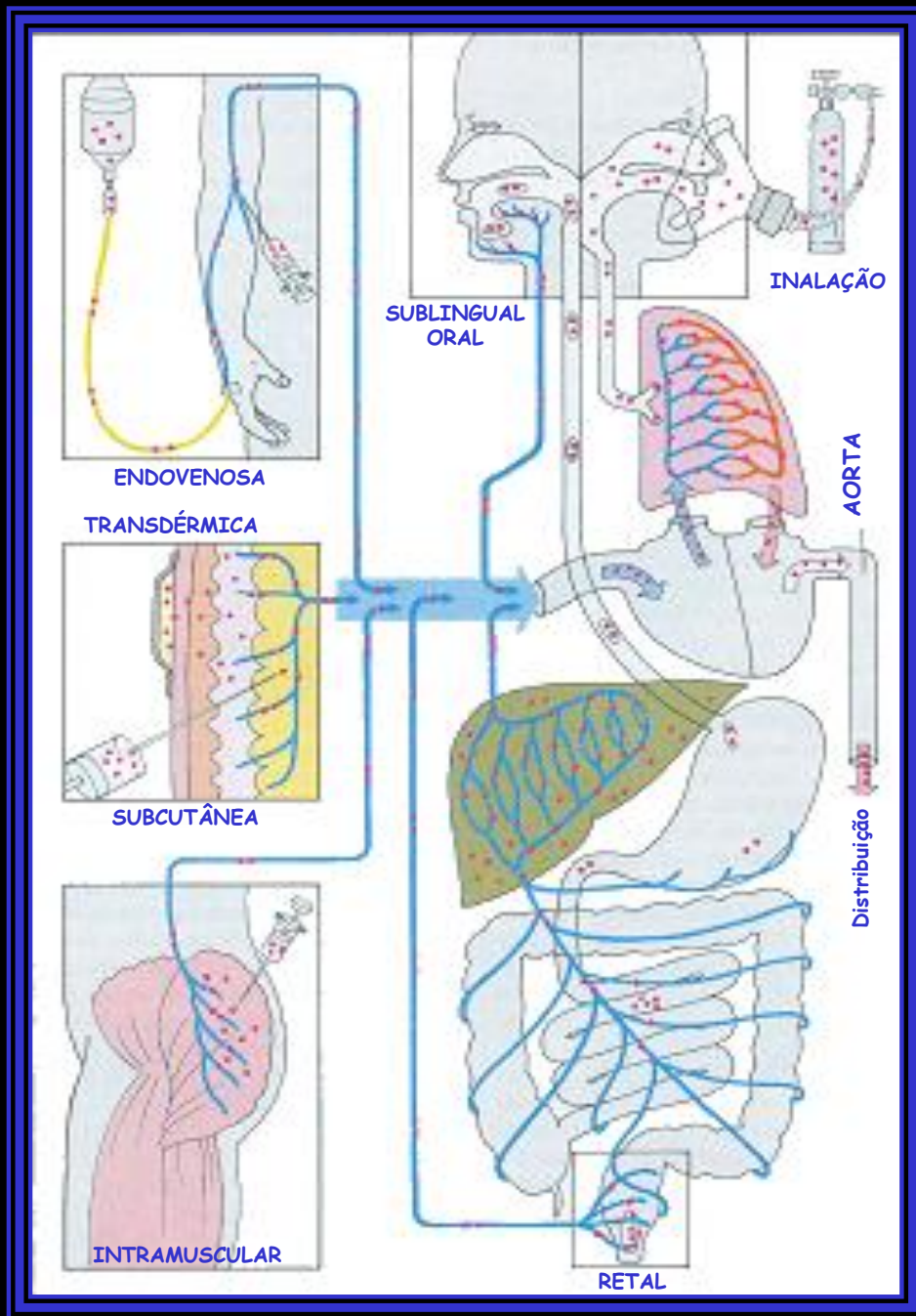


Distribuição

Processo pelo qual o fármaco é transferido de um local a outro no organismo



Formas no sangue

Dentro de cada compartimento aquoso, as moléculas existem sob duas formas:

⇒ Ligada

⇒ Livre

Proteínas plasmáticas:

albumina = 0.6 mmol/L (4 g/100 mL)

α - glicoproteína ácida

β -globulina

Fração livre no fármaco no soro humano

Anticoagulantes:

Warfarin - 0,5%

Hidroxicumarina - 1%

Anti-inflamatórios:

