

# Absorção e distribuição de fármacos

## Considerações gerais

Os processos físicos de difusão, passagem através de membranas, ligação a proteínas plasmáticas e partição entre o tecido adiposo e outros tecidos são a base da absorção e distribuição dos fármacos. Esses processos são descritos, seguidos de uma discussão mais específica do processo de absorção de fármacos e de problemas práticos relacionados com as vias de administração e da sua distribuição para os diferentes compartimentos do organismo. São descritas as interações de fármacos causadas pelo fato de um fármaco alterar a absorção ou distribuição de outro. Em uma seção final, consideramos brevemente os sistemas especiais de administração de fármacos, que foram desenvolvidos para levar esses fármacos de maneira eficiente e seletiva até seus locais de ação.

## Introdução

A disponibilização do fármaco é dividida em quatro estágios denominados “ADME”:

- Absorção a partir do local de administração
- Distribuição pelo organismo
- Metabolização
- Eliminação.

Os aspectos gerais da absorção e distribuição de fármacos são considerados aqui, juntamente com as vias de administração. A absorção e a distribuição de anestésicos gerais por inalação (um caso especial) são descritas no [Capítulo 41](#). A metabolização e a eliminação são discutidas no [Capítulo 9](#). Começaremos com a descrição dos processos físicos que fundamentam a disponibilidade dos fármacos.

## Processos físicos envolvidos na translocação das moléculas do fármaco

As moléculas do fármaco movem-se pelo organismo de duas maneiras:

- Fluxo de massa (*i. e.*, na corrente sanguínea, fluido linfático ou cerebrospinal).
- Difusão (*i. e.*, molécula a molécula, cobrindo distâncias curtas).

A natureza química de um fármaco não importa para sua transferência por fluxo de massa. O sistema cardiovascular proporciona um sistema rápido de distribuição a longa distância. Por outro lado, as características de difusão diferem muito entre os diversos

fármacos. Em particular, a capacidade de atravessar barreiras hidrofóbicas é fortemente influenciada pela lipossolubilidade. A difusão aquosa faz parte do mecanismo geral de transporte dos fármacos, pois é esse processo que aproxima ou afasta as moléculas dos fármacos de barreiras não aquosas. A velocidade de difusão de uma substância depende principalmente de seu tamanho molecular, pois o *coeficiente de difusão* é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular. Consequentemente, enquanto moléculas grandes se difundem mais lentamente que as pequenas, a variação com o peso molecular é pouco significativa. Muitos fármacos têm peso molecular na faixa de 200 a 1.000 Da, e as variações na velocidade de difusão aquosa exercem apenas pequeno efeito no comportamento farmacocinético global. Para a maioria dos propósitos, podemos considerar o organismo como uma série de compartimentos interligados, de conteúdo bastante homogeneizado, sendo a concentração do fármaco uniforme dentro de cada um deles. É o movimento *entre* os compartimentos, geralmente envolvendo a passagem por barreiras não aquosas, que determina onde e por quanto tempo um fármaco estará presente no organismo depois de administrado. O [Capítulo 9](#) discute a análise do movimento de um fármaco com o auxílio de um modelo compartimental simples.

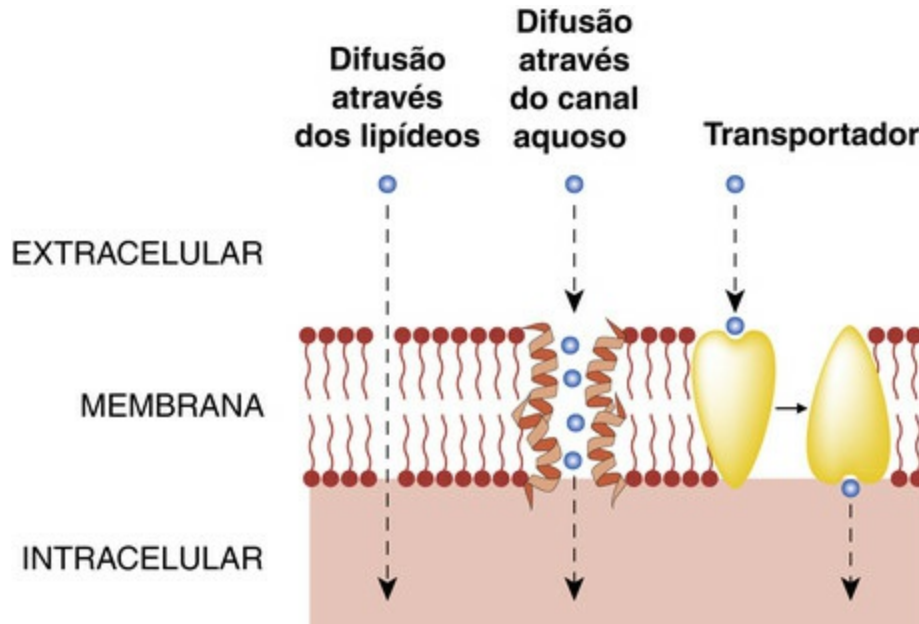
## Movimento das moléculas de fármacos através das barreiras celulares

As membranas celulares formam as barreiras entre os compartimentos aquosos do organismo. Uma única camada de membrana separa os compartimentos intracelular e extracelular. Uma barreira epitelial, como a mucosa gastrointestinal ou o túbulo renal, consiste em uma camada de células estreitamente conectadas, de modo que as moléculas devem atravessar pelo menos duas membranas celulares (a interna e a externa) para passar de um lado para o outro. A disposição anatômica e a permeabilidade do endotélio vascular (a camada celular que separa os compartimentos intra e extravascular) variam entre tecidos. As fendas entre as células endoteliais estão preenchidas com uma matriz proteica frouxa que atua como um filtro, retendo moléculas grandes e possibilitando a passagem de moléculas menores. O limite do tamanho molecular não é exato: a água é transferida rapidamente, enquanto moléculas de 80.000 a 100.000 Da são transferidas muito lentamente. Em alguns órgãos, especialmente no sistema nervoso central (SNC) e na placenta, existem junções oclusivas entre as células, e o endotélio está envolto por uma camada impermeável de células periendoteliais (*pericitos*). Essas características evitam que moléculas potencialmente perigosas penetrem no cérebro ou no feto, e têm consequências importantes para a distribuição e atividade dos fármacos.<sup>1</sup>

Em outros órgãos (p. ex., fígado e baço), o endotélio não é contínuo, o que torna possível livre passagem entre as células. No fígado, os hepatócitos formam a barreira entre os compartimentos intra e extravascular e assumem diversas funções das células endoteliais. As glândulas endócrinas contêm um endotélio fenestrado que facilita a transferência de hormônios e outras moléculas para a corrente sanguínea através de poros no endotélio. A formação do endotélio fenestrado é controlada pelo específico fator de crescimento endotelial vascular derivado de glândula endócrina (EG-VEGF, do inglês,

*endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*). As células endoteliais que revestem as vênulas pós-capilares apresentam funções especializadas relacionadas com a migração de leucócitos e inflamação, e a sofisticação da junção intercelular pode ser apreciada pelo fato de que a migração leucocitária pode ocorrer sem qualquer extravasamento detectável de água ou pequenos íons (Cap. 6).

As moléculas pequenas atravessam as membranas celulares de quatro maneiras principais (Fig. 8.1):



**FIG. 8.1** Vias pelas quais os solutos podem atravessar as membranas celulares. (As moléculas também podem cruzar barreiras celulares por pinocitose.)

- Por difusão direta através dos lipídeos.
- Combinando-se com um *transportador de soluto* (SLC, do inglês, *solute carrier*) ou outro transportador de membrana.
- Por difusão através de poros aquosos formados por proteínas especiais (*aquaporinas*) que atravessam os lipídeos.
- Por *pinocitose*.

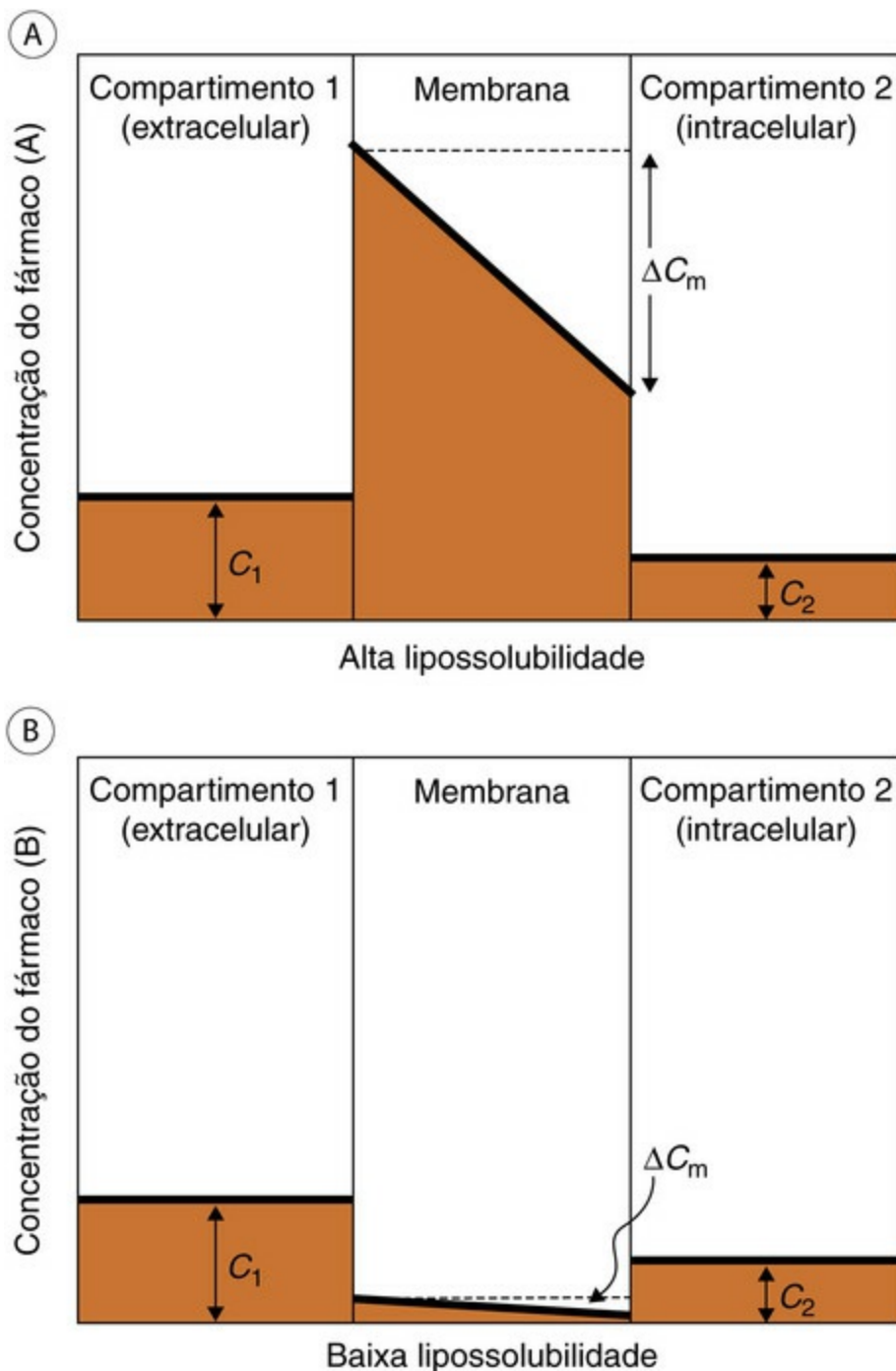
Dessas vias, a difusão através de lipídeos e o transporte mediado por transportadores são particularmente importantes com relação aos mecanismos farmacocinéticos.

▼ A difusão através das aquaporinas (glicoproteínas da membrana que podem ser bloqueadas por reagentes mercuriais, como o sulfonato de *para*-cloromercurobenzeno) é provavelmente importante na transferência de gases, como o dióxido de carbono, mas os poros têm um diâmetro muito pequeno (em torno de 0,4 nm) para possibilitar a passagem da maioria das moléculas de fármacos (que geralmente excedem 1 nm de diâmetro). Conseqüentemente, a distribuição dos fármacos não é apreciavelmente anormal em pacientes com doenças genéticas que afetam as aquaporinas. A pinocitose envolve a invaginação de parte da membrana celular e a captação, dentro da célula, de uma pequena vesícula contendo constituintes extracelulares. O conteúdo da vesícula pode, então, ser liberado dentro da célula ou extruído no outro lado desta. Esse

mecanismo parece ser importante para o transporte de algumas macromoléculas (p. ex., a **insulina**, que cruza a barreira hematoencefálica por esse processo), mas não para moléculas pequenas.

## Difusão lipídica

As moléculas apolares (nas quais os elétrons estão distribuídos uniformemente) dissolvem-se livremente na camada lipídica da membrana, difundindo-se prontamente através das membranas celulares. O número de moléculas que atravessam a membrana por unidade de área na unidade de tempo é determinado pelo *coeficiente de permeabilidade*,  $P$ , e pela diferença de concentração nos dois lados da membrana. As moléculas permeantes devem estar presentes em número suficiente na membrana e ser móveis dentro dela para que ocorra uma passagem rápida. Assim, dois fatores físico-químicos contribuem para  $P$ , quais sejam, a solubilidade na membrana (que pode ser expressa como o coeficiente de partição para a substância distribuída entre a fase da membrana e o ambiente aquoso) e a *difusibilidade*, que é a medida da mobilidade das moléculas na camada lipídica, sendo expressa como um coeficiente de difusão. O coeficiente de difusão varia muito pouco entre os fármacos convencionais, como referido anteriormente (os biofármacos macromoleculares [Cap. 59] são uma exceção) e, por isso, a variável mais importante de permeabilidade membranar para fármacos de baixo peso molecular é o coeficiente de partição (Fig. 8.2). Muitas características farmacocinéticas de um fármaco – como a velocidade de absorção pelo intestino, a penetração em diferentes tecidos e a extensão da eliminação renal – podem ser previstas através do conhecimento da solubilidade lipídica do fármaco.

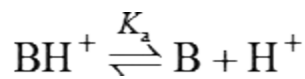


**FIG. 8.2** A importância da lipossolubilidade na permeação de membranas.

[A] e [B] As figuras mostram o perfil de concentração em uma membrana lipídica que separa dois compartimentos aquosos. Um fármaco lipossolúvel [A] está sujeito a um gradiente de concentração transmembrana ( $\Delta C_m$ ) muito maior que um fármaco que não é lipossolúvel [B]. Conseqüentemente, ele se difunde mais rapidamente, apesar de o gradiente de concentração aquoso ( $C_1 - C_2$ ) ser o mesmo em ambos os casos.

## pH e ionização

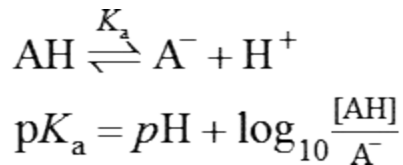
Um fator complicador importante com relação à permeação da membrana é o fato de que muitos fármacos são ácidos ou bases fracas, existindo, portanto, tanto na forma não ionizada quanto na ionizada; a razão entre as duas formas varia com o pH. Para uma base fraca, B, a reação de ionização é:



E a constante de dissociação  $pK_a$  é dada pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pK_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

Para um ácido fraco, AH:



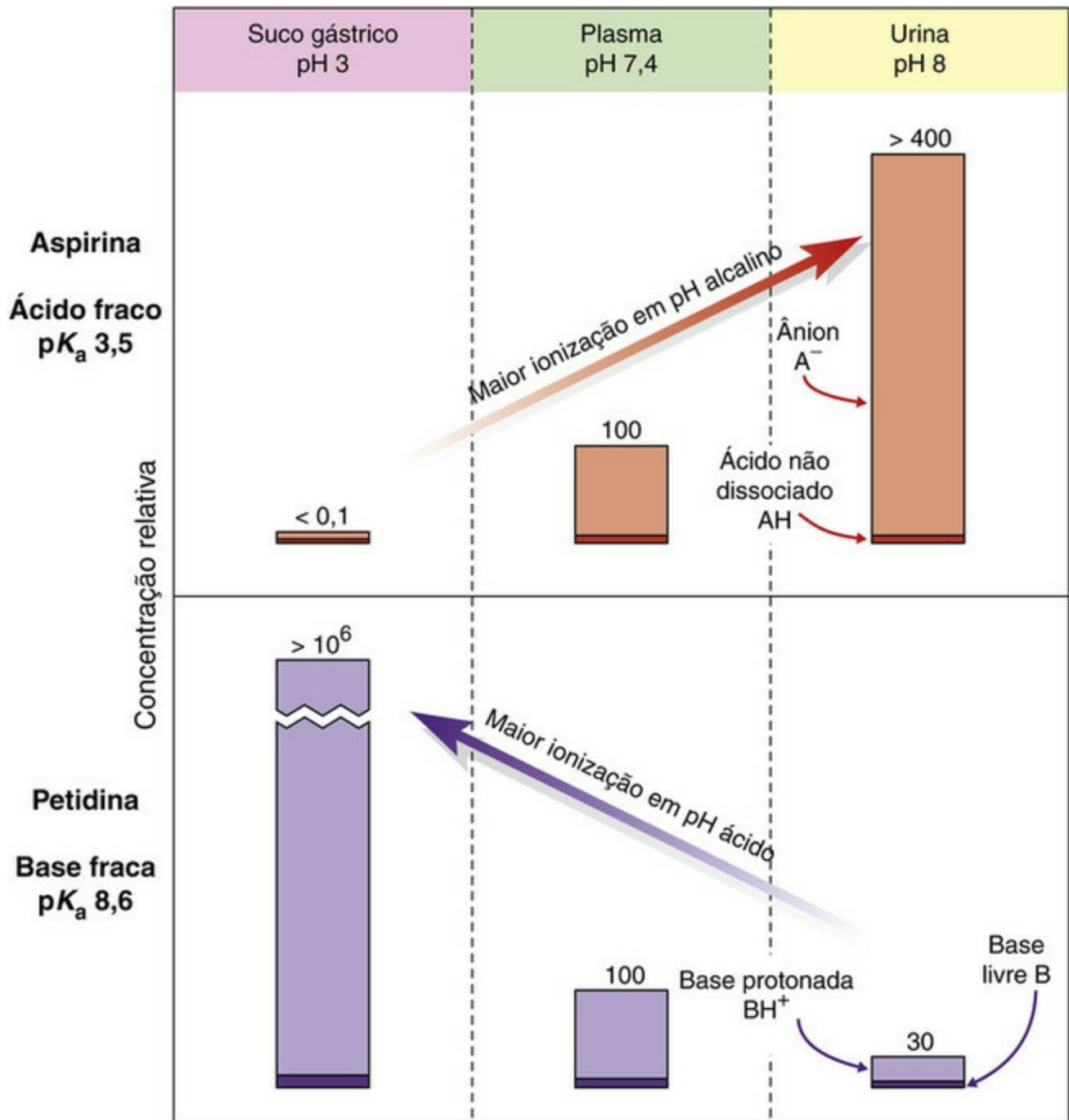
Em ambos os casos, a espécie ionizada,  $\text{BH}^+$  ou  $\text{A}^-$ , apresenta solubilidade lipídica muito baixa, sendo virtualmente incapaz de difundir-se através de membranas, exceto onde exista um mecanismo específico de transporte. A lipossolubilidade de uma espécie sem carga, B ou AH, depende da natureza química do fármaco; para muitos fármacos, a espécie sem carga é suficientemente lipossolúvel para permitir uma rápida difusão através da membrana, mas existem exceções (p. ex., antibióticos aminoglicosídeos; [Cap. 51](#)) em que mesmo a molécula sem carga é insuficientemente lipossolúvel, não apresentando difusão de monta. Em geral, isso se deve à presença de grupos ligantes de hidrogênio (como as hidroxilas do componente açúcar dos aminoglicosídeos) que fazem com que a molécula sem carga fique hidrofílica.

### Partição pelo pH e aprisionamento iônico

A ionização afeta não apenas a velocidade com a qual os fármacos atravessam as membranas, mas também a distribuição de equilíbrio das moléculas dos fármacos entre compartimentos aquosos, se houver diferença de pH entre eles. A [Figura 8.3](#) mostra como um ácido fraco (p. ex., **aspirina**,  $pK_a$  de 3,5) e uma base fraca (p. ex., **petidina**,  $pK_a$  de 8,6) estariam distribuídos, no equilíbrio, entre três compartimentos do organismo, quais sejam: plasma (pH de 7,4), urina alcalina (pH de 8) e suco gástrico (pH de 3). Em cada compartimento, a razão entre as formas ionizada e não ionizada de um fármaco é determinada pelo seu  $pK_a$  e o pH do compartimento. Presume-se que a forma não ionizada possa atravessar a membrana e conseqüentemente alcançar concentrações iguais em cada compartimento, e que a forma ionizada não consegue atravessá-la. O resultado é que, no equilíbrio, a concentração total (ionizada + não ionizada) do fármaco será diferente em cada compartimento, com um fármaco ácido sendo concentrado no

compartimento com um pH alto (“aprisionamento iônico”) e vice-versa. Os gradientes de concentração produzidos pelo aprisionamento iônico podem, em teoria, ser muito grandes se houver grande diferença de pH entre os compartimentos. Assim, a aspirina apresentaria concentração quatro vezes maior no túbulo renal alcalino que no plasma, e cerca de 6.000 vezes maior no plasma que no meio ácido do estômago. No entanto, é improvável que, na realidade, gradientes tão grandes sejam alcançados, sendo duas as razões: em primeiro lugar, a presunção de impermeabilidade total das formas polares não é realista, e até mesmo uma pequena permeabilidade atenuaria consideravelmente a diferença de concentração que pode ser alcançada; em segundo lugar, os compartimentos do organismo raramente chegam ao equilíbrio. Nem o conteúdo gástrico nem o fluido tubular renal ficam estáticos, e o fluxo de moléculas de fármacos resultante reduz os gradientes de concentração bem abaixo das condições teóricas de equilíbrio. Contudo, o mecanismo de partição pelo pH explica corretamente alguns dos efeitos qualitativos das alterações de pH em diferentes compartimentos do organismo sobre a farmacocinética de fármacos que são ácidos fracos ou bases fracas, especialmente com relação à eliminação renal e à penetração pela barreira hematoencefálica.





