FARMACOLOGIA

FARMACOCINÉTICA
E
VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Farmacocinética - Definição

- ✓ **Farmacocinética (grego kinetós = móvel) estuda o caminho percorrido pelo fármaco no organismo animal.**

- ✓ **Definição**: É o estudo do movimento de uma substância química, em particular, um fármaco no interior de um organismo vivo.

Processos farmacocinéticos

- Absorção
- Distribuição
- Biotransformação ou Metabolização
- Excreção

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

QUESTÃO 27

A Farmacocinética é a parte da farmacologia que estuda

(A) a absorção do fármaco, sua ligação ao receptor e sua distribuição nos líquidos corporais.

(B) a absorção do fármaco, sua distribuição nos líquidos corporais e tecidos, sua metabolização e excreção.

(C) a via de administração do fármaco, ligação ao receptor, metabolização e excreção.

(D) a via de administração do fármaco, sua ligação ao receptor e ação farmacológica.

(E) a absorção do fármaco, sua distribuição nos líquidos corporais e tecidos, sua ação farmacológica e excreção.

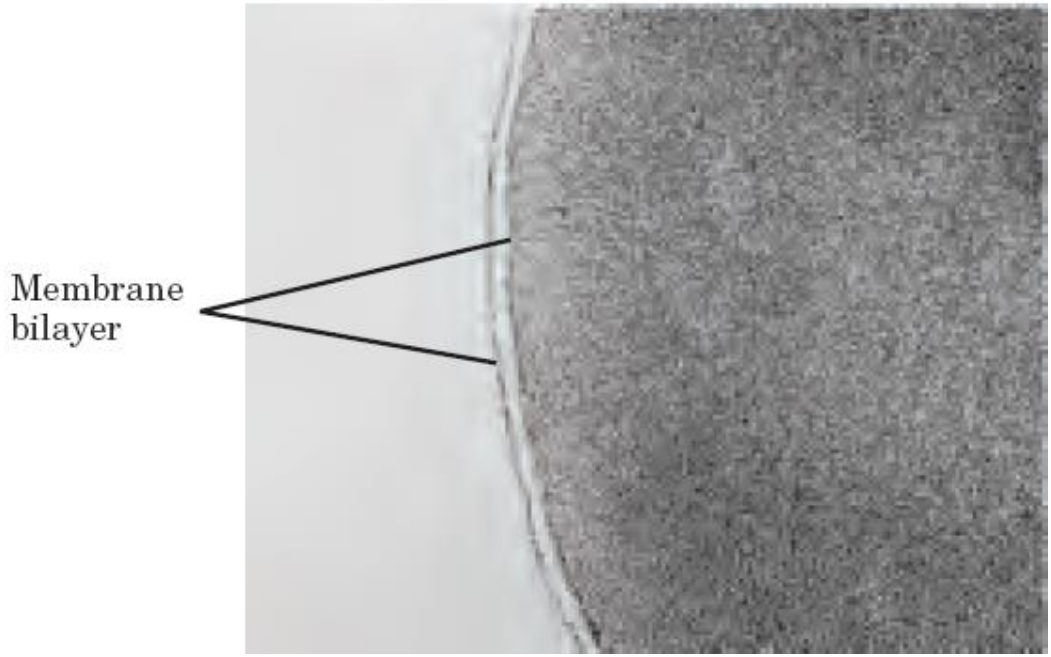
ABSORÇÃO

Absorção

- **Definição** - é a transferência de um fármaco desde o seu local de administração até a circulação sangüínea.

- A velocidade e a eficiência da absorção vai depender entre outros fatores da via de administração.

