



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**BASES MORFOLÓGICAS E FISIOLÓGICAS DAS VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO, ABSORÇÃO, METABOLIZAÇÃO E
EXCREÇÃO DE FÁRMACOS**

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Esgueira Simões
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2013



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**BASES MORFOLÓGICAS E FISIOLÓGICAS DAS VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO, ABSORÇÃO, METABOLIZAÇÃO E
EXCREÇÃO DE FÁRMACOS**

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Esgueira Simões
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutor Carlos Zagalo

outubro de 2013

Resumo

O ciclo dinâmico do fármaco no organismo envolve vários processos farmacocinéticos.

Os fármacos são absorvidos depois de administrados pelas diferentes vias de administração, distribuídos pelo organismo e posteriormente eliminados por metabolização e excreção.

Dessa forma, para que o fármaco chegue ao local de ação e produza uma ação desejada precisa de transpor diversos processos no organismo. Por essa razão, o conhecimento das bases morfológicas e fisiológicas é fundamental para a compreensão desses processos e obtenção de uma prática clínica mais eficiente e segura.

Palavras-chave: Farmacocinética, administração, absorção e eliminação.

Abstract

The dynamic cycle of drug in the body involves several pharmacokinetic processes.

The drugs are absorbed after administered by different routes of administration, distributed by the body and subsequently eliminated by metabolism and excretion.

In this way, so that the drug reaches the site of action and produce a desired action needs to go through several processes in the body. For this reason, the knowledge of the morphological and physiological bases is critical to the understanding of these processes and achieving a more efficient and safe clinical practice.

Keyword: Pharmacokinetics, administration, absorption and elimination.

Índice Geral

Resumo.....	1
Abstract	2
Índice Geral	3
Índice de Figuras	7
Lista de Abreviaturas.....	8
Glossário.....	9
Introdução.....	11
Capítulo I	15
Passagem de fármacos pelas barreiras biológicas.....	15
1.1Estrutura das membranas celulares.....	16
1.2Transporte de fármacos através das membranas celulares.....	16
1.2.1 Difusão através de poros aquosos (aquaporinas).....	17
1.2.2 Difusão lipídica	17
1.2.3 Difusão Facilitada.....	20
1.2.4 Transporte ativo.....	20
1.2.5 Pinocitose	21
1.3Estrutura das barreiras entre o sangue e os tecidos	21
Capítulo II	23
Absorção e vias de administração de fármacos.....	23
2.1Fatores que influenciam a absorção de fármacos.....	24
2.1.1 Área de contacto entre o fármaco e a estrutura absorvente	24
2.1.2 Irrigação da área absorvente	24
2.1.3 Tempo de contacto	26
2.1.4 Espessura da estrutura absorvente	27
2.1.5 Intimidade de contacto	27
2.2Vias de administração de fármacos.....	29
2.2.1 Vias parentéricas	30

2.2.1.1	Via intravenosa	31
2.2.1.2	Via intramuscular.....	32
2.2.1.3	Via subcutânea.....	33
2.2.1.4	Via inalatória.....	33
2.2.1.5	Via transdérmica	35
2.2.1.6	Outras vias parentéricas	36
2.2.2	Vias entéricas.....	37
2.2.2.1	Via bucal, sublingual e translingual	38
2.2.2.2	Via oral.....	39
2.2.2.3	Via rectal.....	42
2.2.3	Via tópica (local)	42
Capítulo III	45
Distribuição de fármacos pelo organismo		45
3.1 Reservatórios de fármacos no organismo		46
3.1.1 Proteínas plasmáticas.....		47
3.1.2 Reservatórios tecidulares.....		49
3.1.2.1 Tecido adiposo		50
3.1.2.2 Tecido ósseo.....		50
3.2 Barreira hematoencefálica (BHE).....		51
3.3 Barreira placentária		52
3.4 Redistribuição		52
3.5 Volume de distribuição (V_d)		53
Capítulo IV		55
Metabolização de fármacos.....		55
4.1 Locais de metabolismo dos fármacos		55
4.2 Metabolismo de primeira passagem (pré-sistémico).....		56
4.3 Metabolitos		57
4.4 Reações de Fase I.....		58

4.4.1 Sistema monooxigenase P ₄₅₀	59
4.4.1.1 Mecanismo das enzimas P ₄₅₀	59
4.4.1.2 Natureza e classificação das enzimas P ₄₅₀	61
4.5 Reações de fase II	62
4.6 Fatores que afetam a biotransformação de fármacos	64
4.6.1 Indução enzimática	64
4.6.2 Inibição enzimática.....	65
4.6.3 Polimorfismos genéticos	67
4.6.4 Idade e género.....	67
4.6.5 Dieta	68
4.6.6 Fatores ambientais	69
4.6.7 Condições patológicas	69
4.6.8 Interações farmacológicas	70
Capítulo V	72
Excreção de fármacos	72
5.1 Excreção renal.....	72
5.1.1. Filtração glomerular	73
5.1.2. Secreção tubular	73
5.1.3. Reabsorção tubular	74
5.2 Excreção biliar	76
5.3 Outras vias de excreção	76
Conclusão	78
Bibliografia	79
Anexo I.....	83
Lei de difusão de Fick	83
Equação de Handerson-Hasselbalch	83
Anexo II.....	85
Valores de pH no organismo humano	85
Anexo III.....	86
Reações de metabolização de fármacos.....	86

Considerações das reações de fase II..... 88

Alguns substratos, indutores e inibidores farmacológicos das enzimas do citocromo P₄₅₀ .. 89

Índice de Figuras

Figura 1 - Ciclo do citocromo P₄₅₀ nas oxidações do fármaco

Figura 2 - Nomenclatura do sistema citocromo P₄₅₀

Lista de Abreviaturas

ADME- Administração, distribuição, metabolização e excreção

AINEs- Anti-inflamatórios não esteroides

ATP- Adenosina trifosfato

BHE- Barreira hematoencefálica

CL- clearance

Ex. – Exemplo

GI- Gastrointestinal

IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

I.M- Via intramuscular

IR- Insuficiência renal

I.V- Via intravenosa

LCR- Líquido cefalorraquidiano

NADPH- Fosfato dinucleotídeo de adenina e nicotinamida

Pág.- Página

PM- Peso molecular

RE- Retículo endoplasmático

S.C- Via subcutânea

SNC- Sistema nervoso central

T_{1/2} - Tempo de meia-vida ou semivida

TGI- Trato gastrointestinal

Vd- Volume aparente de distribuição

Glossário

Administração intravenosa em bólus – Administração intravenosa com duração menor a 1 minuto (“Glossário,” n.d.).

Administração não invasiva - Não envolve a punção ou incisão da pele ou a inserção de um instrumento no corpo (“Glossário quimioterapia oral.org,” n.d.).

Alvo terapêutico ou local de ação – Sitio recetor eleito para produzir efeitos terapêuticos mediados por um fármaco (Pereira, 2007).

Coefficiente de partição - Razão entre as concentrações dessa substância em dois meios não miscíveis, uma vez atingido o equilíbrio (Monteiro & Garrett, 2001).

Depuração – Parâmetro da taxa de remoção de um fármaco ou outra substância do sangue por passagem num órgão (Pereira, 2007).

Disponibilidade farmacêutica - Fármaco disponível para absorção (Pereira, 2007)

Efeito de primeira passagem - Possibilidade do fármaco sofrer metabolização antes de entrar na corrente sistêmica (Pereira, 2007).

Forma farmacêutica – Estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011).

Formas farmacêuticas de libertação modificada - Sistemas a partir dos quais ocorre libertação do fármaco a velocidade pré-determinadas ao longo de um período de tempo (Amaral, 2003) .

Infusão - Administração contínua de um fármaco sob preparação fluida diluída durante um período de tempo (Pereira, 2007).

Líquido intracelular - Soma do conteúdo de todas as células do organismo (Rang, Dale, Flower & Henderson, 2011).

Metabolito - qualquer substância resultante do metabolismo (Pereira, 2007).

Potência - Dose de uma droga necessária para produzir uma ação com determinada intensidade, comparada a um padrão de referência (Pereira, 2007).

Recetores - Molécula ou estrutura polimérica dentro ou sobre uma célula que reconhece de forma no qual se liga especificamente uma substância que atua como mensageiro molecular (ex. neurotransmissores e fármacos) (Pereira, 2007).

Sistemas matriciais poliméricos - Do ponto de vista tecnológico, é um sistema que controla a libertação do fármaco (s) disperso (s) ou dissolvido (s) num suporte resistente á desintegração (Lopes, Lobo & Costa, 2005).

Tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) - Tempo necessário para reduzir a concentração de fármaco a metade (50%) (Pereira, 2007).

Variabilidade individual - Amplitude da variação das respostas a fármacos (Pereira, 2007).

Via de administração – Local do organismo por meio do qual o medicamento é administrado (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011).

Introdução

O conhecimento das bases morfológicas, fisiológicas e farmacológicas é fundamental para o sucesso terapêutico no tratamento de doenças quer em animais ou humanos.

A ciência que estuda os fármacos, desde a sua história, origem, propriedades físico-químicas, seus efeitos no organismo e diferentes utilizações; define-se por farmacologia (Hardman & Limbird, 1996).

Por fármaco entende-se toda a substância química de estrutura conhecida que em contacto com o organismo leva a alterações das funções biológicas dos seres vivos (Rang et al., 2011). Na maioria das vezes, estas substâncias para desencadear essas alterações ligam-se a macromoléculas específicas intituladas de recetores (LaMattina & Golan, 2009). Existem substâncias que são produzidas pelo organismo, como é o caso de hormonas endógenas (ex. insulina) e que não são consideradas fármacos a não ser que sejam administradas intencionalmente (Rang et al., 2011).

Os fármacos que não existem naturalmente no organismo humano, ou seja, que não são sintetizadas internamente; são designados de xenobióticos. Estes para produzirem um efeito pretendido, apesar de estranhos para o organismo, têm de ser reconhecidos por recetores das membranas celulares ou interior das células (Lapa, Lima-Landman, Lima & Souccar, 2007) (Katzung, 2007).

Os fármacos de acordo com o processo da sua obtenção podem ser de origem natural (mineral, vegetal e animal) ou de síntese. Existem mais fármacos de síntese mas dentro dos naturais os de origem vegetal são mais abundantes (Garrett, 2001).

Quanto a natureza física, os fármacos à temperatura ambiente podem encontrar-se no estado sólido, líquidos ou gasosos influenciando em muitos casos a seleção da via de administração. Relativamente ao peso molecular dos fármacos este é muito variável, encontrando-se maioritariamente na faixa dos 100 a 1000 unidades de PM (Katzung, 2007).

Os fármacos podem ser classificados em medicamentos ou venenos (Garrett, 2001).

Os Venenos são fármacos que provocam efeitos prejudiciais ao organismo, muitas vezes de tal grandeza que levam mesmo á morte. Um exemplo é o caso dos compostos organofosforados (inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase) que são usualmente utilizados em inseticidas (Garrett, 2001) (Katzung, 2007).

Segundo o estatuto do medicamento, medicamento define-se como:

“Toda a substância ou associação de substâncias apresentadas como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” (Estatuto do Medicamento, 2006)

O contínuo desenvolvimento de medicamentos e a sua colocação e acessibilidade no mercado têm possibilitado uma melhoria significativa no prognóstico e na qualidade de vida, embora acarretem uma série de efeitos adicionais aos efeitos terapêuticos. Estes são definidos como efeitos secundários ou colaterais e não são obrigatoriamente nocivos ao organismo, sendo muitas vezes utilizados fora das suas indicações terapêuticas, tirando-se partido do efeito colateral. Caso ocorra uma reação nociva com medicamentos que são administrados nas doses e indicações corretas, esta define-se por reação adversa mas se forem provocadas por doses excessivas ou por acumulação do fármaco no organismo, designam-se por reações tóxicas (Lapa et al., 2007) (Garrett, 2001).

De acordo com o efeito terapêutico dos medicamentos estes são denominados em medicamentos organotrópicos ou etiotrópicos. Os medicamentos organotrópicos são os que exercem um efeito terapêutico através de uma ação direta no organismo e os medicamentos etiotrópicos por ação sobre agentes patogénicos (ex. bactérias, vírus e fungos), como é o caso de antibióticos que vão ter ação em bactérias e consequentemente travam ou previnem infeções no Homem (Garrett, 2001).

O percurso dos fármacos no organismo divide-se em três fases: biofarmacêutica, farmacodinâmica e farmacocinética (Pereira, 2007) (Ribeiro, 2002) (Rodrigues, 2009).

A fase biofarmacêutica abrange todos os processos que ocorrem com o medicamento desde a sua administração até ficar disponível para a absorção,

englobando a libertação e dissolução do fármaco. Nesta fase fatores como a natureza química, estado físico, tamanho, superfície da partícula, a quantidade e tipo de excipientes e tipo de formulação; podem influenciar a disponibilidade farmacêutica e consequentemente a disponibilidade biológica (Pereira, 2007) (Ribeiro, 2002).

A disponibilidade biológica ou biodisponibilidade define-se pela quantidade de fármaco que chega á circulação sistêmica e se encontra disponível para ação, expressando a extensão e velocidade das fases farmacocinética e farmacodinâmica (Pereira, 2007) (Ribeiro, 2002).

A fase farmacodinâmica limita-se a ação dos fármacos sobre o organismo, ou seja; a fase em que os fármacos se encontram no local de ação interagindo com o seu alvo (ex. recetor e enzimas), produzindo um efeito terapêutico (Pereira, 2007) (Ribeiro, 2002).

A fase farmacocinética define-se pela ação do organismo sobre o fármaco abrangendo a absorção, distribuição, metalização e excreção (ADME). Estas etapas constituem um ciclo dinâmico, havendo momentos em que se processam em simultâneo (Garrett, 2001) (Pereira, 2007) (Rodrigues, 2009).

Na absorção, os fármacos passam da via de administração até a corrente sanguínea (Toffoletto & Massud, 2007). Posteriormente, o fármaco é distribuído por todo o organismo utilizando sistemas de distribuição como os vasos sanguíneos e linfáticos, até alcançar o seu local de ação (LaMattina & Golan, 2009) (Toffoletto & Massud, 2007).

O metabolismo, por inativação do fármaco através da degradação enzimática, e a excreção são processos de eliminação do fármaco do organismo (LaMattina & Golan, 2009).

Assim, à medida que o fármaco vai sendo absorvido há um aumento da sua concentração na corrente sanguínea e outros compartimentos do organismo e diminuição da sua concentração com a sua eliminação por metabolização ou excreção. Para haver efeito terapêutico o fármaco tem de chegar ao local de ação em concentrações que estejam dentro da janela terapêutica (Hardman & Limbird, 1996).

A janela terapêutica corresponde á gama de concentrações que permite produzir um efeito terapêutico sem induzir efeitos tóxicos, ou seja, concentrações entre a

concentração eficaz mínima e concentração tóxica mínima (Lapa et al., 2007) (Monteiro & Garrett, 2001).

Dessa forma, o conjunto de processos acima referidos (ADME) são determinantes na concentração e tempo do fármaco no local de ação e conseqüentemente na intensidade dos seus efeitos (Pereira, 2007) (Rodrigues, 2009). É de notar que para o fármaco chegar ao local de ação, os processos de ADME envolvem a passagem do fármaco através de membranas biológicas (Hollenberg & M.Brody, 1998) (Pedro et al., 2013).

Compreender estes processos cinéticos é fundamental no desenvolvimento de fármacos e na prática clínica. Os fármacos para serem capazes de atingir o local de ação pretendido, têm de ser desenvolvidos com as características físico-químicas que o permitam, uma vez que, só em algumas situações é possível coloca-lo em contacto com o tecido-alvo. Na prática clínica, essa compreensão permite um reconhecimento de diversos fatores fisiológicos e patológicos que alteram a ADME de um indivíduo em particular, ultrapassando esses obstáculos de forma a não comprometer a eficácia terapêutica, por exemplo, por ajuste da dose ou alteração da via de administração (Katzung, 2007) (LaMattina & Golan, 2009).

Capítulo I

Passagem de fármacos pelas barreiras biológicas

Na maioria dos casos, os fármacos para chegar ao seu local de ação têm de atravessar membranas biológicas que delimitam o organismo (Hollenberg & M.Brody, 1998). Portanto, a absorção, distribuição, metabolização e excreção são processos que têm de vencer essas barreiras sendo, crucial a compreensão dos mecanismos envolvidos na transferência do fármaco pelas membranas e dos fatores que o influenciam, como as propriedades físico-químicas dos fármacos e das membranas (Hardman & Limbird, 1996).

Propriedades físico-químicas do fármaco como o seu tamanho, solubilidade no local de ação, grau de ionização e natureza lipídica; são condicionantes na sua passagem pelas membranas e portanto, por todo o seu percurso no organismo (Hardman & Limbird, 1996).

No corpo humano existem diferentes barreiras. Quando um fármaco precisa de atuar dentro da célula para exercer o seu efeito terapêutico tem a membrana plasmática da célula como barreira mas existem outras barreiras que se opõem ao movimento dos fármacos dentro do organismo, desde o epitélio intestinal que é constituído apenas por uma camada de células á pele que possui varias camadas para o fármaco atravessar. Todas elas, apesar das suas diferenças morfológicas, apresentam características em comum quando se trata da difusão ou transporte dos fármacos através delas porque na maioria das vezes, os fármacos passam através das células e não entre elas, tendo a membrana plasmática como barreira comum (Hardman & Limbird, 1996) (Pedro et al., 2013). Os mesmos princípios são aplicados aos organitos intracelulares (Monteiro & Garrett, 2001).

Assim, na passagem dos fármacos pelas membranas biológicas são considerados dois níveis (Dawn L. Metrisin, 2000) (Monteiro & Garrett, 2001) (Rang et al., 2011):

- Nível molecular- Representado pelas membranas plasmáticas e tendo vários tipos de transporte para a passagem de molécula a molécula de fármaco, onde a natureza química do fármaco têm extrema influência;

- Nível Tecidual – Representado pelas paredes capilares em que o transporte de fármacos ocorre por fluxo de massa ou seja, pela corrente sanguínea. Aqui, a natureza química do fármaco não influencia a sua transferência através do fluxo e ocorre uma rápida distribuição a longa distância.

1.1 Estrutura das membranas celulares

Segundo o modelo teórico mosaico fluído as membranas celulares são estruturas dinâmicas com duas camadas de fosfolípidos e com várias proteínas no seu interior. A sua dupla camada fosfolipídica confere propriedades anfipáticas às membranas, visto que, o seu interior é constituído por cadeias de hidrocarbonetos que conferem propriedades hidrofóbicas e cabeças hidrófilas (polares) voltadas para fora e em constante contacto com o meio aquoso intracelular e extracelular. Este modelo descreve as membranas como um mosaico, devido ao desenho que as proteínas conferem á membrana, e como estruturas fluidas pela capacidade de deslocação das suas proteínas e fosfolípidos, o que lhes confere flexibilidade, fluidez, resistência eléctrica e seletividade na passagem de moléculas (Hardman & Limbird, 1996) (K.Murrey & K.Granner, 2002) (Lodish et al., 2003).

As suas proteínas podem funcionar como recetores e alvos seletivos para ação de muitos fármacos (Hardman & Limbird, 1996).

1.2 Transporte de fármacos através das membranas celulares

A passagem de fármacos pelas membranas pode ser feita de quatro formas (Rang et al., 2011):

- Difusão através de poros aquosos da membrana (aquaporinas)
- Difusão lipídica
- Mediado por transportadores - Difusão facilitada e transporte ativo
- Pinocitose

A difusão lipídica é a via de eleição na passagem de fármacos pelas membranas mas o transporte mediado por transportadores (transporte ativo e difusão facilitada)

também é especialmente importante em relação aos mecanismos farmacocinéticos (Katzung, 2007) (Rang et al., 2011).

1.2.1 Difusão através de poros aquosos (aquaporinas)

As membranas biológicas representam uma barreira quase intransponível à difusão de substâncias hidrofílicas mas muitas membranas são permeáveis à água por difusão, devido a diferenças hidrostáticas ou osmóticas. Além das moléculas de água, as membranas são relativamente permeáveis á passagem de outras substâncias como a ureia e outras moléculas hidrossolúveis que não tenham peso molecular superior a 100-200Da. Tal acontece pela presença de poros na membrana com cerca de 0,4 nm de diâmetro (variável de membrana para membrana), possibilitando a difusão de moléculas pequenas hidrofílicas e hidrófobas (ex. gases como o O₂ e CO₂). Esses canais são chamados de aquaporinas, que são glicoproteínas da membrana (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011).