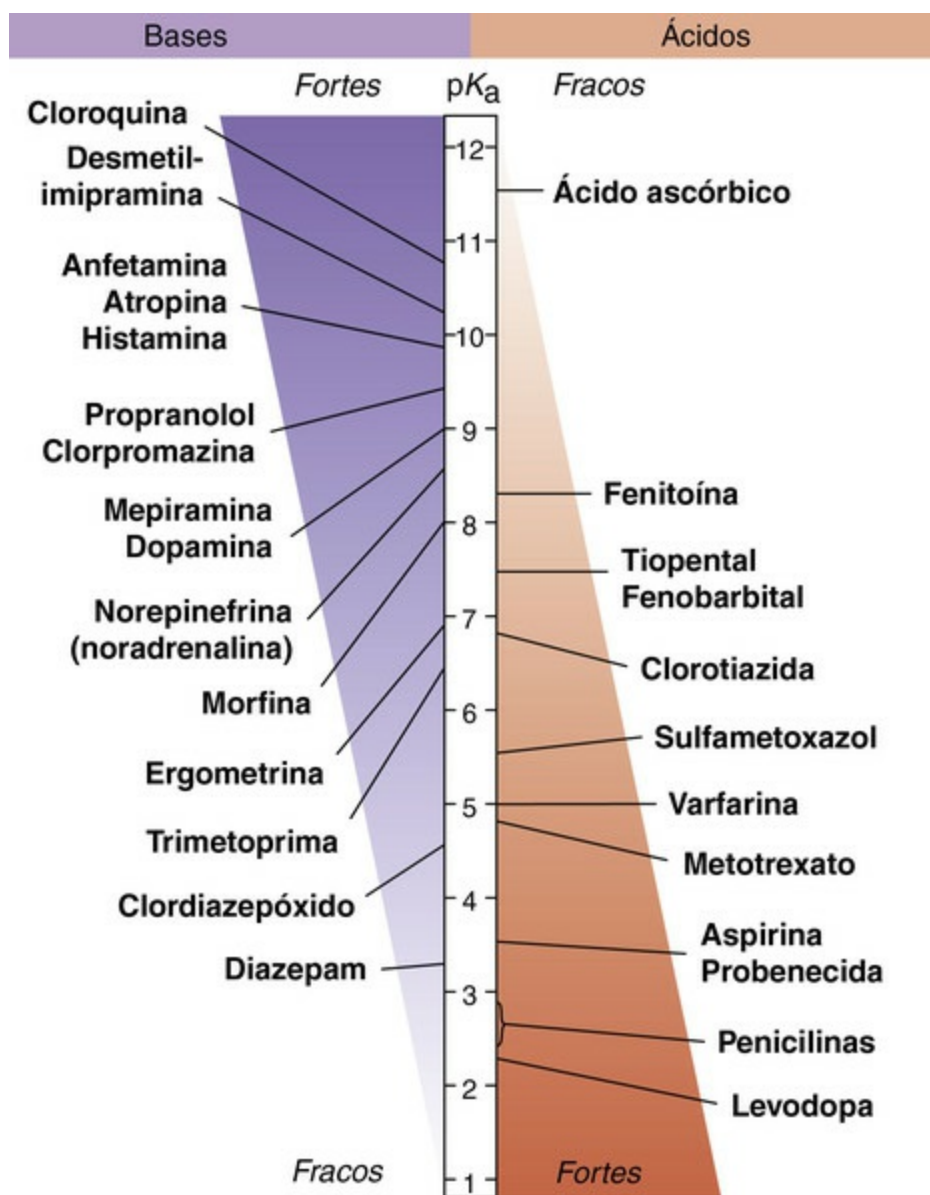
**FIG. 8.3** Partição teórica de um ácido fraco (aspirina) e uma base fraca (petidina) entre compartimentos aquosos (urina, plasma e suco gástrico) de acordo com a diferença de pH entre eles.

Os números representam concentrações relativas (concentração plasmática total = 100). Presume-se que a forma não carregada em cada caso pode atravessar a barreira celular que separa os compartimentos, atingindo, assim, a mesma concentração em todos os três. Variações na ionização fracional em função do pH dão origem a grandes diferenças na concentração total em relação ao plasma.

A partição pelo pH não é o principal determinante do local de absorção de fármacos no trato gastrointestinal. Isso ocorre em razão da enorme área de absorção das vilosidades e microvilosidades do íleo, comparada com a área de absorção do estômago, que é muito menor, diminuindo, assim, sua importância. Desse modo, a absorção de um fármaco ácido, como a aspirina, é aumentada por fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico (p. ex., **metoclopramida**) e retardada por fármacos que o reduzem (p. ex., a **propantelina**), apesar de o pH ácido do estômago favorecer a absorção de ácidos fracos. A [Figura 8.4](#)



mostra valores de  $pK_a$  de alguns fármacos comuns.



**FIG. 8.4** Valores de  $pK_a$  para alguns fármacos ácidos e básicos.

A partição pelo pH tem várias consequências importantes:

- O aprisionamento da base livre de alguns fármacos antimaláricos (p. ex., **cloroquina**, [Cap. 54](#)) no ambiente ácido do vacúolo alimentar do parasita da malária contribui para a interrupção da via de digestão da hemoglobina que é a base do seu efeito tóxico sobre o parasita.
- A acidificação da urina acelera a eliminação de bases fracas e retarda a de ácidos fracos ([Cap. 9](#)).
- A alcalinização da urina tem o efeito oposto: reduz a eliminação de bases fracas e aumenta a de ácidos fracos.
- O aumento do pH do plasma (p. ex., pela administração de bicarbonato de sódio) faz com que ácidos fracos sejam extraídos do SNC para o plasma. O oposto é verdadeiro, ou seja, a redução do pH do plasma (p. ex., pela administração de um inibidor da anidrase carbônica, como a **acetazolamida**) faz com que ácidos fracos sejam

concentrados no SNC, aumentando sua neurotoxicidade. Esse conhecimento tem consequências práticas na escolha do método de alcalinização da urina para o tratamento de uma superdosagem de aspirina: o bicarbonato e a acetazolamida aumentam o pH urinário e, portanto, facilitam a eliminação dos salicilatos. Por outro lado, o bicarbonato reduz a distribuição de salicilatos no SNC, enquanto a acetazolamida a aumenta.

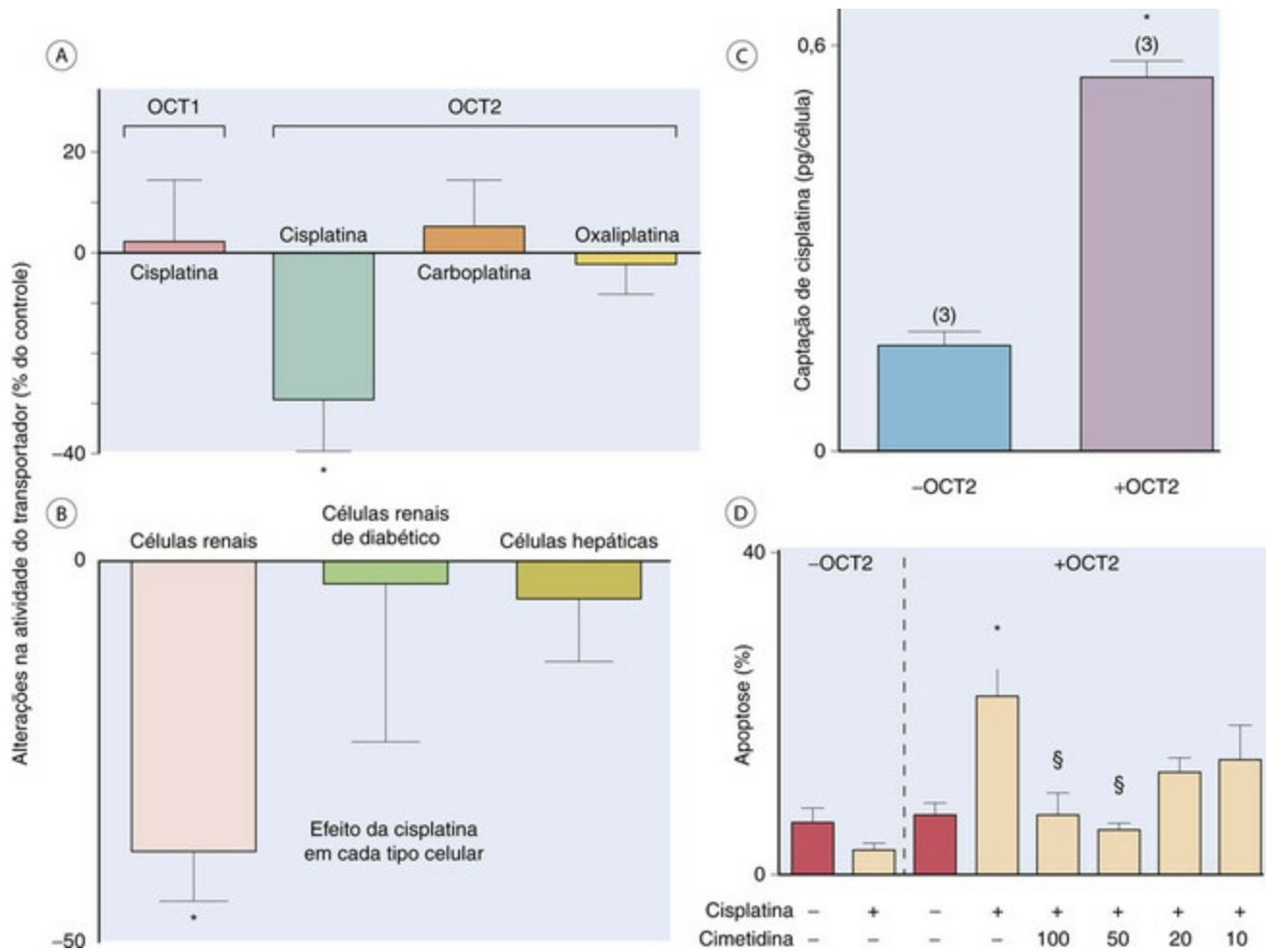
## Transporte mediado por transportadores

Muitas membranas celulares apresentam mecanismos especializados de transporte que regulam a entrada e a saída de moléculas fisiologicamente importantes, tais como açúcares, aminoácidos, neurotransmissores e íons metálicos. São divididos de modo amplo em *transportadores carreadores* (SLC, do inglês, *solute carrier*) *solúveis* e *transportadores cassetes de ligação ao ATP* (ABC, do inglês, *ATP-binding cassette*). Os primeiros facilitam a movimentação passiva de solutos a favor de seu gradiente eletroquímico, enquanto os últimos são bombas ativas movidas por ATP. Acredita-se que mais de 300 genes humanos codifiquem esses transportadores, a maioria atuando principalmente em substratos endógenos, mas alguns também transportam substâncias exógenas (“xenobióticos”), inclusive fármacos (Hediger *et al.*, 2004). O papel de tais transportadores nas funções neurotransmissoras é discutido nos [Capítulos 13, 14 e 37](#).

## Transportadores de cátions e ânions orgânicos

Dois SLC estruturalmente relacionados que são importantes na distribuição de fármacos são os transportadores de cátions orgânicos (OCTs, do inglês, *organic cation transporters*) e de ânions orgânicos (OATs, do inglês, *organic anion transporters*). A molécula transportadora consiste em uma proteína transmembrana que liga uma ou mais moléculas ou íons, muda de conformação e os libera do outro lado da membrana. Esses sistemas podem operar de maneira puramente passiva, sem qualquer fonte de energia; nesse caso, eles apenas facilitam os processos de equilíbrio transmembrana das espécies transportadas, na direção do seu gradiente eletroquímico. Os OCTs translocam dopamina, colina e diferentes fármacos, incluindo **vecurônio**, **quinina** e **procainamida**. São “uniportadores” (*i. e.*, cada molécula transportadora se liga a uma molécula de soluto de cada vez e a transporta a favor do seu gradiente). O OCT2 (presente nas células do túbulo proximal do rim) concentra fármacos como a **cisplatina** nessas células (um importante fármaco antineoplásico; [Cap. 56](#)), resultando na sua nefrotoxicidade seletiva; fármacos relacionados (p. ex., carboplatina, **oxaliplatina**) não são transportados pelo OCT2 e são menos nefrotóxicos; a competição pelo OCT2 com a **cimetidina** oferece uma possível proteção contra a nefrotoxicidade da cisplatina ([Fig. 8.5](#)). Outros SLCs estão acoplados ao gradiente eletroquímico de Na<sup>+</sup> ou de outros íons através da membrana, gerado pelas bombas de íons dependentes de ATP ([Cap. 4](#)); nesse caso, o transporte pode ocorrer contra o gradiente eletroquímico. Pode haver transporte de uma molécula em troca de outra (“antiporte”) ou o transporte de duas moléculas juntas na mesma direção (“simporte”). Os OATs são responsáveis pela secreção renal de uratos, prostaglandinas, algumas vitaminas e *p*-amino hipurato, e de fármacos como a **probenecida**, muitos

antibióticos, antivirais, anti-inflamatórios não esteroidais e antineoplásicos. A captação é alimentada pela troca com ácidos dicarboxílicos intracelulares (principalmente  $\alpha$ -cetoglutarato, em parte derivado do metabolismo celular e em parte devido a cotransporte com o  $\text{Na}^+$ , que entra nas células a favor de seu gradiente de concentração). A energia metabólica é fornecida pelo ATP pela troca  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Como o transporte mediado por transportadores envolve uma etapa de ligação, ele apresenta características de saturação.



**FIG. 8.5** O transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2) humano medeia a nefrotoxicidade da cisplatina.

O OCT2 é expresso nos rins, enquanto o OCT1 é expresso no fígado. A cisplatina ( $100 \mu\text{mol/l}$ ) influencia a atividade do OCT2, mas não a do OCT1, cada um sendo expresso em uma linhagem celular em cultura [A], enquanto a carboplatina e a oxaliplatina, que são fármacos menos nefrotóxicos, não influenciam. A cisplatina influencia a atividade de OCT2 de maneira similar em células tubulares renais humanas frescas, mas não em hepatócitos frescos ou células renais provenientes de pacientes diabéticos, os quais são menos suscetíveis à nefrotoxicidade por cisplatina [B]. A cisplatina acumula-se nas células que expressam OCT2 [C] e causa morte celular [D]. A cimetidina compete com a cisplatina pelo OCT2 e a proteção contra a apoptose induzida pela cisplatina é dependente da concentração [D] – as concentrações de cimetidina estão em  $\mu\text{mol/l}$ . (Dados redesenhados de Ciarimboli et al., 2005 *Am J Pathol* 167, 1477-1484.)

Transportadores desse tipo estão amplamente distribuídos, e muitos efeitos farmacológicos resultam de interferências em sua atuação. Assim, as terminações nervosas apresentam mecanismos de transporte para acumular determinados neurotransmissores, existindo muitos exemplos de fármacos que atuam por inibição

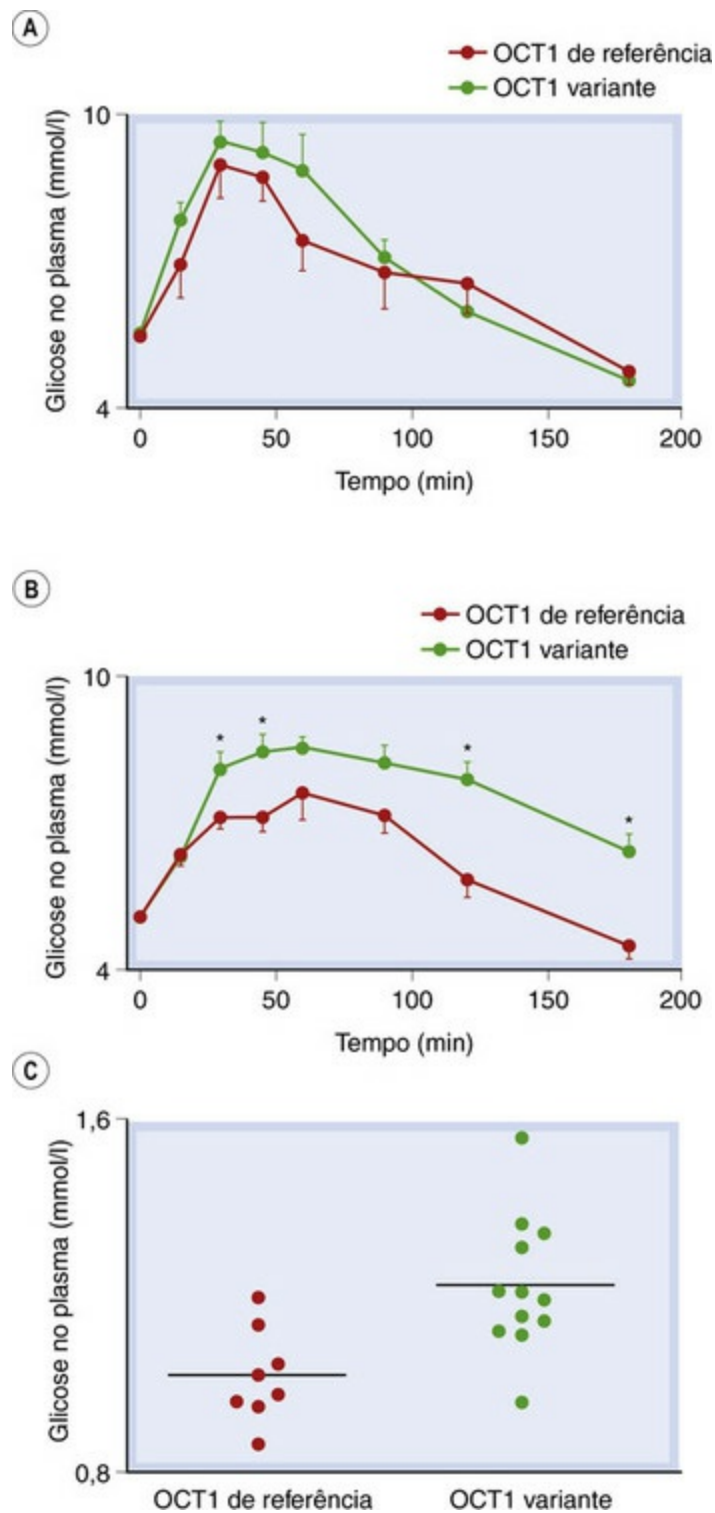
desses mecanismos de transporte (Caps. 13, 14, 37, 47 e 48). Contudo, de um ponto de vista farmacocinético geral, os principais locais em que os SLCs (incluindo OCTs e OATs) são expressos, e o transporte de fármacos mediado por transportadores é importante, são:

- A barreira hematoencefálica.
- O trato gastrointestinal.
- O túbulo renal.
- O trato biliar.
- A placenta.

### Transportadores P-glicoproteína

As P-glicoproteínas (P-gp; P significando “permeabilidade”), que pertencem à superfamília de transportadores ABC, são a segunda classe importante de transportadores e responsáveis pela resistência a múltiplos fármacos em células cancerosas. Estão presentes nas membranas ciliadas dos túbulos renais, no canalículo biliar, nos processos basais de astrócitos nos microvasos cerebrais e no trato gastrointestinal. Desempenham papel importante na absorção, distribuição e eliminação de muitos fármacos, e frequentemente colocalizam-se junto com os transportadores SLC de fármacos, de modo que um fármaco que tenha sido concentrado, por exemplo, por um transportador OAT na membrana basolateral de uma célula tubular renal possa então ser bombeado para fora da célula por uma P-gp na membrana luminal.

A variação polimórfica nos genes que codificam SLCs e P-gp contribui para a variação genética individual na resposta a diferentes fármacos. OCT1 transporta inúmeros fármacos, incluindo a **metformina** (utilizada no tratamento de diabetes; Cap. 31), para dentro dos hepatócitos (em contraste com OCT2, o qual é ativo nas células do túbulo proximal do rim, citado anteriormente). A metformina atua parcialmente através de efeitos intracelulares dentro dos hepatócitos. Os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs, do inglês, *single nucleotide polymorphisms*) que prejudicam a função de OCT1 influenciam a eficácia da metformina (Fig. 8.6). Esse é apenas um exemplo de muitas influências genéticas na eficácia dos fármacos ou na toxicidade através da alteração da atividade dos carreadores que interferem na disponibilidade do fármaco. Além disso, a indução ou inibição competitiva do transporte pode ocorrer na presença de um segundo ligante que se liga ao carreador, havendo então o potencial para interações medicamentosas (Fig. 8.5 e Cap. 10). Além dos processos descritos até aqui, que regulam o transporte de moléculas dos fármacos através das barreiras entre diferentes compartimentos aquosos, dois fatores adicionais têm influência preponderante na distribuição e eliminação de fármacos. São eles:



**FIG. 8.6** As variações genéticas do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1) estão associadas a diferentes respostas à metformina em humanos saudáveis.