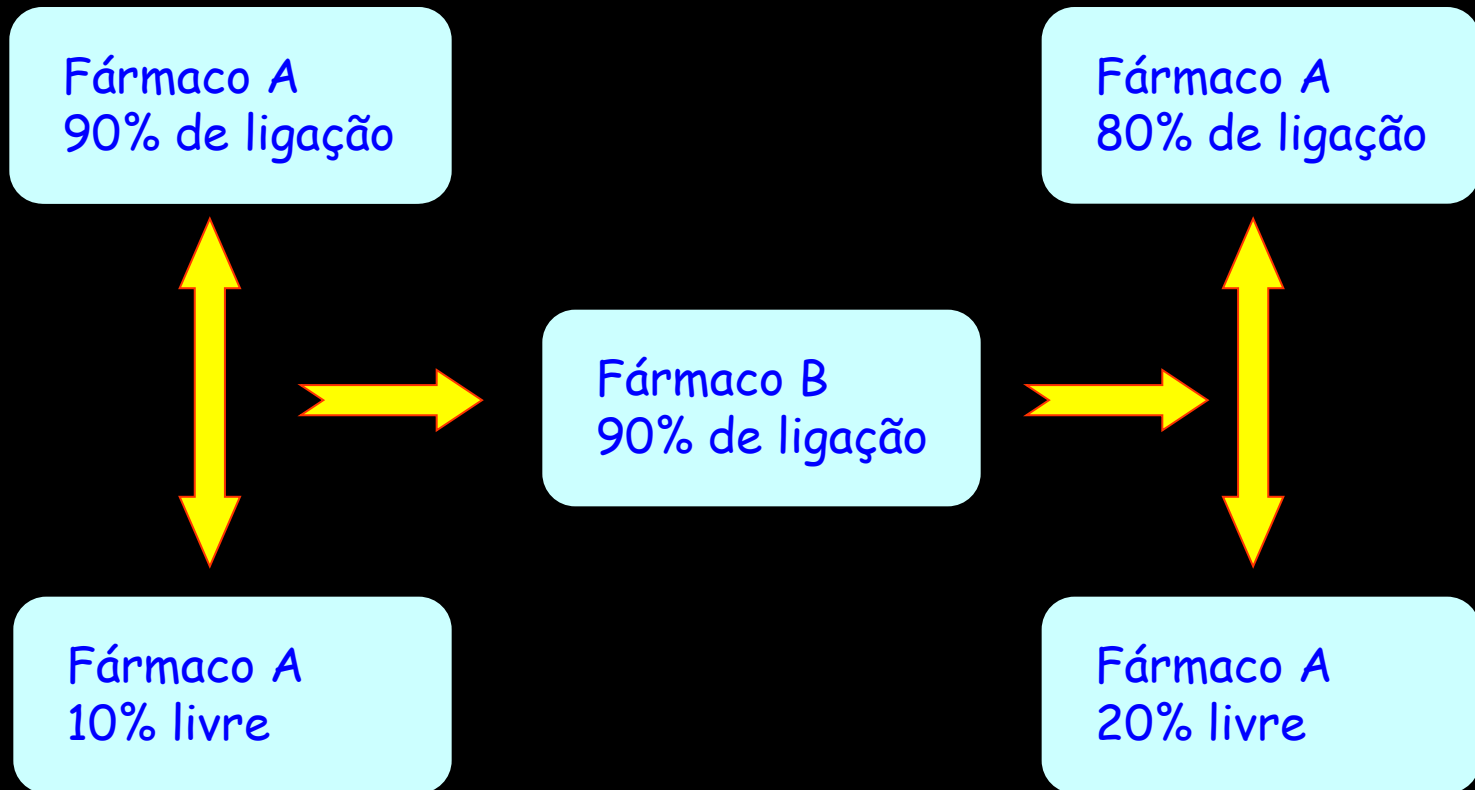
AAS - 18%

Fenilbutazona - 3%

Hipoglicemiantes orais:

Tolbutamida - 5%

Competição e deslocamento



Volume de distribuição

A água corporal está distribuída em 4 compartimentos principais:

Plasma $\approx 5\%$

Interstício $\approx 16\%$

Intracelular $\approx 35\%$

Transcelular $\approx 2\%$ (cerebroespinhal, intraocular, peritoneal, pleural e sinovial)

Volume de distribuição (Vd)

1. Fármacos confinados ao compartimento plasmático:

O volume do plasma é ≈ 0.05 L/Kg do peso corporal
Heparina e Warfarina

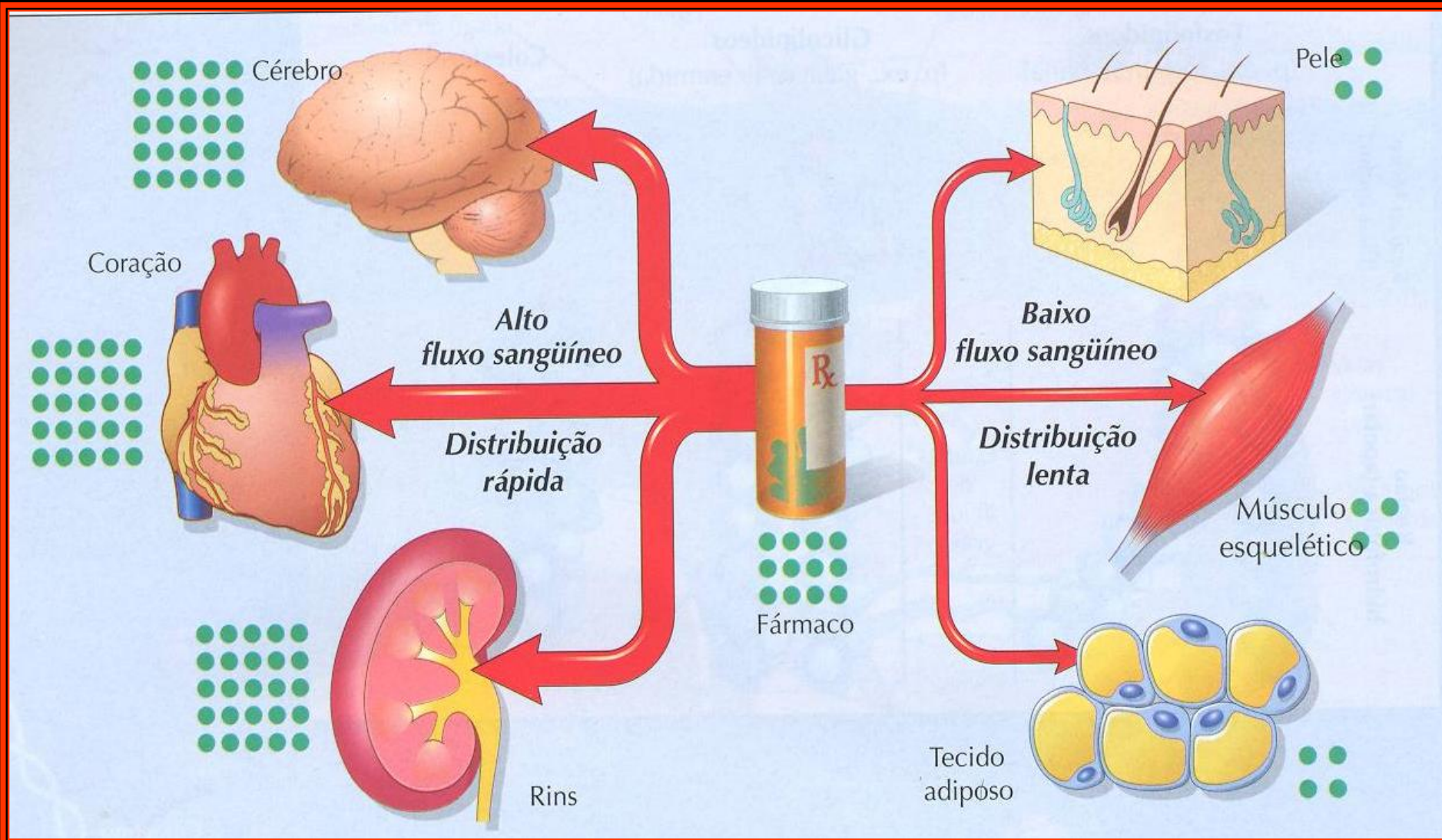
2. Fármacos distribuídos no compartimento extracelular:

O volume extracelular total é ≈ 0.2 L/Kg do peso corporal;
Compostos polares: tubocurarina, gentamicina e carbenicilina;
Baixa lipossolubilidade - não atravessam as membranas.

3. Fármacos distribuídos através da água corporal:

Água total do corpo é ≈ 0.55 L/Kg do peso corporal;
Compostos apolares: fenitoína, etanol e diazepam;
Alta lipossolubilidade - atravessam todas as membranas.