Devido às pequenas dimensões dos poros, a passagem da maioria dos fármacos não é possível porque excedem o 1nm de diâmetro mas a possibilidade de passagem de pequenas moléculas polares prova que a lipossolubilidade dos fármacos não é o único fator que condiciona a difusão mas que o tamanho também é um fator que determina a maior ou menor facilidade de atravessar as membranas (Monteiro & Garrett, 2001) (Rang et al., 2011).

1.2.2 Difusão lipídica

A difusão lipídica é um processo passivo que implica (Monteiro & Garrett, 2001):

- O movimento das moléculas a favor do gradiente (concentração ou eletroquímico)
- Não é saturável
- Não consome energia
- Não é inibido por outras moléculas.

Este tipo de transporte é a via de eleição para a transferência de muitos fármacos de pequenas dimensões e está dependente do gradiente de concentração através da membrana e do coeficiente de partilha óleo: água (Hardman & Limbird, 1996).

Sem considerar outros fatores, a diferença de concentração entre os dois lados da membrana determina a quantidade de fármaco que passa por ela ao longo do tempo para que se atinja concentrações iguais em ambos os lados, ou seja, o equilíbrio (LaMattina & Golan, 2009). Com base na lei de difusão de Fick, em condições ideais, a velocidade de difusão depende do gradiente de concentração do fármaco e da espessura, área e permeabilidade da membrana (LaMattina & Golan, 2009). Segundo essa lei teórica, concentrações superiores de fármaco passam com maior rapidez pelas membranas até atingir o equilíbrio entre os dois lados (Hardman & Limbird, 1996). Portanto, a velocidade de absorção é tanto maior quanto maior for a dose administrada mas os fatores que aumentam a velocidade de distribuição do fármaco não chegam a permitir o alcance do equilíbrio entre as membranas biológicas (LaMattina & Golan, 2009).

A permeabilidade da membrana a determinada substância depende do tamanho e estrutura dessa substância mas também da sua lipossolubilidade. Devido á componente lipídica da membrana, uma molécula que queira passar por ela por difusão lipídica tem de ser suficientemente lipossolúvel porque só substâncias apolares conseguem dissolver-se livremente em solventes apolares (Monteiro & Garrett, 2001).

A lipossolubilidade de uma substância é expressa pelo coeficiente de partilha óleo: água, determinando a sua solubilidade na membrana e portanto, a facilidade com que se desloca entre o meio aquoso e lipídico. Quanto, maior o seu coeficiente de partilha maior a sua difusão mas também não deve ser extremamente elevado para não dificultar a sua dissolução dos lípidos que constituem a membrana (Monteiro & Garrett, 2001) (Pedro et al., 2013) (Rang et al., 2011) (Rodrigues, 2009).

Um exemplo de fatores complicativos é o gradiente iônico. Se o interior da célula e a substância tiverem a mesma carga elétrica é possível que exista um impedimento da sua passagem pela repulsão de cargas; o contrário ocorre quando a carga elétrica é oposta, favorecendo a entrada do fármaco na célula (LaMattina & Golan, 2009). Além da repulsão de cargas opostas entre fármacos iônicos e as membranas que são eletricamente carregadas, a hidratação dos iões aumenta o seu volume, dificultando a sua difusão pelas membranas (Pedro et al., 2013).

Como a maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas o seu pK_a e gradiente de pH através das membranas são fatores que influenciam a sua passagem pelas barreiras biológicas. O pK_a corresponde ao pH em que a concentração das formas ionizada e não-ionizada da molécula são iguais, estando essa proporção dependente do meio (Hardman & Limbird, 1996).

A forma não ionizada é mais lipossolúvel apresentando maior facilidade de atravessar as membranas enquanto, a forma não ionizada é mais hidrossolúvel devido a presença de carga, não conseguindo passar as barreiras biológicas (Hardman & Limbird, 1996). De acordo com a equação de Handerson-Hasselbach, com diferenças de pH em ambos os lados da membrana, a forma não-ionizada vai difundir-se no sentido da sua menor concentração até atingir um equilíbrio da forma não ionizada entre os dois lados (Lüllmann, Mohr, Hein, & Bieger, 2008). O resultado desse equilíbrio é uma concentração total de fármaco (ionizado + não-ionizado) diferente nos dois lados da membrana porque a forma não-ionizada ao passar para um lado com pH fica na forma ionizada, havendo um aprisionamento do fármaco nesse compartimento (Rang et al., 2011).

Neste caso se não for considerada a influência de outros fatores, os fármacos ácidos como o ácido acetilsalicílico são mais absorvidos no estômago e bases como a petidina são mais absorvidos no intestino (Rang et al., 2011). Caso ocorra um aumento do pH por exemplo pela toma de antiácidos, o ácido acetilsalicílico e outros fármacos acídicos são menos absorvidos que o normal porque como ficam mais ionizados não conseguem passar pelas membranas caso não exista um mecanismo específico (Dawn L. Metrisin, 2000).

Na distribuição de fármacos em mulheres a amamentar é de considerar que fármacos que são bases fracas tendem a estar menos ionizados no plasma do que no compartimento lácteo, favorecendo a sua retenção nesse compartimento e eliminação no leite em altas concentrações (Chaves & Lamounier, 2004).

A oscilação do pH da urina também tem influência na cinética de fármacos. A acidificação da urina retarda a eliminação de bases fracas pela sua reabsorção e acelera a de fármacos acídicos; o oposto ocorre com a alcalinização da urina. Este princípio é

muito utilizado em intoxicações, por exemplo; a alcalinização da urina por utilização de bicarbonato de sódio e acetazolamida (inibidor da anidrase carbónica) em sobredosagens de ácido acetilsalicílico. Por outro lado, o bicarbonato de sódio reduz a passagem de salicilatos e outros fármacos ácidos do plasma para o SNC, ao contrário da acetazolamida que aumenta a distribuição dessas substâncias para esse compartimento, tornando o risco de neurotoxicidade superior (Rang et al., 2011).

1.2.3 Difusão Facilitada

O transporte mediado por transportadores da membrana (transporte ativo (abordado em 1.2.3) e difusão facilitada) está envolvido na regulação da entrada e saída de substâncias fisiologicamente importantes para as células, como por exemplo, glicose, peptídeos, aminoácidos, íões e neurotransmissores. Dada a semelhança dessas substâncias com alguns fármacos, estes mecanismos de transporte permitem a passagem de fármacos de grandes dimensões e/ou não lipossolúveis pelas proteínas transportadoras. Essa semelhança também faz com que haja uma competição entre o fármaco e substâncias semelhantes (endógenas ou exógenas) para ligação aos transportadores, sendo a quantidade de transportadores na membrana um fator limitante neste tipo de transporte. Assim, os processos que envolvem transportadores membranares são seletivos, competitivos e saturáveis (Katzung, 2007) (Rang et al., 2011).

A difusão facilitada, além de ser um tipo de transporte de fármacos que é seletivo e saturável, envolve proteínas transportadoras para passagem de substâncias a favor de um gradiente e sem gasto de energia (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011).

Um exemplo deste tipo de transporte é a entrada de glicose nos eritrócitos (Monteiro & Garrett, 2001).

1.2.4 Transporte ativo

Processo seletivo, saturável e com movimento contra o gradiente de concentração ou eletroquímico através de transportadores e envolvendo consumo de energia (obtida por hidrólise de ATP) (Katzung, 2007) (Lüllmann et al., 2008) (Monteiro & Garrett, 2001).

A passagem de íões inorgânicos (ex. Na^+ e k^+) ocorre principalmente por esta via porque apesar de o raio iônico parecer pequeno o suficiente para passar pela membrana, quando hidratado apresenta grande volume (Hardman & Limbird, 1996).

O transporte ativo de fármacos ocorre nos hepatócitos, células tubulares renais e membranas neurais e do plexo coróide (Hardman & Limbird, 1996).

Os fármacos cardiotônicos, ferro, riboflavina (vit12) e ácido ascórbico são exemplos de fármacos que são absorvidos por transporte ativo (Rodrigues, 2009).

1.2.5 Pinocitose

A pinocitose é o mecanismo que envolve a invaginação da membrana celular seguida de estrangulamento, formando uma vesícula que aprisiona constituintes extracelulares, podendo ser libertos no meio intracelular por quebra da membrana da vesícula. O processo também pode ocorrer no sentido oposto, de dentro para fora da célula (Rang et al., 2011).

Este processo, complexo e que requer energia, não ocorre com moléculas pequenas mas com macromoléculas como fármacos de grandes dimensões. Um exemplo é a passagem de insulina pela barreira hematoencefálica (Rang et al., 2011).

Apesar da passagem de fármacos por este mecanismo ser possível, a nível quantitativo, é considerado pouco relevante (Hardman & Limbird, 1996).

1.3 Estrutura das barreiras entre o sangue e os tecidos

Existem barreiras à circulação dos fármacos de nível estrutural superior, representadas essencialmente pelas paredes capilares mas é importante considerar que estas não têm características morfológicas constantes em todo o organismo e que estão dependentes da influência de fatores fisiológicos (Monteiro & Garrett, 2001).

A permeabilidade da parede dos capilares é regulada por muitas substâncias endógenas como hormonas e metabolitos. Um exemplo da sua sensibilidade a determinadas substâncias é o aumento da sua permeabilidade pela histamina e estrogénios, redução da permeabilidade através da diminuição do pH por aumento de ácido láctico, e da noradrenalina que reduz o fluxo sanguíneo e pressão de perfusão

capilar que conseqüentemente leva a vasoconstrição que dificulta a passagem de fármacos (Lüllmann et al., 2008) (Monteiro & Garrett, 2001).

As paredes capilares são constituídas por células endoteliais rodeadas por uma membrana basal e separadas umas das outras por fendas de aproximadamente 2nm de diâmetro que constituem poros intercelulares (Monteiro & Garrett, 2001).

Este tipo de estrutura é a mais comum e existem por exemplo, nos capilares do baço, medula óssea e músculo-esquelético. No fígado, a ausência de membrana basal facilita a passagem de fármacos, representando um extremo máximo de permeabilidade pela maior dimensão dos poros (100nm). Entretanto a barreira hematoencefálica e barreira hemato-retiniana duas exceções a este tipo de estrutura, tendo características muito próprias (Garrett & Monteiro, 2001) (Lüllmann et al., 2008).

A passagem de fármacos e outras substâncias dos tecidos para o sangue e vice-versa, ocorre principalmente por fluxo através dos poros intercelulares a nível capilar, onde a superfície e tempo de permanência são máximos devido á extensa ramificação vascular e baixa velocidade de fluxo. Neste mecanismo, a permeabilidade a diferentes fármacos é determinada pelas características estruturais e funcionais das células, não dependendo da lipossolubilidade da molécula ou do gradiente de pH porque os poros são suficientemente grandes para permitir a passagem rápida de moléculas de alguma dimensão e pouca solubilidade. Assim, o fluxo sanguíneo é a primeira condicionante na passagem pela parede capilar e apesar de permitir a passagem de grande parte dos fármacos que não conseguem passar as membranas por difusão lipídica pelo seu peso molecular, de forma a atravessar o poro, o tamanho continua a ser um fator a considerar (Hardman & Limbird, 1996) (Lüllmann et al., 2008).

A nível do sistema nervoso central (SNC), a barreira hematoencefálica apresenta endotélio contínuo pelas junções oclusivas entre as células com membrana basal também contínua. A sua estrutura exige que os fármacos destinados a atuar no SNC sejam suficientemente pequenos e lipossolúveis para atravessar as membranas celulares por difusão lipídica; caso contrário, são obrigados a recorrer ao transporte ativo ou facilitado. Fármacos hidrofílicos que são incapazes de se ligar a proteínas transportadoras não conseguem penetrar o SNC (LaMattina & Golan, 2009).

Capítulo II

Absorção e vias de administração de fármacos

A passagem de fármacos do seu local de administração para a corrente sanguínea define-se por absorção e envolve a passagem por barreiras biológicas como o epitélio intestinal na via oral (Rang et al., 2011).

Vias de administração que envolvem a injeção direta de fármacos na circulação sistêmica não passam por esta etapa do ciclo do fármaco no organismo, tendo biodisponibilidade absoluta. Outra exceção é a administração tópica, onde o fármaco tem uma ação local, produzindo o seu efeito terapêutico sem ser absorvido; embora a absorção sistêmica seja possível por esta via mas não necessária. A inalação de um broncodilatador em patologias respiratórias como a asma ou DPOC é um exemplo de ação local de fármacos sem recurso a absorção sistêmica (Rang et al., 2011).

A fração de fármaco inalterado que atinge o local de ação ou a corrente sanguínea que lhe dá acesso a partir do local de administração define-se por biodisponibilidade. Na administração intravenosa, a biodisponibilidade é igual a 1.0, servindo como ponto de comparação da biodisponibilidade de fármacos administrados por outras vias, dado que a quantidade administrada na via intravenosa equivale á quantidade que alcança a circulação sistêmica de forma imediata e portanto, sem fatores que possam interferir na biodisponibilidade do fármaco (Hardman & Limbird, 1996) (Winstanley & Walley, 2002) (LaMattina & Golan, 2009).

Em termos quantitativos a biodisponibilidade pode ser calculada pela seguinte equação (LaMattina & Golan, 2009):

$$\text{Biodisponibilidade} = \frac{\text{Concentração de fármaco que alcança a circulação sistêmica}}{\text{Concentração de fármaco administrado}}$$

Outras vias de administração também podem ter 100% de biodisponibilidade mas a sua chegada á corrente sanguínea requer mais tempo. Caso tenha biodisponibilidade

inferior a 100%, a dose administrada tem de ser superior para que a quantidade que chega ao plasma seja equivalente á da dose intravenosa (LaMattina & Golan, 2009).A biodisponibilidade é determinada por múltiplos fatores, desde a via de administração, forma farmacêutica do medicamento, efeito de primeira passagem, entre muitos outros (Dawn L. Metrisin, 2000).

2.1 Fatores que influenciam a absorção de fármacos

A velocidade e extensão de absorção de um fármaco podem ser afetadas, para além dos aspetos físico-químicos implicados na passagem pelas membranas biológicas e das características da absorção próprias de cada via de administração; por fatores genéricos envolvidos em qualquer via utilizada ou barreira biológica implicada. Esses fatores genéricos são a área de contacto entre o fármaco e a estrutura absorvente, tempo e intimidade de contacto, irrigação sanguínea e espessura da estrutura absorvente (Garrett & Monteiro, 2001).

2.1.1 Área de contacto entre o fármaco e a estrutura absorvente

A área de contacto entre o fármaco e a estrutura absorvente corresponde a um dos fatores fisiológicos mais relevantes na velocidade de absorção (Hardman & Limbird, 1996).

Quanto maior a área de contacto de um fármaco com a estrutura absorvente, mais rapidamente é absorvido (Winstanley & Walley, 2002). Portanto, extensas áreas absorptivas como a mucosa intestinal e epitélio alveolar pulmonar permitem uma maior velocidade de absorção (Hardman & Limbird, 1996). Este princípio justifica a maior extensão de absorção de fármacos ácidos no intestino, apesar da preferência pela absorção no estômago devido a maior concentração da forma não ionizada de fármaco nesse local (Winstanley & Walley, 2002). Por essa razão, normalmente fármacos que acelerem o esvaziamento gástrico (ex. metoclopramida) também potenciam a absorção de fármacos ácidos (Rang et al., 2011).

2.1.2 Irrigação da área absorvente

Quanto maior o fluxo sanguíneo da área absorvente maior é a velocidade de passagem do fármaco para o plasma, ou seja, de absorção (Garrett & Monteiro, 2001).

Características anatómicas do local de administração são determinantes no maior ou menor grau de irrigação local (Garrett & Monteiro, 2001). A grande irrigação dos alvéolos pulmonares permite uma rápida remoção de fármacos administrados por via inalatória; como é o caso, de anestésicos gerais voláteis que não chegam a atingir grandes concentrações locais pela grande velocidade de absorção e fácil penetração para o compartimento sanguíneo até saturação (LaMattina & Golan, 2009).

Por comparação com a via muscular, a via subcutânea tem absorção mais lenta pela baixa irrigação desse tecido. A aplicação de um vasodilatador pode ajudar no aumento da velocidade de absorção porque aumenta o fluxo sanguíneo regional (Garrett & Monteiro, 2001).

Quando possível a aplicação local de massagem ou calor favorece o aumento da velocidade de absorção de fármacos, o que se atribui ao aumento da irrigação sanguínea e da área de contacto do fármaco com a superfície absorvente, sendo contraindicada em situações em que existe vantagem em retardar a absorção (ex. preparações de depósito de penicilina G) (Garrett & Monteiro, 2001) (Hardman & Limbird, 1996).

Fatores patológicos também podem alterar o fluxo sanguíneo. A ocorrência de hipotensão grave, insuficiência cardíaca, hipovolémia, choque circulatório e edema são alguns exemplos de situações que reduzem o fluxo sanguíneo, com consequente redução da absorção de fármacos; já a inflamação e queimaduras aumentam o fluxo (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011) (Winstanley & Walley, 2002). A absorção de anti-inflamatórios como o naproxeno é maior em tecidos inflamados não só pelo aumento do fluxo sanguíneo por alteração do calibre vascular mas também pela intensa atividade nesses locais que provoca a redução do pH e consequentemente o fármaco é menos ionizado (Amaral, 2003) (Rodrigues, 2009).

Em condições normais, a redução do fluxo sanguíneo nem sempre é uma desvantagem. A administração simultânea de vasoconstritores (ex. adrenalina) e anestésicos locais, retardam a absorção por vasoconstrição com o intuito de prolongar o efeito do anestésico no local (Rang et al., 2011).

2.1.3 Tempo de contacto

O tempo de contacto do fármaco com superfície absorvente influencia a intensidade de absorção. Quanto maior o tempo de contacto, mais tempo tem para poder ser absorvido nas quantidades necessários (Garrett & Monteiro, 2001).

Este fator é particularmente importante na administração entérica, onde o tempo de contacto do fármaco com a superfície de absorção pode ser influenciado pelo tempo de esvaziamento gástrico e trânsito intestinal (Rang et al., 2011)(Souza, Freitas, & Storpirtis, 2007).

Alterações do trânsito intestinal, como a ocorrência de diarreia ou obstipação podem provocar alterações quantitativas relevantes na velocidade de absorção. Quanto maior a velocidade do trânsito intestinal, menor o tempo de contacto e consequentemente, menor será a absorção a nível intestinal. O mesmo princípio é aplicado á relação entre o tempo para esvaziamento gástrico e a absorção ocorrida no estômago (Garrett & Monteiro, 2001).

Condições patológicas como gastroenterites, distúrbios que levam a estase gástrica como a enxaqueca ou administração conjunta com outros medicamentos que modificam a motilidade gastrointestinal são de extrema relevância (Rang et al., 2011) (Winstanley & Walley, 2002).

Medicamentos como a atropina e outros antagonistas dos recetores muscarínicos, reduzem a motilidade gastrointestinal e a metoclopramida e outros antieméticos aumentam-na. A administração de metoclopramida com analgésicos em condições de enxaqueca, é frequente para aumentar a absorção da terapêutica de forma a contrariar a redução da sua absorção pela estase gástrica induzida por esse distúrbio (Hardman & Limbird, 1996). Apesar de reduzir o tempo para absorção de fármacos ácidos no estômago, onde se encontram menos ionizados, justifica-se porque permite chegar de forma mais rápida ao intestino, onde a absorção é muito significativa pela área de superfície de contacto (Rang et al., 2011). Portanto, regra geral o aumento do esvaziamento gástrico aumenta a velocidade de absorção de fármacos (22). Um exemplo de uma exceção é a administração de metoclopramida em simultâneo com a digoxina, glicósido cardíaco muito absorvido no estômago, provocando níveis séricos de digoxina inferiores aos terapêuticos porque não passa tempo suficiente no estômago

para ser absorvido e no intestino a absorção é muito reduzida (Dawn L. Metrisin, 2000) (INFARMED, 2011). A reduzida absorção intestinal deve-se ao facto da digoxina atuar como substrato para a glicoproteína P, proteína transmembranar que se liga ao ATP e que se encontra em abundância na mucosa intestinal, lançando a digoxina novamente para o lúmen intestinal (INFARMED, 2011) (Oga, Yasaka & Jen, n.d.).

No caso da administração de fármacos com alimentos, estes potenciam um esvaziamento gástrico mais lento e como resultado aumentam a velocidade de absorção (Souza et al., 2007). Outros fatores, como a posição do indivíduo ou temperatura do líquido utilizado para a administração oral podem influenciar a velocidade de esvaziamento gástrico. Enquanto líquidos gelados aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico, a posição horizontal sobre o lado direito diminui essa velocidade (Toffoletto & Massud, 2007).