[A] Um teste de tolerância oral à glicose (TTG) mostrou uma resposta semelhante da glicose plasmática em indivíduos-controle com somente alelos de *OCT1* de referência *versus* indivíduos com pelo menos um alelo do *OCT1* com função reduzida. [B] Em contraste, após o tratamento com metformina, a resposta ao TTG foi menor nos mesmos indivíduos de referência que naqueles com a função do alelo de *OCT1* reduzida – *i. e.*, o efeito da metformina foi menor no grupo dos alelos variantes. [C] A exposição da glicose estimada por área sob a curva de tempo glicêmica (AUC, do inglês, *area under curve*) foi significativamente menor em indivíduos com somente alelos de *OCT1* de referência,  $P = 0,004$ . (Dados retirados de Yan Shu et al., 2007 *J Clin Invest* 117, 1422-1431.)

- Ligação a proteínas plasmáticas.
- Partição na gordura corporal e outros tecidos.



# Ligação de fármacos a proteínas plasmáticas

Em concentrações terapêuticas no plasma, muitos fármacos encontram-se principalmente na forma ligada. A fração de fármaco livre em solução aquosa pode ser menor que 1%, estando o restante associado a proteínas plasmáticas. A porção livre do fármaco é que constitui a forma farmacologicamente ativa. Essas diferenças são pequenas na ligação da proteína (p. ex., 99,5 *versus* 99,0%) podem ter amplos efeitos na concentração de fármaco livre e na sua eficácia. Tais diferenças são comuns entre o plasma humano e o plasma de espécies utilizadas nos testes pré-clínicos, e devem ser levadas em consideração ao se estipular a dose ideal para os “primeiros estudos em humanos”. A albumina, que liga muitos fármacos ácidos (p. ex., **varfarina**, anti-inflamatórios não esteroidais, sulfonamidas) e um pequeno número de fármacos básicos (p. ex., antidepressivos tricíclicos e clorpromazina), é a proteína plasmática mais importante no que se refere à ligação de fármacos. Outras proteínas plasmáticas, incluindo a  $\beta$ -globulina e uma glicoproteína ácida cujo nível aumenta nas doenças inflamatórias, também foram implicadas na ligação de determinados fármacos básicos, como a quinina.



## Movimentos de fármacos através das barreiras celulares

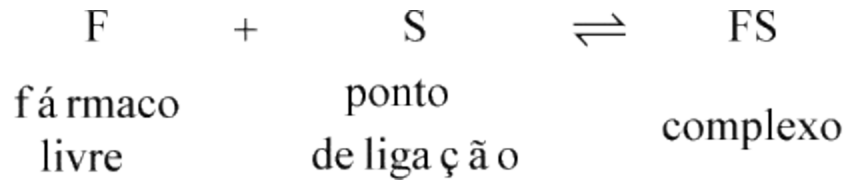
- Para atravessar as barreiras celulares (p. ex., mucosa gastrointestinal, túbulo renal, barreira hematoencefálica, placenta), os fármacos devem atravessar membranas lipídicas.
- Os fármacos atravessam as membranas lipídicas principalmente por (a) difusão passiva e (b) transferência mediada por transportadores.
- A lipossolubilidade de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas.
- Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas; seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch.
- Com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas lipídicas; isso acarreta a partição pelo pH.
- A partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente alto, enquanto as bases fracas fazem o oposto.
- O transporte mediado por transportadores envolve carreadores de solutos (SLCs), incluindo os transportadores de cátions (OCTs) e de ânions orgânicos (OATs), e P-gps (transportadores ABC), no túbulo renal, barreira hematoencefálica e epitélio gastrointestinal. Estes são importantes na determinação da distribuição de muitos fármacos, são suscetíveis a variações genéticas e alvos para interações entre fármacos.



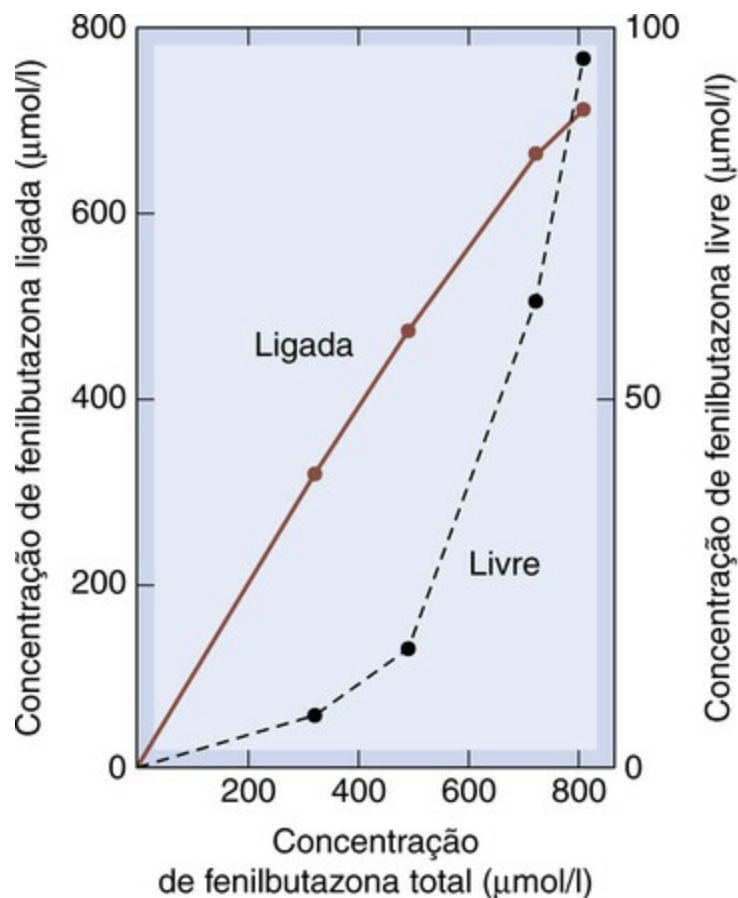
A quantidade de ligação de um fármaco a proteínas depende de três fatores:

- A concentração de fármaco livre.
- Sua afinidade pelos locais de ligação.
- A concentração de proteínas.

Inicialmente, a reação de ligação pode ser vista como uma associação simples das moléculas do fármaco a uma população finita de locais de ligação, de modo exatamente análogo à ligação fármaco-receptor ([Cap. 2](#)):



A concentração normal de albumina no plasma é de aproximadamente 0,6 mmol/l (4 g/100 ml). Com dois pontos de ligação por molécula de albumina, a capacidade de ligação da albumina plasmática seria de aproximadamente 1,2 mmol/l. Para a maioria dos fármacos, a concentração plasmática total necessária para que haja um efeito clínico é muito menor que 1,2 mmol/l. Assim, com as doses terapêuticas usadas normalmente, os pontos de ligação estão longe de estar saturados, e a concentração de fármaco ligado [FS] é quase diretamente proporcional à concentração de fármaco livre [F]. Nessas condições, a fração ligada,  $[FS]/([F] + [FS])$  não depende da concentração do fármaco. No entanto, alguns fármacos, como a **tolbutamida** ([Cap. 31](#)), agem em concentrações plasmáticas nas quais a ligação com a albumina plasmática está muito próxima da saturação (*i. e.*, no platô da curva de ligação). Isso significa que, com maior dose, aumenta desproporcionalmente a concentração livre (farmacologicamente ativa). Esse fato é ilustrado pela [Figura 8.7](#).



**FIG. 8.7** Ligação da fenilbutazona à albumina plasmática.

O gráfico mostra o aumento desproporcional na concentração livre conforme a concentração total aumenta, pois os locais de ligação aproximam-se da saturação. (Dados de Brodie B, Hogben CAM 1957 J Pharm Pharmacol 9:345.)

A albumina plasmática liga muitos fármacos diferentes, podendo, assim, haver competição entre eles. Se dois fármacos (A e B) assim competirem, a administração do fármaco B pode reduzir a ligação proteica do fármaco A, aumentando a concentração plasmática da sua forma livre. Para que isso ocorra, o fármaco B precisa ocupar uma fração apreciável dos pontos de ligação. Poucos fármacos terapêuticos afetam a ligação de outros fármacos, pois, em concentrações plasmáticas terapêuticas, ocupam apenas uma diminuta fração dos pontos de ligação disponíveis. As *sulfonamidas* (Cap. 51) são uma exceção. Como ocupam cerca de 50% dos pontos de ligação em concentrações terapêuticas, podem causar efeitos nocivos ao deslocar outros fármacos ou, em bebês prematuros, a bilirrubina (mais adiante). Já se deu muita importância a esse tipo de interação como fonte de efeitos adversos de fármacos em uma clínica médica, mas esse tipo de competição é menos importante do que se pensava (Cap. 57).

## Partição na gordura corporal e em outros tecidos

A gordura representa um grande compartimento apolar. Na prática, isso é importante somente para alguns fármacos, especialmente porque o coeficiente de partição óleo:água efetivo é relativamente baixo para a maioria dos fármacos. A **morfina**, por exemplo, apesar de ser lipossolúvel o bastante para atravessar a barreira hematoencefálica, tem um coeficiente de partição óleo:água de apenas 0,4 e, por isso, seu sequestro pela gordura corporal é de pequena importância. Por outro lado, o **tiopental** (coeficiente de partição

óleo:água de aproximadamente 10) acumula-se substancialmente no tecido adiposo. Isso apresenta consequências importantes que limitam sua utilidade como um anestésico intravenoso para início imediato (“indução”) da anestesia e foi substituído pelo **propofol** em muitos países, mesmo para essas indicações (Cap. 41).



## Ligação de fármacos às proteínas plasmáticas

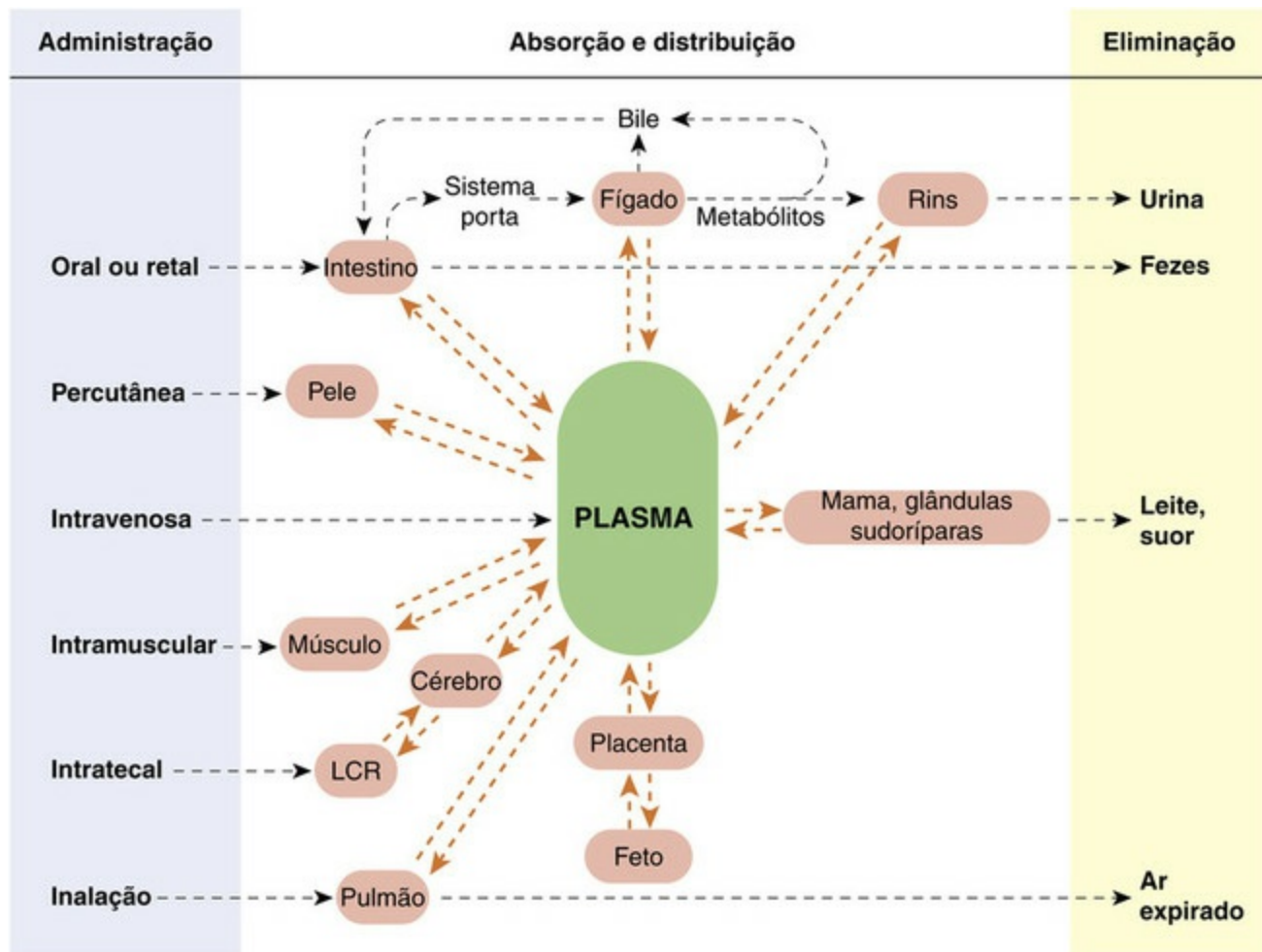
- A albumina plasmática é a mais importante e é uma fonte de variações entre espécies; a globulina- $\beta$  e a glicoproteína ácida também se ligam a alguns fármacos que são bases.
- A albumina plasmática se liga principalmente fármacos ácidos (aproximadamente duas moléculas por molécula de albumina). A ligação saturável às vezes leva a uma relação não linear entre a dose do fármaco e a concentração de sua porção livre (ativa).
- Uma extensa ligação proteica retarda a eliminação do fármaco (metabolismo e/ou filtração glomerular).
- A competição entre fármacos pela ligação proteica pode, embora raramente, levar a interações medicamentosas clinicamente importantes, mas isso é pouco frequente.

O segundo fator que limita o acúmulo de fármacos na gordura é o seu baixo suprimento sanguíneo – menos de 2% do débito cardíaco. Conseqüentemente, os fármacos são levados lentamente para a gordura corporal, e o equilíbrio teórico da distribuição entre gordura e água corporal é retardado. Para fins práticos, portanto, a partição na gordura corporal quando os fármacos são administrados agudamente é importante somente para alguns poucos fármacos altamente lipossolúveis (p. ex., anestésicos gerais; Cap. 41). Contudo, quando fármacos lipossolúveis são administrados cronicamente, o acúmulo no tecido adiposo é geralmente significativo (p. ex., benzodiazepínicos; Cap. 44). Além disso, alguns fármacos e contaminantes ambientais (como os inseticidas), se ingeridos regularmente, acumulam-se de maneira lenta, mas progressiva, no tecido adiposo.

A gordura corporal não é o único tecido em que os fármacos podem acumular-se. A **cloroquina** – um medicamento antimalárico (Cap. 54) – tem alta afinidade pela melanina, sendo captada por tecidos como a retina, rica em grânulos de melanina, responsável por sua toxicidade ocular. As tetraciclina (Cap. 51) acumulam-se lentamente em ossos e dentes, pois apresentam alta afinidade pelo cálcio, não devendo, por isso, ser administradas a crianças. Concentrações muito altas de **amiodarona** (um fármaco usado no tratamento de arritmias cardíacas; Cap. 21) acumulam-se no fígado e pulmões, podendo causar efeitos adversos como hepatite e fibrose intersticial.

## Absorção de fármacos e vias de administração

A **Figura 8.8** mostra esquematicamente as principais vias de administração e eliminação dos fármacos. Absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma. Portanto, ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa, em que ela está completa por definição. Existem casos, como a administração tópica de um creme esteroide para a pele ou a inalação de um broncodilatador na forma de aerossol no tratamento da asma (**Cap. 28**), em que a absorção, como definida previamente, não é necessária para que o fármaco atue, mas, na maioria dos casos, o fármaco deve entrar no plasma antes de chegar ao seu local de ação.



**FIG. 8.8** Principais vias de administração e eliminação de fármacos.

As principais vias de administração são:

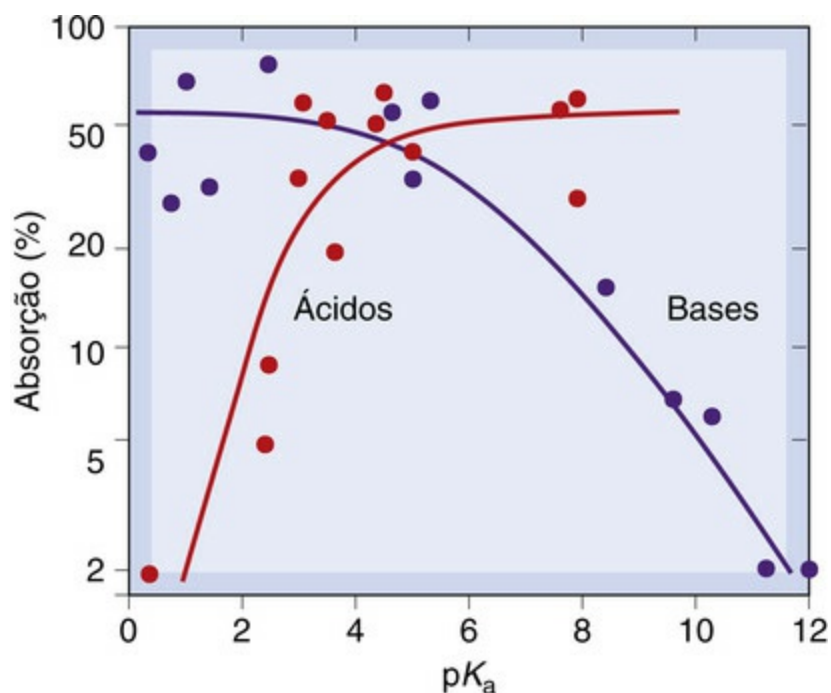
- Oral
  - Sublingual
  - Retal
  - Aplicação em outras superfícies epiteliais (p. ex., pele, córnea, vagina e mucosa nasal)
  - Inalação
- Injeção
  - Subcutânea
  - Intramuscular
  - Intravenosa
  - Intratecal
  - Intravítrea.

# Administração oral

Em sua maioria, os fármacos são administrados pela boca e deglutidos. Ocorre pouca absorção até que o fármaco chegue ao intestino delgado, apesar de alguns fármacos não polares, aplicados na mucosa bucal ou debaixo da língua, serem absorvidos diretamente na boca (p. ex., nitratos orgânicos, [Cap. 21](#); e buprenorfina, [Cap. 42](#)).

## Absorção de fármacos no intestino

O mecanismo de absorção da maioria dos fármacos é o mesmo de outras barreiras epiteliais, ou seja, transferência passiva a uma velocidade que é determinada pela ionização e lipossolubilidade das moléculas do fármaco. A [Figura 8.9](#) mostra a absorção de uma série de ácidos e bases fracos em função de seu  $pK_a$ . Como esperado, bases fortes com  $pK_a$  de 10 ou mais são pouco absorvidas, assim como os ácidos fortes com  $pK_a$  inferior a 3, porque estão totalmente ionizados. O curare, um veneno usado por índios da América do Sul em flechas, contém compostos de amônio quaternário que bloqueiam a transmissão neuromuscular ([Cap. 13](#)). Essas bases fortes são pouco absorvidas pelo trato gastrointestinal, de modo que a carne de animais mortos dessa maneira era segura para consumo.



**FIG. 8.9** Absorção de fármacos no intestino em função do  $pK_a$  para ácidos e bases. Ácidos e bases fracos são bem absorvidos; ácidos e bases fortes são pouco absorvidos. (Redesenhado de Schanker LS et al. 1957 J Pharmacol 120, 528.)

Existem alguns casos em que a absorção intestinal depende de transporte mediado por transportadores, e não da difusão simples. Exemplos incluem a **levodopa**, que, usada no tratamento da doença de Parkinson ([Cap. 40](#)), liga-se ao transportador que normalmente transporta a fenilalanina, e a **fluoruracila** ([Cap. 56](#)), um fármaco citotóxico transportado pelo sistema que carrega pirimidinas (timina e uracila). O ferro é absorvido com o auxílio



de transportadores específicos na superfície da mucosa jejunal e o cálcio é absorvido por um transportador dependente de vitamina D.

## Fatores que afetam a absorção gastrointestinal

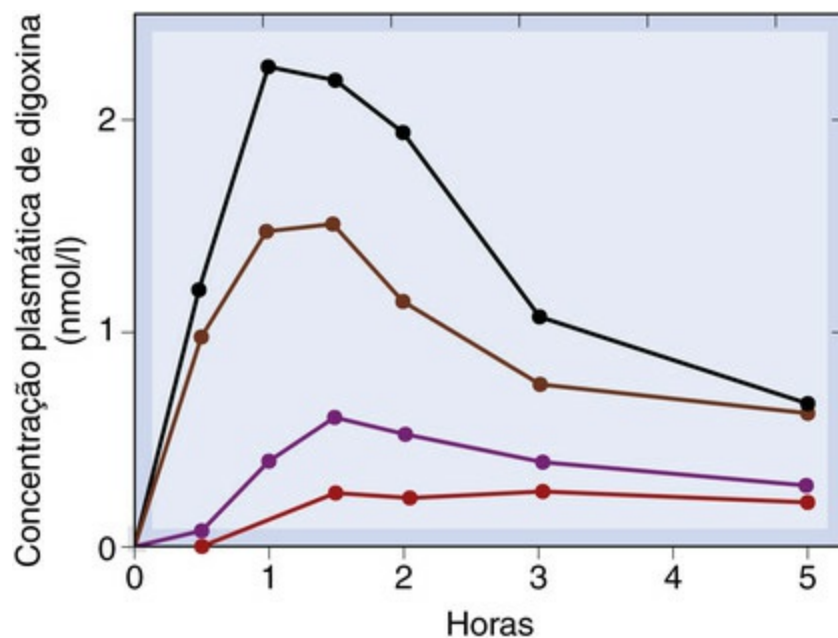
Em geral, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente é absorvido em 1 a 3 horas, mas numerosos fatores, alguns fisiológicos e outros relacionados com sua formulação, alteram essa absorção. Os principais fatores são:

- Conteúdo intestinal (p. ex., alimentado ou em jejum).
- Motilidade gastrointestinal.
- Fluxo sanguíneo esplâncnico.
- Tamanho da partícula e formulação.
- Fatores físico-químicos, incluindo algumas interações entre fármacos.