Distribuição



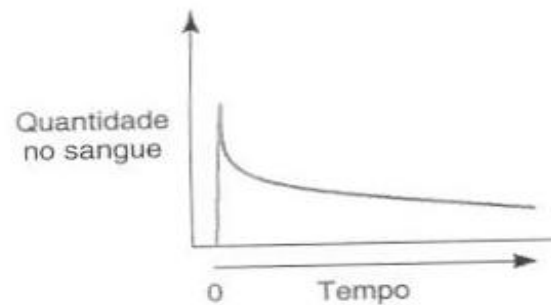
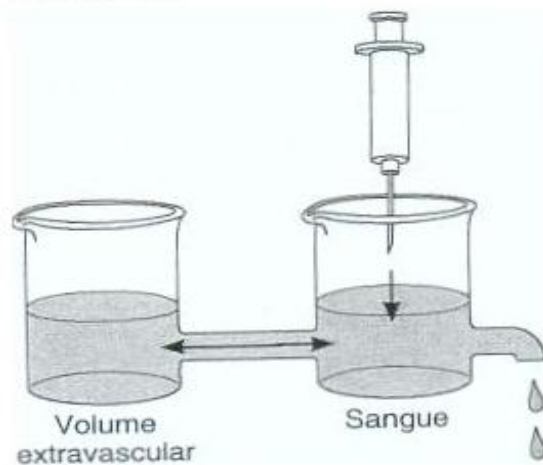
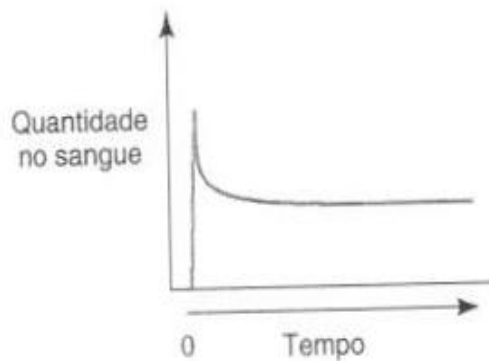
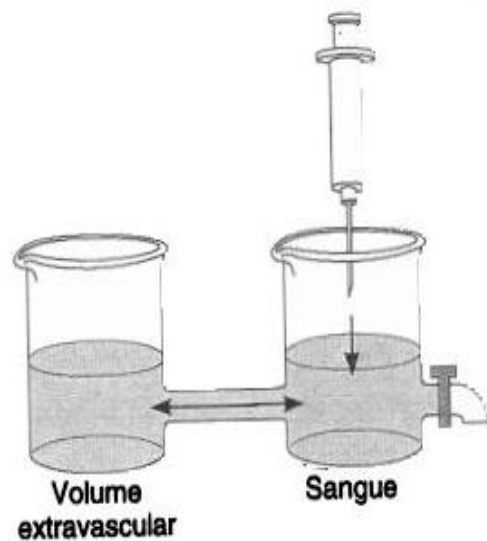
Distribuição

Tecido	Massa (Kg)	Fluxo sanguíneo (mL/min)	Fluxo sanguíneo (% débito cardíaco)
cérebro	1,4	750	13,9
coração	0,3	250	4,7
fígado	2,9	1500	27,8
rins	0,3	1260	23,3
músculo	64,4	840	15,6
pele	4,0	462	8,6
corpo todo	70	5400	100

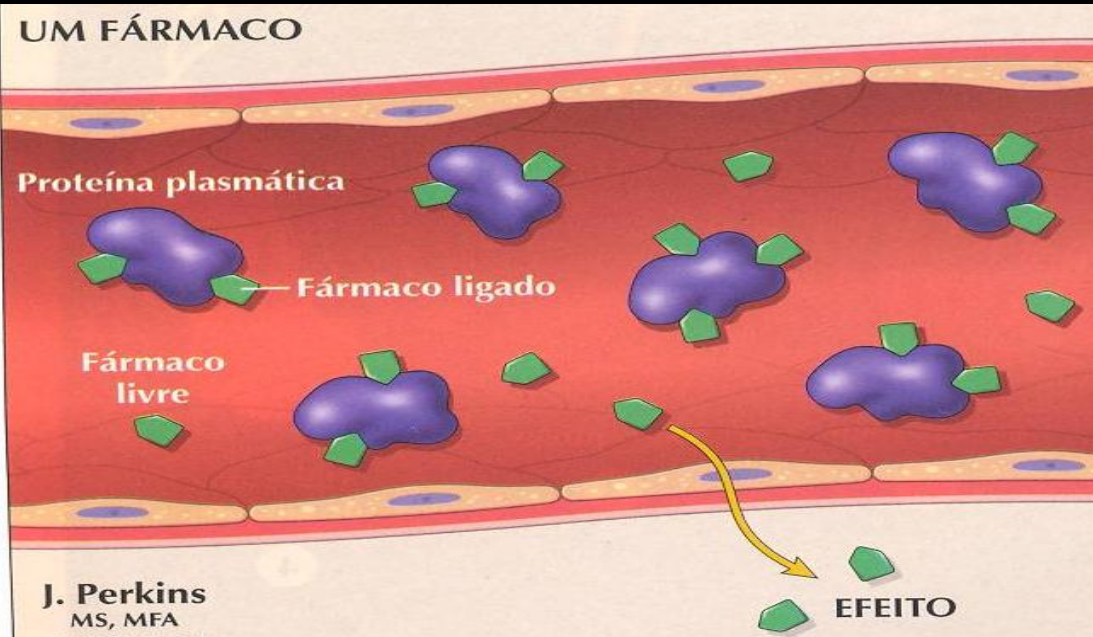
Distribuição

Compartimento e Volume	Exemplos de Fármacos
Água	
Água corporal total (0,6 L/Kg)	Pequenas moléculas hidrossolúveis (etanol)
Água extracelular (0,2 L/Kg)	Moléculas hidrossolúveis maiores (gentamicina)
Sangue (0,08 L/Kg)	Moléculas ligadas às proteínas plasmáticas e moléculas grandes (heparina)
Plasma (0,04 L/Kg)	
Gordura (0,2 – 0,35 L/Kg)	Moléculas lipossolúveis (DDT)
Osso (0,07 L/Kg)	Alguns íons metálicos (chumbo, fluoreto)