2.1.4 Espessura da estrutura absorvente

A velocidade de absorção de fármacos é inversamente proporcional à espessura da estrutura absorvente. Para demonstrar a importância deste fator, a via sublingual constitui um bom exemplo, o que a torna a via de eleição em muitas situações de urgência (ex. crises de angina de peito). Além de muito irrigada, a mucosa sublingual é extremamente fina o que permite uma grande velocidade de absorção de fármacos altamente lipossolúveis. Outro exemplo desta relação é a mucosa nasal, onde se verifica condições semelhantes à mucosa sublingual. Aplicação tópica de bloqueadores β -adrenérgicos no olho são drenados para o nariz, o que pode resultar em efeitos secundários graves (ex. asma e alterações cardíacas) pela rápida absorção sistémica na mucosa nasal. Portanto, todos estes aspetos são de considerar no momento da escolha da terapêutica e via de administração para determinado indivíduo (Garrett & Monteiro, 2001).

A pele é uma das estruturas mais espessas, formada por várias camadas de células, o que dificulta a passagem de fármacos e resulta numa velocidade de absorção baixa.

2.1.5 Intimidade de contacto

A absorção é facilitada com o aumento da intimidade do fármaco com as

estruturas absorventes (Garrett & Monteiro, 2001).

Existe uma grande variedade de formas farmacêuticas; desde comprimidos, cápsulas, pós, suspensões, soluções, supositórios, pomadas, entre muitas outras. Cada forma farmacêutica é indicada para uma dada via de administração (Toffoletto & Massud, 2007).

Regra geral, as soluções e suspensões permitem uma maior velocidade de absorção do que as formas farmacêuticas sólidas por terem maior intimidade de contacto; misturando-se de forma mais rápida nos líquidos biológicos e potenciando uma velocidade de absorção é superior. Comparando pós com comprimidos, o fator de divisão dos pós é maior, o que resulta numa superfície de área total muito mais extensa, possibilitando um contacto mais íntimo contrariamente aos comprimidos por seu elevado grau de coesão (Garrett & Monteiro, 2001).

A via entérica é a mais influenciada por este fator, nomeadamente pela presença de alimentos no trato gastrointestinal que diminui o contato dos fármacos com a estrutura absorvente; mas a relação entre a intimidade de contacto e a velocidade de absorção mantém-se para outras vias. Na via rectal, a presença de fezes prejudica a absorção por diminuição do contacto íntimo do fármaco com a mucosa, tornando a absorção rectal, irregular e pouco intensa (Monteiro & Garrett, 2001).

É necessário ter noção de que formas farmacêuticas sólidas contêm o fármaco e que para haver absorção, primeiro tem que ser liberto da formulação. No processo de libertação o fármaco é cedido pela formulação, seguida de dissolução nos líquidos biológicos e só assim, fica disponível para a absorção. Estes fenómenos podem limitar a absorção, resultando na diminuição da biodisponibilidade do fármaco (Souza et al., 2007). Variações do processo de fabrico e das formulações, como o tipo ou quantidade dos excipientes, podem condicionar a cedência e /ou dissolução do fármaco, ou seja, a cinética de libertação (Lopes et al., 2005) (Souza et al., 2007). Os sistemas matriciais poliméricos e revestimento entéricos são alguns exemplos de estratégias utilizadas para delinear a cinética de libertação de fármacos (Lopes et al., 2005). No caso do revestimento entérico, que torna a libertação do fármaco mais tardia, são utilizados com frequência para proteção de fármacos que possam ser destruídos por secreções gástricas ou para proteger o doente de fármacos agressivos para a mucosa gástrica como os anti-

inflamatórios (Dawn L. Metrisin, 2000).

De forma a prever os fatores que podem diminuir ou retardar a dissolução como retenção do fármaco ou decomposição pelos líquidos biológicos; realizam-se estudos de dissolução no momento do desenvolvimento farmacotécnico do medicamento. Nos testes de dissolução, são traçados perfis de dissolução de um dado medicamento, por meio da quantificação da fração de fármaco dissolvido num determinado tempo em líquidos e sob condições similares ao que acontece *in vivo* (Souza et al., 2007).

2.2 Vias de administração de fármacos

Cada fármaco é administrado por uma via específica de forma a conseguir atravessar as barreiras biológicas e chegar a um dado local de ação em concentrações eficazes (LaMattina & Golan, 2009). A escolha da via de administração pode ter várias razões, desde a maior comodidade para o doente, maximização da concentração no local de ação e restrição noutros locais, rapidez do início de ação, prolongar a duração da absorção do fármaco ou para evitar o efeito de primeira passagem (Holford, 2007). O conhecimento das vantagens e desvantagens de cada via de administração permite a eleição da melhor via quando existe mais do que uma possibilidade, o que nem sempre acontece por falta de forma farmacêutica disponível no mercado ou por as propriedades físico-químicas do fármaco exigirem uma via de administração em particular (Hardman & Limbird, 1996) (LaMattina & Golan, 2009).

A via de administração e o método de aplicação determinam a velocidade de absorção de fármacos (Lüllmann et al., 2008). Consoante o método de aplicação de medicamentos, a via de administração podem ser sistémica ou tópica (local). Na aplicação tópica o fármaco é colocado em contacto direto com as estruturas onde exerce a sua ação como a pele ou mucosas (ex. mucosa vaginal, nasal, entre outras) e na aplicação sistémica o fármaco tem de chegar à corrente sanguínea, por introdução direta no sangue ou por vias que permitam a sua chegada a esse local de forma a ser distribuído por todo o organismo. Das vias sistémicas, quando a absorção decorre ao longo do tubo digestivo chamam-se vias entéricas e as que se processam fora dele chamam-se de parentéricas. De acordo com essa classificação, as vias de administração entéricas são a via sublingual, oral e rectal; e as principais vias de administração parentéricas são a endovenosa (I.V), intravenosa (I.M), subcutânea (S.C), inalatória e

transdérmica; existem outras vias parenterais mas são menos comuns (Garrett & Monteiro, 2001).

2.2.1 Vias parentéricas

As vias de administração parentéricas permitem superar de forma imediata por introdução direta, as barreiras que podem limitar a eficiência de fármacos administrados por via oral e obter uma velocidade de início de ação superior. A introdução direta do fármaco pode ser feita diretamente na corrente sanguínea ou outros fluidos biológicos como a líquido cefalorraquidiano ou então por introdução direta em tecidos vascularizados. Quando o fármaco é introduzido num tecido vascularizado a velocidade de início de ação vai depender do maior ou menor fluxo sanguíneo do tecido que condiciona a velocidade de difusão do fármaco até à corrente sanguínea. Isso explica um início de ação mais rápido em administrações intramusculares e mais lento em administrações subcutâneas, uma vez que o músculo é muito mais vascularizado que o tecido adiposo subcutâneo; portanto a velocidade de difusão do fármaco do tecido até à corrente sanguínea é maior e conseqüentemente resulta num tempo mais curto para início de ação. No caso de fármacos administrados diretamente na circulação sanguínea o início de ação ainda é mais rápido porque salta a etapa de absorção e por isso chega com maior rapidez ao local de ação (LaMattina & Golan, 2009).

Todas as vias de administração parenteral têm a vantagem de possibilitar a administração de fármacos quando o paciente não colabora, se encontra inconsciente ou se encontra incapaz de reter o fármaco pela via oral mas a sua utilização requer alguns cuidados acrescidos como a manutenção de assepsia (Hardman & Limbird, 1996). Além do maior risco de infeções e choques anafiláticos envolve mais recursos, provocam dor ao doente pela obrigatoriedade de passar as barreiras externas de forma a introduzir o fármaco no local desejado, quando administrados em doses erradas ou com muita rapidez aumentam o risco de toxicidade e com exceção das vias exclusivas de uso hospitalar a automedicação quando necessária pode ser de difícil aplicação para o doente (ex. administração subcutânea de insulina) (Hardman & Limbird, 1996) (LaMattina & Golan, 2009).

2.2.1.1 Via intravenosa

A via intravenosa é considerada a via de administração mais confiável porque a biodisponibilidade além de ser mais rápida que nas outras vias também é mais previsível (biodisponibilidade = 1), permitindo maior exatidão da dose e tendo grande utilidade em situações de emergência (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011). É muitas vezes utilizada para administrar medicamentos que não são bem absorvidos ou são destruídos por outras vias mais cómodas (Garrett & Monteiro, 2001). Fármacos com proteínas ou peptídeos de alto peso molecular geralmente têm de ser administrados por via intravenosa (Hardman & Limbird, 1996).

Nesta via de administração o fármaco pode ser introduzido na corrente sanguínea por injeção em bólus ou por infusão, tendo concentrações máximas nos tecidos dependente da velocidade de administração e ao contrário de outras vias parentéricas permite a administração de grandes volumes de líquidos (por infusão) (Garrett & Monteiro, 2001) (Lüllmann et al., 2008) (Rang et al., 2011). Na injeção por bólus a velocidade é máxima, atingindo altas concentrações primeiramente no coração direito e pulmões e só depois na corrente sanguínea (Rang et al., 2011). Portanto, não escapa ao efeito de primeira passagem no pulmão como em todas as outras vias sistémicas à exceção da intra-arterial (Hardman & Limbird, 1996). A injeção direta do medicamento na corrente sanguínea não deve ser demasiado rápida para não desencadear efeitos cardiovasculares e respiratórios graves como depressão respiratória, arritmia cardíaca ou queda acentuada da pressão sanguínea, possivelmente devido a um contacto súbito de soluções com pH ou características osmóticas diferentes das fisiológicas com o miocárdio e quimiorreceptores do arco aórtico e seio carotídeo. Para diminuir esse risco, o que se recomenda é uma injeção que dure pelo menos 1min, tempo correspondente a uma circulação completa (Garrett & Monteiro, 2001).

Caso a administração intravenosa seja por infusão contínua existe a possibilidade de ajuste da dose de fármaco em qualquer momento e por isso muito utilizada para fármacos com pequena margem de segurança (Garrett & Monteiro, 2001) (LaMattina & Golan, 2009). Um exemplo do partido que se tira dessa possibilidade é a indução de anestesia cirúrgica por barbitúricos através do aumento gradual da dose de acordo com a resposta do doente. Na necessidade de administração de soluções aquosas irritantes a infusão contínua é a única via sistémica que o permite, pela relativa resistência dos

vasos sanguíneos e pela grande diluição à medida que a solução irritante entra lentamente na corrente (Hardman & Limbird, 1996).

A solução intravenosa para ser bem tolerada deve ser aquosa, sem possibilidade de provocar precipitação dos componentes do sangue ou hemólise dos eritrócitos e ter, sempre que possível, pH correspondente ao do sangue (Dawn L. Metrisin, 2000) (Hardman & Limbird, 1996). A administração direta de veículos oleosos na corrente sanguínea poderia levar a consequências graves, nomeadamente embolias (Garrett & Monteiro, 2001).

2.2.1.2 Via intramuscular

A absorção na via intramuscular é possível para quase todos os medicamentos capazes de passar a parede capilar e sem características irritantes apreciáveis, embora sejam mais toleráveis do que na via S.C. Normalmente a absorção varia entre 10 a 30 min (Garrett & Monteiro, 2001). Esta é superior em músculos com maior fluxo sanguíneo e utilizando soluções aquosas, embora fármacos apenas solúveis em veículos oleosos sejam administrados frequentemente por esta via (Dawn L. Metrisin, 2000) (Hardman & Limbird, 1996) (LaMattina & Golan, 2009). A velocidade de absorção é maior no deltoide ou no vasto lateral da coxa e menor no grande glúteo (Hardman & Limbird, 1996).

Quando o fármaco é injetado em soluções oleosas ou suspensões a velocidade de absorção diminui consideravelmente além de ser mais dolorosa (Hardman & Limbird, 1996). As suspensões, englobando as soluções com fármaco insolúvel no pH do músculo, depositam-se no tecido muscular e são progressivamente absorvidos criando uma estratégia para prolongar o efeito do fármaco de forma a reduzir a frequência de injeções; por exemplo, para a penicilina G hidrossolúvel existe necessidade de injeções de 3/3h para bactérias sensíveis mas se for administrada em conjunto com procaína (anestésico local) forma sais insolúveis em soluções aquosas tornando a frequência das injeções de 24/24h (Garrett & Monteiro, 2001).

As principais desvantagens são a impossibilidade de autoadministração e administração de grandes volumes, dor e irritação local e possível risco de formação de abscessos assépticos ou infeção local (Garrett & Monteiro, 2001) (Rang et al., 2011).

2.2.1.3 Via subcutânea

Via muito utilizada para autoadministração de diabéticos insulino-dependentes (Garrett & Monteiro, 2001).

Esta via permite administração de soluções aquosa onde a absorção é rápida (embora menos que a I.M) e administração de soluções oleosa, suspensões ou aplicação de implantes subcutâneos como estratégias muito apreciadas para a obtenção de uma absorção relativamente constante e lenta proporcionando um efeito mantido (Hardman & Limbird, 1996) (LaMattina & Golan, 2009). Em contrapartida, só é possível administrar substâncias que não sejam muito irritantes para o tecido; caso contrário, desencadeia dor intensa, necrose e descamação (Hardman & Limbird, 1996).

A velocidade de absorção em injeções subcutâneas é mais rápida na zona do braço, depois na região ântero-lateral da coxa e, por último, na região glútea mas existem fatores interindividuais que podem provocar alterações do padrão de absorção de injeções S.C ou I.M como o sexo, grande obesidade ou emagrecimento, prática de exercício no momento antes da injeção, entre outros (Hardman & Limbird, 1996) (Roberto, Gomes & Zanetti, 2008).

Os implantes subcutâneos são uma estratégia muito utilizada para absorção lenta e contínua ao longo de semanas ou meses; por exemplo, de hormonas esteroides em métodos contraceptivos ou insuficiências hormonais crónicas (Garrett & Monteiro, 2001) (Hardman & Limbird, 1996) (Toffoletto & Massud, 2007). A velocidade de absorção nestes sistemas vai ser proporcional à área de superfície do implante (Rang et al., 2011).

2.2.1.4 Via inalatória

A administração de fármacos por via inalatória através da mucosa do trato respiratório e epitélio pulmonar permite (LaMattina & Golan, 2009) (Lüllmann et al., 2008) (Holford, 2007):Administração não invasiva

- Baixa incidência de infeção
- Conveniência de administração

- Evitar o ambiente gastrointestinal
- Rápida absorção
- Evitar perdas por efeito de primeira passagem porque o sangue venoso é drenado diretamente para a veia cava superior, nomeadamente a nível hepático pois o pulmão também pode levar a perdas através de excreção.

A grande absorção por via pulmonar deve-se à grande vascularização, extensa área de superfície, grande permeabilidade e pequena espessura da mucosa e epitélio pulmonar que permite uma penetração rápida na circulação sistémica de forma a alcançar o local de ação quase que instantaneamente (Garrett & Monteiro, 2001) (Lairini, 2008) (LaMattina & Golan, 2009).

Fármacos gasosos ou voláteis como os anestésicos gerais inalatórios são um exemplo deste tipo de administração com o objetivo de ação sistémica embora a inalação de fármacos para ação tópica (local) seja uma prática corrente (Lüllmann et al., 2008). Agonistas β -adrenérgicos, anticolinérgicos e corticosteroides são exemplos muito utilizados com o objetivo de ação tópica em patologias respiratórias. A sua aplicação em urgências de crises asmáticas agudas para alívio dos sintomas demonstra a rapidez de ação de fármacos por esta via (LaMattina & Golan, 2009). Regra geral, os fármacos utilizados com objetivo de ação local são pouco absorvidos no intestino (ex. tiotrópio), sujeitos a grandes perdas por efeito de primeira passagem hepática (ex. budesonida, salbutamol, fenoterol) ou simplesmente para atingir altas concentrações locais com reduzidos efeitos adversos sistémicos (Lüllmann et al., 2008) (Rang et al., 2011).

Fármacos com baixo peso molecular, elevada lipossolubilidade, gasosos ou voláteis são altamente absorvidos quando administrados da forma correta (Garrett & Monteiro, 2001). O tamanho das partículas e da velocidade com que são conduzidas através do ar inspirado determina, o quão longe as partículas chegam; portanto, a coordenação adequada da expiração e inspiração do doente vai ser decisivo para o sucesso da administração de fármacos por esta via. As partículas de menores dimensões atingem maior profundidade de penetração no trato respiratório onde as únicas

partículas que conseguem chegar aos sacos alveolares são as de 0,5-1µm de diâmetro (Lairini, 2008) (Lüllmann et al., 2008). Uma grande fração da dose administrada é deglutida após deposição na orofaringe ou após a sua remoção do epitélio por ação ciliar que o transporta para a laringe-faringe. Se o fármaco deglutido conseguir ser absorvido na forma inalterada (ativa) pode ser distribuído e provocar efeitos sistêmicos mas a concentração nesses locais é sempre menor que a concentração no pulmão (Lüllmann et al., 2008).

A pequena capacidade de ajustar a dose, métodos de administração trabalhosos, ocorrência de reações locais e sistêmicas a alérgenos depois da inalação e irritação de muitos gases e fármacos não voláteis para o epitélio pulmonar são algumas desvantagens da administração inalatória (Hardman & Limbird, 1996).

2.2.1.5 Via transdérmica

A pele é um órgão composto por três camadas: a epiderme, derme e hipoderme (Silva, Apolinário, Souza, Damasceno & Medeiros, 2010).

A epiderme é a camada mais externa e resistente que está em contacto constante com o meio exterior. A sua camada mais superficial, o estrato córneo, é constituída por células mortas queratinizadas e funciona como a primeira barreira de proteção limitando as cedências ao meio exterior (ex. água) e entrada de substância estranhas ou micro-organismos sendo considerada o primeiro fator limitante da velocidade de penetração de fármacos através da pele. A espessura do estrato córneo, as suas células queratinizadas e compactadas com características hidrofílicas e os espaços intercelulares hidrofóbicos (preenchidos por lípidos), tornam-no numa barreira limitante para a penetração de fármacos tanto hidrofílicos como lipofílicos. Nesse sentido, um equilíbrio hidrófilo-lipófilo é fundamental para atravessar toda a epiderme e chegar ao sangue porque fármacos com elevada hidrofilia têm dificuldade em passar o estrato córneo devido á compactação das células mas se forem demasiado lipofílicos ficam retidos embora a sua passagem seja mais facilitada (Hardman & Limbird, 1996) (Silva et al., 2010).

A solubilidade adequada em meios hidrofílicos ou hidrófobos, o baixo peso molecular e a forma farmacêutica usada para administração de fármacos na pele quer para ação sistémica como para ação tópica são determinantes para a penetração

(Silva et al., 2010). Uma estratégia para a administração de fármacos hidrofílicos ou lipofílicos através da pele e com uso cada vez mais frequente é a utilização de sistemas transdérmicos onde o fármaco é incorporado em um adesivo e aplicado na pele com objetivo de ação sistêmica (Rang et al., 2011) (Silva et al., 2010). Após a sua aplicação o fármaco vai sendo liberto do reservatório ou matriz com velocidade constante durante várias horas, penetrando a epiderme e tecidos subepidérmicos onde entra diretamente para o sangue (LaMattina & Golan, 2009) (Lüllmann et al., 2008). Atualmente existem no mercado uma vasta gama de fármacos incorporados em sistemas transdérmicos como por exemplo a nicotina, fentanilo, buprenorfina, nitroglicerina, rivastigmina, hormonas sexuais (ex. estrogénio e testosterona) e minoxidil (INFARMED, n.d.).

A via transdérmica tem algumas vantagens em relação a outras vias como prática não invasiva, simples e indolor que permite uma maior adesão terapêutica, não tem risco de infeção associado, evita o efeito de primeira passagem aumentando a biodisponibilidade de fármacos que sofrem grande inativação hepática e permite concentrações sanguíneas eficazes durante um longo período embora com alguns desvios (Garrett & Monteiro, 2001) (Holford, 2007) (Silva et al., 2010). Em contrapartida, são sistemas caros, pode provocar irritação na pele e têm velocidade de libertação lenta (LaMattina & Golan, 2009) (Rang et al., 2011). Outra desvantagem é a influência de fatores que afetam a pele (ex. raça, idade, fluxo sanguíneo, hidratação e integridade do estrato córneo) na absorção tornando-a muitas vezes imprevisível pelas variadas oscilações desses fatores (Silva et al., 2010).

2.2.1.6 Outras vias parentéricas

A via intra-arterial, intratecal, epidural e intraperitoneal são vias parenterais menos comuns ou utilizadas para administração em casos especiais mas não são as únicas. Outros exemplos são a via intrapleural, intraóssea, intracardíaca ou a intravítrea que é muito utilizada em oftalmologia para administração de anticorpos monoclonais como o ranibizumabe em pacientes com degeneração macular associada à idade (Rang et al., 2011).