A influência da alimentação, que altera tanto o conteúdo intestinal como o fluxo de sangue esplâncnico, é rotineiramente examinada em fases precoces dos ensaios clínicos, e os conselhos de prescrição são elaborados de acordo com eles. A motilidade gastrointestinal tem grande efeito. Muitos distúrbios (p. ex., enxaqueca, neuropatia diabética) causam estase gástrica, reduzindo a absorção de fármacos. O tratamento com fármacos também pode afetar a motilidade, reduzindo-a (p. ex., fármacos que bloqueiam receptores muscarínicos; [Cap. 13](#)) ou aumentando-a (p. ex., **metoclopramida**, um antiemético usado no tratamento da enxaqueca para facilitar a absorção de analgésicos). O movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal (p. ex., alguns tipos de diarreia) pode comprometer a absorção. Diversos fármacos (p. ex., **propranolol**) alcançam uma concentração plasmática mais alta se tomados após uma refeição, provavelmente porque o alimento aumenta o fluxo sanguíneo esplâncnico. Por outro lado, esse fluxo é acentuadamente reduzido por hipovolemia ou insuficiência cardíaca, com conseqüente redução na absorção de fármacos.

O tamanho da partícula e a formulação exercem importantes efeitos sobre a absorção. Em 1971, constatou-se que pacientes de um hospital de Nova York precisavam inusitadamente de altas doses de manutenção de **digoxina** ([Cap. 21](#)). Um estudo em voluntários normais revelou que os comprimidos regulares de digoxina de diferentes fabricantes resultavam em concentrações plasmáticas muito diferentes ([Fig. 8.10](#)), apesar de o conteúdo de digoxina nos comprimidos ser o mesmo, em virtude de diferenças no tamanho das partículas. Como a digoxina não é muito bem absorvida, pequenas diferenças na formulação farmacêutica podem fazer grande diferença no grau de absorção.





**FIG. 8.10** Variações na absorção oral de diferentes formulações de digoxina. As quatro curvas mostram as concentrações plasmáticas médias obtidas para as quatro preparações, dadas em ocasiões diferentes a quatro indivíduos. A grande variação levou à padronização dos comprimidos de digoxina depois que este estudo foi publicado. (De Lindenbaum J et al. 1971 N Engl J Med 285, 1344.)

Os produtos terapêuticos são formulados farmacêuticamente de modo a produzir as características de absorção desejadas. As cápsulas podem ser projetadas para permanecer intactas por algumas horas após a ingestão para retardar a absorção; os comprimidos podem ter um revestimento resistente para produzir o mesmo efeito. Em alguns casos, faz-se uma mistura de partículas de liberação lenta e rápida na mesma cápsula, a fim de promover uma absorção rápida, mas sustentada. Sistemas farmacêuticos mais elaborados incluem diversas preparações de liberação modificada que tornam possível administração menos frequente. Tais preparações não somente aumentam o intervalo entre as doses, como também reduzem os efeitos adversos relacionados com os altos picos de concentração plasmática após a administração de uma formulação convencional.

Quando os fármacos são engolidos, em geral, a intenção é que sejam absorvidos e causem efeito sistêmico, mas existem exceções. A **vancomicina** é muito pouco absorvida, sendo administrada oralmente para erradicar o *Clostridium difficile* da luz intestinal em pacientes com colite pseudomembranosa (um efeito adverso de antibióticos de amplo espectro causado pelo surgimento desse microrganismo no intestino). A **mesalazina** é uma formulação do ácido 5-aminossalicílico com revestimento acrílico dependente do pH que sofre degradação no íleo terminal e cólon proximal, sendo usada para o tratamento de doença inflamatória intestinal que afeta essa parte do intestino. A **olsalazina** é um pró-fármaco (págs. 114–115) que consiste em um dímero de duas moléculas do ácido 5-aminossalicílico que é clivado por bactérias do cólon, sendo usada para o tratamento de pacientes com colite distal.

## Biodisponibilidade e bioequivalência

Para chegar à circulação sistêmica, por exemplo, desde a luz do intestino delgado, o

fármaco precisa, além de atravessar barreiras locais como a mucosa intestinal, também vencer a sucessão de enzimas que podem inativá-lo na parede intestinal e no fígado, referida como metabolismo ou eliminação “pré-sistêmica” ou “de primeira passagem”. O termo *biodisponibilidade* é usado para indicar a fração ( $F$ ) de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção quanto a degradação metabólica local.  $F$  é medida determinando-se a concentração plasmática *versus* curvas de evolução temporal em um grupo de indivíduos após administração oral e (em ocasiões diferentes) intravenosa (a fração absorvida após administração intravenosa é, por definição, igual a 1). As áreas sob as curvas (AUC, do inglês, *area under curve*) de evolução temporal da concentração plasmática são usadas para estimar  $F$  como  $AUC_{\text{oral}}/AUC_{\text{intravenosa}}$ . A biodisponibilidade não é uma característica apenas dos fármacos: variações na atividade enzimática da parede intestinal ou do fígado, no pH gástrico ou na motilidade intestinal também a afetam. Por isso, não se pode falar estritamente em biodisponibilidade de uma determinada preparação, mas apenas daquela preparação para certo indivíduo em uma ocasião específica; e a  $F$  determinada em um grupo de voluntários sadios pode ser substancialmente diferente do valor estipulado em pacientes com doenças do sistema gastrointestinal ou circulatório.

A biodisponibilidade somente se relaciona com a proporção total de fármaco que chega à circulação sistêmica, negligenciando a velocidade de absorção. Se um fármaco é absorvido completamente em 30 minutos, ele alcançará uma concentração plasmática muito maior (tendo um efeito mais acentuado) do que se for absorvido ao longo de várias horas. Os serviços de vigilância – que precisam tomar decisões sobre o licenciamento de produtos que são “equivalentes genéricos” dos produtos patenteados – requerem evidência de “bioequivalência” com base na máxima concentração alcançada ( $C_{\text{máx}}$ ), e o tempo decorrido desde a administração das doses até a  $C_{\text{máx}}$  ( $t_{\text{máx}}$ ) e  $AUC_{(0-\infty)}$ . Para a maioria dos fármacos, cada um desses parâmetros ( $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $C_{\text{máx}}$ ,  $t_{\text{máx}}$ ) deve estar entre 80 e 125% da preparação comercializada para que o novo produto genérico seja aceito como bioequivalente (EMEA, 2009).

## Administração sublingual

A absorção diretamente da cavidade oral às vezes é útil (desde que o fármaco não tenha um sabor muito ruim) quando se deseja um efeito rápido, especialmente quando o fármaco é instável no pH gástrico ou rapidamente metabolizado pelo fígado. O **trinitrato de glicerila** e a **buprenorfina** são exemplos de fármacos comumente administrados pela via sublingual (Caps. 21 e 41, respectivamente). Os fármacos absorvidos na boca passam diretamente para a circulação sistêmica sem entrar no sistema porta, escapando, assim, do metabolismo de primeira passagem pelas enzimas da parede do intestino e do fígado.

## Administração retal

A administração retal é usada para fármacos que devem produzir um efeito local (p. ex., anti-inflamatórios usados no tratamento da colite ulcerativa) ou efeitos sistêmicos. A

absorção após a administração retal geralmente não é confiável, mas pode ser útil em pacientes em quadro emético ou incapazes de tomar medicamentos por via oral (p. ex., no pós-operatório). Às vezes é usada para administrar **diazepam** a crianças que se encontram em *estado de mal epilético* (Cap. 45), nas quais é difícil estabelecer um acesso venoso.

## Aplicação em superfícies epiteliais

### Administração cutânea

A administração cutânea é usada quando é necessário um efeito local na pele (p. ex., esteroides tópicos, Cap. 27). No entanto, pode haver absorção apreciável, causando efeitos sistêmicos; por vezes, a absorção é explorada terapêuticamente, por exemplo na aplicação local de géis de agentes anti-inflamatórios não esteroidais, como o **ibuprofeno** (Cap. 26).

A maioria dos fármacos é muito pouco absorvida pela pele intacta. Contudo, diversos inseticidas organofosforados (Cap. 13), que precisam atravessar a cutícula dos insetos para exercer seu efeito, são absorvidos pela pele, ocorrendo intoxicação acidental em trabalhadores rurais.

▼ Narra-se o caso de um florista de 35 anos de idade ocorrido em 1932. “Enquanto fazia um pequeno conserto elétrico em sua bancada de trabalho, ele se sentou em uma cadeira na qual um pouco de *Nico-Fume liquid* (uma solução a 40% de nicotina livre) tinha sido derramado. Ele sentiu sua roupa ficar molhada na região da nádega esquerda, uma área do tamanho da palma de sua mão. O florista não se importou muito com o ocorrido e continuou seu trabalho por cerca de 15 minutos, quando, repentinamente, foi acometido por náusea e sensação de desmaio, e viu-se banhado em suor. A caminho do hospital, ele perdeu a consciência.” Ele sobreviveu e, 4 dias depois, “ao receber alta, recebeu a mesma roupa que vestia quando chegou ao hospital. A roupa havia sido guardada em uma sacola de papel e ainda estava úmida na região em que ficou molhada pela solução de nicotina”. O que ocorreu a seguir era previsível. Sobreviveu de novo, mas, desde então, “sentia-se incapaz de entrar em uma estufa na qual estivesse sendo aplicado spray de nicotina”. A nicotina transdérmica é usada atualmente para reduzir os sintomas de abstinência que ocorrem quando um indivíduo está parando de fumar (Cap. 49).

As apresentações transdérmicas, nas quais o fármaco é incorporado em um adesivo para ser aplicado na pele, são de uso cada vez mais frequente, e diversos fármacos (p. ex., **estrógeno** e **testosterona**, para terapia de reposição hormonal [Cap. 35]) estão disponíveis nessa apresentação. Esses adesivos produzem uma taxa estável de liberação do fármaco, evitando o metabolismo pré-sistêmico. O **fentanil** está disponível como um adesivo para o tratamento de dor intermitente (Cap. 42). Contudo, esse método é apropriado apenas para fármacos lipossolúveis e é relativamente caro.

## Sprays nasais

Análogos de alguns hormônios peptídicos como, por exemplo, do **hormônio antidiurético** (Cap. 33) e do **hormônio liberador de gonadotrofina** (Cap. 35) são aplicados através de *spray* nasal, assim como a **calcitonina** (Cap. 36). Acredita-se que a absorção ocorra através da mucosa que recobre o tecido linfóide nasal. Ela é semelhante à mucosa que recobre as placas de Peyer no intestino delgado, que também é singularmente permeável.

## Colírios

Muitos fármacos são aplicados na forma de colírio, dependendo da absorção através do epitélio do saco conjuntival para produzir seus efeitos. Efeitos locais desejáveis podem ser alcançados sem causar efeitos colaterais sistêmicos. Por exemplo, a **dorzolamida** é um inibidor da anidrase carbônica administrada na forma de colírio para reduzir a pressão ocular em pacientes com glaucoma. Esse efeito é alcançado sem afetar os rins (Cap. 29), evitando, assim, a acidose causada pela administração oral da acetazolamida. No entanto, ocorre certa absorção sistêmica nos olhos, resultando em efeitos indesejáveis (p. ex., broncoespasmo em pacientes asmáticos usando colírio de **timolol** para glaucoma).

## Administração por inalação

A via inalatória é usada para os anestésicos voláteis e gasosos, servindo o pulmão tanto como via de administração quanto de eliminação. A troca rápida resultante da grande área e do fluxo sanguíneo possibilita a obtenção de ajustes rápidos na concentração plasmática. O comportamento farmacocinético dos anestésicos inalatórios é discutido com mais detalhes no [Capítulo 41](#).

Fármacos utilizados pelos seus efeitos nos pulmões também são administrados por inalação, geralmente na forma de aerossol. Glicocorticoides (p. ex., **dipropionato de beclometasona**) e broncodilatadores (p. ex., **salbut**; Cap. 28) são administrados por essa via para alcançar altas concentrações locais, minimizando os efeitos adversos sistêmicos. Contudo, os fármacos administrados por inalação geralmente são absorvidos parcialmente, podendo ocorrer efeitos adversos sistêmicos. A modificação química de um fármaco pode minimizar essa absorção. Por exemplo, o **ipratrópio**, um antagonista de receptores muscarínicos (Caps. 13 e 28), é um análogo de amônio quaternário da atropina. Ele é usado como um broncodilatador inalado, pois sua baixa absorção minimiza os efeitos adversos sistêmicos.

## Administração por injeção

A injeção intravenosa é a via mais rápida e confiável de administração de um fármaco. A injeção em *bolus* produz concentração muito alta do fármaco, primeiro no coração direito e nos vasos pulmonares e, depois, na circulação sistêmica. A concentração máxima alcançada nos tecidos depende criticamente da velocidade da injeção. A administração intravenosa por infusão constante evita as incertezas da absorção em outros locais e das altas concentrações plasmáticas causadas pela injeção em *bolus*.

A injeção de fármacos por via subcutânea ou intramuscular geralmente produz um efeito mais rápido que a administração oral, mas a velocidade da absorção depende muito do local da injeção e do fluxo sanguíneo local. Os fatores limitantes da velocidade de absorção no local da injeção são:

- Difusão através do tecido.
- Remoção pelo fluxo sanguíneo local.

A absorção no local da injeção (às vezes desejável, mas não sempre; mais adiante) aumenta quando o fluxo sanguíneo aumenta. A *hialuronidase* (uma enzima que degrada a matriz extracelular, aumentando, assim, a difusão) também amplia a absorção no local da injeção. Por outro lado, a absorção está reduzida em pacientes com insuficiência circulatória (“choque”), nos quais a perfusão tecidual está reduzida (Cap. 22).

## Métodos para retardar a absorção

Pode ser desejável retardar a absorção, ou para produzir um efeito local prolongado ou para prolongar as ações sistêmicas. Por exemplo, a adição de epinefrina (adrenalina) a um anestésico local reduz a absorção do anestésico na circulação geral, prolongando apropriadamente o efeito anestésico (Cap. 43). A formulação de insulina com protamina e zinco produz uma forma de ação prolongada (Cap. 31). A benzilpenicilina procaína (Cap. 51) é um sal pouco solúvel da **penicilina**; quando administrada como uma solução aquosa, é absorvida lentamente, prolongando sua ação. A esterificação de hormônios esteroides (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, propionato de testosterona; Cap. 35) e de fármacos antipsicóticos (p. ex., decanoato de flufenazina; Cap. 46) aumenta a sua solubilidade em óleo, reduzindo sua velocidade de absorção quando injetados em solução oleosa.

Outro método utilizado para conseguir a absorção lenta e contínua de certos hormônios esteroides (p. ex., o **estradiol**; Cap. 35) é a implantação subcutânea do fármaco, formulado, por exemplo, na forma de um *pellet* sólido. A velocidade de absorção é proporcional à área da superfície do implante.

## Injeção intratecal

A injeção de um fármaco no espaço subaracnoide através de uma agulha de punção lombar é usada para propósitos especiais. O **metotrexato** (Cap. 56) é administrado dessa maneira no tratamento de determinadas leucemias da infância para evitar recidivas no SNC. A anestesia regional pode ser produzida através da administração intratecal de um anestésico local, como a **bupivacaína** (Cap. 43); analgésicos opioides também podem ser usados dessa maneira (Cap. 42). O **baclofeno** (um análogo do GABA; Cap. 38) é utilizado para tratar espasmos musculares incapacitantes. Ele é administrado pela via intratecal para minimizar seus efeitos adversos. Alguns antibióticos (p. ex., aminoglicosídeos) atravessam a barreira hematoencefálica lentamente e, em situações clínicas raras em que são essenciais (p. ex., infecções do sistema nervoso com bactérias resistentes a outros antibióticos), podem ser administrados por via intratecal ou diretamente nos ventrículos cerebrais através de um reservatório.



## Injeção intravítrea

O **ranibizumabe** (fragmento de anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento vascular endotelial, [Cap. 22](#)) é administrado pelo oftalmologista no tratamento de pacientes com degeneração macular associada à idade através de injeção intravítrea.



## Absorção e biodisponibilidade dos fármacos

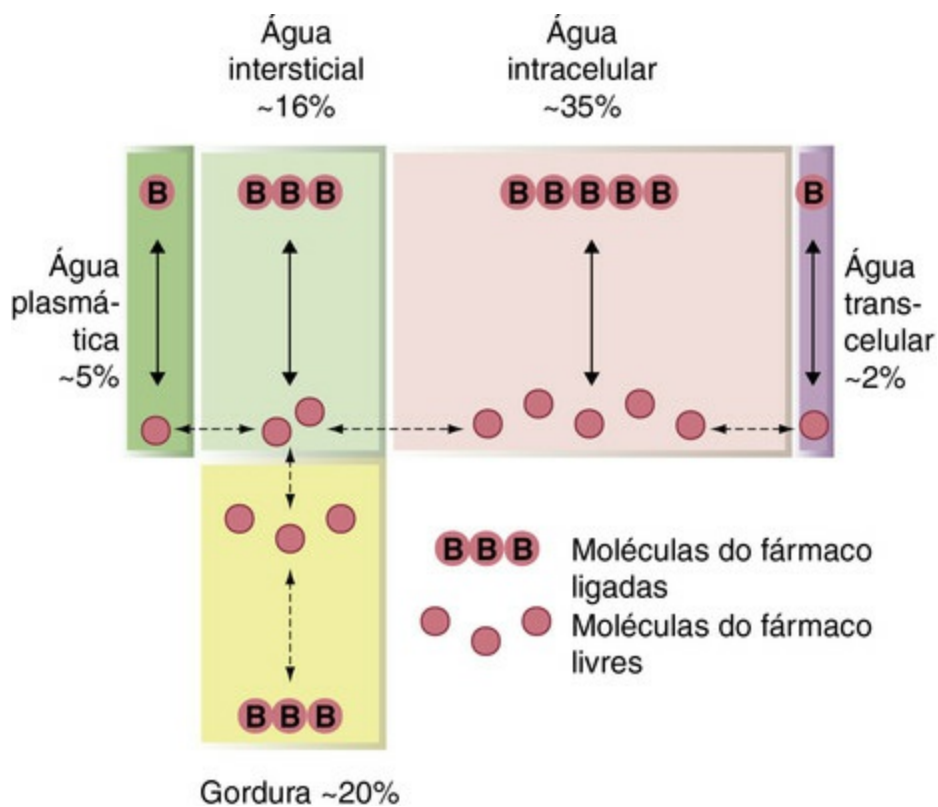
- Fármacos com lipossolubilidade muito baixa, incluindo os ácidos e bases fortes, geralmente são pouco absorvidos no trato gastrointestinal.
  - Poucos fármacos (p. ex., **levodopa**) são absorvidos por transferência mediada por transportadores.
  - A absorção no trato gastrointestinal depende de muitos fatores, incluindo:
    - motilidade gastrointestinal
    - pH gastrointestinal
    - tamanho das partículas
    - interação físico-química com o conteúdo intestinal (p. ex., interação química entre cálcio e antibióticos tetraciclina).
- A biodisponibilidade é a fração de uma dose ingerida de um fármaco que tem acesso à circulação sistêmica. Ela pode ser baixa porque é incompleta ou porque o fármaco é metabolizado na parede intestinal ou no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica.
- A bioequivalência implica que, se uma formulação de um fármaco for substituída por outra, não haverá consequências clínicas indesejáveis.

## Distribuição dos fármacos no organismo

### Compartimentos líquidos do organismo

A água corporal está distribuída em quatro compartimentos principais ([Fig. 8.11](#)). A água total do organismo varia de 50 a 70% do peso corporal e, em mulheres, a porcentagem é menor que em homens.





**FIG. 8.11** Principais compartimentos líquidos do organismo expressos em porcentagem do peso corporal. As moléculas dos fármacos existem na forma ligada ou livre em cada compartimento, mas apenas a fração livre é capaz de movimentar-se entre os compartimentos.

O líquido extracelular compreende o plasma (em torno de 4,5% do peso corporal), líquido intersticial (16%) e linfa (1,2%). O líquido intracelular (30 a 40%) é a soma do conteúdo líquido de todas as células do corpo. O líquido transcelular (2,5%) inclui os líquidos cefalorraquidiano, intraocular, peritoneal, pleural e sinovial e as secreções digestivas. O feto também pode ser considerado um tipo especial de compartimento transcelular. Dentro de cada um desses compartimentos aquosos, as moléculas de fármacos estão presentes tanto livres em solução quanto na forma ligada; além disso, os fármacos que são ácidos ou bases fracas existem como uma mistura em equilíbrio das formas com carga e sem carga, e a posição do equilíbrio depende do pH.

