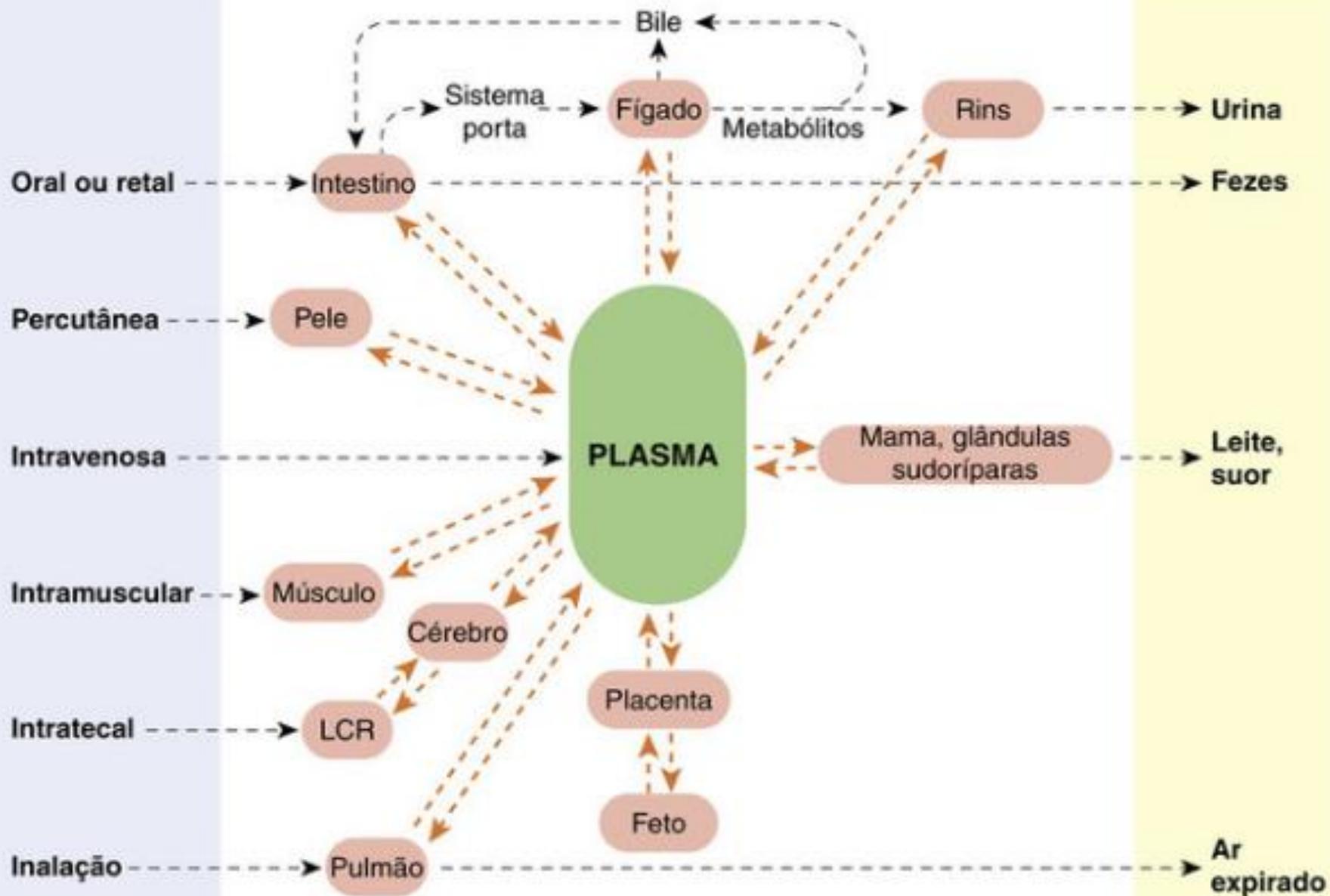
FIGURA 2-3 Correlação entre permeabilidade de membrana e coeficiente de partição óleo (óleo de oliva)/água em *Chara certatophylla*. Cada círculo representa um único não eletrólito com raio molecular conforme indicado na legenda. Compostos pequenos permeiam mais rapidamente do que seu coeficiente de partição indicaria, e o inverso é verdadeiro para moléculas grandes. (Adaptado de Collander R: The permeability of plant protoplasts to small molecules, *Physiol Plantarum* 2:300-311, 1949.)