Na via intra-arterial o fármaco é injetado diretamente numa artéria escapando ao efeito de primeira passagem e depuração no pulmão permitindo maior efeito em

determinado tecido ou órgão mas como requer grandes cuidados é uma via reservada a especialistas (Hardman & Limbird, 1996). Normalmente a via arterial é mais utilizada para a realização de exames laboratoriais e não tanto para administração de fármacos mas a aplicação de neoplásicos para tratamento de tumores localizados é um exemplo da sua utilização (Vasquez, Rhoden, Souza & Barros, 2010).

A via intratecal (ou subaracnoídea) injeta o fármaco através de uma agulha de punção lombar diretamente no espaço subaracnoídeo evitando a barreira hematoencefálica e ficando em contacto direto com o líquido cefalorraquidiano (Hardman & Limbird, 1996) (LaMattina & Golan, 2009) (Rang et al., 2011). É utilizada quando o objetivo é obter efeitos locais e rápidos nas meninges ou eixo cérebromedular. Um exemplo prático da sua aplicação clínica é a anestesia raquidiana ou infeções agudas do SNC (Hardman & Limbird, 1996). A anestesia raquidiana também pode ser aplicada por via epidural (ou peridural) (Vasquez et al., 2010).

Na via epidural o fármaco é injetado no espaço epidural e produz efeitos sistémicos; ao contrário, da intratecal que só administra pequenos volumes para produzir o seu efeito local (Vasquez et al., 2010).

A via intraperitoneal injeta o fármaco diretamente na cavidade peritoneal. Esta via permite uma grande velocidade na passagem de fármaco para a circulação devido à grande superfície absorptiva da cavidade peritoneal e principalmente pela passagem pela veia porta mas tem a desvantagem de não escapar ao efeito de primeira passagem no fígado e de grande risco de infeção e formação de aderências, o que não justifica o seu uso rotineiro em humanos; portanto é um procedimento quase exclusivamente laboratorial (animal) e muito incomum em clínica (Hardman & Limbird, 1996). Um exemplo do seu uso em clínica é a remoção de excesso de água e eletrólitos dessa cavidade (dialise peritoneal) em insuficientes renais (Vasquez et al., 2010).

2.2.2 Vias entéricas

As vias entéricas oferecem maior comodidade ao paciente, permitem fácil autoadministração, menos riscos de infeções sistémicas e complicações oriundas da sua administração e são bem mais económicas que as vias parentéricas. Em contrapartida, são expostas a condições de pH mais rigorosas como o pH extremamente ácido do

estômago e alto do duodeno (LaMattina & Golan, 2009).

Ao contrário das parentéricas, todas as vias entéricas estão sujeitas a metabolismo hepático de primeira passagem com exceção da via sublingual. Regra geral, esse efeito ao inativar uma fração ativa do fármaco antes de chegar á corrente sistémica pode colocar em risco o efeito terapêutico por diminuição da biodisponibilidade; o que obriga a sua previsão e aumento da dose administrada para compensar as perdas (LaMattina & Golan, 2009).

2.2.2.1 Via bucal, sublingual e translingual

Na via sublingual o medicamento é colocado sob a língua onde é absorvido muito rapidamente, normalmente permite a chegada do fármaco ao sangue 1 min após administração e concentrações máximas entre 10 e 15 min (Vasquez et al., 2010).

A administração por meio da mucosa oral permite a passagem de fármaco diretamente para a circulação sistémica por drenagem do sangue venoso da cavidade oral para a veia cava superior, escapando ao metabolismo de primeira passagem pelas enzimas da parede intestinal e do fígado (Rang et al., 2011) . Apesar da área de superfície da mucosa oral ser pequena, reúne condições favoráveis á absorção pela pequena espessura do seu epitélio e rica vascularização (Garrett & Monteiro, 2001) (Toffoletto & Massud, 2007).

A via sublingual não é a única via de administração de fármacos através da mucosa oral mas é a mais relevante e todas elas seguem os mesmos princípios. Quando o medicamento é colocado na superfície superior da língua é chamada de via translingual e quando é mantido entre a bochecha e os dentes de via bucal (Vasquez et al., 2010). Um exemplo da aplicação da via bucal é a administração de pastilhas de nicotina para tratamento de dependência deste alcaloide (INFARMED, 2012b).

Este tipo de administração para que permita boa absorção do fármaco tem de reter o medicamento convenientemente; ou seja, no local certo, por tempo suficiente e sem deglutir a saliva que contem o fármaco dissolvido ainda por absorver; o que obriga a uma administração voluntária (Garrett & Monteiro, 2001). Alertar o doente para não mastigar ou engolir o medicamento ou a saliva é muito importante na eficácia terapêutica

(Vasquez et al., 2010).

A absorção de fármacos pela via sublingual só é possível para fármacos potentes, com propriedades organolépticas aceitáveis, pouco irritantes para a mucosa, elevada lipossolubilidade e baixo peso molecular (Garrett & Monteiro, 2001) (Toffoletto & Massud, 2007). É uma estratégia para a administração de fármacos instáveis em pH do trato gastrointestinal ou rapidamente metabolizados pelo fígado quando as suas propriedades físico-químicas o permitem mas como a maioria dos fármacos é irritante ou de paladar desagradável torna-a uma estratégia limitada (Garrett & Monteiro, 2001) (Rang et al., 2011). A nitroglicerina, trinitrato de glicerila e buprenorfina são exemplos de fármacos administrados por via sublingual (Rang et al., 2011) (Toffoletto & Massud, 2007). As características não iônicas, altamente lipossolúveis e grande potência vasodilatadora da nitroglicerina permitem que seja rapidamente absorvida em situações de prevenção ou alívio de crises de angina (Hardman & Limbird, 1996) (Toffoletto & Massud, 2007).

2.2.2.2 Via oral

A administração de fármacos por via oral é a mais utilizada de todas as vias existentes pela (Amaral, 2003) (Rang et al., 2011) (Souza et al., 2007):

- Baixo custo
- Maior comodidade para o doente
- Maior aderência ao tratamento
- Mais segura
- Ser o processo fisiológico de entrada das substâncias no organismo
- Permitir autoadministração
- Possível para uma grande gama de fármacos
- Absorção satisfatória com concentrações eficazes e relativamente estáveis.

Os medicamentos administrados por esta via são deglutidos, descendo até ao estômago e posteriormente o intestino, onde regra geral cerca de 75% do fármaco é essencialmente absorvido nesses dois órgãos em 1 a 3h mas pode ser alterada por

diversos fatores (Rang et al., 2011).

O epitélio gastrointestinal apesar de ser uma barreira externa do organismo por estar em contacto com o meio exterior tem características semelhantes às restantes membranas biológicas e por isso, a transposição do epitélio GI apresenta as mesmas condicionantes; como pH do meio, tamanho, concentração e solubilidade do fármaco (Garrett & Monteiro, 2001). Dessa forma a absorção também ocorre maioritariamente por processos passivos, onde fármacos não-ionizados, lipofílicos e de pequenas dimensões são mais absorvidos. Pela diferença de pH os fármacos ácidos são preferencialmente absorvidos no estômago e básicos no intestino embora, quantitativamente a absorção seja superior no intestino para fármacos ácidos e básicos, devido à sua maior área de superfície. Assim, o estômago apesar de iniciar a absorção de fármacos ácidos tem função digestiva e o intestino absorviva. Nessa ordem, uma maior velocidade de esvaziamento gástrico permite uma absorção mais rápida de fármaco em concentrações eficazes; isto é, quando a absorção intestinal é possível porque nem sempre acontece. Nesses casos excepcionais, o aumento da velocidade de esvaziamento gástrico diminui a absorção e pode inclusivamente levar a falha terapêutica (Hardman & Limbird, 1996).

O fármaco depois de atravessar o epitélio do TGI dirige-se para o sistema porta onde é submetido ao efeito de primeira passagem pelo fígado e só depois é que passa para a circulação sistémica e fica biodisponível (LaMattina & Golan, 2009).

Variações de pH, do esvaziamento gástrico e intestinal podem determinar a intensidade de absorção quer a nível intraindividual ou interindividual por fatores patológicos (ex. doença de Crohn), fisiológicos (ex. alimentação) ou farmacológicos (ex. metoclopramida, laxantes e antiácidos) (Garrett & Monteiro, 2001).

A flora gastrointestinal muitas vezes influencia a absorção de determinados fármacos podendo potencia-la ou reduzi-la. No caso da digoxina uma redução da flora bacteriana por antibioterapia pode facilitar a sua absorção porque é metabolizada pela flora originando produtos inativos. Em contrapartida, a ocorrência de diarreias por alterações da flora levam à diminuição de muitos fármacos (Hardman & Limbird, 1996).

Apesar das suas inúmeras vantagens, apresenta algumas limitações (Garrett & Monteiro, 2001) (Toffoletto & Massud, 2007) (Vasquez et al., 2010):

- Requer a colaboração do doente pela necessidade de deglutição (ato voluntário), sendo contraindicada em doentes inconscientes
- Tempo de latência não permite a brevidade suficiente em casos de urgência
- Absorção variável com flutuações da motilidade, pH e fluxo sanguíneo no TGI
- Muitos fármacos apresentam características irritantes para as mucosas tornando a administração do fármaco por via oral muitas vezes inviável; principalmente em tratamentos de longa duração ou patologias TGI
- Interações com os alimentos ou outros medicamentos no TGI (ex. falta de absorção das tetraciclinas por formação de complexos insolúveis com o cálcio por administração com antiácidos ou alimentos ricos em cálcio)
Inativação ou instabilidade de alguns fármacos pelos líquidos gastrointestinais (ex. inativação de muitas penicilinas pelo ácido clorídrico)
- Efeito de primeira passagem hepática (ex. nitroglicerina é bem absorvida pelo tubo digestivo mas é completamente inativada pelo efeito de primeira passagem hepática)
- Desaconselhado em doentes com dificuldades de deglutição pelo risco de aspiração acidental
- Desaconselhado em pacientes com emese ou patologias inflamatórias gastrointestinais como síndrome de má absorção.

O revestimento entérico e preparações de libertação controlada são algumas estratégias que permitem contornar algumas limitações da administração de fármacos por via oral, nomeadamente a sua degradação por enzimas do suco gástrico e redução da frequência de administração (Garrett & Monteiro, 2001) (Rang et al., 2011).

Existem exceções em que a administração de fármacos por via oral não tem como objetivo a absorção; ou seja, não é utilizada como via sistémica. A administração de vancomicina por via oral em pacientes com colite pseudomembranosa para erradicar o

Clostridium difficile do intestino é um exemplo da sua aplicação em meio hospitalar (Rang et al., 2011).

2.2.2.3 Via rectal

A via rectal pode ser usada para administração sistémica ou local. Antipiréticos e antitússicos são exemplos de grupos farmacológicos com aplicação sistémica na mucosa rectal e para aplicação local temos os exemplos de anti-inflamatórios, desinfetantes e laxantes osmóticos (Rang et al., 2011).

A absorção de fármacos por via rectal é irregular e incompleta e por isso não muito confiável. Em todo o caso, apresenta a vantagem de possibilitar a fácil administração de determinados fármacos quando a via oral não é possível, por inconsciência do doente, vômitos, impossibilidade de deglutição, degradação do fármaco por secreções digestivas e outros motivos (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011). Por comparação com a absorção por via oral, a via rectal tem alguns fatores que a prejudicam como a presença de fezes, menor tolerância de substâncias irritantes, menor área de contacto e irrigação que o intestino delgado (Garrett & Monteiro, 2001). Em contrapartida, o efeito de primeira passagem no fígado é menor que na via oral porque 50% da dose não passa no fígado na medida em que, a drenagem no reto ocorre diretamente para a veia cava inferior através das veias rectais média e inferior ou para a veia porta através da veia rectal superior (Holford, 2007) (Santos et al., 2007). A impossibilidade de prever a fração que passa por cada zona contribui para uma absorção errática.

A absorção através desta mucosa ocorre fundamentalmente por difusão passiva (Garrett & Monteiro, 2001).

A forma farmacêutica mais usual na via rectal são os supositórios e a sua difusão está dependente de fatores como o tempo de retenção da forma farmacêutica, o seu tamanho e ponto de fusão (Lairini, 2008).

2.2.3 Via tópica (local)

Obter um efeito mais ou menos localizado é o objetivo da administração tópica onde o medicamento é colocado em contato direto com a estrutura onde exerce ação.

Essa estrutura pode ser a pele ou mucosas do organismo como a oral, peri-anal, ocular, vaginal, pulmonar, nasal, entre muitas outras (Garrett & Monteiro, 2001).

É importante ter noção de que muitas delas também são vias de administração sistêmica (Garrett & Monteiro, 2001). Alguns exemplos já referidos anteriormente são a administração de anestésicos gerais (sistêmica) ou corticosteroides na asma (locais) por via inalatória, via rectal para anti-hemorroidários ou a via oral para administração de vancomicina com ação local em infecções intestinais por *Clostridium difficile* (Garrett & Monteiro, 2001) (Rang et al., 2011).

Todas as vias tópicas têm a desvantagem de ser possível a ocorrência de irritação local, alergia local ou geral e efeitos sistêmicos onde a absorção pode ser tão significativa que atinge níveis tóxicos (risco de intoxicações agudas) (Garrett & Monteiro, 2001).

Em relação à pele, a penetração de fármacos aplicados diretamente nessa estrutura é influenciada por múltiplos fatores (Hardman & Limbird, 1996) (Robertson & Maibach, 2007) (Silva et al., 2010):

- Variação regional - Diferentes regiões têm variações da espessura do estrato córneo e de estruturas como folículos pilosos e glândulas sudoríparas. A permeabilidade é inversamente proporcional à espessura do estrato córneo e diretamente proporcional ao número de folículos pilosos e glândulas sudoríparas.
- Idade - Por exemplo, o estrato córneo em recém-nascidos é mais fino, menos desenvolvido e têm maior área de superfície do que volume corporal, podendo levar a efeitos sistêmicos com doses baixas
- Integridade do estrato córneo- lesões, queimaduras e muitas doenças dermatológicas aumentam a permeabilidade
- Fluxo sanguíneo- Por exemplo, pele inflamada devido ao aumento do fluxo sanguíneo potencia a absorção
- Raça, fricção no momento da aplicação, temperatura corporal, limpeza da pele, grau de hidratação (conteúdo de água no estrato córneo)
- Tamanho do fármaco - Fármacos de grandes dimensões tem muita

dificuldade de penetração

- Natureza e concentração do fármaco
- Veículos utilizados.

Além desses fatores, a resposta farmacológica é determinada pela dose, a superfície de área utilizada para aplicação e a frequência de administração. A pele vai atuar como um reservatório depois da aplicação com difusão pelas várias camadas de células da pele ao longo do tempo e por isso, a importância de frequência de administração. Essa difusão depende da concentração cedida pelo veículo onde maiores concentrações permitem maior taxa de difusão (lei de fusão de Fick) (Hardman & Limbird, 1996) (Robertson & Maibach, 2007).

Um exemplo de administração tópica para efeitos locais fora do âmbito dermatológico é a administração cutânea de flurbiprofeno (AINEs potente) através de um penso impregnado em inflamações músculo-esqueléticas localizadas para alívio da dor e inflamação e onde a absorção sistêmica é mínima (Cornelio & Mayorga, 2007) (INFARMED, 2012a). Embora nos últimos anos, exista um grande interesse da indústria farmacêutica em desenvolver formulações com AINEs para efeito sistêmico (sistemas transdérmicos - via transdérmica 2.2.1.5) de forma a evitar efeitos indesejáveis ocorridos por administração oral (Cornelio & Mayorga, 2007) (LaMattina & Golan, 2009).

Capítulo III

Distribuição de fármacos pelo organismo

Os fármacos depois de atingirem a corrente sistêmica são distribuídos pelo organismo de forma a atingir os locais de ação (Hardman & Limbird, 1996).

Para compreender os processos complexos de distribuição é importante ter noção da composição corporal, nomeadamente da quantidade de água do corpo humano e da sua distribuição pelos diferentes compartimentos aquosos (Garrett & Monteiro, 2001).

A gordura corporal representa cerca de 20% do peso corporal e a água total do organismo cerca de 50 a 70%, estando distribuída em 4 compartimentos aquosos: intravascular, intersticial, transcelular e intracelular (Rang et al., 2011) (Lüllmann et al., 2008). O plasma, água intersticial, transcelular e intracelular; representa aproximadamente e respetivamente, cerca de 5%, 16%, 2% e 35% do peso corporal. O plasma e líquido intersticial correspondem a líquido extracelular, enquanto o líquido cefalorraquidiano, peritoneal, secreções digestivas, pleural, intraocular e sinovial estão incluídos no transcelular (Rang et al., 2011). Estes valores de referência expressos por peso corporal variam com a idade, sexo e massa corporal (Garrett & Monteiro, 2001) (Lüllmann et al., 2008). Entre homens e mulheres as variações são ligeiras, nos obesos são consideravelmente mais baixos porque a gordura representa uma grande percentagem do peso corporal e são mais altos nos bebés do que em adultos, em grande parte pela menor densidade óssea (Garrett & Monteiro, 2001).

A distribuição do fármaco pode limitar-se ao espaço intravascular ou distribuir-se também pelos diferentes compartimentos. A limitação ao espaço intravascular pode ocorrer a macromoléculas de alto peso molecular (ex. dextrans- expansores do volume do plasma) embora a grande maioria dos fármacos consiga sair facilmente do compartimento intravascular para o intersticial e de acordo com as características físico-químicas do fármaco podem ou não ser distribuídos a nível intracelular. Barreiras especiais como a BHE também podem limitar a distribuição (Garrett & Monteiro, 2001).

Regra geral, moléculas hidrossolúveis pequenas (ex. etanol) podem ser distribuídas para a água corporal total e grandes (ex. gentamicina) apenas para a extracelular, moléculas altamente lipossolúveis podem ser distribuídos para o tecido adiposo (ex. compostos organofosforados) onde podem ficar retidas e determinados iões (ex. chumbo e fluoreto) são distribuídos para o osso (Holford, 2007). Fármacos ácidos fracos (ex. naproxeno) concentram-se mais no compartimento intravascular e fármacos básico (ex. morfina) nos tecidos (Toffoletto & Massud, 2007). Portanto, as características físico-químicas do fármaco e a permeabilidade das membranas também influenciam a distribuição mas não são os únicos fatores a considerar.

Maior fluxo sanguíneo permite um aumento proporcional da velocidade de distribuição (Toffoletto & Massud, 2007). Portanto, os tecidos mais irrigados como o fígado, rins, coração e cérebro (SNC) recebem primeiro o fármaco atingindo concentrações superiores mas em compensação também são os primeiros a perde-lo (Hardman & Limbird, 1996) (LaMattina & Golan, 2009). Porém, outros fatores como a capacidade de ligação a determinados tecidos ou proteínas plasmáticas funcionam como um reservatório de fármaco que contribui para uma distribuição não uniforme e redução da concentração plasmática até saturação (Garrett & Monteiro, 2001). Por exemplo, o tecido adiposo é menos irrigado mas tem grande capacidade de captação de determinados fármacos (lipossolúveis) e por isso consegue atingir concentração igualmente superior ou até mais do que tecidos altamente irrigados embora, numa taxa mais lenta. Claro que, tanto o fluxo sanguíneo como o poder de captação de fármaco por diferentes tecidos pode sofrer variações interindividuais ou intraindividuais. Por exemplo, obesos têm mais tecido adiposo e por isso conseguem acumular maiores concentrações de fármacos lipossolúveis do que indivíduos de peso normal, atletas têm maior fluxo sanguíneo e massa muscular o que lhes permite maior acumulação de fármaco no músculo e que também justifica as variações entre idosos e jovens adultos e como último exemplo, a atividade do indivíduo influencia o fluxo sanguíneo sendo menor em repouso (LaMattina & Golan, 2009).

3.1 Reservatórios de fármacos no organismo

3.1.1 Proteínas plasmáticas

A distribuição de fármacos pode ser afetada pela sua ligação a proteínas plasmáticas formando complexos fármaco-proteína de forma instantânea e dependente da afinidade do fármaco pelos sítios de ligação e da concentração das proteínas (Rang et al., 2011) (Lüllmann et al., 2008). Dentro do compartimento intravascular os fármacos também se podem ligar aos eritrócitos como digitálicos cardiotônicos (Garrett & Monteiro, 2001). A albumina e glicoproteína ácida α_1 são as principais proteínas plasmáticas envolvidas na ligação de fármacos (Hardman & Limbird, 1996).

A albumina é a proteína plasmática mais abundante, com elevada capacidade de ligação (2 locais por moléculas) e responsável pela ligação de muitos fármacos ácidos (ex. varfarina, AINEs e sulfonamidas) e alguns básicos (ex. antidepressivos tricíclicos) (LaMattina & Golan, 2009).