O padrão do equilíbrio de distribuição entre os diversos compartimentos depende, portanto, da:

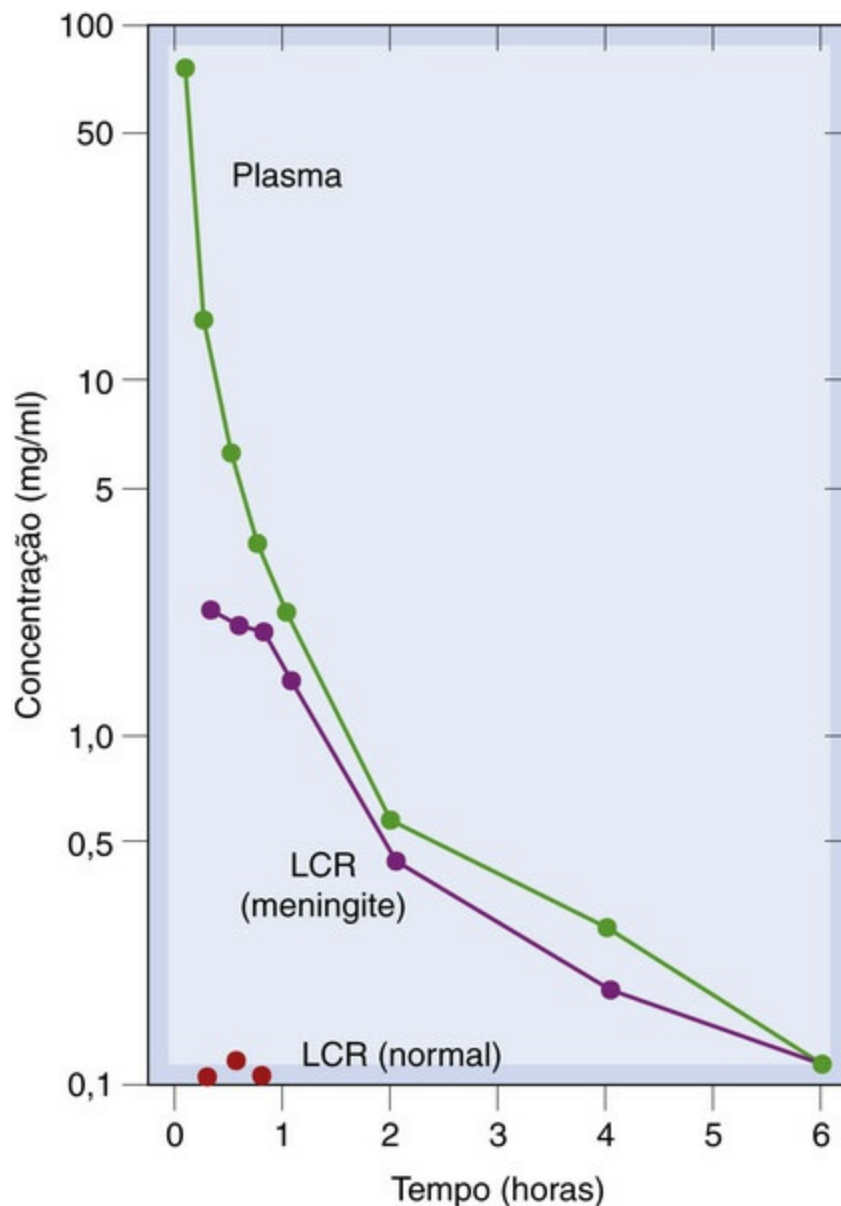
- Permeabilidade através das barreiras teciduais.
- Ligação dentro dos compartimentos.
- Partição pelo pH.
- Partição óleo:água.

Para passar do compartimento extracelular para os compartimentos transcelulares, o fármaco precisa atravessar uma barreira celular, e a barreira hematoencefálica é um exemplo particularmente importante.

## A barreira hematoencefálica

O conceito de barreira hematoencefálica foi introduzido por Paul Ehrlich para explicar sua observação de que um corante administrado por via intravenosa tingia a maioria dos

tecidos, mas não o cérebro. A barreira consiste em uma camada contínua de células endoteliais unidas por junções de oclusão e cercadas por pericitos. Conseqüentemente, o cérebro é inacessível para a maioria dos fármacos, incluindo muitos antineoplásicos e alguns antibióticos como os aminoglicosídeos, cuja lipossolubilidade é insuficiente para possibilitar sua passagem pela barreira hematoencefálica. Entretanto, a inflamação pode romper a integridade dessa barreira, possibilitando a entrada no cérebro de substâncias que não costumam atravessá-la (Fig. 8.12); conseqüentemente, a penicilina (Cap. 51) pode ser dada pela via intravenosa (em vez da via intratecal) para o tratamento da meningite bacteriana (que é acompanhada de intensa inflamação).



**FIG. 8.12** Concentrações de um antibiótico (tienamicina) no plasma e no líquido cefalorraquidiano após uma dose intravenosa (25 mg/kg).

Em coelhos normais, o fármaco não atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR); no entanto, em animais com meningite experimental por *Escherichia coli*, a concentração do fármaco no LCR aproxima-se à do plasma. (De Patamasucon P, McCracken Jr GH 1973 Antimicrob Agents Chemother 3, 270.)

Além disso, em algumas partes do SNC, incluindo a *zona quimiorreceptora do gatilho*, a barreira é permeável. Isso permite que a **domperidona**, um antiemético antagonista do

receptor de dopamina (Caps. 30 e 40) que não atravessa a barreira hematoencefálica, mas que tem acesso à zona quimiorreceptora do gatilho, seja usada para evitar a náusea causada por agonistas dopaminérgicos, como a **apomorfina**, usados para o tratamento dos estágios avançados da doença de Parkinson. Isso é conseguido sem perda de efetividade, pois os receptores de dopamina nos gânglios da base só são acessíveis a fármacos que tenham atravessado a barreira hematoencefálica.

O **brometo de metilnaltrexona** é um antagonista de receptor opioide  $\mu$  de ação periférica utilizado para o tratamento de constipação induzida por opioides, como parte de um tratamento paliativo. Apresenta absorção gastrointestinal limitada e não atravessa a barreira hematoencefálica; portanto, não bloqueia os efeitos desejados dos opioides no SNC. Diversos peptídeos, incluindo a bradicinina e as encefalinas, aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Existe interesse em explorar esse efeito para melhorar a penetração dos fármacos anticâncer no tratamento de tumores cerebrais. Além disso, o estresse extremo aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica a fármacos como a **piridostigmina** (Cap. 13), que geralmente apresentam ação periférica.<sup>2</sup>

## Volume de distribuição

O volume de distribuição aparente  $V_d$  (Cap. 10) é definido como o volume necessário para conter a quantidade total do fármaco ( $Q$ ) no organismo, na mesma concentração presente no plasma ( $C_p$ ):

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

É importante evitar a identificação, de modo muito rígido, de uma determinada faixa de  $V_d$  com um determinado compartimento anatômico. Os fármacos podem atuar em concentrações muito baixas no compartimento específico que dá acesso aos seus receptores. Por exemplo, a insulina tem um  $V_d$  semelhante ao volume da água plasmática, mas exerce seu efeito no músculo, tecido adiposo e fígado por meio de receptores que são expostos ao líquido intersticial, e não ao plasma (Cap. 31).

## Fármacos em grande parte confinados ao compartimento plasmático

O volume de plasma é de aproximadamente 0,05 l/kg de peso corporal. Alguns fármacos, como a **heparina** (Cap. 24), ficam confinados ao plasma porque a molécula é muito grande para atravessar a parede dos capilares com facilidade. Mais frequentemente, a retenção de um fármaco no plasma após uma dose única reflete uma forte ligação às proteínas plasmáticas. No entanto, é a fração livre do fármaco no líquido intersticial que tem efeitos farmacológicos. Após doses repetidas, ocorre equilíbrio e o  $V_d$  medido aumenta. Alguns corantes, como o azul de Evans, ligam-se tão fortemente à albumina

plasmática, que seu  $V_d$  é usado experimentalmente para medir o volume plasmático.

## Fármacos distribuídos no compartimento extracelular

O volume extracelular total é de aproximadamente 0,2 l/kg, e esse é o  $V_d$  aproximado para muitos compostos polares, tais como o vecurônio (Cap. 13), a **gentamicina** e a **carbenicilina** (Cap. 51). Esses fármacos não conseguem entrar com facilidade nas células por sua baixa lipossolubilidade, não atravessando livremente a barreira hematoencefálica nem a placenta. Muitos biofármacos macromoleculares, especialmente anticorpos monoclonais (Cap. 59), distribuem-se no espaço extracelular e alcançam os receptores de superfície das células, mas não entram nas células. Os biofármacos com base em ácidos nucleicos, que atuam no DNA e RNA intracelulares, são frequentemente formulados em sistemas de liberação especiais (págs. 114–115) que facilitam o acesso ao interior da célula, normalmente em pequenas quantidades que, ainda assim, são suficientes para exercer seus efeitos na síntese proteica.

## Distribuição na água do organismo

A água total do organismo representa em torno de 0,55 l/kg. Esse valor aproxima-se da distribuição de muitos fármacos que atravessam as membranas celulares facilmente, como a **fenitoína** (Cap. 45) e o **etanol** (Cap. 49). A ligação dos fármacos fora do compartimento plasmático, ou sua partição na gordura, aumenta o  $V_d$  acima do conteúdo total de água corporal. Conseqüentemente, também existem muitos fármacos com  $V_d$  maior que o volume total da água corporal, como a **morfina** (Cap. 42), antidepressivos tricíclicos (Cap. 47) e **haloperidol** (Cap. 46). Tais fármacos não são removidos do organismo com eficiência pela hemodiálise, que é, pois, inútil no tratamento de superdosagens com esses agentes.

## Interações farmacológicas causadas por alteração da absorção

A absorção gastrointestinal é retardada por fármacos que inibem o esvaziamento gástrico, como a atropina e os opioides, ou acelerada por fármacos que promovem o esvaziamento gástrico (p. ex., a metoclopramida; Cap. 30). De modo alternativo, o fármaco A pode interagir física ou quimicamente com o fármaco B no intestino e inibir a sua absorção. Por exemplo, tanto o  $\text{Ca}^{2+}$  como o  $\text{Fe}^{2+}$  formam complexos insolúveis com a **tetraciclina**, retardando a sua absorção; a **colestiramina**, uma resina de ligação ao ácido biliar, se liga a diversos fármacos (p. ex., varfarina, digoxina), inibindo a sua absorção se for administrada simultaneamente. Outro exemplo é a adição de **adrenalina (epinefrina)** a injeções de anestésicos locais; a vasoconstrição resultante retarda a absorção dos anestésicos, prolongando o efeito local (Cap. 43).



## Distribuição dos fármacos

- Os principais compartimentos são:

- plasma (5% do peso corporal)
- líquido intersticial (16%)
- líquido intracelular (35%)
- líquido transcelular (2%)
- gordura (20%)

- O volume de distribuição ( $V_d$ ) é definido como o volume que poderia conter todo o conteúdo corporal do fármaco em uma concentração igual à do plasma.
- Fármacos que não são lipossolúveis ficam confinados principalmente no plasma e no líquido intersticial; a maioria não penetra no cérebro após uma dose aguda.
- Os fármacos lipossolúveis chegam a todos os compartimentos, podendo acumular-se na gordura.
- Para os fármacos que se acumulam fora do plasma (p. ex., na gordura ou ligados nos tecidos), o  $V_d$  pode exceder o volume corporal total.

## Interações farmacológicas causadas por alteração da distribuição

Um fármaco pode alterar a distribuição de outro por competição por um local de ligação comum na albumina plasmática ou na proteína tecidual, mas essas interações raramente são clinicamente importantes, exceto se forem acompanhadas por algum efeito na eliminação do fármaco (Cap. 9). O deslocamento de um fármaco do seu local de ligação no plasma ou tecidos aumenta transitoriamente a concentração de fármaco livre (não ligado). No entanto, isso é seguido de aumento da eliminação, resultando em um novo estado de equilíbrio no qual a concentração total de fármaco no plasma está reduzido, mas a concentração de fármaco livre é igual à anterior, antes da introdução do segundo fármaco “deslocador”. As consequências clínicas potencialmente importantes incluem:

- Toxicidade devido ao aumento temporário na concentração de fármaco livre antes ser alcançado o novo estado de equilíbrio.
- Se a dose for ajustada de acordo com os valores da concentração plasmática total, deverá ser considerado que a faixa de concentração terapêutica desejada será alterada pela coadministração de um fármaco deslocador.
- Quando o fármaco deslocador reduz também a eliminação do primeiro, de tal modo que a concentração livre seja aumentada não somente de maneira aguda, mas também de forma crônica ao novo estado de equilíbrio, pode seguir-se toxicidade grave.

Embora muitos fármacos tenham apreciável afinidade para a albumina plasmática e, portanto, possam ter potencial de interagir neste sentido, há poucos exemplos de interações deste tipo clinicamente importantes. Os fármacos ligados a proteínas, que são administrados em doses suficientemente elevadas para agir como agente de deslocamento, incluem diversas *sulfonamidas* e o **hidrato de cloral**; o ácido tricloroacético, um metabólito do hidrato de cloral, liga-se fortemente à albumina plasmática. O deslocamento da bilirrubina da albumina por tais fármacos, em neonatos prematuros ictericos, pode ter consequências clinicamente desastrosas: o metabolismo da bilirrubina está subdesenvolvido no fígado prematuro e a bilirrubina não ligada pode atravessar a



barreira hematoencefálica imatura e causar *kernicterus* (coloração dos gânglios basais pela bilirrubina). Isso provoca um distúrbio de movimento intolerável e permanente conhecido como coreoatetose, caracterizado por movimentos involuntários de contorção e flexão na criança.

A dose de fenitoína é ajustada de acordo com a verificação de sua concentração no plasma, e tal medição não distingue rotineiramente a fenitoína ligada da livre (*i. e.*, ela reflete a concentração total do fármaco). A introdução de um fármaco que a desloca, em paciente epilético cuja condição é estabilizada com a fenitoína (Cap. 45), reduz a concentração plasmática total deste fármaco devido ao aumento da eliminação do fármaco livre, mas não há perda de eficácia porque a concentração não ligada (ativa) de fenitoína no novo estado de equilíbrio permanece inalterada. Assim, se não for levado em consideração que a faixa terapêutica das concentrações plasmáticas foi reduzida, uma dose aumentada pode ser prescrita, resultando em toxicidade

Há muitos exemplos em que fármacos que alteram as ligações com proteínas adicionalmente reduzem a eliminação do fármaco deslocado, causando interações importantes do ponto de vista clínico. Os *salicilatos* deslocam o **metotrexato** de sua ligação com a albumina e reduzem a sua secreção para o interior do néfron por competição com o transportador de ânions orgânico (OAT; Cap. 9). A **quinidina** e vários outros fármacos antiarrítmicos, incluindo o **verapamil** e a **amiodarona** (Cap. 21), deslocam a digoxina do seu local de ligação no tecido enquanto reduzem, ao mesmo tempo, a sua eliminação renal; conseqüentemente, eles podem causar disritmia grave por causa da toxicidade da digoxina.

## Sistemas especiais de liberação de fármacos

Diversas estratégias estão sendo exploradas na tentativa de melhorar o fornecimento de fármacos ao sistema biológico e direcionar o fármaco para seu tecido-alvo. São elas:

- Pró-fármacos.
- Microesferas biologicamente erosíveis.
- Conjugados anticorpo-fármaco.
- Acondicionamento em lipossomas.
- Dispositivos revestidos implantáveis.

### Pró-fármacos

Pró-fármacos são precursores inativos metabolizados em metabólitos ativos; eles são descritos no Capítulo 9. Alguns dos exemplos em uso clínico não conferem qualquer benefício óbvio, só tendo sido descoberto de que se tratava de pró-fármacos retrospectivamente, não tendo sido desenvolvidos com esse objetivo. No entanto, alguns deles apresentam vantagens. Por exemplo, o fármaco citotóxico **ciclofosfamida** (Cap. 56) só se torna ativo depois de metabolizado no fígado; por isso, ele pode ser administrado por via oral sem causar danos graves ao epitélio gastrointestinal. A levodopa é absorvida do trato gastrointestinal e atravessa a barreira hematoencefálica através de um mecanismo de transporte de aminoácidos antes de ser convertida em dopamina ativa nas

terminações nervosas dos gânglios da base (Cap. 40). A **zidovudina** somente é fosforilada em seu metabólito trifosfato ativo, em células que contêm a apropriada transcriptase reversa, conferindo, assim, toxicidade seletiva para as células infectadas com o HIV (Cap. 52). O **valaciclovir** e o **fanciclovir** são ésteres de pró-fármacos, respectivamente do **aciclovir** e do **penciclovir**. Sua biodisponibilidade é maior que a do aciclovir e penciclovir, que são eles próprios pró-fármacos convertidos em metabólitos ativos nas células infectadas por vírus (Cap. 52). A **diacetilmorfina** (“heroína”) é um pró-fármaco que atravessa a barreira hemato-encefálica ainda mais rápido que os seus metabólitos ativos, morfina e 6-monoacelilmorfina (Cap. 42), sendo responsável pelo aumento da excitação e, conseqüentemente, do potencial abuso.

Outros problemas poderiam, teoricamente, ser contornados usando-se os pró-fármacos apropriados – por exemplo, a instabilidade de fármacos no pH gástrico; a irritação gástrica direta (a aspirina foi sintetizada no século XIX em uma tentativa deliberada de produzir-se um pró-fármaco do ácido acetilsalicílico que fosse bem tolerado quando administrado oralmente); a incapacidade do fármaco de atravessar a barreira hematoencefálica etc. Contudo, o progresso desse recurso permanece lento e o otimista projetista de pró-fármacos “precisa ter em mente que a reação normal de um organismo a uma substância estranha é queimá-la para alimentar-se”.

## Microesferas biologicamente erosíveis

▼ Microesferas de polímeros biologicamente erosíveis (Varde & Pack, 2004) podem ser projetadas para aderir ao epitélio da mucosa do trato digestivo. Essas microesferas podem ser preenchidas com fármacos, incluindo substâncias de alto peso molecular, para melhorar sua absorção, que ocorre tanto através do epitélio absorptivo da mucosa quanto pelo epitélio que recobre as placas de Peyer. Nanopartículas de polímeros diversos, que podem ser carregadas com moléculas de fármacos e dirigidas a tecidos específicos, estão em desenvolvimento para muitas aplicações terapêuticas (Singh & Lillard, 2008), especialmente como um meio de distribuição de fármacos citotóxicos especificamente para células cancerosas (Cap. 56).

## Conjugados anticorpo-fármaco

▼ Um dos objetivos da quimioterapia antineoplásica é melhorar a seletividade dos fármacos citotóxicos (Cap. 56). Uma possibilidade interessante é ligar o fármaco a um anticorpo direcionado contra um antígeno específico do tumor, que se ligará seletivamente às células tumorais.

## Acondicionamento em lipossomas

▼ Lipossomas são vesículas de 0,1-1 µm de diâmetro produzidas por sonicação de uma suspensão aquosa de fosfolipídeos. Tais vesículas podem ser preenchidas com

fármacos insolúveis em lipídeos, que ficam retidos até que o lipossoma se rompa. Os lipossomas são captados pelas células reticuloendoteliais, especialmente no fígado. Eles também se concentram em tumores malignos, havendo a possibilidade de se conseguir, desse modo, a distribuição seletiva de fármacos. A **anfotericina**, um fármaco antifúngico usado no tratamento de micoses sistêmicas (**Cap. 53**), está disponível em uma formulação lipossômica menos nefrotóxica e mais bem tolerada que a forma convencional, apesar de ser consideravelmente mais cara. Uma formulação de ação longa de **doxorubicina**, encapsulada em lipossomas, está disponível para tratamento de doenças malignas (incluindo câncer de ovário e mieloma), e o **paclitaxel** está disponível em forma de nanopartícula de albumina e é usado no tratamento do câncer de mama (**Cap. 56**). As nanopartículas lipídicas são usadas para liberar pequenas preparações de RNA, as quais estão em desenvolvimento para uma vasta gama de potenciais indicações (**Cap. 59**). No futuro, talvez possamos direcionar fármacos ou genes seletivamente para um alvo específico incorporando anticorpos na membrana dos lipossomas.

## Dispositivos revestidos implantáveis

▼ Revestimentos impregnados foram desenvolvidos a fim de possibilitar a aplicação localizada de fármacos a partir de implantes. Exemplos incluem a liberação de hormônios para o endométrio a partir de dispositivos intrauterinos e de agentes antitrombóticos e antiproliferativos (fármacos ou radiofármacos) para as artérias coronárias a partir de *stents* (dispositivos tubulares inseridos através de um cateter depois que uma artéria coronária obstruída foi dilatada por um balão). Os *stents* reduzem a recidiva da reestenose, mas isso ainda pode ocorrer nas bordas do dispositivo. Esse importante problema clínico é evitado revestindo-se os *stents* com fármacos como o **sirolimo** (um imunossupressor potente; **Cap. 26**), embebido em um polímero de superfície.

## Referências e leitura complementar

### Referências

EMA, 2009. Guideline on the investigation of bioequivalence.

<[www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003011.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003011.pdf)>. (accessed 8 April 2014).

Singh, R., Lillard, J. W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp. Mol. Pathol.*. 2008; 86:215–223.

Varde, N. K., Pack, D. W. Microspheres for controlled release drug delivery. *Exp. Opin. Biol. Ther.*. 2004; 4:35–51.