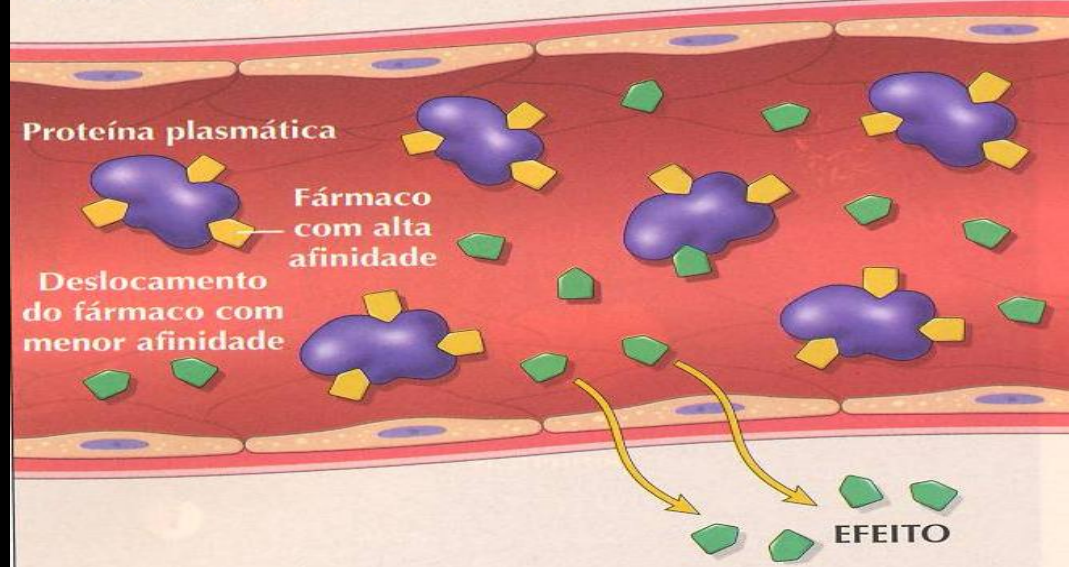
Distribuição



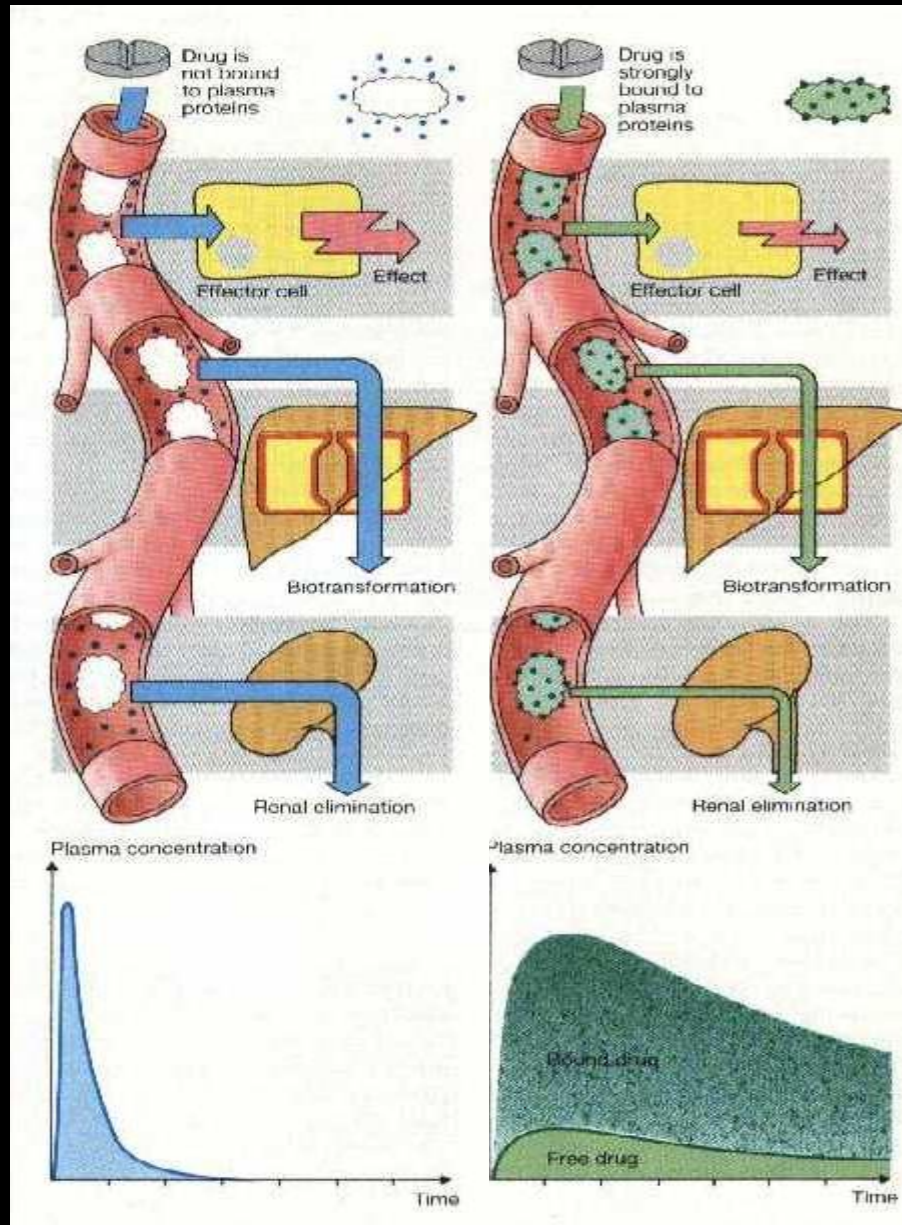
Ligação à proteínas plasmáticas



DOIS FÁRMACOS



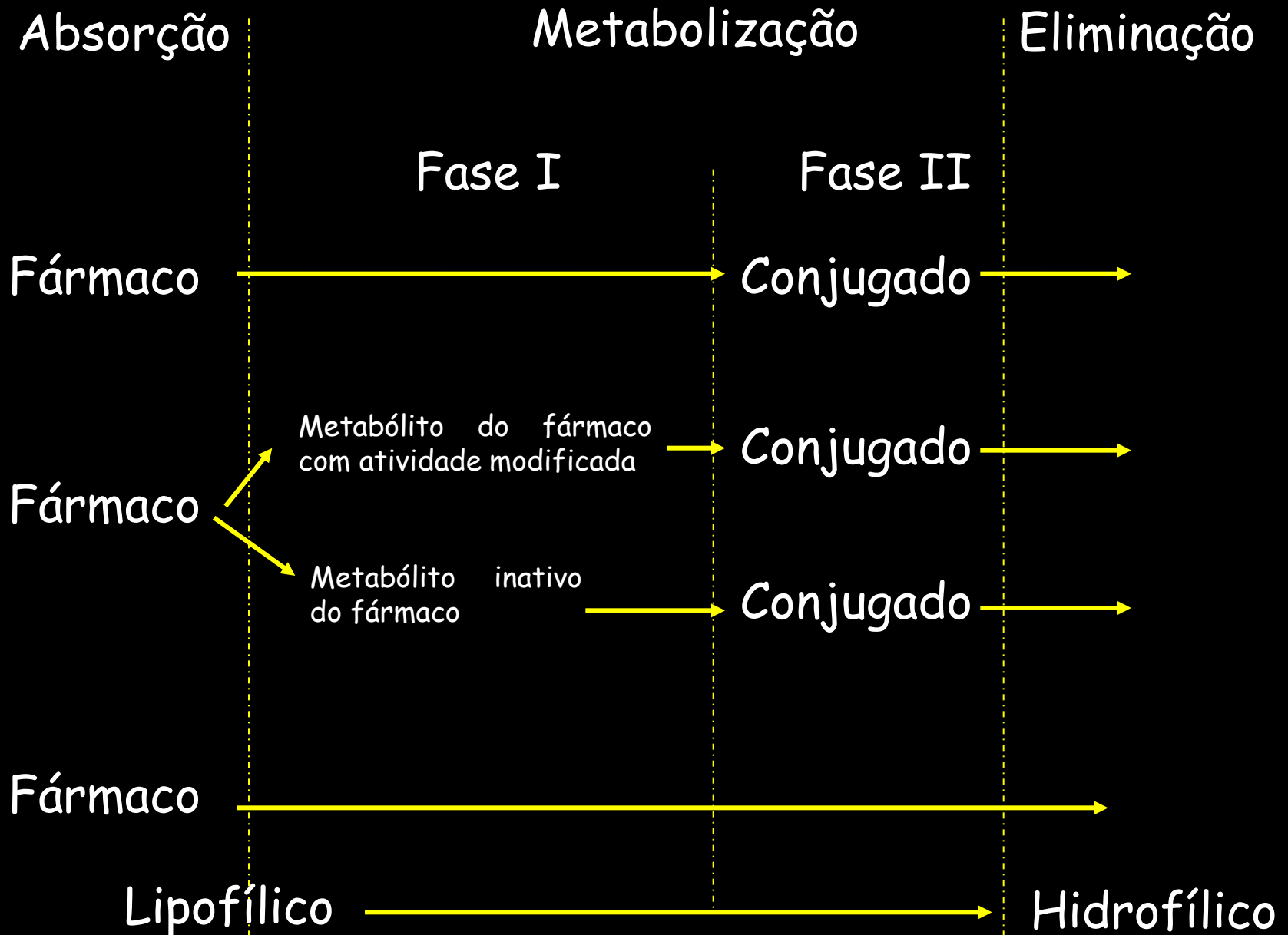
Ligação à proteínas plasmáticas



Biotransformação

Modificação da estrutura molecular de um fármaco por meio de reações metabólicas enzimáticas, gerando uma nova substância química - o **metabólito**.

Biotransformação



Biotransformação

Características das enzimas de biotransformação

Famílias de enzimas

Falta de especificidade de substrato (vantagem x desvantagem)

Metabolismo de compostos endógenos

Localizadas principalmente no fígado

Retículo endoplasmático e mitocôndria (Fase I)

Retículo endoplasmático e citossol (Fase II)