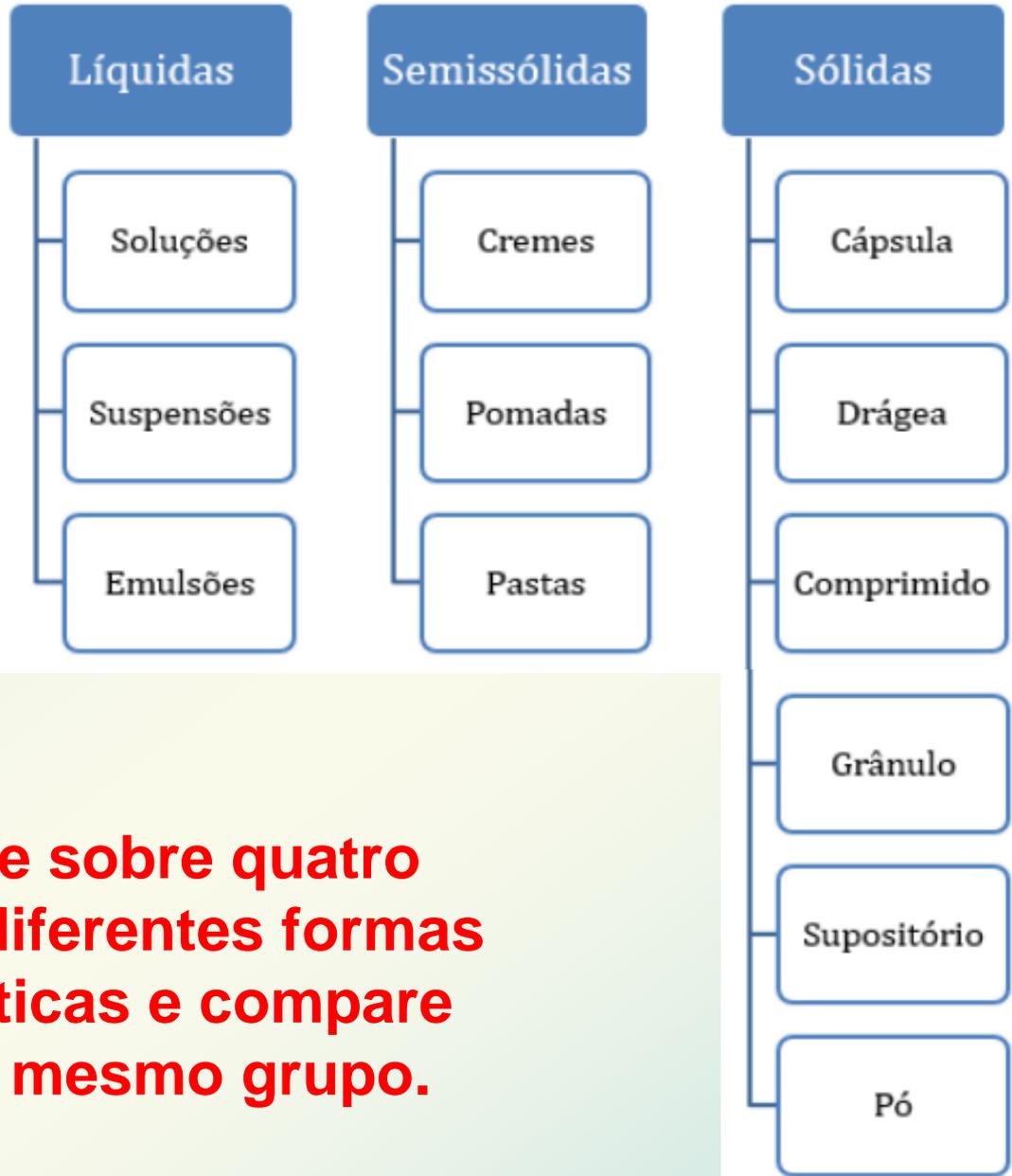
Grau mínimo de  
Hidrossolubilidade

Administração

Absorção e distribuição

Eliminação





**Comente sobre quatro tipos de diferentes formas farmacêuticas e compare duas do mesmo grupo.**