### Absorção de fármacos

Bailey, D. G. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction. *Br. J. Clin. Pharmacol.*. 2010;

De Gorter, M. K., Xia, C. Q., Yang, J. J., Kim, R. B. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 52:249–273.

## Distribuição de fármacos (incluindo a barreira hematoencefálica)

Ciarimboli, G. Organic cation transporters. *Xenobiotica*. 2008; 38:936–971. (Discute a distribuição específica entre espécies e tecidos de diferentes isoformas de OCT e também os polimorfismos em OCTs como fonte de variação da resposta aos fármacos)

Hediger, M. A., Romero, M. F., Peng, J.-B., et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflug. Arch.* 2004; 447:465–468.

Miller, D. S., Bauer, B., Hartz, A. M.S. Modulation of P-glycoprotein at the blood–brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2008; 60:196–209.

## Liberação de fármacos

Huttunen, K. M., Raunio, H., Rautio, J. Prodrugs – from serendipity to rational design. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63:750–771.

Moghuini, S. M., Hunter, A. C., Andersen, T. L. Factors controlling nanoparticle pharmacokinetics: an integrated analysis and perspective. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 52:481–503.

---

<sup>1</sup>Isso é ilustrado pelas diferenças de raças e espécies. Por exemplo, cães da raça Collie não têm o gene de multirresistência a fármacos (*mdr1*, do inglês, *multidrug resistance gene*) e uma glicoproteína P, que são contribuições importantes para a barreira hematoencefálica, com consequências relevantes para a medicina veterinária, pois a **ivermectina** (um anti-helmíntico, [Cap. 55](#)) se torna gravemente neurotóxica nas várias raças com ascendência Collie.

<sup>2</sup>Esse fato foi usado para explicar os sintomas centrais de inibição da colinesterase apresentados por alguns soldados durante a Guerra do Golfo. No contexto do estresse de guerra, esses soldados podem ter sido expostos a inibidores da colinesterase (desenvolvidos como armas químicas e também usados externamente durante o conflito para evitar infestação por insetos).

# Metabolismo e eliminação de fármacos

## Considerações gerais

Neste capítulo, descrevem-se as fases 1 e 2 da metabolização de fármacos, com ênfase na importância do sistema mono-oxigenase do citocromo P450. Abordam-se os processos de excreção biliar e recirculação entero-hepática dos fármacos e as interações dos fármacos provocadas pela indução ou inibição do metabolismo. Analisam-se a excreção dos fármacos e dos metabólitos pelos rins, bem como as interações dos fármacos provocadas pelos efeitos na excreção renal.

## Introdução

A eliminação de um fármaco representa sua exclusão irreversível do corpo. Ela ocorre por meio de dois processos: *metabolismo* e *eliminação*. O metabolismo consiste em anabolismo e catabolismo; isto é, de construção e degradação de substâncias, respectivamente, pela conversão enzimática de uma entidade química em outra dentro do organismo, enquanto a eliminação consiste na saída do fármaco ou seus metabólitos do organismo. As principais vias de excreção são:

- Rins.
- Sistema hepatobiliar.
- Pulmões (importante para anestésicos voláteis/gasosos).

A maior parte dos fármacos deixa o organismo pela urina, inalterados ou na forma de metabólitos polares. Alguns fármacos são secretados na bile através do fígado, mas a maioria deles é reabsorvida no intestino. No entanto, há ocasiões (p. ex., **rifampicina**; [Cap. 51](#)) em que a perda pelas fezes é responsável pela eliminação de uma fração substancial do fármaco inalterado em indivíduos saudáveis, e a eliminação fecal de fármacos como a **digoxina**, normalmente pela urina ([Cap. 21](#)), torna-se progressivamente mais importante em pacientes com insuficiência renal em evolução. A eliminação pelos pulmões ocorre apenas com agentes altamente voláteis ou gasosos (p. ex., anestésicos gerais; [Cap. 41](#)). Alguns fármacos também são eliminados em pequenas quantidades em secreções como o leite ou o suor. A eliminação por essas vias é quantitativamente desprezível, se comparada com a eliminação renal, mas a eliminação pelo leite pode ser importante pelos efeitos no lactente ([www.fpnotebook.com/ob/Pharm/MdctnsInLctn.htm](http://www.fpnotebook.com/ob/Pharm/MdctnsInLctn.htm)).

Substâncias lipofílicas não são eficientemente eliminadas pelos rins. Consequentemente, a maioria dos fármacos lipofílicos é metabolizada a produtos mais



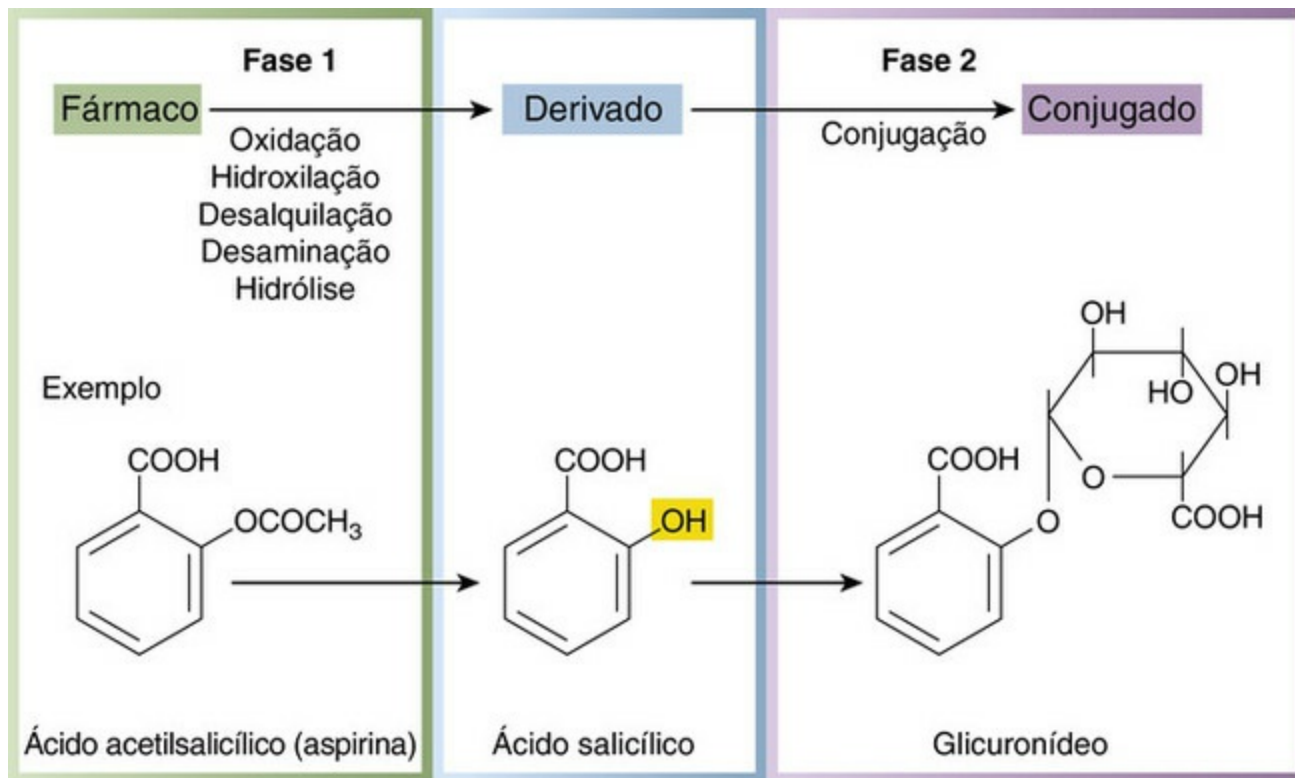
polares, que são então eliminados na urina. O metabolismo de fármacos ocorre predominantemente no fígado, especialmente pelo sistema do citocromo P450 (CYP). Algumas enzimas do P450 são extra-hepáticas e desempenham função importante na biossíntese dos hormônios esteroides (Cap. 33) e eicosanoides (Cap. 18), mas aqui trataremos do catabolismo dos fármacos pelo sistema P450 hepático.

## Metabolismo dos fármacos

Os animais desenvolveram sistemas complexos para destoxificar substâncias químicas estranhas (“xenobióticos”), incluindo carcinogênicos e toxinas presentes em plantas venenosas. Os fármacos são um caso especial de xenobióticos e, assim como os alcaloides vegetais, geralmente exibem uma *quiralidade* distinta (*i. e.*, existe mais de um estereoisômero) que afeta seu metabolismo global. O metabolismo dos fármacos envolve dois tipos de reação, conhecidos como de fase 1 e fase 2, que ocorrem de modo sequencial com frequência. Ambas as fases diminuem a lipossolubilidade, aumentando, assim, a eliminação renal.

### Reações de fase 1

As reações de fase 1 (p. ex., oxidação, redução ou hidrólise) são catabólicas e seus produtos geralmente são quimicamente mais reativos; por isso, paradoxalmente, às vezes se apresentam mais tóxicos ou carcinogênicos que o fármaco original. As reações de fase 1 normalmente introduzem na molécula um grupo reativo, como o grupo hidroxila, um processo conhecido como “funcionalização”. Esse grupo serve de ponto de ataque para que o sistema de conjugação ligue um substituinte, como o glicuronídeo (Fig. 9.1), o que explica por que as reações de fase 1 tão frequentemente precedem as reações de fase 2. O fígado é especialmente importante nas reações da fase 1. Muitas enzimas hepáticas que metabolizam fármacos, incluindo as enzimas CYP, estão inseridas no retículo endoplasmático liso. Elas geralmente são chamadas de enzimas “microsômicas” porque, na homogeneização e centrifugação diferencial, o retículo endoplasmático é quebrado em fragmentos muito pequenos que somente se sedimentam na fração microsômica depois de centrifugação prolongada em alta velocidade. Para chegarem a essas enzimas, os fármacos devem atravessar a membrana plasmática. Moléculas polares o fazem mais lentamente que as moléculas lipossolúveis, exceto onde existem mecanismos específicos de transporte (Cap. 8), e, por isso, o metabolismo intracelular é importante para fármacos lipossolúveis, enquanto fármacos polares são pelo menos parcialmente eliminados na forma inalterada na urina.



**FIG. 9.1** As duas fases do metabolismo dos fármacos.

## Sistema mono-oxigenase P450

### Natureza, classificação e mecanismo das enzimas P450

As enzimas do citocromo P450 são hemoproteínas abrangendo uma grande família (“superfamília”) de enzimas relacionadas, mas distintas (cada uma chamada de CYP, seguida por um conjunto de números e uma letra). Elas se diferenciam entre si pela sequência de aminoácidos, sensibilidade a inibidores e agentes indutores (mais adiante) e na especificidade das reações que catalisam (para revisão, Anzenbacher, 2007). Os diferentes membros da família apresentam especificidades de substratos distintas, mas que frequentemente se sobrepõem. A purificação e a clonagem das enzimas P450 formam a base da classificação atual, calcada nas similaridades da sequência de aminoácidos. Foram descritas 74 famílias de genes CYP, das quais as três principais (CYP1, CYP2 e CYP3) estão envolvidas no metabolismo de fármacos no fígado humano. A [Tabela 9.1](#) mostra exemplos de fármacos terapêuticos que são substratos para algumas isoenzimas P450 importantes. A oxidação dos fármacos pelo sistema mono-oxigenase P450 requer fármaco (substrato, “FH”), enzima P450, oxigênio molecular, NADPH e NADPH-P450 redutase (a flavoproteína). O mecanismo envolve um ciclo complexo ([Fig. 9.2](#)), mas o resultado da reação é bem simples; ou seja, a adição de um átomo de oxigênio (do oxigênio molecular) ao fármaco para formar um produto hidroxilado (FOH), enquanto o outro átomo de oxigênio é convertido em água.

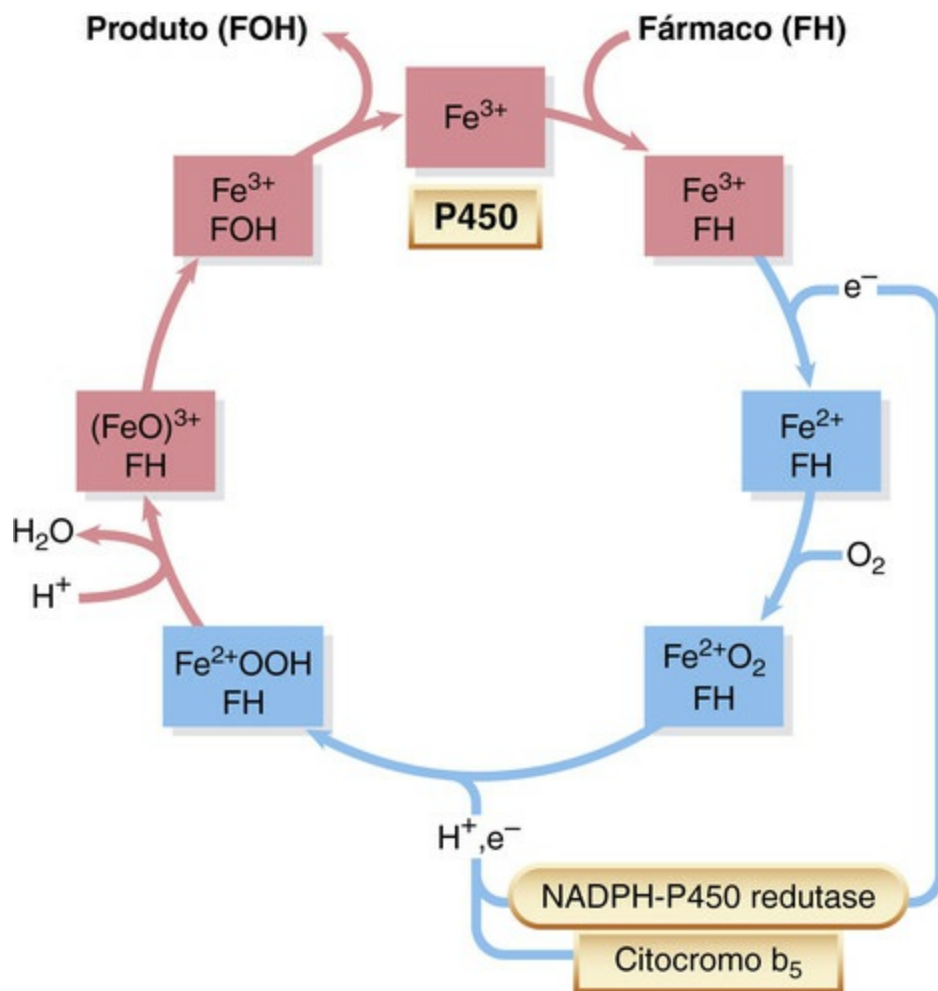
## Tabela 9.1

### Exemplos de fármacos que são substratos de isoenzimas P450

---

Isoenzima P450	Fármaco(s)
CYP1A2	Cafeína, paracet (→NAPQI), tacrina, teofilina
CYP2B6	Ciclofosfamida, metadona
CYP2C8	Paclitaxel, repaglinida
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína
CYP2C9	Ibuprofeno, tolbutamida, varfarina
CYP2D6	Codeína, debrisoquina, S-metoprolol
CYP2E1	Álcool, paracet
CYP3A4, 5, 7	Ciclosporina, nifedipino, indinavir, sinvastatina

Adaptado de <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.



**FIG. 9.2** O ciclo da mono-oxigenase P450.

Cada retângulo rosa ou azul representa uma única molécula do citocromo P450 durante o ciclo catalítico. O ferro na P450 encontra-se no estado férrico (retângulos rosa) ou no estado ferroso (retângulos azuis). O P450, que contém ferro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), combina-se com uma molécula do fármaco ("FH"); recebe um elétron da NADPH-P450 redutase, que reduz o ferro para  $\text{Fe}^{2+}$ ; combina-se com oxigênio molecular, um próton e um segundo elétron (da NADPH-P450 redutase ou do citocromo  $\text{b}_5$ ) para formar um complexo  $\text{Fe}^{2+}\text{OOH-FH}$ . Esse complexo se combina com outro próton para produzir água e o complexo oxeno férrico  $(\text{FeO})^{3+}\text{-FH}$ . O  $(\text{FeO})^{3+}$  extrai um átomo de hidrogênio do FH, com formação de um par de radicais livres de curta duração (ver texto), liberação do fármaco oxidado ("FOH") do complexo e regeneração da enzima P450.

▼ As enzimas P450 contêm propriedades espectrais únicas, e as formas reduzidas se combinam ao monóxido de carbono para formar um composto rosa (daí o "P", do inglês, *pink*) com picos de absorvância próximos a 450 nm (variando de 447 a 452 nm). O primeiro indício de que existem diversas formas de CYP veio da observação de que o tratamento de ratos com 3-metilcolantreno (3-MC), um agente indutor (mais adiante), causa um desvio na absorvância máxima de 450 para 448 nm – a isoforma da enzima induzida por 3-MC absorve o máximo de luz em um comprimento de onda menor que a enzima não induzida.

### P450 e variação biológica

Existem variações importantes entre as espécies na expressão e na regulação das enzimas P450. Por exemplo, vias de ativação pelas quais determinadas aminas heterocíclicas da

dieta (formadas quando a carne é cozida) originam produtos genotóxicos envolvem um membro da superfamília P450 (CYP1A2), que é constitutiva em seres humanos e ratos (que desenvolvem tumores do cólon após o tratamento com essas amins), mas não em macacos *cinomolgus* (que não desenvolvem esses tumores). Essas diferenças entre as espécies apresentam implicações cruciais para o tipo de espécie a ser usada em testes de toxicidade e potencial carcinogênico durante o desenvolvimento de novos fármacos a serem usados em humanos.

Nas populações humanas, existem fontes importantes de variação interindividual nas enzimas P450, que se revestem de grande importância terapêutica. Tais fontes incluem polimorfismos genéticos (sequências alternativas em um *locus* dentro da fita de DNA – os alelos – que persistem em uma população ao longo de diversas gerações; [Cap. 11](#)). Os fatores ambientais também são importantes, uma vez que inibidores e indutores enzimáticos estão presentes na dieta e no meio ambiente. Por exemplo, um componente do suco de toranja inibe o metabolismo de fármacos (com consequências potencialmente funestas, incluindo arritmias cardíacas), enquanto a couve-de-bruxelas e a fumaça do cigarro induzem as enzimas P450. Os componentes da erva-de-são-joão, um medicamento fitoterápico ([Cap. 47](#)), induzem isoenzimas CYP450 bem como a glicoproteína P (P-gp) ([Cap. 8](#)). As interações dos fármacos, com base nas alterações que um fármaco provoca no metabolismo de outro, são comuns e clinicamente importantes ([Cap. 11](#)).

Nem todas as reações de oxidação dos fármacos envolvem o sistema P450. Vários fármacos são metabolizados no plasma (p. ex., hidrólise do **suxametônio** pela colinesterase plasmática; [Cap. 13](#)), pulmão (p. ex., diversos prostanoides; [Cap. 17](#)) ou intestino (p. ex., **tiramina**, **salbut**; [Caps. 14 e 28](#)). O **etanol** ([Cap. 49](#)) é metabolizado por uma enzima citoplasmática solúvel, a álcool desidrogenase, além do CYP2E1. Outras enzimas independentes do P450 envolvidas na oxidação dos fármacos incluem a xantina oxidase, que inativa a **6-mercaptopurina** ([Cap. 56](#)) e a monoamino-oxidase, que inativa muitas amins biologicamente ativas (p. ex., **norepinefrina** [noradrenalina], tiramina, 5-hidroxitriptamina; [Caps. 14 e 15](#)).

## Reações de hidrólise

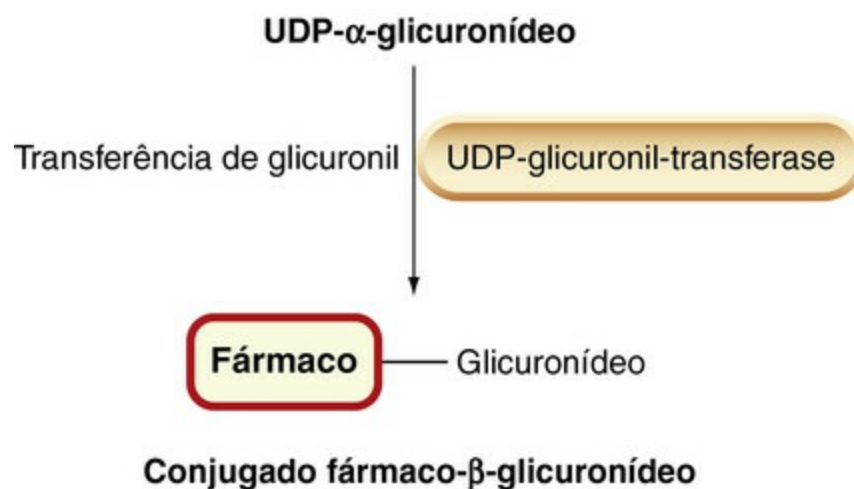
A hidrólise (p. ex., da **aspirina**; [Fig. 9.1](#)) ocorre no plasma e em muitos tecidos. Tanto as ligações éster como as ligações de amida (estas menos facilmente) são suscetíveis à hidrólise. A redução é muito menos comum na fase 1 que a oxidação, mas a **varfarina** ([Cap. 24](#)) é inativada através da redução de uma cetona em um grupo hidroxil pelo CYP2A6.

## Reações de fase 2

As reações da fase 2 são sintéticas (“anabólicas”) e incluem conjugação (*i. e.*, ligação de um grupo substituinte) que normalmente resulta em produtos inativos, embora existam exceções (p. ex., o sulfato ativo metabólito do **minoxidil** é um ativador do canal de potássio utilizado no tratamento da hipertensão grave [[Cap. 22](#)] e da queda do cabelo).