Membrana celular

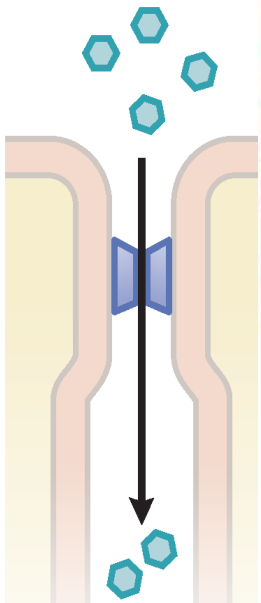


Membrana plasmática

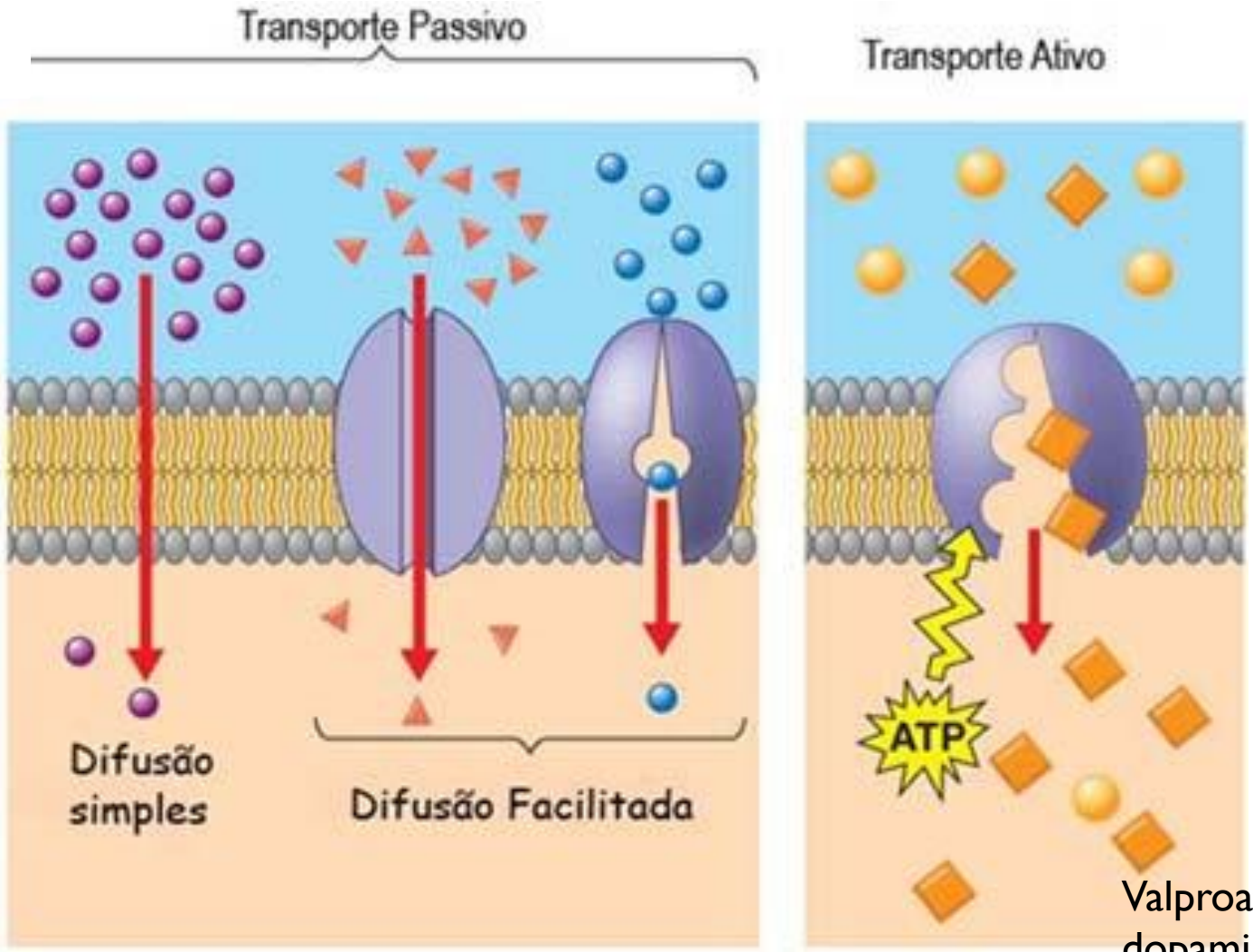
- Bicamada lipídica (hidrofóbica-*in*, hidrofílica-*out*)
- Fluidez (moléculas individuais se movem lateralmente)
- Proteínas (alvos para ação de drogas)
- Relativamente impermeável às moléculas polares