Reações de fase I:

Funcionalizam grupos reativos para a reação de fase II:

Oxidação (95%)

Redução

Hidrólise

Enzimas de fase I

Citocromo P450

Epóxido Hidrolase

Aldeído Desidrogenase

Álcool Desidrogenase

Monoamina Oxidase

Flavina mono-oxigenase

Prostaglandina H Sintase

Xantina Oxidase

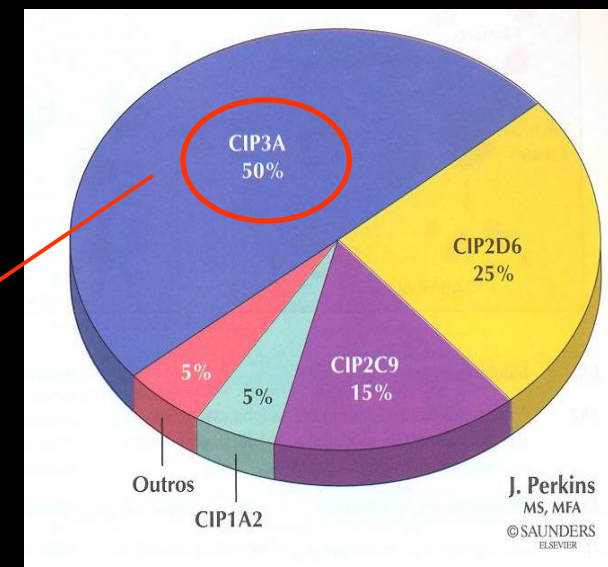
Carboxilesterase

Citocromos P450 (CYP)

- Principais enzimas de biotransformação
- Presente em todas as formas de vida estudadas até agora
- Indutíveis por diversos compostos ambientais
- Nome devido ao espectro peculiar com absorção máxima em 450 nm
- Nomenclatura baseada na semelhança entre sequências de aas.

Superfamília (10%)	CYP
Família (40%)	CYP1
Subfamília (70%)	CYP1A
Membros individuais	CYP1A1