As reações da fase 2 ocorrem principalmente no fígado. Se a molécula de um fármaco ou um produto da fase 1 tiver uma “alavanca” adequada (p. ex., um grupo hidroxil, tiol ou amino), torna-se suscetível à conjugação. O grupo químico inserido pode ser glicuronil (Fig. 9.3), sulfato, metilo ou acetilo. A glutatona conjuga fármacos ou os seus metabólitos da fase 1 através do seu grupo sulfídrico, como no caso da desintoxicação do **paracet** (Fig. 57.1). A glicuronidação envolve a formação de um composto de fosfato de alta energia (“doador”), o ácido uridinadifosfato glicurônico (UDPGA), a partir do qual o ácido glicurônico é transferido para um átomo rico em elétrons (N, O ou S) no substrato, formando uma ligação amina, éster ou tiol. A UDP, que catalisa essas reações, tem especificidade para um amplo conjunto de substratos, o que abarca muitos fármacos e outras moléculas estranhas. Várias substâncias endógenas, incluindo a bilirrubina e os corticosteroides suprarrenais, são conjugadas pela mesma via de sinalização.



**FIG. 9.3** A reação de conjugação de glicuronídeo.

Um grupo glicuronil é transferido a partir da uridina difosfato de ácido glicurônico a uma molécula de fármaco.

Nas reações de acetilação e metilação, a acetil-CoA e a S-adenosil metionina, respectivamente, atuam como os compostos doadores. Muitas reações de conjugação ocorrem no fígado, mas outros tecidos, como os pulmões e rins, também estão envolvidos.

## Estereosseletividade

Muitos fármacos clinicamente importantes, como o **sotalol** (Cap. 21), a **varfarina** (Cap. 24) e a **ciclofosfamida** (Cap. 56), são misturas de estereoisômeros, cujos componentes se diferenciam não apenas por seus efeitos farmacológicos, mas também por seu metabolismo, que pode seguir vias completamente diferentes (Campo *et al.*, 2009). Diversas interações medicamentosas clinicamente importantes de fármacos envolvem inibição estereoespecífica do metabolismo de um fármaco por outro (Tabela 9.6, pág. 121). Em alguns casos, a toxicidade do fármaco está ligada principalmente a um dos estereoisômeros, e não necessariamente ao farmacologicamente ativo. Quando possível, as autoridades reguladoras insistem para que novos fármacos consistam em

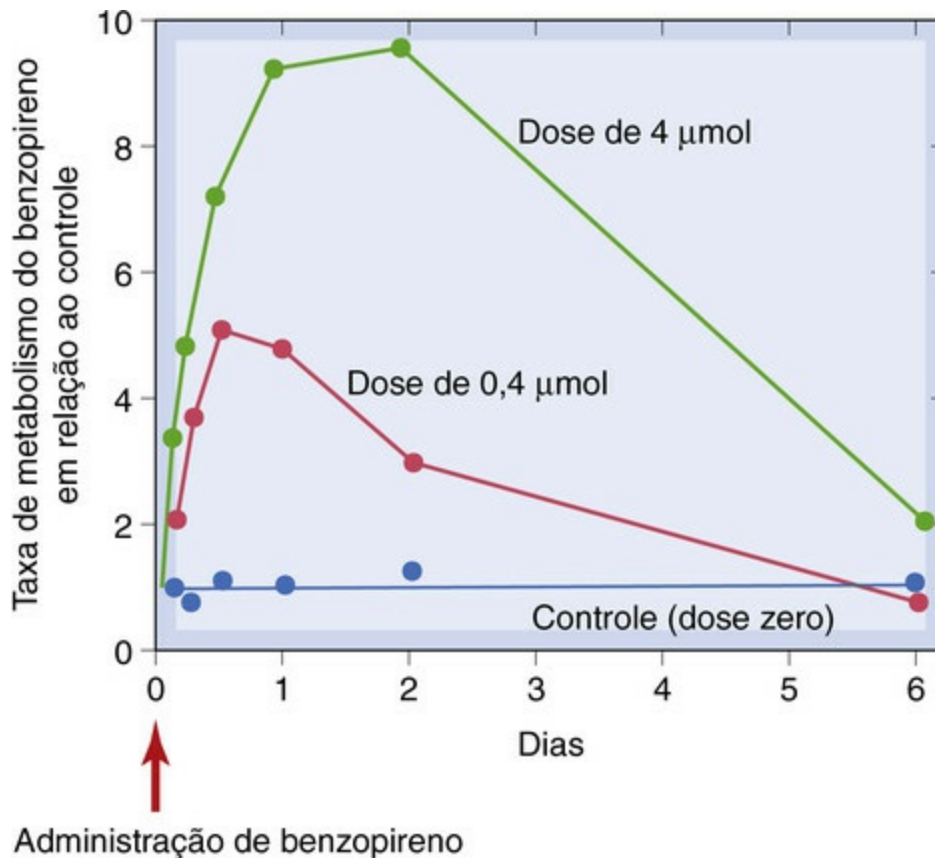
estereoisômeros puros para reduzir tais complicações.<sup>1</sup>

## Inibição do P450

Os inibidores do P450 diferem em sua seletividade para as diversas isoformas da enzima, sendo classificados pelo seu mecanismo de ação. Alguns fármacos competem pelo ponto ativo, mas não são, em si, substratos (p. ex., a **quinidina** é um inibidor competitivo potente do CYP2D6, mas não é substrato para ele). Os inibidores não competitivos incluem fármacos como o **cetoconazol**, que forma um firme complexo com a forma  $Fe^{3+}$  do ferro hêmico do CYP3A4, causando inibição não competitiva reversível. Os denominados inibidores com base no mecanismo requerem oxidação por uma enzima P450. Exemplos incluem o contraceptivo oral **gestodeno** (CYP3A4) e o fármaco anti-helmíntico **dietilcarbamazina** (CYP2E1). Um produto da oxidação (p. ex., um provável intermediário epóxido do gestodeno) liga-se covalentemente à enzima, a qual depois se destrói (“inibição suicida”; [Pelkonen et al., 2008](#)).

## Indução de enzimas microssômicas

Diversos fármacos, tais como **rifampicina** ([Cap. 51](#)), **etanol** ([Cap. 49](#)) e **carbamazepina** ([Cap. 45](#)), aumentam a atividade dos sistemas microssômicos de oxidação e conjugação quando administrados repetidamente. Muitas substâncias químicas carcinogênicas (p. ex., benzopireno, 3-metil clorantreno) também têm esse efeito, que pode ser substancial. A [Figura 9.4](#) mostra um aumento de quase 10 vezes no metabolismo do benzopireno 2 dias após uma dose única. Esse efeito é denominado *indução*, e é resultante da síntese aumentada e/ou redução da destruição das enzimas microssômicas ([Pelkonen et al., 2008](#)).



**FIG. 9.4** Estimulação do metabolismo hepático do benzopireno.

Foi administrado benzopireno (intraperitonealmente) a ratos jovens nas doses indicadas, e a atividade de metabolização do benzopireno por homogeneizados de fígado foi medida, de tempos em tempos, por até 6 dias. (De Conney AH et al. 1957 J Biol Chem 228:753.)

A indução enzimática pode aumentar a toxicidade e a capacidade carcinogênica de um fármaco, pois diversos metabólitos da fase 1 são tóxicos ou carcinogênicos: o paracet é exemplo importante de um fármaco com um metabólito altamente tóxico (Cap. 57). A indução enzimática é explorada terapêuticamente na administração de **fenobarbital** em bebês prematuros, de forma a induzir a glucoronil transferase para, desse modo, aumentar a conjugação da bilirrubina e reduzir o risco de *kernicterus* (uma lesão neurológica dos gânglios basais pela bilirrubina, Cap. 8).

▼ O mecanismo da indução não está totalmente elucidado, mas é semelhante ao envolvido na ação dos esteroides e outros hormônios que se ligam a receptores nucleares (Cap. 3). Os agentes indutores mais estudados são os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (p. ex., 3-MC). Eles se unem ao domínio de ligação de ligantes de uma proteína solúvel, denominada receptor de hidrocarboneto aromático (Ah). Esse complexo é transportado para o núcleo por um translocador nuclear do receptor Ah, ligando-se aos elementos de resposta do receptor Ah no DNA, promovendo a transcrição do gene CYP1A1. Além de aumentar a transcrição, alguns agentes indutores (p. ex., o etanol, que induz o CYP2E1 em seres humanos) também estabilizam o RNAm ou a proteína P450.

**Primeira-passagem (metabolismo pré-sistêmico [“primeira**

## passagem”])

Alguns fármacos são eliminados com tanta eficácia pelo fígado ou parede intestinal, que a quantidade que chega à circulação sistêmica é consideravelmente menor que a absorvida. A isso se chama metabolismo pré-sistêmico (ou de primeira passagem), que reduz a biodisponibilidade do fármaco (Cap. 8), mesmo quando ele é bem absorvido no intestino. O metabolismo pré-sistêmico é importante para muitos fármacos terapêuticos (a Tabela 9.2 mostra alguns exemplos), o que é problemático porque:

### Tabela 9.2

#### Exemplos de fármacos que sofrem eliminação de primeira passagem significativa

Aspirina	Metoprolol
Trinitrato de glicerila	Morfina
Dinitrato de isossorbida	Propranolol
Levodopa	Salbut
Lidocaína	Verapamil

- É necessária uma dose muito maior do fármaco quando administrado oralmente do que por via parental.
- Ocorrem acentuadas variações individuais na extensão do metabolismo de primeira passagem, tanto na atividade das enzimas metabolizadoras de fármacos como na variação do fluxo sanguíneo hepático. Isso pode ser reduzido no caso de doença (p. ex., insuficiência cardíaca) ou através de fármacos, como os antagonistas dos adrenorreceptores  $\beta$ , que diminuem a depuração (*clearance*) de outros fármacos não relacionados, tal como a lidocaína, e que estão sujeitos ao metabolismo pré-sistêmico devido a uma alta taxa de extração hepática.

## Metabólitos farmacologicamente ativos

Em alguns casos (Tabela 9.3), um fármaco somente se torna farmacologicamente ativo depois de metabolizado. Por exemplo, a **azatioprina**, um imunossupressor (Cap. 26), é metabolizada originando **mercaptopurina**; o **enalapril**, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (Cap. 22), é hidrolisado para a sua forma ativa, o **enalaprilate**. Tais fármacos, nos quais o composto original não é ativo, são chamados de *pró-fármacos*. Às vezes, tais compostos são projetados deliberadamente para superar problemas relacionados com seu suprimento ao organismo (Cap. 8). O metabolismo pode alterar qualitativamente as ações farmacológicas de um fármaco. A **aspirina** inibe funções das plaquetas e tem ação anti-inflamatória (Caps. 24 e 26). Ela é hidrolisada a ácido salicílico (Fig. 9.1), que apresenta atividade anti-inflamatória, mas não antiplaquetária. Em outros casos, os metabólitos apresentam ações semelhantes às do fármaco original (p. ex., os benzodiazepínicos, muitos dos quais formam metabólitos ativos de longa duração que causam a persistência da sedação por muito tempo depois que o fármaco original foi

eliminado; **Cap. 44**). Também existem casos em que os metabólitos são responsáveis pela toxicidade. A toxicidade para a bexiga da **ciclofosfamida**, causada por seu metabólito tóxico, a acroleína (**Cap. 56**), é um exemplo. A toxicidade do metanol e do etilenoglicol advém dos metabólitos formados por álcool desidrogenase. O envenenamento com esses agentes é tratado com a administração de etanol (ou um inibidor mais potente), que compete pelo centro ativo da enzima.



## Metabolismo dos fármacos

- As reações de fase 1 envolvem oxidação, redução e hidrólise:
  - Geralmente formam produtos quimicamente mais reativos, que podem ser farmacologicamente ativos, tóxicos ou carcinogênicos
  - Com frequência, envolvem um sistema de monoamino-oxigenases, no qual o citocromo P450 desempenha papel fundamental.
- As reações de fase 2 envolvem a conjugação (p. ex., glicuronidação) de um grupo reativo (geralmente inserido durante a reação de fase 1) e normalmente levam à formação de produtos inativos e polares que são eliminados facilmente na urina.
- Alguns produtos conjugados são eliminados pela bile, reativados no intestino e depois reabsorvidos (“circulação êntero-hepática”).
- A indução das enzimas P450 pode acelerar acentuadamente o metabolismo hepático de fármacos. Em consequência, pode haver aumento da toxicidade de fármacos que possuem metabólitos tóxicos, e é uma causa importante da interação fármaco-fármaco como na inibição enzimática.
- O metabolismo pré-sistêmico no fígado ou na parede intestinal reduz a biodisponibilidade de diversos fármacos quando são administrados por via oral.



**Tabela 9.3****Alguns fármacos que produzem metabólitos ativos ou tóxicos**

Inativos (pró-fármacos)	Fármaco ativo	Metabólito ativo	Metabólito tóxico	Capítulo(s):
Azatioprina	→	Mercaptopurina		26
Cortisona	→	Hidrocortisona		33
Prednisona	→	Prednisolona		33
Enalapril	→	Enalaprilate		22
Zidovudina	→	Trisfosfato de zidovudina		52
Ciclofosfamida	→	Mostarda de fosforamida	→ Acroleína	56
	Diazepam	→ Nordiazepam	→ Oxazepam	44
	Morfina	→ Morfina 6-glicuronídeo		42
	Halotano		→ Ácido trifluoracético	41
	Metoxiflurano		→ Fluoreto	41
	Paracetamol		→ <i>N</i> -acetil- <i>p</i> -benzoquinonaimina	26, 57

## Interações medicamentosas por indução ou inibição enzimática

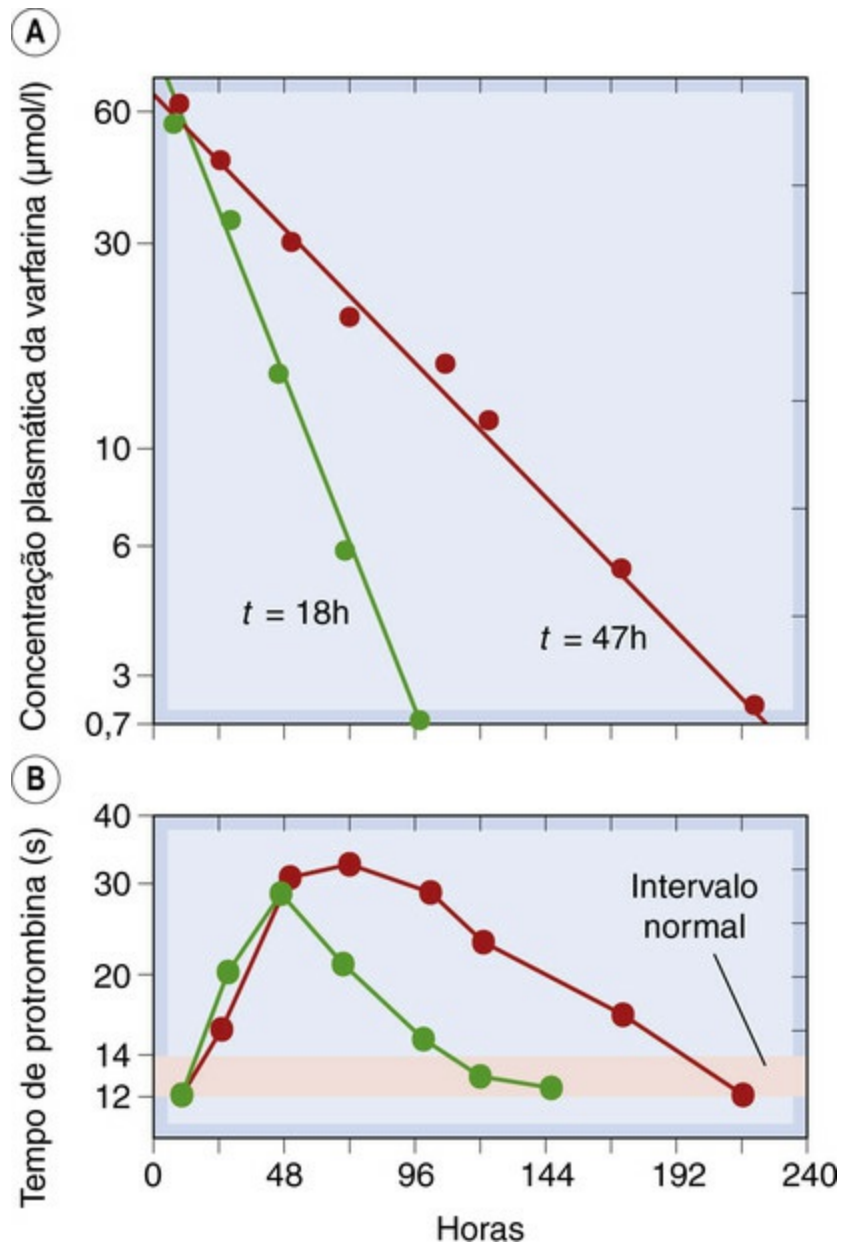
### Interações causadas por indução enzimática

A indução enzimática é uma causa importante da interação medicamentosa. O início lento da indução e a recuperação lenta depois da retirada do agente indutor, em conjunto com o potencial de indução seletiva de uma ou mais isoenzimas CYP, contribuem para a natureza traiçoeira dos problemas clínicos que a indução representa. Os problemas clínicos derivados de tais interações são muito variados e incluem rejeição de transplantes devido à perda de efetividade de tratamentos imunossupressores, convulsões provocadas pela perda de eficácia de anticonvulsivantes, gravidez indesejada devido à perda de eficácia dos contraceptivos orais e trombose (perda de eficácia da varfarina) ou hemorragia (devido à incapacidade de reconhecer a necessidade de diminuir a dosagem de varfarina quando a indução abrandar). Mais de 200 fármacos provocam indução enzimática e, conseqüentemente, diminuem a atividade farmacológica de uma série de outros fármacos. São apresentados alguns exemplos na [Tabela 9.4](#). Uma vez que o agente indutor é muitas vezes também um substrato para as enzimas induzidas, o processo pode resultar em uma tolerância lentamente desenvolvida. Este tipo de tolerância farmacocinética é normalmente menos acentuada que a tolerância farmacodinâmica; por exemplo, a opioides ([Cap. 42](#)), mas é clinicamente importante quando se iniciam tratamentos com o antiepiléptico **carbamazepina** ([Cap. 45](#)). Os tratamentos iniciam-se com baixas dosagens para evitar a toxicidade (pois as enzimas hepáticas não são induzidas inicialmente) e são aumentadas gradualmente por algumas semanas, durante as quais induzem o seu próprio metabolismo.

**Tabela 9.4****Exemplos de fármacos que induzem as enzimas metabolizadoras de fármacos**

<b>Fármacos que induzem a ação das enzimas</b>	<b>Fármacos com o metabolismo alterado</b>
Fenobarbital	Varfarina
Rifampicina	Contraceptivos orais
Griseofulvina	Corticoesteroides
Fenitoína	Ciclosporina
Etanol Carbamazepina	Os fármacos indicados na coluna do lado esquerdo também são afetados

A [Figura 9.5](#) representa a forma como o antibiótico **rifampicina**, administrado durante 3 dias, reduz a eficácia da **varfarina** como anticoagulante. Em contrapartida, a indução enzimática pode aumentar a toxicidade de um segundo fármaco, se os efeitos tóxicos forem mediados por um metabólito ativo. A toxicidade do **paracet** (**acetaminofeno**) é um caso a apreciar ([Fig. 57.1](#)): esta é causada pelo metabólito derivado da CYP, imina *N*-acetil-*p*-benzoquinona. Consequentemente, o risco de lesões hepáticas graves após uma dose tóxica de paracet é maior em pacientes em que tenha sido induzida a CYP; por exemplo, através do consumo crônico de álcool.



**FIG. 9.5** Efeito da rifampicina no metabolismo e ação anticoagulante da varfarina. [A] A concentração plasmática da varfarina (escala logarítmica) em função do tempo após uma única dose oral de 5  $\mu\text{mol/kg}$  do peso corporal. Depois de ter sido administrada a rifampicina (600 mg diariamente durante alguns dias), a meia-vida plasmática da varfarina diminuiu de 47 h (curva vermelha) para 18 h (curva verde). [B] O efeito de uma única dose de varfarina no tempo de protrombina em condições normais (curva vermelha) e após administração de rifampicina (curva verde). (Com base em O'Reilly 1974 Ann Intern Med 81, 337.)

## Interações causadas por inibição enzimática

A inibição enzimática, especialmente das enzimas CYP, reduz o metabolismo e, conseqüentemente, aumenta a ação de outros fármacos inativados pelas enzimas. Tais efeitos podem ser clinicamente importantes e são de grande relevância no tratamento com terapias triplas ou quádruplas de pacientes infectados por HIV, uma vez que vários inibidores de protease são inibidores potentes da CYP (Cap. 52). Outros exemplos de fármacos inibidores de enzimas são apresentados na Tabela 9.5. Para tornar as coisas ainda mais difíceis, vários inibidores do metabolismo de fármacos influenciam seletivamente o metabolismo de diferentes estereoisômeros. Na Tabela 9.6 são apresentados exemplos de fármacos que inibem o metabolismo dos isômeros de

varfarina ativos (*S*) e menos ativos (*R*).