Mecanismos para atravessar as barreiras celulares

Transporte paracelular

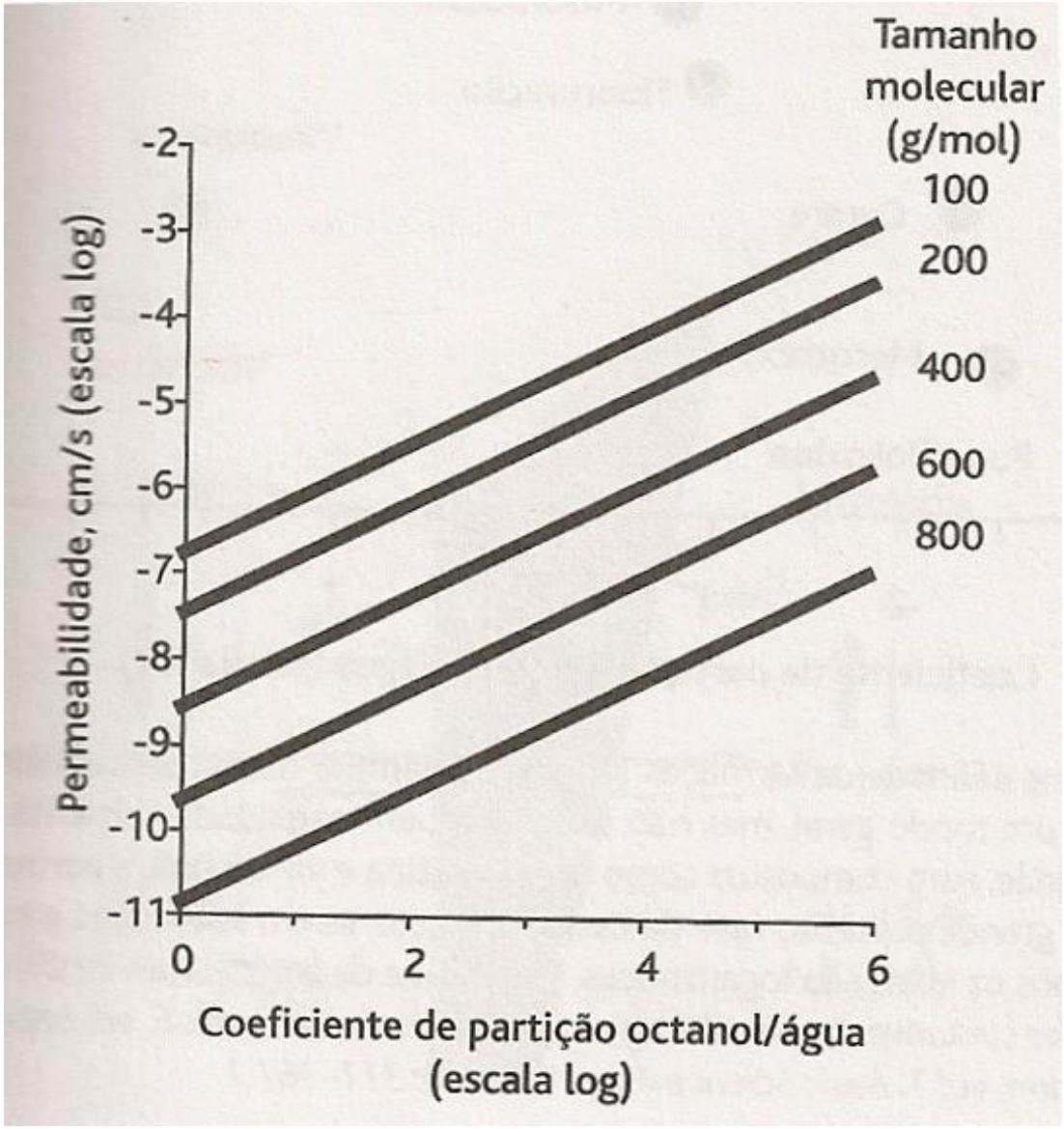