A glicoproteína ácida α_1 tem uma participação relevante na ligação de fármacos básicos (ex. quinina, lidocaína e propranolol) embora possa estar envolvida na ligação de alguns fármacos ácidos (LaMattina & Golan, 2009) (Rang et al., 2011) (Toffoletto & Massud, 2007). Como é um componente da fase aguda, a sua concentração aumenta no caso de distúrbios agudos, stresse patológico agudo e idade e portanto, as suas concentrações são variáveis quer a nível intraindividual como interindividual (Toffoletto & Massud, 2007) (Lüllmann et al., 2008).

Outras proteínas plasmáticas como a β -globulina podem formar complexos com fármacos mas em termos quantitativos têm menor relevância (Hardman & Limbird, 1996).

Regra geral, as ligações dos fármacos com as proteínas plasmáticas são instáveis e por isso, reversíveis mas existem exceções. Os fármacos alquilantes ligam-se às proteínas por ligações covalentes sendo um exemplo da possível formação de complexos por ligações irreversíveis (Garrett & Monteiro, 2001).

À medida que a concentração de fármaco aumenta vai ocorrendo formação de novos complexos fármaco-proteína embora, geralmente a fração de fármaco livre e

ligado não varie (Rang et al., 2011).

Normalmente, a grande dimensão dos complexos formados não permitem a sua saída do compartimento intravascular, diminuindo a disponibilidade de fármaco para se ligar aos seus alvos terapêuticos (LaMattina & Golan, 2009). Assim, a fração terapêutica ativa corresponde apenas à fração livre e só esta pode sofrer eliminação (metabolização ou filtração glomerular) (Garrett & Monteiro, 2001) (Rang et al., 2011).

Um fármaco que se ligue 10% às proteínas só terá 90% da sua dose disponível no sangue para ser distribuída para fora do compartimento intravascular e produzir não só a intensidade do seu efeito mas também para sofrer eliminação. Conforme a fração livre no plasma vai diminuindo, os complexos vão se desligando, fornecendo mais fármaco livre para estabelecer o equilíbrio. Portanto, funciona como um reservatório que diminui a intensidade do efeito mas prolonga-o e reduz a sua eliminação (Lüllmann et al., 2008).

Fármacos com a mesma afinidade pelos mesmos locais das proteínas plasmáticas vão competir para a formação de complexos, podendo atingir concentrações superiores ao esperado de um ou ambos os fármacos (LaMattina & Golan, 2009). Com afinidades diferentes, se a do fármaco |A| for maior, liga-se primeiro ou desloca o fármaco |B| do local de ligação, aumentando a concentração de |B| livre. Esta interação resulta num aumento do efeito e eliminação de |B| (Lüllmann et al., 2008). É de notar que se o índice de ligação dos fármacos for muito grande pode levar a grandes modificações da fração livre do fármaco deslocado e conseqüentemente, a efeitos indesejáveis ou mesmo tóxicos (LaMattina & Golan, 2009) (Rang et al., 2011) (Toffoletto & Massud, 2007). O risco de toxicidade é superior para fármacos com pequena janela terapêutica, devendo ser considerado a necessidade de ajustes da dose; porém, são poucos os fármacos que interferem na ligação de outros fármacos porque os locais de ligação raramente se encontram próximos de saturação (Rang et al., 2011) (LaMattina & Golan, 2009). As sulfonamidas por ocuparem 50% dos locais de ligação são uma das exceções, levando à deslocação da bilirrubina (substância endógena) e conseqüentemente a quadros tóxicos em bebés e prematuros por terem capacidade reduzida de metabolização da bilirrubina (Garrett & Monteiro, 2001) (Rang et al., 2011). Outro exemplo de interações deste tipo é a deslocação da fenitoína pelo valproato por maior afinidade para a albumina plasmática além da inibição do metabolismo da fenitoína. Um último exemplo é a interação entre o ácido acetilsalicílico e o metrotexato, onde a deslocação proteica e

inibição da secreção tubular do metrotexato pelo ácido acetilsalicílico leva ao aumento da sua concentração (Garrett & Monteiro, 2001). A possibilidade deste tipo de interações é possível porque a ligação dos fármacos ou substâncias endógenas com as proteínas plasmáticas não é seletiva, permitindo competição desde que tenham características físico-químicas semelhantes (Hardman & Limbird, 1996).

Determinadas patologias podem levar a alterações da concentração das proteínas plasmáticas, quer à sua diminuição ou aumento. Queimaduras, síndrome nefrótica e insuficiência hepática são alguns exemplos de patologias que podem levar à redução da concentração de albumina e conseqüente alteração da cinética de fármacos que lhe tenham afinidade por aumento da fração livre (Lüllmann et al., 2008) (Dawn L. Metrisin, 2000). O mesmo acontece com a idade; pacientes idosos vão sofrendo um decaimento do nível de proteínas plasmáticas (Dawn L. Metrisin, 2000). Por comparação de indivíduos de raça caucasiana e raça negra, verificou-se que a capacidade de ligação dos fármacos às proteínas também pode ser modificada por variações genéticas (Garrett & Monteiro, 2001).

Assim, o grau de ligação de fármacos às proteínas é um aspeto importante e deve ser considerado em prática clínica. Porém, o seu estudo é muito complexo e difícil (Garrett & Monteiro, 2001).

3.1.2 Reservatórios tecidulares

A ligação de fármacos ao músculo e outros tecidos como o adiposo e ósseo também contribuem para uma distribuição não uniforme. Essa ligação normalmente ocorre com proteínas, fosfolípidos ou nucleótidos (Hardman & Limbird, 1996).

Quando a concentração intracelular de fármacos num determinado tecido for grande e de ligação reversível funciona como reservatório de fármaco. Um exemplo são concentrações de quinacrina (antimalárico) no fígado muito superiores às concentrações no compartimento intravascular por administrações prolongadas (Hardman & Limbird, 1996). Outros exemplos são as concentrações elevadas de amiodorona no fígado e pulmões em tratamentos de arritmias cardíacas e da cloroquina (antimalárico) em tecidos como a retina (rica em melanina) por grande afinidade pela melanina (Rang et al., 2011).

3.1.2.1 Tecido adiposo

A gordura é um compartimento neutro (apolar) que armazena muitos fármacos lipossolúveis de grande relevância porque representa cerca de 20% do peso corporal, podendo chegar aos 50% em obesos ou 10% em indivíduos subnutridos (Hardman & Limbird, 1996).

A morfina tem um coeficiente de partição óleo: água de 0,4 sendo menos armazenada que o tiopental que tem coeficiente de partição óleo: água de 10 porque apesar de ambos serem lipossolúveis a ligação ao tecido adiposo é diretamente proporcional ao coeficiente de partição óleo: água (Rang et al., 2011).

O fluxo sanguíneo é outro fator que limita a acumulação de fármacos neste tecido, determinando uma acumulação lenta e progressiva na gordura e por isso, fármacos administrados a longo prazo (ex. benzodiazepinas) produzem uma acumulação de maior relevância do que fármacos administrados pontualmente; exceto os de elevada lipossolubilidade (ex. anestésicos gerais) (Rang et al., 2011).

Assim, a acumulação no tecido adiposo leva muitas vezes à necessidade de ajustes da dose de fármacos altamente lipossolúveis por peso corporal, o que nem sempre é fácil devido à necessidade de estipular a razão massa gorda /massa magra (Toffoletto & Massud, 2007).

3.1.2.2 Tecido ósseo

O osso pode funcionar como reservatório pela sua capacidade de ligação a metais pesados (ex. chumbo e rádio) e fármacos quelantes de íons metálicos divalentes (Hardman & Limbird, 1996).

As tetraciclina são um exemplo de fármacos que são armazenados no tecido ósseo e nos dentes (Rang et al., 2011). Por essa razão, não devem ser administrados a crianças, gestantes e latentes de forma a evitar a formação de complexos insolúveis pela sua ligação ao cálcio e possíveis consequências, nomeadamente, deformações ósseas e manchas permanentes durante a calcificação ou hipoplasia dentária (Lairini, 2008).

3.2 Barreira hematoencefálica (BHE)

A barreira hematoencefálica, que delimita o sangue capilar cerebral e líquido cefalorraquidiano, regula a distribuição de fármacos e outras substâncias para o SNC através da baixa permeabilidade e presença de enzimas no interior do endotélio que degradam muitas substâncias (Lairini, 2008) (Rojas, Ritter & Pizzol, 2011).

A baixa permeabilidade da BHE justifica-se pela sua estrutura contínua com células endoteliais unidas por junções de oclusão e cercadas de pericitos (Lairini, 2008) (Rojas et al., 2011).

Esta barreira especializada permite a passagem de substâncias altamente lipossolúveis, gases como o oxigênio e dióxido de carbono e tirando algumas exceções (ex. água) exclui substâncias hidrofílicas e substâncias ionizadas (ex. aminas quaternárias) (Lairini, 2008) (Rojas et al., 2011).

As moléculas hidrofílicas essenciais para o seu metabolismo (ex. glicose, íões e aminoácidos) entram no SNC através de canais específicos da BHE. Quando não têm canais específicos (ex. proteínas) essas moléculas hidrofílicas demoram muito mais tempo do que as moléculas lipofílicas (Rojas et al., 2011). Antineoplásicos e alguns antibióticos (ex. aminoglicosídeos) são exemplos de fármacos que não conseguem passar a BHE por baixa lipossolubilidade (Rang et al., 2011).

Quando se pretende efeitos apenas periféricos a grande seletividade da BHE é uma vantagem mas para ação central é um inconveniente porque não pode ser administrado por vias sistêmicas, o que obriga a técnicas mais invasivas (ex. intrarraquidiana), substituição por fármacos com atividade idêntica e que passem na BHE ou alterações da sua permeabilidade de forma facilitar a entrada de substâncias que normalmente não entram no SNC (Garrett & Monteiro, 2001).

Alterações da permeabilidade da BHE podem surgir por distúrbios patológicos como meningites bacterianas onde a inflamação é intensa; possibilitando a administração de penicilina por via intravenosa. Péptidos como as bradicininas e encefalinas aumentam a permeabilidade da BEH podendo vir a ajudar a penetração de fármacos como os antineoplásicos (Rang et al., 2011).

3.3 Barreira placentária

Segundo Garrett & Monteiro (2001), a placenta “contém uma rede de seios sanguíneos maternos com os quais entram em contato vilosidades onde se situam os capilares placentários fetais, recobertos por uma camada trofoblástica e outra de tecido mesenquimatoso” (pág. 27).

A passagem de fármacos pela placenta ocorre principalmente por difusão passiva, podendo prejudicar o feto e levar mesmo a anomalias congénitas ou efeitos adversos no recém-nascido quando administrados no momento antes do parto (Hardman & Limbird, 1996). A passagem através da placenta também é possível por transporte ativo, pinocitose e pelas fendas da membrana placentária (Lairini, 2008).

Os fármacos não ionizados lipossolúveis têm a passagem facilitada mas fármacos com elevado grau de dissociação ou pequena lipossolubilidade também conseguem passar, embora numa menor fração. Portanto, apesar da placenta ser considerada por muitos uma barreira relativamente seletiva, o feto tem uma maior ou menor exposição a praticamente todos os fármacos administrados pela mãe (Hardman & Limbird, 1996). Como consequência, origina frequentemente a toxicidade sobre o feto mas por outro lado possibilita uma porta de entrada de fármacos para o tratamento do feto, embora raramente utilizada (Garrett & Monteiro, 2001). A circulação placentária e o peso molecular também interferem na distribuição de fármacos (Lairini, 2008).

3.4 Redistribuição

O efeito do fármaco termina graças a processos de metabolização, excreção ou redistribuição do fármaco do seu local de ação para outros locais do organismo (Hardman & Limbird, 1996).

A redistribuição é particularmente importante em fármacos altamente lipossolúveis, principalmente quando administrados rapidamente por via intravenosa (bólus) ou inalação (Hardman & Limbird, 1996). Devido à rápida velocidade de administração, em primeira instância o fármaco atinge concentrações mais elevadas em órgãos mais irrigados como o cérebro ou coração. Posteriormente, a pouca capacidade de retenção desses órgãos e gradiente de concentração favorável ao regresso do fármaco ao sangue, faz com que se vá desligando de forma gradual e que depois seja

redistribuído para tecidos de maior massa e menor irrigação como o músculo; que por sua vez, vão saindo do músculo, passando para o sangue e acumulando-se em tecidos como o tecido adiposo que é ainda menos irrigado mas favorável pela natureza lipídica do fármaco (Garrett & Monteiro, 2001). Dessa forma, locais que inicialmente tinham concentrações ativas ao longo do tempo deixam de ter e locais que não tinham passam a ser reservatórios de quantidades significativas de fármaco (Holford, 2007). Como consequência, o grande decaimento das concentrações ativas e portanto da intensidade da ação terapêutica de fármacos que atuam por exemplo no SNC, não se justifica meramente por processos de eliminação mas pela redistribuição para tecidos desprovidos de estruturas que são necessárias para produção de efeito terapêutico (receptores alvo) (Garrett & Monteiro, 2001).

O tiopental utilizado para anestesia geral de curta duração é um exemplo de fármacos com grande redistribuição, embora se mantenha no organismo durante muito tempo por acumulação no músculo e gordura (Garrett & Monteiro, 2001).

3.5 Volume de distribuição (V_d)

O volume aparente de distribuição (V_d) expressa o volume de líquido necessário para conter a quantidade total de fármaco no organismo na mesma concentração de fármaco no plasma em estado de equilíbrio dinâmico, refletindo um equilíbrio entre a ligação aos tecidos e a ligação a proteínas plasmáticas (Holford, 2007) (Rang et al., 2011) (LaMattina & Golan, 2009). O volume aparente de distribuição pode ser expresso pela seguinte equação (Lüllmann et al., 2008):

$$\text{Volume de distribuição } (V_d) = \frac{\text{Dose administrada } (D)}{\text{Concentração plasmática de fármaco } (C_p)}$$

Quanto maior a distribuição fora do compartimento intravascular, maior o volume aparente de distribuição e menor a concentração plasmática (Holford, 2007). A distribuição de fármacos como a amiodorona é tão alta fora do compartimento intravascular que os seus volumes aparentes de distribuição chegam a ser superiores ao volume de água corporal total (LaMattina & Golan, 2009).

O volume (massa) de um órgão ou tecido e a quantidade de locais de ligação para o fármaco nesse local anatómico são dois fatores que determinam a capacidade de captar e reter um dado fármaco nesse local em particular (LaMattina & Golan, 2009).

Se essa capacidade for elevada, remove grandes quantidades de fármaco do compartimento intravascular ficando menos fármaco para ser distribuído para o tecido/órgão alvo. Sabendo que é preciso ter quantidades suficientes de fármaco para produzir efeito terapêutico; isto é, concentração dentro da janela terapêutica, a dose tem de ser superior de forma a saturar os locais de ligação noutros tecidos e obter a concentração terapêutica no tecido alvo. Assim, fármacos com V_d maiores geralmente precisam de doses iniciais superiores do que fármacos com a mesma potência e menor V_d (LaMattina & Golan, 2009).

Alterações da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas geram modificações do V_d de um fármaco na medida em que a fração livre (ativa) é maior ou menor (LaMattina & Golan, 2009). Maior concentração de fármaco na forma livre, fica mais disponível para sair do compartimento intravascular, originando V_d superior e vice-versa (Holford, 2007).

Uma acumulação de fluidos como acontece em situações de edema, ascite e derrame pleural aumentam o V_d de fármacos hidrofílicos (ex. gentamicina). O contrário acontece ao V_d da digoxina em idosos porque este fármaco liga-se muito a proteínas tecidulares do músculo mas como no idoso existe um decaimento da massa muscular o V_d diminui. Caso se trate do V_d da digoxina em obesos com dose baseada no peso corporal total, sendo um fármaco hidrofílico não tem tendência a se acumular nesse tecido e por isso, o V_d vai ser muito inferior ao estimado. Já a teofilina tem V_d proporcional ao peso corporal mesmo que se trate de indivíduos obesos porque tem grande capacidade de ligação ao tecido adiposo (Holford, 2007).

Capítulo IV

Metabolização de fármacos

O metabolismo ou biotransformação de fármacos ocorre entre a sua absorção e eliminação, levando a alterações químicas do fármaco através de enzimas presentes nos tecidos, originando metabolitos. Esses processos podem ser de anabolismo (construção) ou catabolismo (degradação) de um fármaco (Correia, 2007) (Rang et al., 2011).

O conjunto de reações enzimáticas que biotransformam os fármacos têm como objetivo originar metabolitos mais polarizados (hidrossolúveis) para terem uma excreção renal mais facilitada de forma, a que não permaneçam por tempo indefinido no organismo na medida em que, compostos lipossolúveis são facilmente reabsorvidos do filtrado glomerular e alguns desses compostos ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (Correia, 2007) (Pereira, 2007). Em alguns casos, nomeadamente na administração de pró-fármacos, o objetivo não é aumentar a sua excreção mas originar um composto biologicamente ativo para promover o efeito farmacológico (Pereira, 2007).

O metabolismo pode ocorrer em vários locais mas predominantemente no fígado e pelo sistema do citocromo P₄₅₀ (CYP) (Rang et al., 2011).

As reações envolvidas no metabolismo de fármacos podem ser de dois tipos, reações de fase I ou fase II, que podem ocorrer de forma sequencial ou isolada mas que originam sempre metabolitos com menor lipossolubilidade com conseqüente redução do seu $t_{1/2}$, redução da sua acumulação no organismo e maior ou menor atividade consoante a natureza do metabolito formado (Rang et al., 2011).

4.1 Locais de metabolismo dos fármacos

O metabolismo de fármacos pode ocorrer em qualquer tecido que tenha atividade metabólica mas preferencialmente no fígado pela maior diversidade e quantidade de enzimas metabólica. Outros órgãos como os pulmões, TGI, rins e peles têm capacidade metabólica considerável (Hardman & Limbird, 1996) (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Regra geral, os fármacos são metabolizados por enzimas celulares específicas que se encontram em grande parte no retículo endoplasmático (RE) e citoplasma mas

também na mitocôndrias, envoltório nuclear e membrana plasmática (Correia, 2007) (Hardman & Limbird, 1996). Nas reações de fase I os sistemas enzimáticos envolvidos localizam-se essencialmente no retículo endoplasmático e nas de fase II no citoplasma (Hardman & Limbird, 1996). Porém os fármacos também podem ser metabolizados por reações químicas espontâneas não catalisadas (ex. penicilina pelo ácido gástrico) (Correia, 2007).

Após a homogeneização e centrifugação diferencial dos tecidos em estudos laboratoriais, o retículo endoplasmático rompe-se e a partir dos fragmentos da membrana formam-se pequenas vesículas (chamadas de microsomas) que contêm grande parte das características morfológicas e funcionais das membranas íntegras. Por essa razão, as enzimas que metabolizam os fármacos no RE são classificadas como enzimas microsômicas e os processos de biotransformação classificados em: microsomal e não microsomal (Correia, 2007) (Hardman & Limbird, 1996) (Vasquez et al., 2010).

A capacidade de biotransformação de um dado fármaco está dependente da sua entrada nos hepatócitos e outras células. Como os fármacos lipofílicos têm uma passagem facilitada pelas membranas conseguem penetrar mais facilmente nas células e os seus organelos e entrar em contacto com as enzimas catalisadores, sendo os fármacos dessa natureza preferencialmente metabolizados (Taniguchi & Guengerich, 2009). As moléculas polares também entram mas mais lentamente ou através de mecanismos específicos de transporte; porém, são menos metabolizadas e pelo menos parcialmente excretadas na forma inalterada. Portanto, o metabolismo intracelular é particularmente importante para fármacos lipossolúveis (Rang et al., 2011).

4.2 Metabolismo de primeira passagem (pré-sistémico)

O metabolismo de primeira passagem ou pré-sistémico leva a uma redução considerável da quantidade absorvida antes de chegar à circulação sistémica, contribuindo para a eliminação de biodisponibilidade de muitos fármacos (Rang et al., 2011).

A aspirina, levodopa, lidocaína, verapamil, dinitrato de isossorbida, trinitrato de glicerila, metoprolol, morfina, propranolol e salbutamol são alguns exemplos entre os

muitos fármacos que sofrem um efeito de primeira passagem significativo (Rang et al., 2011).

O metabolismo de primeira passagem não ocorre só no fígado mas noutros locais como a parede intestinal e é influenciado pela via de administração (Rang et al., 2011) (Winstanley & Walley, 2002).