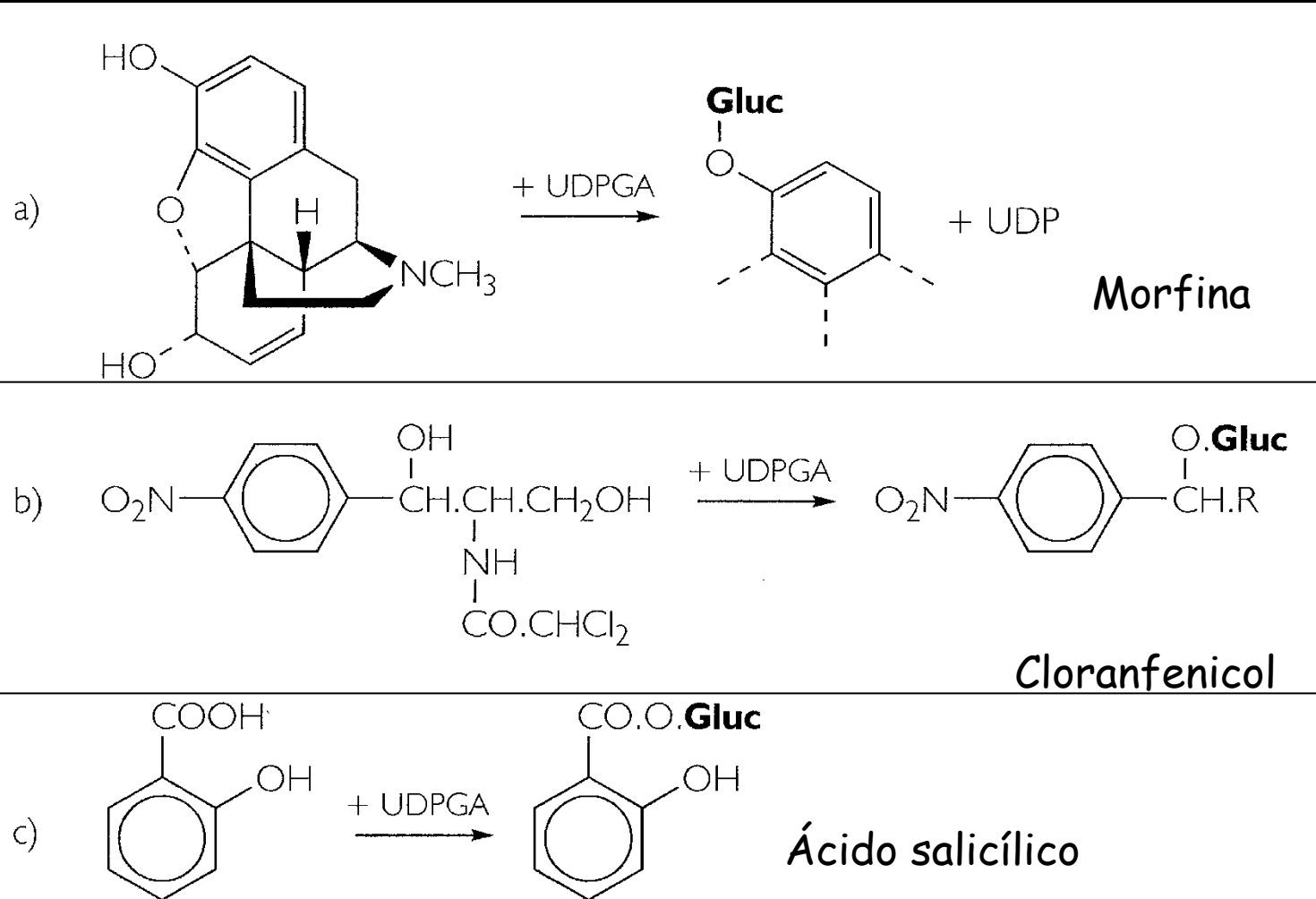
Citocromo P450



Acetaminofeno, alfentanila, almotriptano, amiodarona, astemizol, beclometasona, bexaroteno, budesonida, S-bupivacaína, carbamazepina, citaloprano, cocaína, cortisol, ciclosporina, dapsona, delavirdina, diazepam, diidroergotamina, diidropiridinas, diltiazem, escitalopram, etinilestradiol, fentanila, finasterida, fluticasona, galantamina, gestodona, imatinaba, indinavir, itraconazol, letrozol, lidocaína, loratadina, losartano, lovastatina, macrólidos, metadona, miconazol, midazolam, mifepristona (RU-486), montelukast, oxibutinina, paclitaxel, pimecrolimos, pimozida, pioglitazona, progesterona, quinidina, rabeprazol, rapamicina, repaglinida, ritonavir, saquinavir, espironolactona, sulfametoxazol, sulfentanila, tacrolimus, tamoxifeno, terfenadina, testosterona, tetraidrocanabinol, tiagabina, triazolam, troleandomicina, verapamila, alcalóides da vinca, ziprasidona, zonisamida

Reações de fase II

Reações de conjugação com grupos hidrofílicos;
Dificultam interação com receptor ou enzima



Enzimas de fase II

Uridina glucuronosil transferase

Glutathiona S-transferase

N-acetil transferase

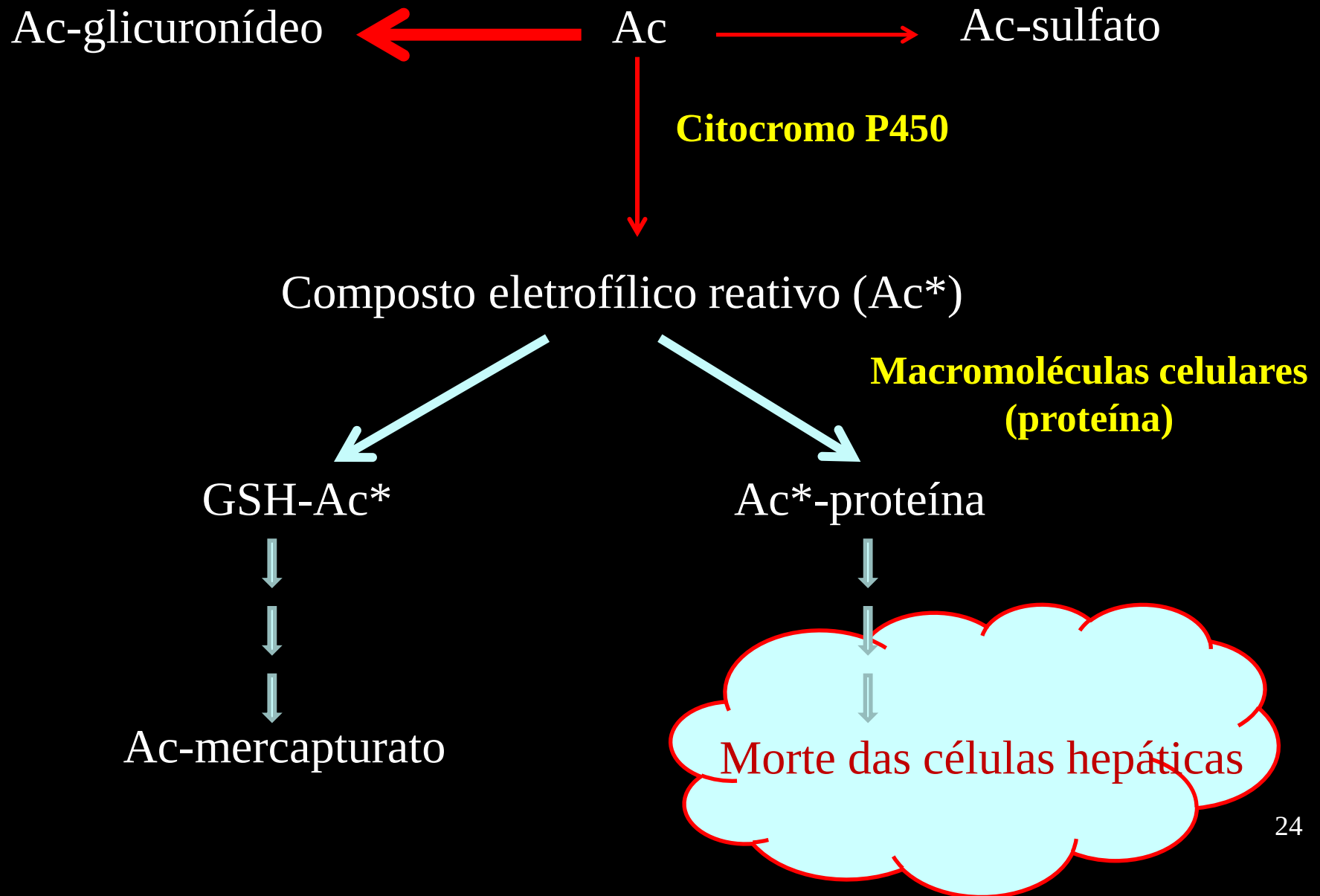
Metil transferase

Biotransformação (fase II)