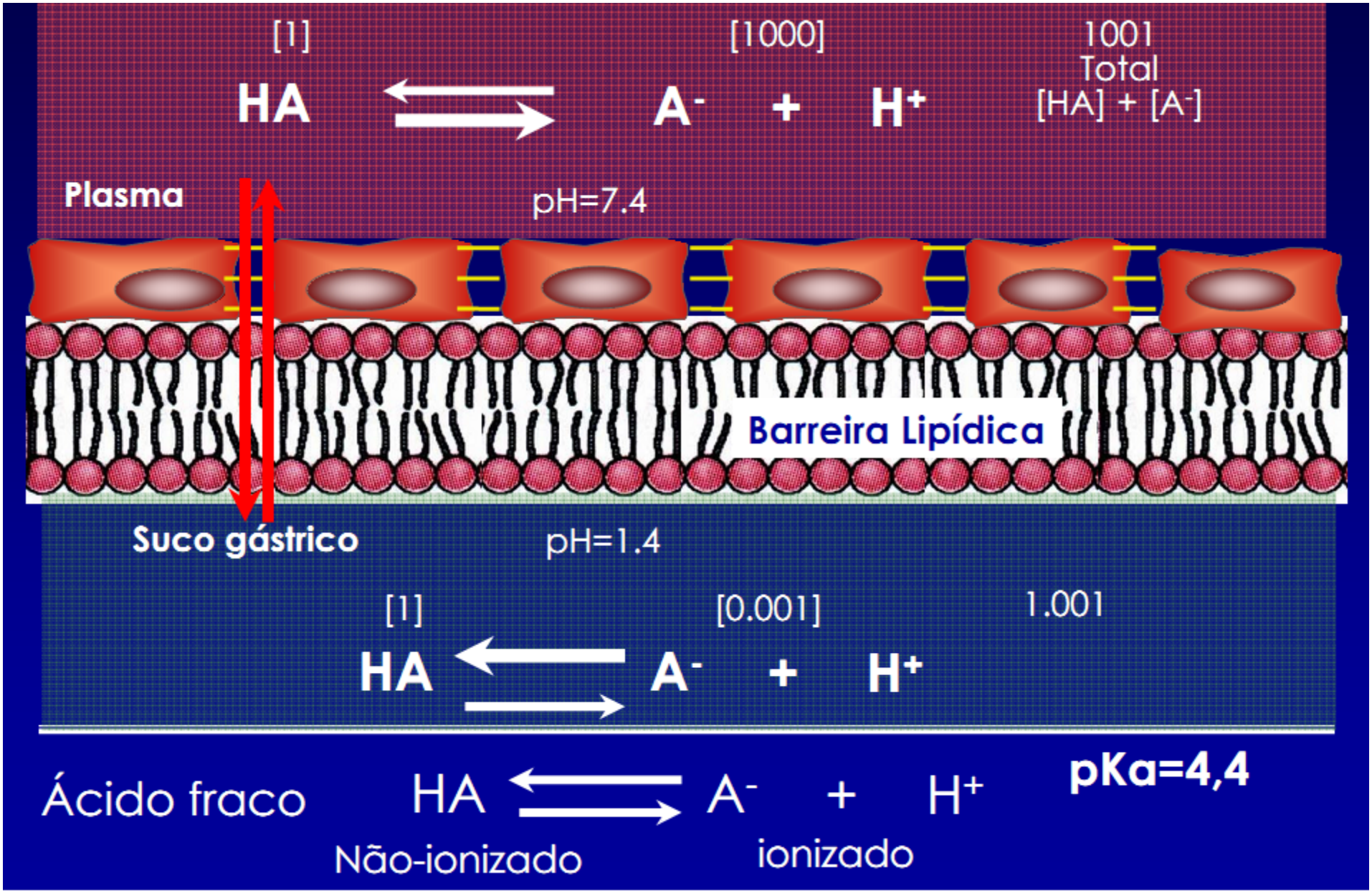
atenolol



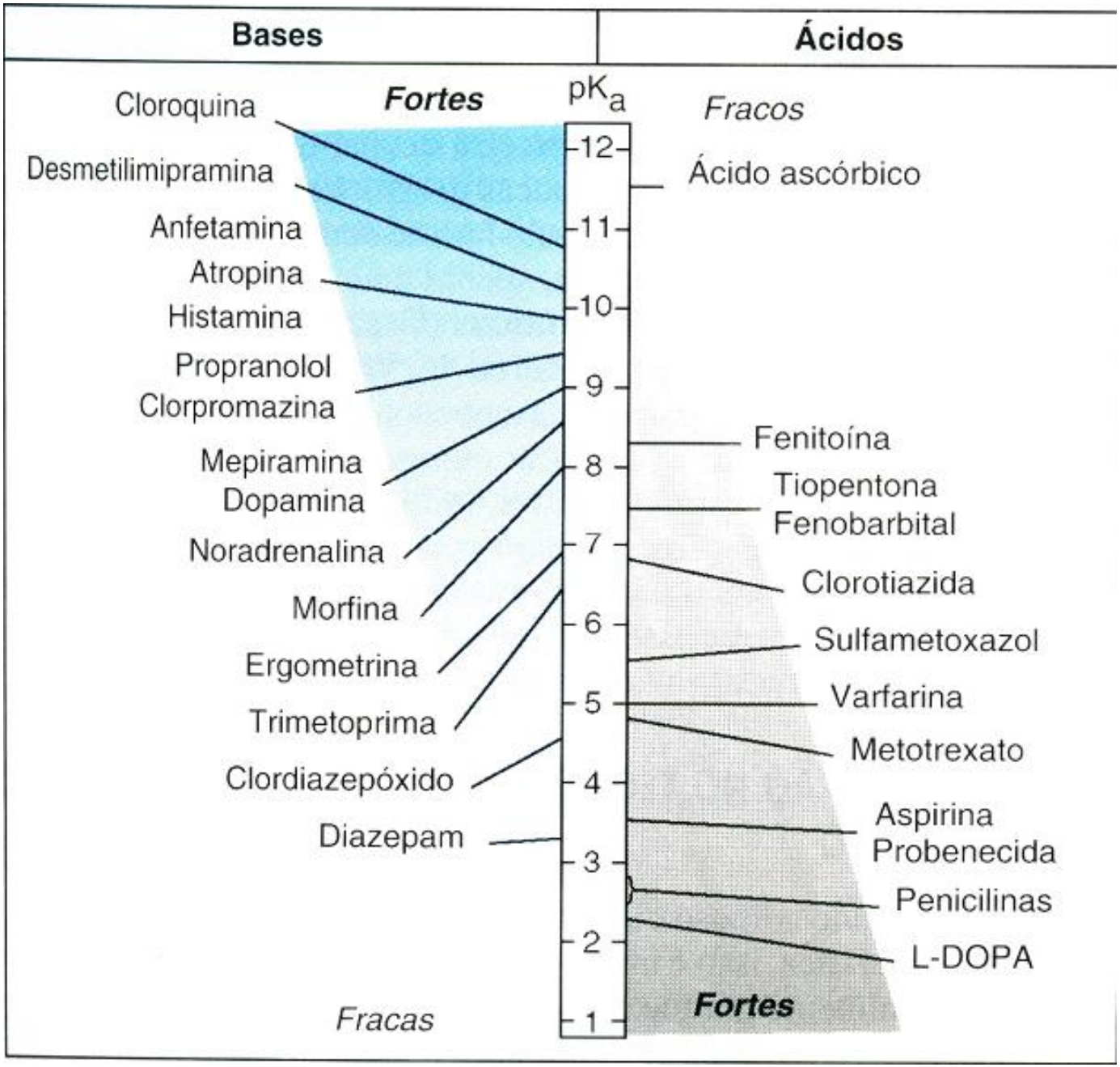
Valproato
dopamina