Na administração oral, os fármacos antes de chegarem à circulação sistémica passam pelo sistema porta-hepático, podendo ser rapidamente metabolizados pelo fígado, atingindo baixas concentrações plasmáticas. Quando isto acontece, a dose por essa via de administração tem de ser ajustada. Portanto, fármacos que sofrem um efeito de primeira passagem considerável e administrados por vias suscetíveis a esse efeito necessitam de dose superior à dose administrada por vias que o contornam (ex. via intravenosa) (Vasquez et al., 2010). Porém, é necessário ter atenção aos metabolitos dos fármacos porque se a dose foi aumentada os seus metabolitos também serão superiores. Por essa razão, a lidocaína (antirrítmico) com biodisponibilidade de 3% por via oral e com metabolitos tóxicos para o SNC, nunca é administrada por essa via (Correia, 2007) (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Nem sempre o efeito de primeira passagem é considerado uma desvantagem. A porção deglutida de glucocorticoides após administração pulmonar sofre total eliminação pré-sistémica, evitando grandes efeitos sistémicos (Lüllmann et al., 2008).

O fluxo sanguíneo e função hepática influenciam muito a extração de fármacos, apresentando variáveis interindividuais acentuadas na biodisponibilidade de fármacos muito metabolizados (Correia, 2007).

4.3 Metabolitos

Normalmente os metabolitos resultantes da metabolização são inativos ou menos ativos que o fármaco original mas existem casos em que o fármaco é inativo quando administrado e só se torna farmacologicamente ativo de depois de metabolizado, sendo chamados de pró-fármacos (Rang et al., 2011).

Como exemplos de pró-fármacos existe o enalapril que precisa de ser hidrolisado para originar a forma ativa, o enalaprilate; a cortisona com hidrocortisona como metabolito ativo; prednisona metabolizada em prednisolona; entre muitos outros (Rang

et al., 2011). Os pró-fármacos são uma estratégia para vencer barreiras como a baixa solubilidade, sabor ou odor desagradável, instabilidade em pH dos líquidos digestivos, irritação ou dor local de aplicação, inadequada permeabilidade a barreiras especiais como a BHE, baixa biodisponibilidade e extenso efeito de primeira passagem com consequente diminuição da meia-vida de eliminação de um fármaco (Rang et al., 2011) (Taniguchi & Guengerich, 2009) (Pereira, 2007).

A aspirina é um fármaco utilizado como anti-plaquetário e anti-inflamatório. Depois de hidrolisado o seu metabolito ácido salicílico possui atividade anti-inflamatória mas não possui ação anti-plaquetária. Muitos metabolitos também podem ter ações semelhantes ao fármaco original como é o caso de algumas benzodiazepinas (ex. diazepam com nordiazepam e oxozepam como metabolitos ativos e ação semelhante) causando persistência da sedação, mesmo depois do fármaco original ser eliminado (Rang et al., 2011).

Os metabolitos também podem ser tóxicos para o organismo. A hepatotoxicidade do paracetamol pelo seu metabolito N-Acetil-p-benzoquinomina é um exemplo (Rang et al., 2011).

4.4 Reações de Fase I

As reações de Fase I da biotransformação de fármacos são processos catabólicos que envolvem reações de oxidação, redução e hidrólise, fornecendo um grupo funcional que confere uma maior polaridade ao fármaco e que resulta na perda de atividade farmacológica e maior facilidade da sua expressão, embora em alguns casos possa ocorrer retenção, potencialização ou alteração da sua atividade. Se esses metabolitos de fase I não forem rapidamente excretados na urina, os seus grupos funcionais resultantes da fase I fornecem um sítio de ligação adequado para o metabolismo de fase II (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011) (Toffoletto & Massud, 2007).

Os metabolitos formados neste tipo de reações por vezes são mais tóxicos ou carcinogénicos que o fármaco original porque os grupos funcionais introduzidos são geralmente mais radiativos (Rang et al., 2011) (Toffoletto & Massud, 2007).

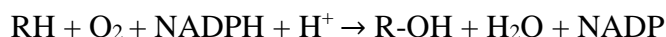
4.4.1 Sistema monooxigenase P₄₅₀

4.4.1.1 Mecanismo das enzimas P₄₅₀

A principal reação de fase I do metabolismo de fármacos é a hidroxilação catalisada por monooxigenases do citocromo P₄₅₀ (enzimas microssomais). Neste tipo de oxidação oxidativa essas enzimas catalisam a adição de um grupo hidroxila ao fármaco mas também catalisam outras reações, incluindo a desalogenação, desaminação, dessulfuração, epoxidação, peroxigenação e redução. As reações redutoras catalisadas por este sistema de enzimas ocorrem geralmente em condições de baixa tensão de oxigénio (Hardman & Limbird, 1996) (Murray, 2002) (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Os diversos fármacos oxidados pelo citocromo P₄₅₀ têm como aspeto estrutural comum a grande lipossolubilidade (Kopittke, Rhoden, Souza & Barros, 2010).

A reação catalisada P₄₅₀ é expressa da seguinte forma:



O RH apresenta o fármaco geralmente lipofílico e no final da reação torna-se num metabolito hidrofílico pela entrada de um oxigénio na sua estrutura e liberta-se uma molécula de água (Murray, 2002). Assim uma molécula de oxigénio é consumida (reduzida) por cada molécula de fármaco (substrato-RH), aparecendo um átomo de oxigénio num metabolito formado (produto) e outro na forma de água. Já o NADPH, funciona como agente redutor da reação, essencial para a atividade do citocromo P₄₅₀ (Correia, 2007).

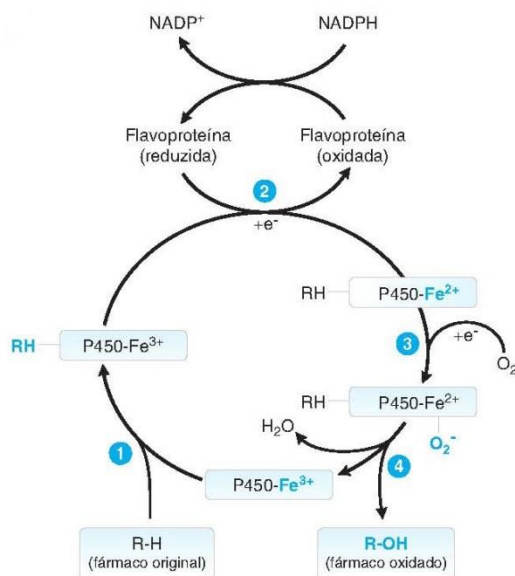


Figura 1 – Ciclo do citocromo P₄₅₀ nas oxidações do fármaco. Adaptado de (Taniguchi & Guengerich, 2009)

A figura 1 demonstra um esquema simplificado do ciclo oxidativo. Este processo requer a presença de oxigénio molecular, NADPH, NADPH citocromo P₄₅₀ redutase (flavoproteína P₄₅₀ redutase) e a hemoproteína do citocromo P₄₅₀ (Hardman & Limbird, 1996).

Na primeira etapa do ciclo apresentado, a forma oxidada do citocromo P₄₅₀ (Fe³⁺) combina-se com o fármaco formando um complexo binário (enzima-substrato). Na segunda etapa a NADPH citocromo P₄₅₀ redutase aceita um elétron do NADPH que por sua vez reduz o complexo oxidado citocromo P₄₅₀-fármaco, ou seja, passa do estado férrico (Fe³⁺) para o estado ferroso (Fe²⁺). A interação do citocromo P₄₅₀ com as proteínas NADPH citocromo P₄₅₀ redutase é facilitada pela camada de lípidos na qual estão contidos e pela sua proximidade. Na terceira etapa ocorre a introdução de um novo elétron a partir do NADPH pela mesma NADPH citocromo P₄₅₀ redutase, reduzindo o oxigénio molecular e formando um complexo oxigénio ativado-citocromo P₄₅₀-substrato. Na quarta e última etapa, esse complexo transfere o oxigénio ativado para o substrato originando um metabolito oxidado, o outro oxigénio é libertado como H₂O e a enzima citocromo P₄₅₀ é regenerada (voltando à forma oxidada) (Correia, 2007)

(Hardman & Limbird, 1996).

Os diversos fármacos oxidados pelas enzimas do citocromo P₄₅₀ são estruturalmente não-relacionadas, sendo a grande lipossolubilidade o único aspeto estrutural comum. Assim, a baixa especificidade do substrato para esse complexo enzimático e as potentes propriedades de oxidação do oxigénio ativado permitem a oxidação de uma grande variedade de substratos por estes sistemas enzimáticos (Correia, 2007) (Kopittke et al., 2010).

4.4.1.2 Natureza e classificação das enzimas P₄₅₀

Foram identificadas cerca de 27 famílias de genes para a expressão de aproximadamente 40 isoenzimas do citocromo P₄₅₀, havendo pelo menos 6 isoformas no retículo endoplasmático do fígado humano (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4) (Correia, 2007) (Murray, 2002) (Rodrigues, 2009).

As enzimas do citocromo P₄₅₀ distinguem-se pela sua sequência de aminoácidos, sensibilidade a agentes indutores e inibidores e pela sua especificidade para diferentes substratos, embora pequena. Mesmo que essas enzimas pertençam à mesma família apresentam diferente especificidade para um dado substrato apesar de frequentemente haver sobreposição entre algumas delas, podendo atuar no mesmo substrato mas com velocidades diferentes (Rang et al., 2011).

A nomenclatura das isoenzimas do citocromo P₄₅₀ e dos genes que as codificam baseia-se em homologia estrutural. O citocromo P₄₅₀ é abreviado por CYP, sendo esse símbolo seguido de um algarismo arábico que representa a família. Isoenzimas do citocromo P₄₅₀ pertencentes à mesma família exibem pelo menos 40% de semelhança da sequência de aminoácidos, sendo a CYP1, CYP2 e CYP3 as famílias consideradas mais importantes na biotransformação de fármacos no fígado humano e as restantes mais importantes no metabolismo de compostos endógenos (ex. esteroides e ácidos graxos). Uma determinada família divide-se em subfamílias, que exibem identidade de sequências superior a 55%. A subfamília é indicadora com uma letra maiúscula depois do algarismo arábico da sua família, seguida de números arábigos designados arbitrariamente que correspondem aos P₄₅₀ individuais. Utilizando o CYP3A4 (figura 2) como exemplo explicativo, pertence ao membro da família 3, da subfamília A e constitui o quarto membro individual dessa subfamília. A nomenclatura dos genes que

expressam as enzimas do citocromo P₄₅₀ é idêntica com exceção de que são apresentados em itálico (Hardman & Limbird, 1996) (Murray, 2002).

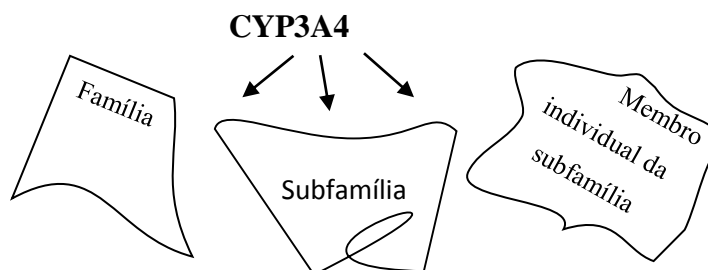


Figura 2 – Nomenclatura do sistema citocromo P₄₅₀

As enzimas do átomo P₄₅₀ têm propriedades espectrais únicas. As suas formas reduzidas formam um complexo com o monóxido de carbono que apresentem picos de absorvância máximos de 450nm (variando de 447 a 452nm). Esse complexo é rosa, em inglês pink, e por isso a letra “p” do citocromo P₄₅₀ (Rang et al., 2011).

4.5 Reações de fase II

As reações de metabolismo de fase II também podem ser chamadas de reações de conjugação ou sintéticas e assim como as reações de tipo I ocorrem preferencialmente no fígado (Lairini, 2008) (Rang et al., 2011). Neste tipo de reações anabólicas existe uma interação entre um composto e um substrato endógeno (ácido glucurônico, sulfato, glutatona, acetato eucertos aminoácidos) a partir do seu grupo funcional que se liga covalentemente ao substrato, formando um conjugado altamente polarizado e hidrossolúvel (Hardman & Limbird, 1996). Para que essa ligação ocorra existe necessidade de intermediários altamente energéticos e enzimas de transferência específicas (catalisadores), normalmente transferases. Essas enzimas encontram-se quer em microsossomos como no citoplasma (Correia, 2007).

Os compostos que contêm grupos funcionais hidrofílicos (-OH; -COOH; -NH₂, e outros), sejam eles fármacos originais ou seus metabolitos oriundos de reação de fase I, podem sofrer conjugação direta (Lairini, 2008). Normalmente a conjugação de metabolitos de reações de fase I é mais comum, passando por essas reações de forma sequencial. Porém, reações de fase II podem ocorrer antes das de fase I, como é o caso

da isoniazida. A isoniazida a partir da sua porção de hidrazida forma um conjugado de N-acetil (reação de fase II) que é posteriormente utilizado como substrato de uma reação de hidrólise (reação de fase I) (Correia, 2007).

Os conjugados formados normalmente são inativos e devido à sua natureza (polarizados e hidrofílicos) são facilmente excretados na urina e nas fezes mas existem exceções, como é o caso do conjugado morfina-6-glicuronídeo, metabolito ativo da morfina e mais potente que a própria morfina (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011). Outro exemplo é o metabolito sulfatado ativo do minoxidil (pró-fármaco). Assim, o termo de “destoxificação” utilizado para as reações de tipo II, por serem consideradas sempre reações de inativação terminal, caiu em desuso (Correia, 2007).

Existe o risco de que conjugados de alto peso molecular excretados pela bÍlis sofram clivagem enzimática da sua ligação de conjugação por bactérias da flora intestinal, libertando o composto original com a possibilidade de recirculação êntero-hepática (Hardman & Limbird, 1996).

As reações de metabolização tipo II mais comuns são a conjugação com o ácido glucurónico (glicuronização), conjugação com glutathiona, sulfatação, acetilação e metilação (Murray, 2002).

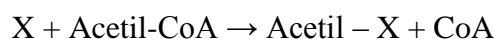
A glicuronização é a reação do conjugado mais frequente em termos quantitativos, catalisada pelas UDP-glicuronosil transferases (uridina difosfato glicuronosil transferases) localizadas nas membranas microssômicas, o que facilita o seu contato direto com as metabolitos das reações de fase I. Estas enzimas catalisadoras têm elevada expressão hepática mas também se encontram no rim, intestino, cérebro e pele. Catalisam a formação de conjugados O-, N- e S-glicuronato (com ligações éster, amida ou tiol) através da transferência de uma molécula de ácido glucurónico ativada para um determinado substrato (endógeno ou exógeno) com grupos funcionais como álcoois aromáticos e alifáticos, ácidos carboxílicos, amins e grupos sulfidrilas livres (Hardman & Limbird, 1996). A bilirrubina e corticosteroides suprarrenais são algumas substâncias endógenas que sofrem glicuronização (Rang et al., 2011).

A reação de conjugação com glutathiona é catalisada pela enzima citoplasmática glutathiona-S-transferase presente em quase todos os tecidos. A glutathiona é constituída por ácido glutâmico, cisteína e glicina, sendo um tripeptídeo (nucleófilo) que forma

conjugado com fármacos eletrofílicos. Esses conjugados antes de serem excretados sofrem outras reações de metabolização, onde os grupos glutamil e glicimil da glutatona são removidos e o restante do conjugado sofre acetilação por adição de acetila ao grupo amino do resíduo cisteinil do conjugado. Esse composto formado corresponde ao ácido mercaptúrico (conjugado da L-acetilcisteína), sendo eliminados do organismo através da urina (Hardman & Limbird, 1996) (Murray, 2002).

As reações de sulfatação são catalisadas por sulfotransferases, localizadas no citoplasma e têm a adenosina 3'-fosfato-5'-fosfossulfato ativada como composto doador de sulfato. Estes tipos de reações são importantes para fármacos ou metabolitos com grupos hidroxila (Hardman & Limbird, 1996) (Murray, 2002).

Na reação de acetilação, o acetil-CoA (acetato ativo) atua como composto doador e os seus metabolitos normalmente são menos hidrossolúveis que os fármacos originais, prolongando o seu $t_{1/2}$ (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011). Esta reação pode ser representada por:



onde X representa o fármaco (ex. isoniazida). Esta reação é catalisada por acetiltransferases que se localizam no citoplasma das células, principalmente do fígado (Murray, 2002). Aminas, hidrazinas e sulfonamidas são frequentemente acetiladas (Hardman & Limbird, 1996).

As reações de metilação utilizam a S-adenosil-metionina como composto doador de metila e enzimas metiltransferases como catalisadores. São poucos os fármacos sujeitos a este tipo de reações, porém são relevantes para compostos endógenos (Hardman & Limbird, 1996) (Murray, 2002).

4.6 Fatores que afetam a biotransformação de fármacos

4.6.1 Indução enzimática

O efeito de indução resulta num aumento da atividade de sistemas microssômicos de oxidação e conjugação com exposição repetida de substâncias endógenas e exógenas (ex. fármacos) (Rang et al., 2011) (Lüllmann et al., 2008). Fármacos indutores como fenobarbital causam uma hipertrofia do REL e um aumento da quantidade de citocromo

P₄₅₀, duas ou três vezes em apenas 4 a 5 dias (Murray, 2002).

O aumento da atividade destas enzimas leva a uma velocidade de biotransformação superior e a diminuição da disponibilidade quer do fármaco indutor como de fármacos coadministrados caso sejam metabolizados pelas enzimas envolvidas. Isso significa que o fármaco terá menor $t_{1/2}$ e menor duração dos seus efeitos farmacológicos (Hardman & Limbird, 1996) (Rang et al., 2011) (Kopittke et al., 2010). Quando os produtos dessas reações são metabolitos reativos, a indução enzimática pode aumentar o perigo de toxicidade e carcinogénese por maior concentração desses metabolitos (Correia, 2007).

A indução traduz-se num aumento de síntese e/ou redução da degradação das enzimas microssômicas (Rang et al., 2011). O aumento da síntese dessas enzimas envolve o aumento da transcrição do seu mRNA (Murray, 2002). O etanol (CYP2E1), a rifampicina e carbamazepina (CYP1A1) e o tabaco são alguns exemplos de indutores do citocromo P₄₅₀, entre os muitos existentes (Garrett & Monteiro, 2001) (Kopittke et al., 2010).

O fenobarbital pela indução da expressão CYP2C9 leva a um aumento da concentração dessa enzima, interagindo com a varfarina (anticoagulante metabolizado pelo CYP2C9). Nestas condições a varfarina é metabolizada com uma velocidade superior e conseqüentemente a sua dose pode ser inferior à adequada. Nesse caso, para atingir níveis terapêuticos eficazes a dose teria de ser aumentada para evitar o risco de trombose. Caso o fenobarbital fosse suspenso os níveis de CYP2C9 entrariam em declínio, havendo risco de hemorragias caso a dose de varfarina não fosse novamente reajustada (Murray, 2002).

4.6.2 Inibição enzimática

A inibição enzimática do citocromo P₄₅₀ diminui a velocidade de biotransformação e conseqüentemente leva a um aumento rápido dos níveis plasmáticos de determinados fármacos e seu $t_{1/2}$, acarretando efeitos farmacológicos mais prolongados quando os seus metabolitos são inativos mas também maior incidência da

toxicidade do fármaco (Kopittke et al., 2010) (Rodrigues, 2009).

A cimetidina, eritromicina e o cetoconazol são exemplos de inibidores enzimáticos que podem levar a diminuição da metabolização de fármacos. Por exemplo, a administração concomitante de eritromicina (antibiótico macrólido) e teofilina pode desencadear arritmias cardíacas e convulsões pelo aumento dos níveis de teofilina (Atallah, Valente & Sustovich, 2007).

A inibição enzimática pode ocorrer através de vários mecanismos (Garrett & Monteiro, 2001):

- Competição reversível pela fixação aos pontos de ligação da enzima (caso da quinidina)
- Formação de um complexo enzima/substrato formando um complexo inativo, reversível (caso dos macrólidos como a eritromicina)
- Inativação suicida por destruição da enzima (ex. secobarbital e etinilestradiol)
- Inibição da síntese da enzima (iões metálicos).

A inibição enzimática competitiva ocorre quando fármacos competem pelo mesmo local de ligação da enzima, podendo diminuir o metabolismo de um deles. Essa competição entre substratos está dependente das suas afinidades pelas enzimas e das suas concentrações. A competição com formação de complexos reversíveis sem inativação da enzima é o mecanismo mais frequente, como é o caso da quinina que ao ter grande afinidade para a CYP2D6, inibe a ligação de outros fármacos com menor afinidade (Hardman & Limbird, 1996). Fármacos contendo imidazol como a cetoconazol e cimetidina, ligam-se de forma quase que irreversível à forma férrica (Fe^{3+}) do ferro hêmico do citocromo P₄₅₀ e conseqüentemente reduzem metabolismo de substratos endógenos (ex. testosterona) ou outros fármacos por forte inibição competitiva reversível. No caso de fármacos, como eritromicina (metabolizados pela CYP3A), ocorre a formação de metabolitos que complexam com o ferro hêmico da enzima e embora seja um complexo reversível, tornam a enzima cataliticamente inativa

(Correia, 2007) (Hardman & Limbird, 1996).