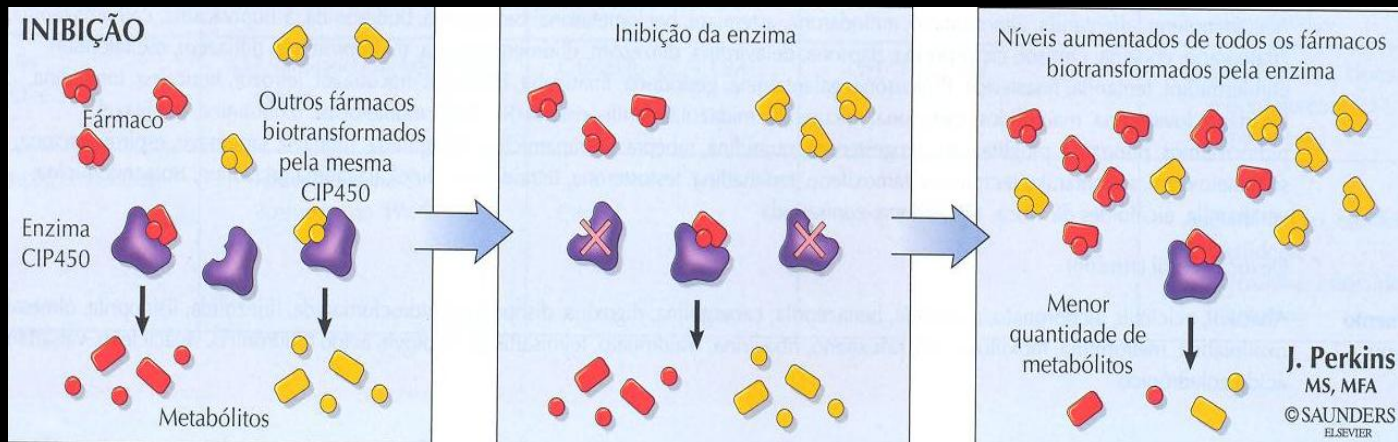
Quadro 4.3. Reações de fase II

Tipo de Conjugação	Reagente Endógeno	Transferase (Localização)	Tipos de Substratos	Exemplos
Glicuronidação	UDP-ácido glicurônico	UDP-glicuronosil-transferase (microsomas)	Fenóis, álcoois, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas	Nitrofenol, morfina, acetaminofeno, diazepam, N-hidroxidapsona, sulfatiazol, meprobamato, digitoxina, digoxina
Acetilação	Acetil-CoA	N-Acetiltransferase (citossol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniazida, clonazepam, dapsona, mescalina
Conjugação com glutation	Glutation	GSH-S-transferase (citossol, microsomas)	Epóxidos, arenóxidos, grupos nitro, hidroxilaminas	Ácido etacrínico, bromobenzeno
Conjugação com glicina	Glicina	Acil-CoA glicina-transferase (mitocôndrias)	Derivados acil-CoA de ácidos carboxílicos	Ácido salicílico, ácido benzóico, ácido nicotínico, ácido cinâmico, ácido cólico, ácido desoxicólico
Conjugação com sulfato	Fosfoadenosil fosfossulfato	Sulfotransferase (citossol)	Fenóis, álcoois, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3-hidroxycumarina, acetaminofeno, metildopa
Metilação	S-Adenosil metionina	Transmetilases (citossol)	Catecolaminas, fenóis, aminas	Dopamina, adrenalina, piridina, histamina, tiouracil
Conjugação com água	Água	Epóxido hidrolase (microsomas) (citossol)	Arenóxidos, oxiranos <i>cis</i> -disubstituídos e monossubstituídos Alquenóxidos, epóxidos de ácidos graxos	Benzopireno 7,8-epóxido, estireno 1,2-óxido, epóxido de carbamazepina Leucotrieno A ₄

Biotransformação



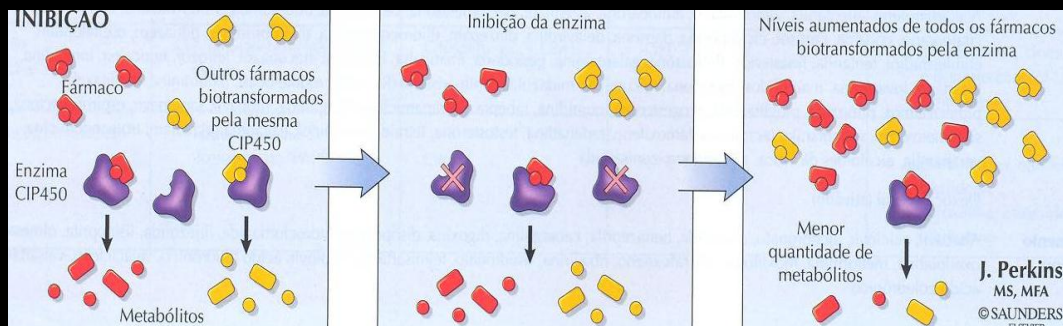
Inibidores enzimáticos



3A4

Amiodarona, anastrozol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, clotrimazol, danazol, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, suco de toranja, indinavir, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, nevirapina, norfloxacino, norfluoxetina, omeprazol, paroxetina, propoxifeno, quinidina, ranitidina, ritonavir, saquinavir, sertindol, troglitazona, troleandomicina, verapamil, zafirlucast, zileuton

Indutores enzimáticos



3A4

Barbituratos, carbamazepina, dexametasona, efavirenz, macrolídeos, glicocorticóides, modafinila, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenilbutazona, pioglitazona, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampina, erva de S. João, sulfinpirazona, troglitazona

Eliminação/excreção

A eliminação de um fármaco corresponde ao seu desaparecimento da circulação sanguínea

Um fármaco pode ser eliminado por excreção ou por metabolização (biotransformação)

Excreção:

forma original
metabólitos

Vias de excreção:

hepatobiliar
renal
leite materno
pulmões

Processos renais:

filtração
secreção
difusão

Processos

➤ Filtração glomerular

- Moléculas com PM < 20.000
- Complexo fármaco - proteína > 20.000
- Lipossolubilidade e pH não interferem
- Ex. Varfarina

➤ Reabsorção e secreção tubular

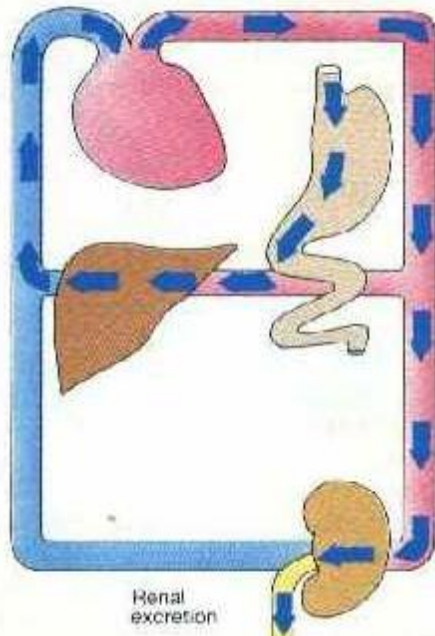
- Ocorre no túbulo renal proximal
- Sistema de transporte ativos
- Há competição pelo carregador