## Tabela 9.5

### Exemplos de fármacos que inibem as enzimas metabolizadoras de fármacos

Fármacos que inibem a ação das enzimas	Fármacos com o metabolismo alterado
Alopurinol	Mercaptopurina, azatioprina
Cloranfenicol	Fenitoína
Cimetidina	Amiodarona, fenitoína, petidina
Ciprofloxacina	Teofilina
Corticoesteroides	Antidepressivos tricíclicos, ciclofosfamida
Dissulfiram	Varfarina
Eritromicina	Ciclosporina, teofilina
Inibidores da monoamino-oxidase	Petidina
Ritonavir	Saquinavir

## Tabela 9.6

### Inibição estereosseletiva e não estereosseletiva do metabolismo da varfarina

Inibição do metabolismo	Fármaco(s)
Estereosseletiva para o isômero ( <i>S</i> )	Fenilbutazona Metronidazol Sulfimpirazona Trimetoprim-sulfametoxazol Dissulfiram
Estereosseletiva para o isômero ( <i>R</i> )	Cimetidina <sup>a</sup> Omeprazol <sup>a</sup>
Efeito não estereosseletivo em ambos os isômeros	Amiodarona

<sup>a</sup>Efeito menor apenas no tempo da protrombina.

Tomado de Hirsh 1991 N Engl J Med 324, 1865-1875.

Os efeitos terapêuticos de alguns fármacos são uma consequência direta da inibição enzimática (p. ex., o **alopurinol**, o inibidor da xantina-oxidase, utilizado no tratamento da gota; [Cap. 26](#)). A xantina-oxidase metaboliza vários fármacos citotóxicos e imunossupressores, incluindo a **mercaptopurina** (o metabólito ativo da **azatioprina**), cuja ação é, então, potencializada e prolongada pelo alopurinol. O **dissulfiram**, um inibidor do aldeído desidrogenase, utilizado na produção de uma reação aversiva ao etanol ([Cap. 49](#)), também inibe o metabolismo de outros fármacos, incluindo a **varfarina**, a qual potencia. O **metronidazol**, um antimicrobiano utilizado no tratamento de infecções bacterianas anaeróbicas e de várias doenças protozoárias ([Caps. 51 e 54](#)), também inibe esta enzima e, por esse motivo, os pacientes a quem é prescrito este fármaco devem evitar o consumo

de álcool.

Também existem exemplos de fármacos que inibem o metabolismo de outros fármacos, embora a inibição enzimática não seja o mecanismo principal de ação dos agentes agressores. Assim, os *glicocorticosteroides* e a **cimetidina** melhoram a ação de uma série de fármacos, incluindo alguns fármacos antidepressivos e citotóxicos.

Quando um fármaco atua através de um metabólito ativo, a inibição do seu metabolismo pode resultar em *perda* de atividade. Os inibidores da bomba de prótons (como o **omeprazol**, [Cap. 30](#)) e o fármaco antiagregante plaquetário **clopidogrel** ([Cap. 24](#)) têm sido largamente prescritos em conjunto (como o clopidogrel é frequentemente utilizado com outros fármacos antitrombóticos, há um risco alto de hemorragia no estômago – o omeprazol reduz este risco). O clopidogrel atua por meio de um metabólito ativo formado pelo CYP2C19 que é inibido pelo omeprazol e pode, assim, reduzir o efeito antiagregante plaquetário. Não está muito claro de que forma isto é clinicamente importante, mas a FDA (Food and Drug Administration) alertou para o uso em simultâneo desses fármacos.

Tal como na indução, as interações causadas pela inibição enzimática são difíceis de antecipar inicialmente. Em caso de dúvida, é preferível pesquisar (p. ex., no *British National Formulary* [prontuário britânico], que apresenta um apêndice inestimável de interações medicamentosas com indicação de quais são as de conhecida importância clínica).

## Eliminação de fármacos e seus metabólitos

### Eliminação biliar e circulação êntero-hepática

As células hepáticas transferem diversas substâncias, inclusive fármacos, do plasma para a bile por meio de sistemas de transporte semelhantes aos do túbulo renal, incluindo transportadores de cátions (OCTs) e de ânions orgânicos (OATs) e glicoproteínas P (P-gp) ([Cap. 8](#)). Alguns compostos de fármacos hidrofílicos (principalmente glicuronídeos) ficam concentrados na bile e são enviados para o intestino, em que o glicuronídeo pode ser hidrolizado, regenerando o fármaco ativo; o fármaco pode então ser reabsorvido e o ciclo repete-se, em um processo denominado *circulação êntero-hepática*. O resultado é um “reservatório” de fármaco recirculante que pode representar até cerca de 20% do total de fármaco presente no organismo, prolongando sua ação. Exemplos em que isso é importante incluem **morfina** ([Cap. 42](#)) e **etinilestradiol** ([Cap. 35](#)). Diversos fármacos são eliminados pela bile em quantidades consideráveis. O **vecurônio** (um relaxante muscular não despolarizante; [Cap. 13](#)) é um exemplo de fármaco que é eliminado inalterado na bile. A **rifampicina** ([Cap. 51](#)) é absorvida no intestino e desacetilada lentamente, retendo sua atividade biológica. As duas formas são secretadas na bile, mas a forma desacetilada não é reabsorvida e, assim, com o passar do tempo, a maior parte do fármaco abandona o organismo nessa forma por meio das fezes.



# Eliminação renal de fármacos e seus metabólitos

## Depuração (*clearance*) renal

A eliminação de fármacos pelos rins é mais bem quantificada pela depuração (ou *clearance*) renal ( $CL_{\text{ren}}$ , Cap. 10), definida como o volume de plasma que contém a quantidade da substância removida pelos rins na unidade de tempo. Ela é calculada a partir da concentração plasmática,  $C_p$ , da concentração urinária,  $C_u$ , e da velocidade do fluxo urinário,  $V_u$ , através da seguinte equação:

$$CL_{\text{ren}} = (C_u \times V_u) / C_p.$$

O  $CL_{\text{ren}}$  varia muito para os diversos fármacos, desde menos de 1 ml/min até o máximo teórico dado pelo fluxo plasmático renal, que é de aproximadamente 700 ml/min, medido pela depuração do ácido *p*-amino-hipúrico (PAH) (a eliminação renal de PAH é próxima de 100%).

Existe muita diferença na velocidade com que os fármacos são eliminados pelos rins, variando desde a **penicilina** (Cap. 51), retirada quase completamente do sangue (como o PAH) em uma única passagem pelos rins, até a **amiodarona** (Cap. 21) e o **risedronato** (Cap. 36), que são depurados de modo extremamente lento. A maioria dos fármacos encontra-se entre esses dois extremos. Três processos fundamentais são responsáveis pela eliminação renal dos fármacos:

1. Filtração glomerular.
2. Secreção tubular ativa.
3. Reabsorção passiva (difusão pelo fluido tubular concentrado e reabsorção pelo epitélio tubular).

## Filtração glomerular

Os capilares glomerulares possibilitam que moléculas de fármacos com peso molecular abaixo de 20 kDa se difundam para o filtrado glomerular. Esses capilares são quase completamente impermeáveis à albumina plasmática (peso molecular de aproximadamente 68 kDa), mas a maioria dos fármacos – com exceção de macromoléculas como a **heparina** (Cap. 24) ou produtos biológicos (Cap. 59) – cruza a barreira livremente. Se um fármaco se liga à albumina plasmática, apenas o fármaco livre é filtrado. Se cerca de 98% de um fármaco, como a **varfarina** (Cap. 24), estiver ligado à albumina, a concentração no filtrado é de apenas 2% daquela do plasma e, conseqüentemente, a eliminação por filtração estará correspondentemente diminuída.

## Secreção tubular

Até 20% do fluxo plasmático renal é filtrado pelo glomérulo, deixando pelo menos 80%

do fármaco que chega ao rim passar para os capilares peritubulares do túbulo proximal. Aqui, as moléculas dos fármacos são transferidas para o lúmen tubular por dois sistemas de transportadores independentes e relativamente não seletivos (Cap. 8). Um destes, o OAT, transporta os fármacos ácidos na sua forma aniônica negativa (bem como muitos outros ácidos endógenos, como o ácido úrico), enquanto o OCT lida com bases orgânicas na forma protonada catiônica. A Tabela 9.7 apresenta alguns dos fármacos mais importantes transportados por esses dois sistemas. Os transportadores OAT podem mover moléculas de fármacos contra gradiente eletroquímico e, conseqüentemente, reduzir a concentração plasmática praticamente a zero; enquanto os OCTs facilitam o transporte a favor do gradiente eletroquímico. Como pelo menos 80% do fármaco que chega aos rins é apresentado ao transportador, a secreção tubular é potencialmente o mecanismo mais efetivo de eliminação renal de fármacos. Diferentemente da filtração glomerular, a transferência mediada por transportadores pode efetuar a depuração máxima de um fármaco, mesmo quando a maior parte dele está ligada a proteínas plasmáticas.<sup>2</sup> Apesar de cerca de 80% da **penicilina** (Cap. 51), por exemplo, estar ligada a proteínas plasmáticas e, portanto, só ser depurada lentamente pela filtração, o fármaco é removido quase completamente pela secreção tubular proximal e sua velocidade global de eliminação é bastante alta.

### Tabela 9.7

#### Fármacos importantes e substâncias relacionadas secretados ativamente no túbulo proximal renal por transportadores OAT ou OCT

OAT	OCT
Ácido <i>p</i>	Amilorida
-amino-hipúrico	Dopamina
Furosemida	Histamina
Conjugados do ácido glicurônico	Mepacrina
Conjugados de glicina	Morfina
Indometacina	Petidina
Metotrexato	Compostos de amônio quaternário
Penicilina	Quinina
Probenecida	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Conjugados de sulfato	Triantereno
Diuréticos tiazídicos	
Ácido úrico	

Muitos fármacos competem pelo mesmo sistema de transporte (Tabela 9.7), levando a interações medicamentosas. Como exemplo, a **probenecida** foi desenvolvida originariamente para prolongar a ação da penicilina, por retardo de sua secreção tubular.

### Difusão através do túbulo renal

A água é reabsorvida conforme o líquido atravessa o túbulo e, por isso, o volume de urina produzida é de aproximadamente 1% do volume do filtrado glomerular. Se o túbulo for livremente permeável às moléculas do fármaco, aproximadamente 99% do fármaco

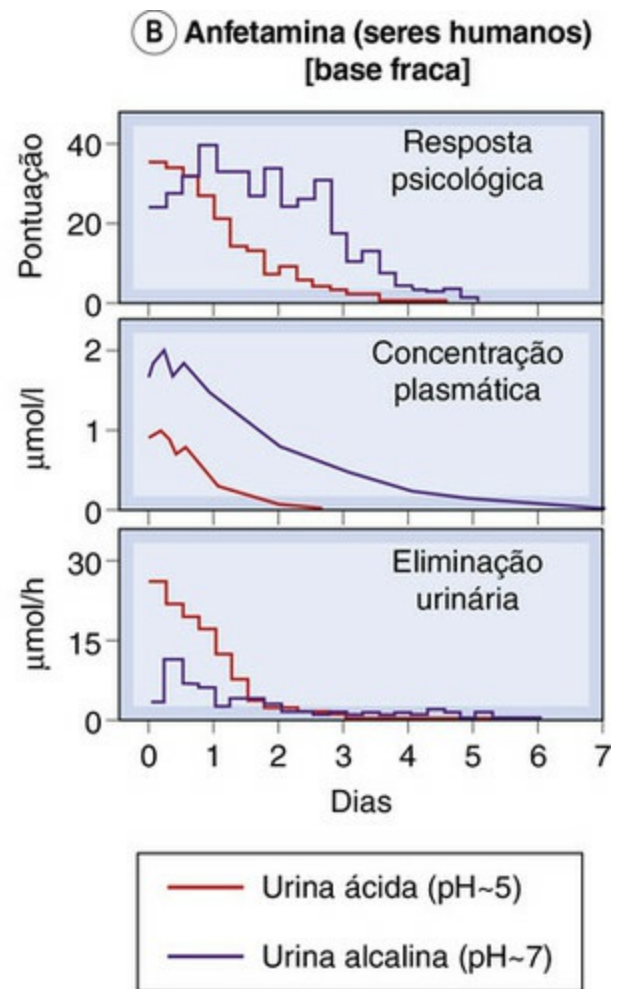
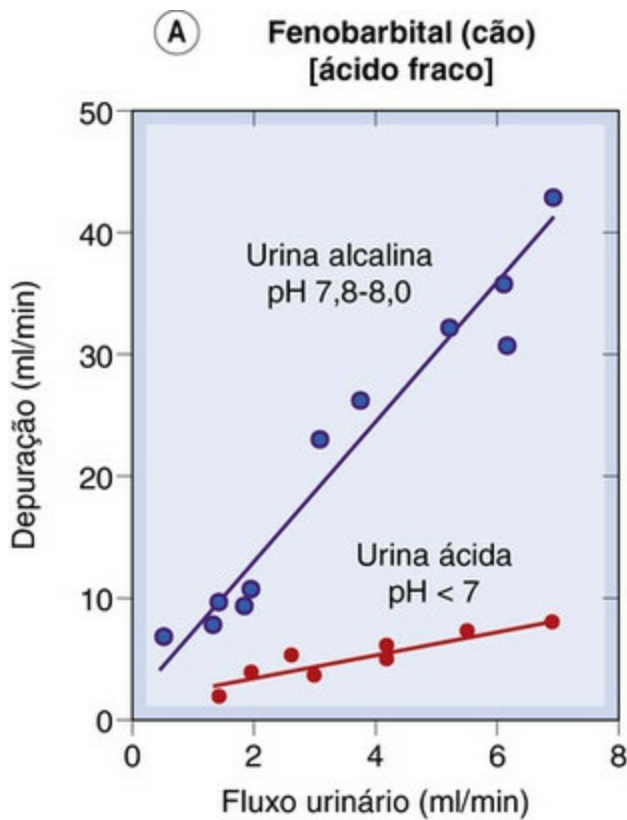
filtrado será reabsorvido passivamente a favor do gradiente de concentração resultante. Conseqüentemente, a eliminação dos fármacos lipossolúveis é mínima, enquanto fármacos polares, cuja permeabilidade tubular é baixa, permanecem na luz do túbulo, tornando-se progressivamente mais concentrados à medida que a água é reabsorvida. Fármacos polares tratados dessa forma incluem a **digoxina** e antibióticos aminoglicosídeos, constituindo um grupo relativamente pequeno, mas importante de fármacos (Tabela 9.8), que não são inativados pelo metabolismo, e a velocidade de eliminação renal é o principal fator determinante da duração de sua ação. Esses fármacos devem ser empregados com especial cautela em indivíduos cuja função renal esteja diminuída, incluindo idosos e pacientes com doença renal ou qualquer doença aguda grave.

### Tabela 9.8

#### Exemplos de fármacos que são eliminados praticamente inalterados na urina

Porcentagem	Fármacos eliminados
100-75	Furosemida, gentamicina, metotrexato, atenolol, digoxina
75-50	Benzilpenicilina, cimetidina, oxitetraciclina, neostigmina
~50	Propantelina, tubocurarina

O nível de ionização de muitos fármacos – ácidos ou bases fracas – é pH-dependente e isso afeta profundamente sua eliminação renal. O efeito de aprisionamento iônico (Cap. 8) significa que uma base é excretada mais rapidamente em urina ácida, que favorece a forma carregada e inibe, assim, a reabsorção. Por outro lado, ácidos são eliminados mais rapidamente se a urina estiver alcalina (Fig. 9.6).



**FIG. 9.6** Efeito do pH urinário na eliminação de fármacos.

[A] Depuração do fenobarbital no cão em função do fluxo urinário. Como o fenobarbital é ácido, a alcalinização da urina aumenta sua eliminação em aproximadamente 5 vezes. [B] Eliminação da anfetamina em seres humanos. A acidificação da urina aumenta a velocidade de eliminação renal da anfetamina, reduzindo sua concentração plasmática e seus efeitos no estado mental do paciente. (Dados de Gunne & Anggard 1974 In: Torrell T et al. (eds) *Pharmacology and Pharmacokinetics*. Plenum, New York.)

## Interações medicamentosas por alteração da excreção dos fármacos

Os principais mecanismos pelos quais um fármaco pode afetar a taxa de excreção renal de outro fármaco são:

- Alteração da ligação às proteínas e, conseqüentemente, da filtração.
- Inibição da secreção tubular.
- Alteração do fluxo e/ou pH urinário.

### Inibição da secreção tubular

A **probenecida** (Cap. 26) foi desenvolvida para inibir a secreção da **penicilina** e assim prolongar a sua ação. Também inibe a excreção de outros fármacos, incluindo a **zidovudina** (Cap. 52). Outros fármacos apresentam um efeito acidental semelhante à probenecida e podem reforçar as ações de substâncias que dependem da secreção tubular para a sua eliminação. A Tabela 9.9 apresenta alguns exemplos. Uma vez que os diuréticos atuam a partir do lúmen tubular, os fármacos que inibem a secreção no fluido

tubular desses diuréticos reduzem o seu efeito, como é o caso dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais.

## Tabela 9.9

### Exemplos de fármacos que inibem a secreção renal tubular

Fármaco(s) que provoca(m) inibição	Fármaco(s) afetado(s)
Probenecida Sulfimpirazona Fenilbutazona Sulfonamidas Aspirina Tiazidas Indometacina	Penicilina Azidotimidina Indometacina
Verapamil Amiodarona Quinidina	Digoxina
Indometacina	Furosemida
Aspirina Fármacos anti-inflamatórios não esteroides	Metotrexato

## Alteração do fluxo urinário e do pH

Os diuréticos tendem a aumentar a excreção urinária de outros fármacos e respectivos metabólitos, mas isso raramente é clinicamente importante de imediato. Em contrapartida, os diuréticos de alça e as tiazidas aumentam, de forma indireta, a reabsorção tubular proximal do **lítio** (que é tratado da mesma forma que o  $\text{Na}^+$ ); isso pode provocar toxicidade pelo lítio nos pacientes tratados com carbonato de lítio no caso de perturbações mentais (Cap. 47). O efeito do pH urinário na excreção de ácidos e bases fracas é útil no tratamento da intoxicação por *salicilatos* (Cap. 26), mas não é razão para interações acidentais.



## Eliminação de fármacos pelo rim

- A maioria dos fármacos atravessa livremente o filtro glomerular, a não ser que apresentem uma extensa ligação com proteínas plasmáticas.
- Muitos fármacos, especialmente ácidos e bases fracas, são secretados ativamente para o interior do túbulo renal, sendo eliminados mais rapidamente.

- Fármacos lipossolúveis são reabsorvidos passivamente por difusão no túbulo, não sendo eficientemente eliminados na urina.
- Devido à partição pelo pH, ácidos fracos são eliminados mais rapidamente em urina alcalina e vice-versa.
- Diversos fármacos importantes são removidos predominantemente por eliminação renal, podendo causar toxicidade em idosos e pacientes com doença renal.
- Existem aspectos de interações fármaco-fármaco clinicamente importantes, provocadas por um fármaco reduzir a eliminação renal de outro (os exemplos incluem diuréticos/lítio e indometacina/metotrexato), mas são menos frequentes que as interações provocadas por alteração do metabolismo dos fármacos.

## Referências e leitura complementar

### Leitura adicional geral

Coon, M. J. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45:1–25.

(Resume as etapas individuais nos ciclos das reações do P450 e redutase)

Nassar, A. F. *Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. (Livro escrito por vários autores que tem como público-alvo os cientistas de bancada; não é útil para cientistas da indústria farmacêutica)

Testa, B., Krämer, S. D. *The biochemistry of drug metabolism*. Weinheim: Wiley-VCH; 2009. (Trabalho de referência em dois volumes)

### Metabolismo dos fármacos

Anzenbach, P., (Ed.), 2007. Special issue: cytochrome P450. *BBA General Subjects* 1770 (3), 313-494.

Campo, V. L., Bernardes, L. S.C., Carvalho, I. Stereoselectivity in drug metabolism: molecular mechanisms and analytical methods. *Curr. Drug Metab.* 2009; 10:188–205.

### Indução e inibição da enzima P450

Henderson, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., et al. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 54:349–356. (Revisões sobre a indução das isoenzimas de CYP450 e da glicoproteína P por constituintes presentes nesse fitoterápico)

Pelkonen, O., Turpeinen, M., Hakkola, J., et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch. Toxicol.* 2008; 82:667–715. (Revisão)

### Eliminação de fármacos

Kusuhara, H., Sugiyama, Y. In vitro–in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2009; 24:37–52. (Revisão)

---

<sup>1</sup>Bem-intencionado – apesar de a utilidade dessas caras “novidades” (que são de fato apenas o isômero ativo puro de misturas racêmicas seguras e conhecidas) ter sido questionada, e a interconversão enzimática de estereoisômeros possa



subverter tal sofisticação química.

<sup>2</sup>Como a filtração envolve o movimento isosmótico de água e solutos, ela não afeta a concentração do fármaco livre no plasma. Assim, o equilíbrio entre fármaco livre e ligado não é alterado, não havendo tendência para que o fármaco ligado se dissocie à medida que o sangue flui pelo capilar glomerular. Por consequência, a redução na velocidade de depuração de um fármaco pela filtração é diretamente proporcional à fração ligada. Isso não ocorre na secreção tubular ativa, porque o transportador transfere moléculas de fármaco desacompanhadas de água. Conforme as moléculas de fármaco livre são retiradas do plasma, a sua concentração plasmática livre cai, causando a dissociação da porção ligada à albumina. A secreção é apenas retardada ligeiramente, embora o fármaco esteja majoritariamente ligado, uma vez que efetivamente 100% do fármaco, tanto ligado como livre, esteja disponível para o transportador.