A inibição por inativação suicida ocorre quando um intermediário reativo metabolicamente gerado se liga de forma irreversível (ligação covalente) à enzima, seja por ligação ao seu ferro hêmico e/ou ligação às suas porções proteicas. O secobarbital (barbitúrico metabolizado pelo CYP2B1) é um exemplo de inativação suicida através da modificação tanto do grupo hêmico como das porções proteicas (Correia, 2007).

4.6.3 Polimorfismos genéticos

A capacidade de metabolização de fármacos pode ser afetada por diferenças genéticas entre indivíduos de uma população, classificando-os como indivíduos metabolizadores rápidos, normais ou lentos. Indivíduos metabolizadores rápidos de um dado fármaco, metabolizam-no com velocidade superior ao normal podendo necessitar de doses maiores; ao contrário de indivíduos metabolizadores lentos, que necessitam de doses baixas para chegar não a níveis tóxicos devido a polimorfismos genéticos das enzimas de metabolização que resultam em alteração da atividade da enzima, diminuição das suas concentrações ou mesmo na sua ausência (Hardman & Limbird, 1996).

Tem sido demonstrado que 2 a 6% da população branca e 15 a 20% da população oriental é incapaz de metabolizar a mefenitoína, com formação de metabolito p-hidro-(S)-mefenitoína devido à variabilidade interindividual da enzima envolvida na biotransformação desse fármaco (CYP2C18), resultando em capacidades diferentes de biotransformação desse ou outros fármacos que sejam substratos da isoformas CYP2C18. Outros exemplos de polimorfismo genéticos envolvidos na biotransformação são as das enzimas aldeído desidrogenase, álcool desidrogenase, colinesterase, epóxido-hidroxilase e xantinoxidase, que são enzimas catalisadoras de reações independentes do citocromo P₄₅₀ (Lairini, 2008).

4.6.4 Idade e gênero

Os estudos farmacocinéticos desenvolvidos para avaliar fatores individuais como a idade e o gênero são reduzidos e por isso descritos de forma geral (Lairini, 2008).

Apesar da importância de enzimas do citocromo P₄₅₀ não estar caracterizada durante o desenvolvimento fetal não estar caracterizado, foram detetadas; porém, em

menores quantidades das detetadas após o nascimento. Uma exceção é a CYP3A7, presente exclusivamente no feto que é destruída após o nascimento e substituída pela CYP3A4. Algumas reações do tipo II (glicuronização, sulfatação e conjugação com a glutatona) têm pouca atividade. Um exemplo, é a glicuronização de bilirrubina deficiente em recém-nascidos, contribuindo para a hiperbilirrubinemia pós o nascimento. As reações de tipo I são mais eficientes que as de fase II mas com uma velocidade inferior à dos adultos jovens (Hardman & Limbird, 1996) (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Após as duas semanas de vida os sistemas enzimáticos de fase I e II começam a amadurecer de forma gradual e variável para as diferentes enzimas e em idades avançadas (idosos) a capacidade de metabolização tem tendência em entrar em declínio por alterações como a diminuição da massa do fígado, da sua atividade enzimática e menor fluxo sanguíneo (Hardman & Limbird, 1996).

Existem poucos estudos sobre a influência do género na biotransformação de fármacos mas existem relatos clínicos de que indivíduos do sexo feminino tem menor capacidade de metabolização de alguns fármacos como estrogénios, salicilatos, benzodiazepínicos e propranolol. Porém, é prematuro fazer generalizações (Correia, 2007) (Lairini, 2008)

4.6.5 Dieta

A dieta pode alterar o metabolismo hepático de alguns fármacos ao induzir ou inibir as enzimas do sistema P₄₅₀. O sumo de toranja é um exemplo do aumento da disponibilidade de fármacos como a nifedipina. Este fármaco quando administrado com sumo de toranja apresenta uma variação de 108% a 169% da disponibilidade quando comparada com a administração com água, resultando em menor pressão arterial diastólica e aumento da frequência cardíaca. Esse aumento justifica-se pela presença de derivados flavonoides do sumo que inibem a enzima CYP3A4. Assim, outros fármacos que são metabolizados por essa enzima podem ser inibidos pelo sumo de toranja (Taniguchi & Guengerich, 2009).

A dieta é fundamental para um bom estado nutricional do doente que por sua vez disponibiliza a energia necessária para a produção de cofatores essenciais mas

principalmente porque comandam os reservatórios de substâncias disponíveis no organismo de onde derivam muitos compostos endógenos utilizados nas reações de conjugação (Taniguchi & Guengerich, 2009) (Yaheya & Ismail, 2009).

4.6.6 Fatores ambientais

Condições ambientais como a composição do ar ambiental ou ocupacional podem alterar a biotransformação de fármacos, dificultando a determinação de doses eficazes e seguras de fármacos com índices terapêuticos estreitos. Indivíduos com hábitos tabágicos podem alterar o metabolismo de alguns fármacos devido à indução de isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1 por hidrocarbonetos aromáticos presentes no fumo do tabaco. Outro exemplo é a maior metabolização de determinados fármacos em indivíduos expostos a alguns pesticidas (Correia, 2007) (Lairini, 2008).

4.6.7 Condições patológicas

O metabolismo dos fármacos pode ser afetado por doenças agudas ou crônicas que alterem a arquitetura ou função do órgão de metabolização (Hardman & Limbird, 1996).

Dependendo da gravidade, doenças hepáticas podem alterar a capacidade de metabolização no fígado por provocar, por exemplo, diminuição da síntese de proteínas plasmáticas ou enzimas envolvidas nas reações de biotransformação (principalmente oxidases microssômicas) e alteração na ligação dos fármacos; incluem hepatite crônica, hepatite viral ou induzida por fármacos, cirrose, hepatopatia alcoólica, hemocromatose, infiltração gordurosa e hepatocarcinomas. A redução da biotransformação hepática de diazepam em indivíduos com grandes alterações das funções do fígado associa-se a um prolongamento e acumulação do fármaco, traduzido em respostas farmacológicas exacerbadas. Consequentemente, a administração de diazepam em doses comuns pode causar coma do paciente. Porém, alguns fármacos prontamente metabolizados não sofrem um prolongamento acentuado da sua ação por redução significativa da função hepática (Hardman & Limbird, 1996) (Correia, 2007) (Lairini, 2008).

Alterações do fluxo sanguíneo hepático induzido por fármacos (antagonistas β -adrenérgicos) ou situações patológicas podem alterar a velocidade de biotransformação. O metabolismo de fármacos com grande extensão de metabolização hepática como o

propranolol, verapamil e amitriptilina, sofrem uma acentuada modificação da sua eliminação com alterações no fluxo sanguíneo do fígado porque são tão prontamente metabolizados que a depuração hepática é aproximadamente igual ao fluxo sanguíneo do fígado. A queda das suas taxas de biotransformação e depuração do fármaco original tem como consequência um efeito prolongando (Correia, 2007) (Hardman & Limbird, 1996).

4.6.8 Interações farmacológicas

Um fármaco pode interagir com administração anterior, concomitante ou subsequente de outro ou mais fármacos, sendo muito frequente interações medicamentosas relacionadas ao seu metabolismo, principalmente associadas ao metabolismo de fase I por indução ou inibição do citocromo P₄₅₀ (Hardman & Limbird, 1996) (Murray, 2002).

Em processos de competição de fármacos pelo mesmo local de ligação, o fármaco mais lentamente metabolizado tem eliminação prejudicada, o que resulta no prolongamento ou potencialização de seus efeitos farmacológicos (Correia, 2007).

A administração rotineira de vários fármacos indutores leva à necessidade de doses mais elevadas de fármacos metabolizados pelas enzimas induzidas com o objetivo de observar um efeito terapêutico e à necessidade de ajuste da sua dose com descontinuação do fármaco indutor. Como um fármaco indutor também pode aumentar o seu metabolismo, a longo prazo ocorre um efeito de tolerância, ou seja, a sua eficácia terapêutica vai sendo reduzida progressivamente pelo aumento gradual do seu próprio metabolismo (Correia, 2007). Fármacos ou outras substâncias indutoras podem afetar a disponibilidade de anticontraçtivos, podendo resultar em gravidez não planeada. Assim, mulheres que tomem etinilestradiol (metabolizada por CYP3A4, CYP2C e CYP2E1) devem recorrer a outro método anticoncepcional, usar uma dose suplementar de etinilestradiol ou trocar o fármaco indutor por outro que não tenha essa capacidade (ex. no caso de anti-epiléticos preferir o valproato ou lamotrigina) (Garrett & Monteiro, 2001).

O tabaco como indutor metabólico pode interferir na metabolização de fármacos como o propranolol, teofilina, antidepressivos tricíclicos e heparina. Outro indutor muito conhecido é o álcool. Alcoólicos podem desenvolver tolerância a hidrocarbonetos

anestésicos e à tolbutamida (Garrett & Monteiro, 2001).

No caso de inibidores enzimáticos, aumentam a concentração plasmática do fármaco e se esse fármaco tiver índice terapêutico estreito é fácil atingir níveis tóxicos, necessitando de redução da dose. Um exemplo da capacidade de inibição enzimática é a interação entre a cimetidina (inibidor) e o sedativo clordiazepóxido que mostrou uma inibição do metabolismo desse sedativo de 63% apenas com uma única dose de cimetidina, revertida em 48h após a suspensão desse inibidor enzimático (Correia, 2007).

Interações entre fármacos também podem ocorrer pela competição por substratos endógenos (ex. ácido glucurônico, glutatona ou sulfato) essenciais a reações de conjugação. O fármaco com maior velocidade de reação capta mais facilmente os substratos endógenos, prejudicando o fármaco de metabolização mais lenta (Correia, 2007). Fármacos que alteram o fluxo sanguíneo hepático podem influenciar a taxa de biotransformação nesse órgão. Assim, bloqueadores β -adrenérgicos reduzem a depuração hepática de fármacos altamente metabolizados no fígado (lidocaína) por redução do fluxo sanguíneo (Garrett & Monteiro, 2001).

Capítulo V

Excreção de fármacos

A excreção é uma etapa da eliminação de fármacos que corresponde a todos os processos que removem o fármaco inalterado ou os seus metabolitos do organismo, contribuindo para a diminuição do tempo de meia-vida do fármaco (Holford, 2007) (Toffoletto & Massud, 2007).

Pode ocorrer por diferentes vias mas as principais em termos quantitativos são a via renal e a biliar. Estas vias de excreção eliminam com maior facilidade substâncias polarizadas do que apolares e por isso, fármacos ou metabolitos de elevada lipossolubilidade não são prontamente eliminados até serem metabolizados em compostos mais polares (substâncias hidrofílicas) (Hardman & Limbird, 1996). O contrário acontece na via pulmonar, por onde são excretados principalmente compostos gasosos mas também solventes voláteis através do ar expirado (Lairini, 2008).

5.1 Excreção renal

A excreção da maioria dos fármacos e seus metabolitos ocorre por via renal (urinária) através da urina, sendo considerada a via de maior relevância quantitativa (Garrett & Monteiro, 2001).

A velocidade de eliminação renal é variável dependendo fundamentalmente de três processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular, tendo maior eliminação com aumento da soma dos dois primeiros processos e menor com a do último (Garrett & Monteiro, 2001). Assim, a taxa de eliminação dos rins depende do equilíbrio entre esses processos (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Normalmente, a eliminação renal da maioria dos fármacos encontra-se entre dois extremos, representados por total eliminação do fármaco do sangue apenas com uma passagem pelos rins (ex. penicilina) ou depuração extremamente lenta com envolvimento de várias passagens por este órgão excretor (ex. diazepam). Já os seus metabolitos são quase sempre eliminados com velocidade superior ao fármaco ativo (Rang et al., 2011).

Um pequeno grupo de fármacos do qual faz parte a digoxina e antibióticos aminoglicosídeos não são inativados pelo metabolismo e portanto, a duração do seu efeito terapêutico é em grande parte determinado pela velocidade de eliminação renal. Nestes casos deve haver cuidado redobrado em situações de comprometimento renal (ex. idosos ou IR) (Rang et al., 2011).

5.1.1. Filtração glomerular

Em média, 130 ml/min de água plasmática sofre filtração glomerular (equivalente a 190 L/dia) devido ao grande fluxo sanguíneo nos rins, correspondente a cerca de 25% do fluxo sanguíneo sistêmico total (Garrett & Monteiro, 2001) (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Quanto maior o fluxo sanguíneo renal maior será a taxa de filtração glomerular, podendo haver redução da filtração por qualquer situação que comprometa o fluxo sanguíneo local ou função renal (ex. idosos, situações patológicas e medicamentos) com consequente aumento do tempo de permanência dos fármacos ou seus metabolitos no organismo e maior risco de acumulação de níveis tóxicos (Garrett & Monteiro, 2001).

A grande permeabilidade dos capilares dos glomérulos renais e a sua membrana basal (membrana entre o endotélio capilar e o epitélio tubular) permite a passagem de moléculas com elevado peso molecular com exceção de fármacos ligados a proteínas plasmáticas pela restrição a moléculas inferiores 50.000 de peso molecular (Garrett & Monteiro, 2001) (Lüllmann et al., 2008). Os que têm grandes frações ligadas às proteínas atingem concentrações de fármaco no filtrado muito baixas; como é o caso da varfarina que se liga 98% à albumina (Rang et al., 2011). Praticamente todos os fármacos têm peso molecular muito inferior ao limite de 50.000 PM, conseguindo passar facilmente do sangue para a urina primária (Lüllmann et al., 2008).

Em suma, a taxa de filtração glomerular e a fração ligada a proteínas plasmáticas são os fatores determinantes da quantidade de fármaco filtrado (Hardman & Limbird, 1996).

5.1.2. Secreção tubular

Os fármacos também podem ser excretados para a urina por secreção tubular em grande parte no túbulo proximal e envolvendo transporte ativo

(Garrett & Monteiro, 2001). Como os transportadores ativos podem ser bidirecionais conseguem promover secreção tubular mas também reabsorção do fármaco (Hardman & Limbird, 1996).

A secreção tubular é um processo de extrema importância para a eliminação de fármacos como por exemplo, a penicilina G, conjugados com ácido glucurônico e outros conjugados (Garrett & Monteiro, 2001). A penicilina consegue ter velocidade de excreção renal alta apesar de 80% se encontrar ligado a proteínas plasmáticas pela razão de que os transportadores altamente eficientes envolvidos na secreção tubular, conseguem remover o fármaco livre com consequente alteração do equilíbrio entre a forma livre e ligado (Rang et al., 2011) (Taniguchi & Guengerich, 2009).

A secreção por transporte ativo permite eliminar fármacos contra o gradiente eletroquímico, possibilitando a redução da concentração plasmática quase que na totalidade; ao contrário da filtração glomerular (Rang et al., 2011).

Como é um mecanismo que envolve transporte ativo pode haver competição com outros fármacos ou metabolitos, podendo ocorrer uma redução da fração secretada de uma ou ambas as substâncias envolvidas e aparecimento de efeitos tóxicos pela sua acumulação no sangue (Garrett & Monteiro, 2001). A administração simultânea de digoxina e amiodorona é um exemplo da ocorrência de interação medicamentosa por competição de sistemas de transporte tubular ativo, necessitando de monitorização e redução da dose de digoxina por diminuição não só da secreção tubular mas também da depuração não renal (Toffoletto & Massud, 2007).

5.1.3. Reabsorção tubular

A reabsorção de fármacos é em grande parte efetuada por difusão passiva e por isso, influenciada pelos fatores que determinam a passagem pelas membranas biológicas. Como nem sempre ocorre por processos passivos, a reabsorção pode ser total ou parcial (Garrett & Monteiro, 2001).

À medida que o fármaco é reabsorvido ao longo dos túbulos proximais e distais a sua concentração vai declinando (Taniguchi & Guengerich, 2009).

O fluxo sanguíneo também pode alterar a reabsorção de fármacos, tendo uma taxa de reabsorção superior para menores fluxos sanguíneos renais, justificado pelo maior

tempo de permanência (permite maior difusão) e maior concentração na urina (Taniguchi & Guengerich, 2009).

Fármacos lipossolúveis são bem reabsorvidos a favor de um gradiente de concentração porque têm grande facilidade em atravessar o epitélio tubular, tendo reabsorção diretamente proporcional ao coeficiente de partição óleo: água (Lüllmann et al., 2008).

Para fármacos protonados a reabsorção vai depender do seu pK_a e do pH da urina. Fármacos na forma não ionizada são reabsorvidos mas se na forma ionizada são excretados por difusão passiva simples a não ser que entre por intermédio de transportadores (Lüllmann et al., 2008).

Por essa razão, a acidificação da urina diminui a excreção de fármacos ácidos pela maior fração da forma não-ionizada (reabsorvida) e aumenta a excreção de fármacos básicos (retido na urina); já na alcalinização da urina ocorre o contrário (Hardman & Limbird, 1996).

A alteração do pH da urina com o objetivo de acelerar a excreção é uma estratégia muito utilizada em casos de intoxicações (Holford, 2007). No tratamento de intoxicações por salicilatos (ácidos) aumenta-se a sua excreção renal 4 a 6 vezes por alcalinização da urina com o bicarbonato, ocorrendo transição do pH de 6,4 para 8,0 e da forma não ionizada de 1 para 0,04% (Atallah et al., 2007) (Hardman & Limbird, 1996).

Alguns alimentos também podem alterar o pH da urina. Alimentos como o leite, citrinos e vegetais podem levar a alcalinização da urina e carne, peixe, queijos e ovos podem levar a acidificação (Rodrigues, 2009).

Outra estratégia utilizada em casos de intoxicação é a diurese forçada com diuréticos, porém cada vez menos utilizada pela falta de estudos científicos que sustentem a sua eficácia e segurança e por possível risco de alterações eletrolíticas graves (Toffoletto & Massud, 2007).

No final da filtração, secreção e reabsorção tubular a urina representa cerca de 1% do volume do filtrado glomerular (Rang et al., 2011).

5.2 Excreção biliar

Fármacos metabolizados no fígado são muitas vezes lançados na bÍlis por transporte ativo e devido à desemborcação do duto biliar no duodeno passam para o TGI e são eliminados nas fezes ou reabsorvidos no intestino, regressando ao fígado pela circulação porta, depois à circulação sistémica e regra geral, posteriormente eliminados na urina (Hardman & Limbird, 1996) (Taniguchi & Guengerich, 2009). A esse processo de reabsorção e novo ciclo dá-se o nome de recirculação êntero-hepática, promovendo um efeito prolongado do fármaco (Toffoletto & Massud, 2007).

A reabsorção total ou parcial ocorre caso o excretado na bÍlis seja o fármaco na sua forma ativa (ex. vecurônio) ou seus metabolitos com posterior hidrólise no intestino e libertação do fármaco ativo (Garrett & Monteiro, 2001). Os conjugados do glucuronato são metabolitos que sofrem possível hidrólise no intestino depois de excretados por via biliar; sendo importantes em casos como morfina e hormonas esteroides (ex. etinilestradiol) (Lairini, 2008).

A rifampicina é um exemplo de ação prolongada pela reabsorção êntero-hepática e lenta desacetilação hepática, sendo a forma ativa reabsorvida depois de excretada na bÍlis e a pequena fração desacetilada completamente eliminada nas fezes (Lairini, 2008).

O fármaco eliminado nas fezes também pode ser resultado da sua passagem do sangue para o TGI através da sua mucosa ou por fármaco administrado por via oral que não chegou a ser completamente absorvido (Garrett & Monteiro, 2001). Porém, a excreção biliar é responsável por quase toda a fração eliminada nas fezes (Lairini, 2008).

5.3 Outras vias de excreção

A excreção pelos pulmões, suor, saliva, lágrimas, cabelos, pele e leite são outras vias possíveis de excreção de fármacos embora sem relevância quantitativa (Hardman & Limbird, 1996). A eliminação por estas vias ocorre essencialmente por difusão das formas não ionizadas lipossolúveis através de células epiteliais (Hardman & Limbird, 1996) (Lairini, 2008).

A via pulmonar não tem relevância quantitativa porque elimina quantidades mínimas de fármacos à exceção da excreção de gases e vapores anestésicos

(Hardman & Limbird, 1996). Compostos voláteis como essências (eucalipto) administradas por via intramuscular ou compostos ingeridos por via oral como o álcool são exemplos de substâncias eliminadas por esta via cuja administração não foi por via pulmonar (Garrett & Monteiro, 2001). A fração excretada por via pulmonar é bastante variável pela influência de fatores como a intensidade de ventilação, da solubilidade do fármaco no sangue e da tensão de vapor; com saída do fármaco para o ar alveolar quando a sua pressão parcial desse lado é menor que a pressão no sangue (Lairini, 2008).