Ex. : Probenecida

➤ Difusão passiva através do epitélio tubular

- Lipossolubilidade
- pH

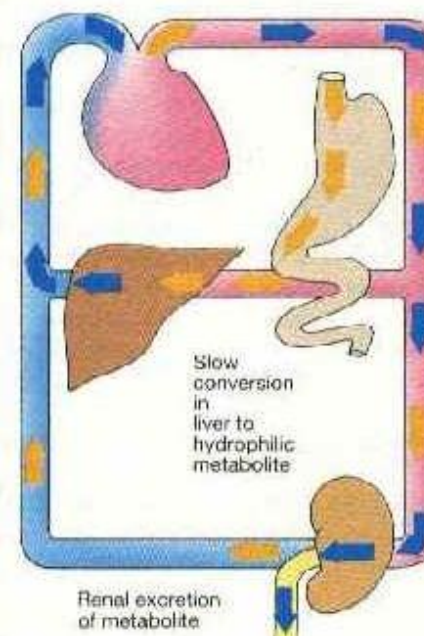
Hydrophilic drug



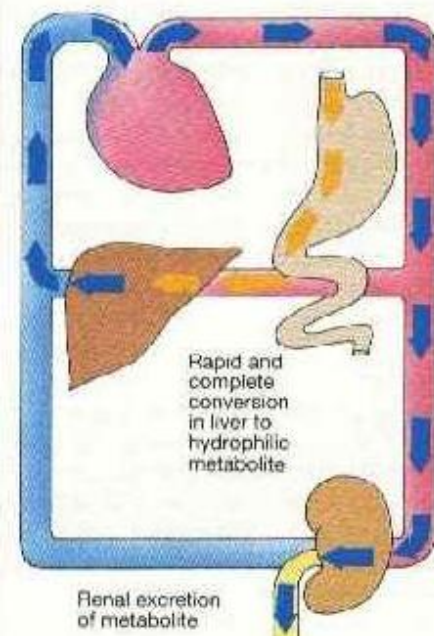
Lipophilic drug
no metabolism



Lipophilic drug



Lipophilic drug



Eliminação

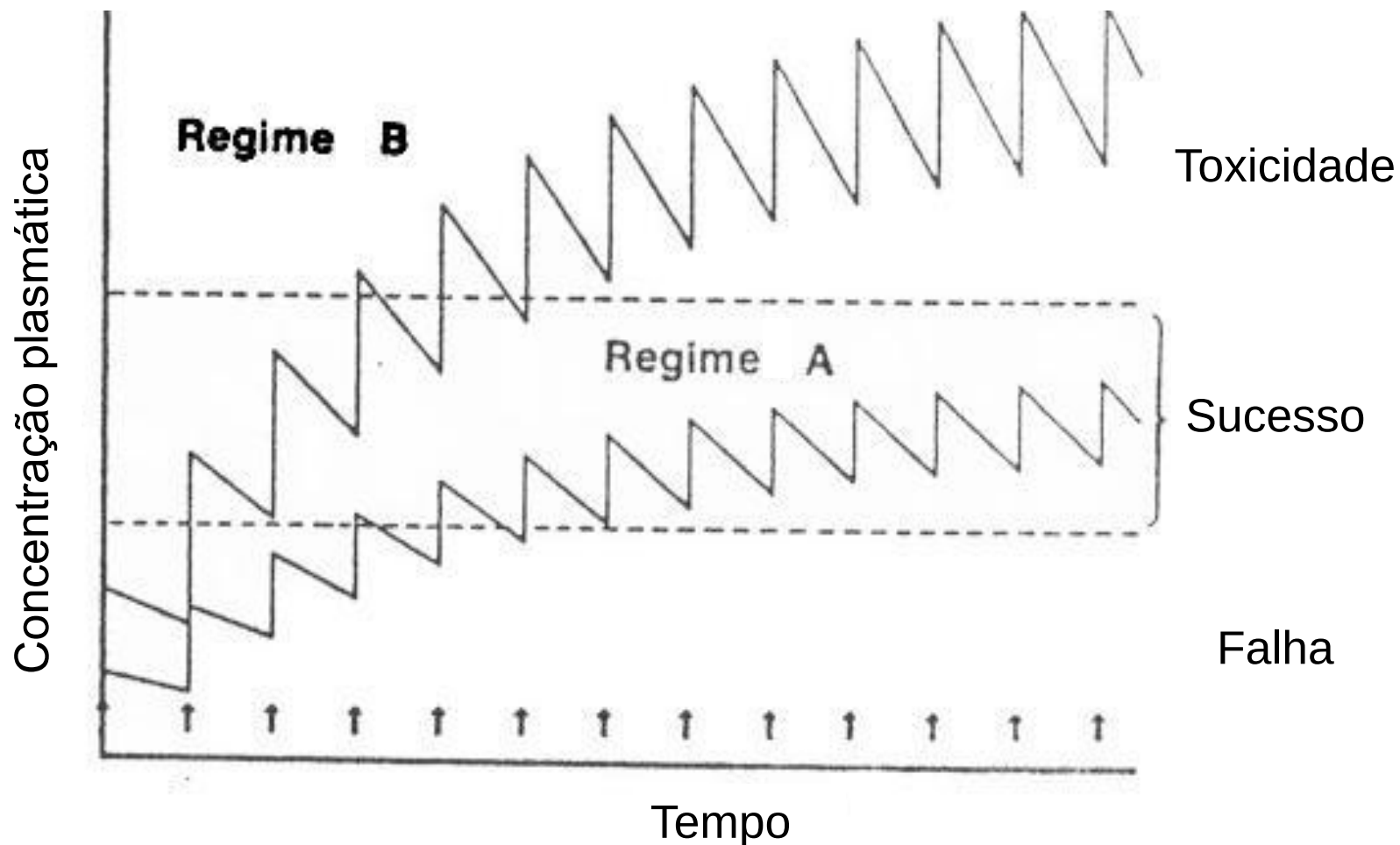
O perfil de eliminação de um fármaco, em humanos, também pode ser avaliado pelo
Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$)

O $T_{1/2}$ é o tempo necessário para a concentração plasmática de um fármaco cair à metade

Fatores que influenciam na eliminação

- **Ligação com proteína plasmática**
 - Díficil excreção
 - Complexo fármaco proteína de alto PM
- **Partição no tecido adiposo**
 - Quanto maior a lipossolubilidade
 - Maior a concentração do fármaco no tecido
 - Mais lenta é a metabolização
 - Mais demorada a excreção
 - Mais fácil a reabsorção
- **Polaridade da molécula**
- **Presença de carregadores**
- **pH do meio**
 - Acidificação da urina acelera excreção de bases fracas
 - Alcalinização da urina acelera excreção de ácidos fracos

Regimes terapêuticos



Regimes terapêuticos