Fármacos excretados na saliva voltam a ser absorvidos pela mucosa oral ou por ingestão (Lairini, 2008).

A excreção de fármacos pelo leite materno pode representar risco para o latente, particularmente para fármacos básicos pelo pH mais baixo que o plasma, ficando mais ionizado e portanto, mais retidos nesse compartimento (Lairini, 2008). Claro que os fármacos ácidos também representam risco mas as suas concentrações não são tão elevadas (Hardman & Limbird, 1996). Porém, a sua relevância não é exclusiva para mãe-latente mas também para casos de ingestão de leite de animais que tenham sido expostos a substâncias químicas (Lairini, 2008).

A passagem de fármacos para o compartimento lácteo também ocorre por difusão passiva e por isso muito dependente do gradiente de pH com exceção de substâncias não eletrolíticas como a ureia e o álcool que atingem concentrações iguais ao do plasma pelo gradiente de concentração (Hardman & Limbird, 1996) (Lairini, 2008).

Os cabelos e a pele são muito utilizados em métodos toxicológicos para detecção de metais pesados como o mercúrio e arsênio nos cabelos mas fora isso, não têm importância quantitativa (Hardman & Limbird, 1996).

Conclusão

O objetivo de uma terapêutica farmacológica é alcançar o efeito desejado com o mínimo de efeitos adversos, havendo a necessidade de conhecer todas as variáveis que possam influenciar a resposta do indivíduo a um dado fármaco. Se essas variáveis não forem consideradas no momento de decisão do clínico pode ser obtido uma terapêutica ineficaz, sendo de extrema importância o conhecimento das bases morfológicas e fisiológicas da absorção, vias de administração, distribuição e eliminação (metabolização e excreção) de fármacos para compreender a influência de variáveis patológicas e fisiológicas de um paciente nesses processos e conseqüentemente na relação entre a dose, concentração de fármaco e seus efeitos no organismo. Portanto, a importância do conhecimento das bases farmacocinéticas e controle da sua variabilidade permitem um aperfeiçoamento benéfico terapêutico no tratamento de um paciente, evitando riscos desnecessários.

O conhecimento dos princípios dos processos de ADME também é crucial para a criação de novos fármacos e formulações por parte da indústria farmacêutica.

Bibliografia

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2011). Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos. Brasília, Brasil.

Amaral, M. H. A. (2003). Modulação da cedência de fármacos (Tese de Douturamento). Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Atallah, Á. N., Valente, O., Sustovich, D. R. (2007). Interações medicamentosas e iatrogenia por drogas. Em A. Médicas (Ed.), *Atualização terapêutica 2007* (23ª Edição., pp. 352–353). São Paulo, Brasil.

Chaves, R. G., Lamounier, J. A. (2004). Uso de medicamentos durante a lactação. *Jornal de Pediatria*, 80(5), 189–198.

Cornelio, R., Mayorga, P. (2007). Estudo da penetração cutânea do flurbiprofeno. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26(6), 883–888.

Correia, M. A. (2007). Biotransformação dos fármacos. Em McGraw-Hill (Ed.), *Farmacologia básica e clínica* (10ª Edição., pp. 45–56). São Paulo, Brasil.

Dawn L. Metrisin. (2000). Over the counter: the pharmacist speaks. Em A. Lange (Ed.), *understanding pharmacology a physiologic approach* (pp. 297–303). Stamford, EUA.

Estatuto do Medicamento, decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto (2006).

Garrett, J. (2001). Fármacos e medicamentos. Em P. Editora (Ed.), *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (4ª Edição., pp. 14–15).

Garrett, J., & Monteiro, J. G. (2001). Ciclo geral dos medicamentos. Em P. Editora (Ed.), *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (4ª Edição., pp. 16–32).

Glossário. (n.d.). Acedido a 10 Setembro, 2013, disponível em http://fs.unb.br/manual_medicamentos/glossario.html

Glossário quimioterapia oral.org. (n.d.). Roche. Acedido a 5 setembro, 2013, disponível em <http://www.roche.pt/sites-tematicos/quimioterapia-oral/index.cfm/homepage/glossario#i>

Hardman, J. G., Limbird, L. E. (1996). *Goodman & Gilman As bases farmacológica da terapêutica*. (McGraw-HILL, Ed.) (9ª Edição.). Rio de Janeiro, Brasil.

Holford, N. H. G. (2007). Farmacocinética e farmacodinâmica: dose racional e evolução da ação do fármaco. Em McGraw-Hill (Ed.), *Farmacologia básica e clínica* (10ª Edição., pp. 31–44). São Paulo, Brasil.

Hollenberg, P. F., M. Brody, T. (1998). Absorption, distribution, metabolism and elimination. In Mosby (Ed.), *Human Pharmacology* (3rd edition., pp. 35–46). EUA.

INFARMED. (n.d.). base de dados infomed. Acedido a 15 de setembro, 2013, from <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

INFARMED. (2011). Resumo das características do medicamento Lanoxin. Lisboa.

INFARMED. (2012a). Resumo das características do medicamento Nicopass. Lisboa.

INFARMED. (2012b). Resumo das Características do Medicamento Transact Lat. Lisboa.

K. Murrey, R., K. Granner, D. (2002). Membranas: estrutura, montagem e função. Em Atheneu (Ed.), *Harper: Bioquímica* (9ª Edição., pp. 505–533). São Paulo, Brasil.

Katzung, B. G. (2007). Introdução. Em McGraw-Hill (Ed.), *Farmacologia básica e clínica* (10ª Edição., pp. 1–9). São Paulo, Brasil.

Kopittke, L., Rhoden, C., Souza, M. F., Barros, H. M. T. (2010). Farmacocinética. Em Artmed (Ed.), *Medicamentos na prática clínica* (pp. 72–83). São Paulo, Brasil.

Lairini, L. (2008). Farmacocinética. Em Artmed (Ed.), *Fármacos e medicamentos* (pp. 36–82). Porto Alegre, Brasil.

LaMattina, J. C., Golan, D. E. (2009). Farmacocinética. Em G. Koogan (Ed.), *Princípios de farmacologia - A base fisiopatológica da farmacoterapia* (2ª Edição., pp. 28–45). Rio de Janeiro, Brasil.

Lapa, A. J., Lima-Landman, M. T. R., Lima, T. C. M., Souccar, C. (2007). Mecanismo de acção de medicamentos: garantia da eficácia e controle da segurança. Em A. Médicas (Ed.), *Atualização terapêutica 2007* (23ª Edição., pp. 243–246). São Paulo, Brasil.

Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Krieger, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Darnell, J. (2003). Biomembranes and cell architecture. In W. H. F. and Company (Ed.), *Molecular Cell Biology* (5ª Edição., pp. 147–196). EUA.

Lopes, C. M., Lobo, J. S. M., Costa, P. (2005). Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41(2).

Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., Bieger, D. (2008). *Farmacologia texto e atlas*. (artmed, Ed.) (5ª Edição., pp. 1–85). Porto Alegre, Brasil.

Monteiro, J. G., Garrett, J. (2001). Farmacocinética - Passagem de fármacos através das membranas biológicas. Em P. Editora (Ed.), *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (4ª Edição., pp. 36–45).

Murray, R. (2002). Metabolismo de xenobióticos. Em Atheneu (Ed.), *Harper: Bioquímica* (9ª Edição., pp. 780–786). São Paulo, Brasil.

Oga, S., Yasaka, W. J., Jen, L. H. (n.d.). A importância da glicoproteína P (P-gp) e dos polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (OATP) nas interações medicamentosas. *Moreira Jr.* Acedido a 27 de Agosto, 2013, disponível http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2246&fase=imprime

Pedro, C. C., Ribeiro, C., Roch, M., Soto, R., Duarte, R., Cavalcante, S. M. A., Magalhães, M. L. M. (2013). Relação entre as propriedades físico- químicas e a ação dos fármacos. *Revista de ciência e tecnologia PROCET*, 3(2), 144–153.

Pereira, D. G. (2007). Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Quim.Nova*, 30(1), 171–177.

Rang, H. P., Dale, M. N., Flower, J. M., Henderson, G. (2011). *Farmacologia*. (Elsevier, Ed.) (7ª Edição., pp. 1–5;99–122;689–697). Rio de Janeiro, Brasil.

Ribeiro, M. L. M. (2002). Interação fármaco-nutriente : uma revisão. *Revista de nutrição*, 15(2), 223–238.

Roberto, L., Gomes, L., Zanetti, M. L. (2008). Processo de administração de insulina subcutânea em pacientes diabéticos hospitalizados. *cien cuid saude*, 7(2), 171–179.

Robertson, D. B., Maibach, H. I. (2007). Farmacologia dermatológica. In McGraw-Hill (Ed.), *Farmacologia básica e clínica* (10ª Edição., pp. 901–916). São Paulo, Brasil.

Rodrigues, A. E. (2009). Importância do conhecimento das interações fármaco-nutrientes (Tese de Licenciatura). Porto: Universidade Fernando Pessoa.

Rojas, H., Ritter, C., Pizzol, F. (2011). Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo : ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. *Rev Bras Ter Intensiva*, 23(2), 222–227.

Santos, J. M. dos, Cavacas, A., S.Silva, A. J., Zagalo, C., Evangelista, J. G., Oliveira, P., Tavares, V. (2007). *Anatomia geral* (4ª Edição., pp. 209–270). Moniz, Cooperativa de Ensino superior Egas.

Silva, J. A., Apolinário, A. C., Souza, M. S. ., Damasceno, B. P. G. L., Medeiros, A. C. D. (2010). Administração cutânea de fármacos : desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revi ciênc farm Básica e Apl*, 31(3), 125–131.

Souza, J. De, Freitas, Z. M. F., Storpirtis, S. (2007). Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução / absorção. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(4).

Taniguchi, C., Guengerich, F. P. (2009). Metabolismo dos fármacos. Em G. Koogan (Ed.), *Princípios de farmacologia - A base fisiopatológica da farmacoterapia* (2ª Edição., pp. 46–57). Rio de Janeiro, Brasil.

Toffoletto, O., Massud, J. (2007). Noções sobre farmacocinética e farmacodinâmica. In A. Médicas (Ed.), *Atualização terapêutica 2007* (23ª Edição., pp. 346–349). São Paulo, Brasil.

Vasquez, M. L. M., Rhoden, C., Souza, M. F., Barros, H. M. T. (2010). Vias de administração. In Artmed (Ed.), *Medicamentos na prática clínica* (pp. 45–70). São Paulo, Brasil.

Winstanley, P., Walley, T. (2002). Basic principles. Em Elsevier (Ed.), *Medical Pharmacology* (2nd editio., pp. 3–18). London, Inglaterra.

Yaheya, M., Ismail, M. (2009). Drog-food interactions and role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(4).

Anexo I

Lei de difusão de Fick

$$\text{Fluxo (moléculas por unidade de tempo)} = (C1 + C2) + \frac{\text{Área} \times \text{Coeficiente de permeabilidade}}{\text{Espessura}}$$

Onde,

Espessura- comprimento da via de difusão

C1- concentração mais elevada

C2- concentração mais baixa

Coeficiente de permeabilidade- é a mediada de mobilidade das moléculas do fármaco no meio da via de difusão

Área – área através da qual ocorre difusão

Adaptado de: (Katzung, 2007)

Equação de Handerson-Hasselbalch

Descreve a relação entre o pKa de um fármaco ácido ou básico e o pH do meio biológico que contem esse fármaco.

Para ácidos fracos:

$$pH = pKa + \log \frac{\text{Concentração de fármaco na forma ionizado}}{\text{Concentração de fármaco na forma não ionizado}}$$

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

Para bases fracas:

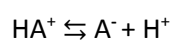
$$pH = pKa + \log \frac{\text{Concentração de fármaco na forma não ionizado}}{\text{Concentração de fármaco na forma ionizado}}$$

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

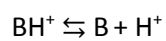
Adaptado de: (LaMattina & Golan, 2009) (Rang et al., 2011) (Winstanley & Walley, 2002)

Reações de Ionização

Para ácidos fracos:



Para bases fracas:



Adaptado de: (Monteiro & Garrett, 2001)

Anexo II

Valores de pH no organismo humano

	Faixas de pH
Plasma	7,35 - 7,45
Saliva	6,2 - 7,2
Conteúdo gástrico	1,20 - 3,20
Conteúdo do Duodeno	6,5 - 7,6
Conteúdo do jejuno e íleo	7,5 - 8,0
Colon e Reto	7,0 - 8,0
Urina	5,0 - 8,0
Leite materno	7,1
Secreções vaginais	7,4 - 4,2
Secreções prostáticas	6,45 - 7,4
Secreção nasal	6,0
Suor	5,4
LCR	7,4
Lágrima e humor aquoso	7,0- 7,4

Adaptado de: (Chaves & Lamounier, 2004) (Katzung, 2007) (Lairini, 2008) (Rodrigues, 2009)

Anexo III

Reações de metabolização de fármacos

CLASSE DE REAÇÃO	FÓRMULA ESTRUTURAL	FÁRMACOS REPRESENTATIVOS
I. Oxidações dependentes do citocromo P450		
1. Hidroxilação Alifática		Barbitúricos Digitoxina Ciclosporina
2. Hidroxilação Aromática		Propranolol Fenitoína
3. N-Desalquilação		Metanfetamina Lidocaína
4. O-Desalquilação		Codeína
5. S-Oxidação		Fenotiazina Cimetidina
6. N-Oxidação		Quinidina
7. Dessulfuração		Tiopental
8. Formação de Epóxido		Carbamazepina
II. Oxidações Independentes do Citocromo P450		
1. Desidrogenação dos Álcoois/ Desidrogenação dos Aldeídos		Etanol Piridoxina
2. Desaminação Oxidativa		Histamina Norepinefrina
3. Descarboxilação		Levodopa
III. Reduções		
1. Redução Nitro		Nitrofurantoina Cloranfenicol
2. Desalogenação		Halotano Cloranfenicol
3. Redução Carbonil		Metadona Naloxona

(Continuação)

CLASSE DE REAÇÃO	FÓRMULA ESTRUTURAL	FÁRMACOS REPRESENTATIVOS
I. Hidrólise		
1. Hidrólise de Éster		Procainá Aspirina Succinilcolina
2. Hidrólise de Amida		Procainamida Lidocaína Indometacina
3. Hidrólise de Epóxido		Carbamazepina (metabólito epóxido)
II. Conjugação		
1. Glicuronidação		Diazepam Digoxina Ezetimibe
2. Acetilação		Isoniazida Sulfonamidas
3. Conjugação com Glicina		Ácido salicílico
4. Conjugação com Sulfato		Estrona Metildopa
5. Conjugação com Glutationa (e processamento a ácidos mercaptúricos)		Ácido etacrínico Ácido dicloroacético Acetaminofeno (metabólito) Clorambucil
6. N-Metilação		Metadona Norepinefrina
7. O-Metilação		Catecolaminas
8. S-Metilação		Tiopurinas

Adaptado de: (Taniguchi & Guengerich, 2009)

Considerações das reações de fase II

Tipo de conjugação	Reagente endógeno	Transferase (localização)	Tipos de substratos	Exemplos
Glicuronidação	UDP-ácido glicurônico	UDP-glicuronosil-transferase (microsossomos)	Fenóis, alcoóis, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas	Nitrofenol, morfina, paracetamol, diazepam, <i>N</i> -hidroxidapsona, sulfatiazol, meprobamato, digoxina, digoxina
Acetilação	Acetil-CoA	<i>N</i> -acetiltransferase (citosol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniazida, clonazepam, dapsona, mescalina
Conjugação com glutatona	Glutationa (GSH)	GSH-S-transferase (citosol, microsossomos)	Epóxidos, óxidos de areno, grupos nitro, hidroxilaminas	Paracetamol, ácido etacrínico, bromobenzeno
Conjugação com glicina	Glicina	Acil-CoA glicinatransferase (mitocôndria)	Derivados acil-CoA dos ácidos carboxílicos	Ácido salicílico, ácido benzóico, ácido nicotínico, ácido cinâmico, ácido cólico, ácido desoxicólico
Sulfatação	Fosfossulfato de fosfo-adenosil	Sulfotransferase (citosol)	Fenóis, alcoóis, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3-hidroxicumarina, paracetamol, metildopa
Metilação	S-adenosil-metionina	Transmetilases (citosol)	Catecolaminas, fenóis, aminas	Dopamina, epinefrina, piridina, histamina, tiouracila
Conjugação com água	Água	Epóxido hidrolase (microsossomos) (citosol)	Óxidos de areno, <i>cis</i> -dissubstituídos e monosubstituídos oxiranos Óxidos de alqueno, epóxidos do ácido graxo	Benzopireno 7,8-epóxido, 1,2-óxido de estireno, epóxido carbamazepina Leucotrieno A ₄

Adaptado de: (Katzung, 2007)

Alguns substratos, indutores e inibidores farmacológicos das enzimas do citocromo P₄₅₀

ENZIMA P450	SUBSTRATOS	INIBIDORES	INDUTORES	
3A4 do P450	Agentes anti-HIV	Agentes antifúngicos (azólicos)	Agentes anti-HIV	
	Indinavir	Cetoconazol	Efavirenz	
	Nelfinavir	Itraconazol	Nevirapina	
	Ritonavir	Agentes anti-HIV	Antiepilépticos	
	Saquinavir	Delavirdina	Carbamazepina	
	Antibióticos macrolídios	Indinavir	Fenitoína	
	Clarithromicina	Ritonavir	Fenobarbital	
	Eritromicina	Saquinavir	Oxcarbazepina	
	Benzodiazepínicos	Antibióticos macrolídios	Rifamicinas	
	Alprazolam	Clarithromicina	Rifabutina	
	Midazolam	Eritromicina	Rifampina	
	Triazolam	Troleandomicina (não azitromicina)	Rifapentina	
	Bloqueadores dos canais de cálcio	Bloqueadores dos canais de cálcio	Outros	
	Diltiazem	Diltiazem	Erva-de-são-jão	
	Felodipina	Verapamil		
	Nifedipina	Outros		
	Verapamil	Cimetidina		
	Estatinas	Mifepristona		
	Atorvastatina	Nefazodona		
	Lovastatina	Norfloxacin		
	Imunossupressores	Suco de toranja (<i>grapefruit</i>)		
	Ciclosporina			
	Tacrolimus			
	Outros			
	Loratadina			
	Losartan			
	Quinidina			
	Sildenafil			
	2D6 do P450	Agentes antiarrítmicos	Agentes antiarrítmicos	Nenhum identificado
		Flecainida	Amiodarona	
		Mexiletina	Quinidina	
		Propafenona	Antidepressivos	
		Antagonistas β	Clomipramina	
	Alprenolol	Antipsicóticos		
	Bufuralol	Haloperidol		
	Carvedilol	Inibidores da recaptação de 5-HT		
	Metoprolol	Fluoxetina		
	Pembutolol	Paroxetina		
	Propranolol			
	Timolol			
	Antidepressivos			
	Amitriptilina			
	Clomipramina			
	Desipramina			
	Imipramina			
	Nortriptilina			
	Antipsicóticos			
	Haloperidol			
	Perfenazina			
	Risperidona			
	Venlafaxina			
	Inibidores da recaptação de 5-HT			
	Fluoxetina			
	Paroxetina			

(*Continua*)

*BASES MORFOLÓGICAS E FISIOLÓGICAS DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, ABSORÇÃO, METABOLIZAÇÃO
E EXCREÇÃO DE FÁRMACOS*

ENZIMA P450	SUBSTRATOS	INIBIDORES	INDUTORES
2C19 do P450	Opióides Codeína Dextrometorfano		
	Antidepressivos Clomipramina Imipramina	Inibidores da bomba de prótons Omeprazol	Noretindrona Prednisona Rifampina
	Inibidores da bomba de prótons Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol	Outros Fluoxetina Ritonavir Sertralina	
	Outros Propranolol R-varfarina		
	Agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE) Ibuprofeno Suprofenol	Agentes antifúngicos (azólicos) Fluconazol Miconazol	Rifampina Secobarbital
	Antagonistas do receptor de angiotensina II Irbesartan Losartan	Outros Amiodarona Fenilbutazona	
	Outros S-varfarina Tamoxifeno		
	Anestésicos gerais Enflurano Halotano Isoflurano Metoxiflurano Sevoflurano	Dissulfiram	Etanol Isoniazida
	Outros Acetaminofeno Etanol		
	1A2 do P450	Antidepressivos Amitriptilina Clomipramina Clozapina Imipramina Outros R-varfarina Tacrina	Quinolonas Ciprofloxacino Enoxacino Norfloxacino Ofloxacino Outros Fluvoxamina

Adaptado de: (Taniguchi & Guengerich, 2009)