Propriedades dos fármacos e permeabilidade

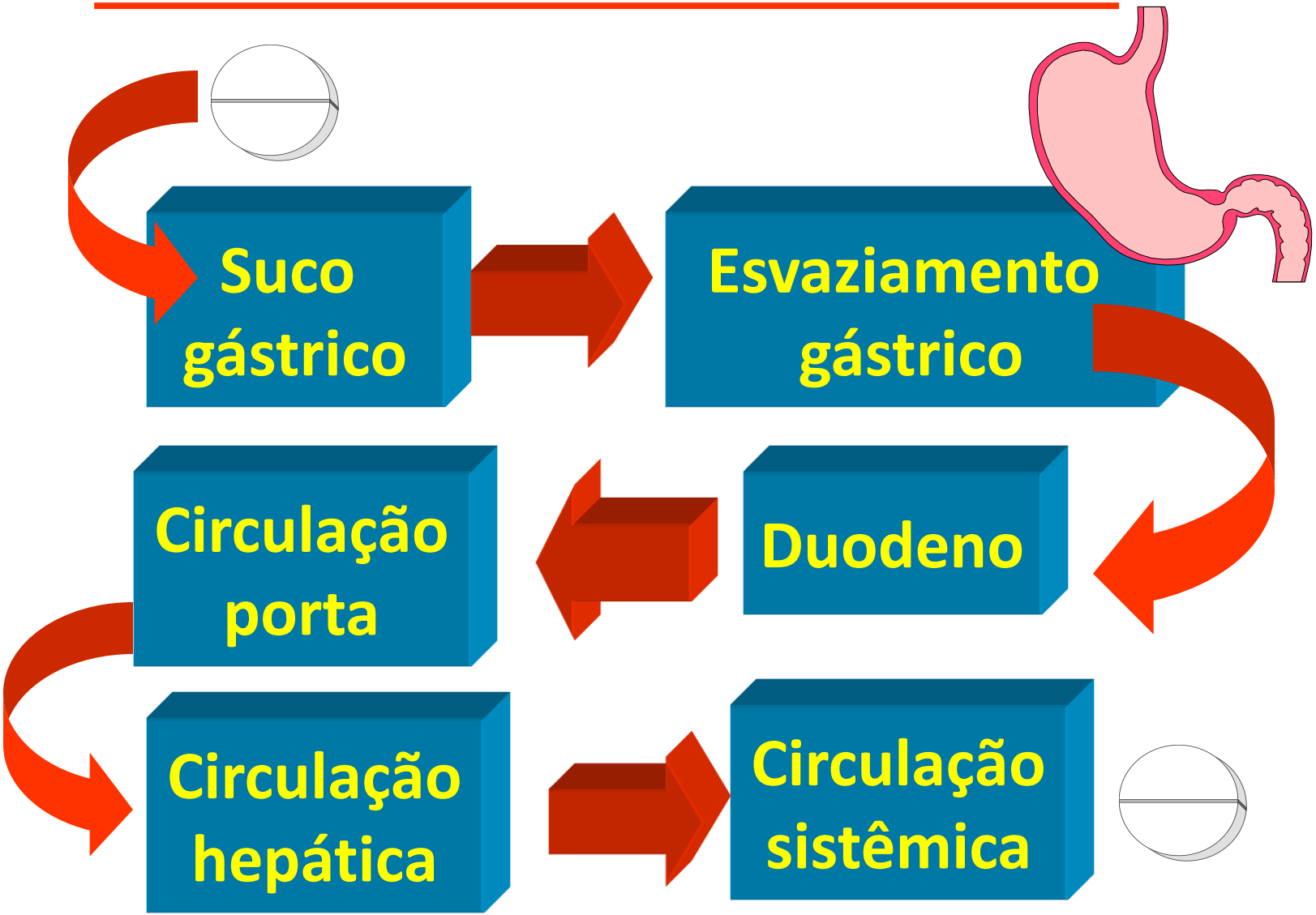



[1]
[1000]
1001
Total
[HA] + [A-]
HA
A-
+
H+
Plasma
pH=7.4
Barreira Lipídica
Suco gástrico
pH=1.4
[1]
[0.001]
1.001
HA
A-
+
H+
Ácido fraco
HA
A-
+
H+
pKa=4,4
Não-ionizado
ionizado

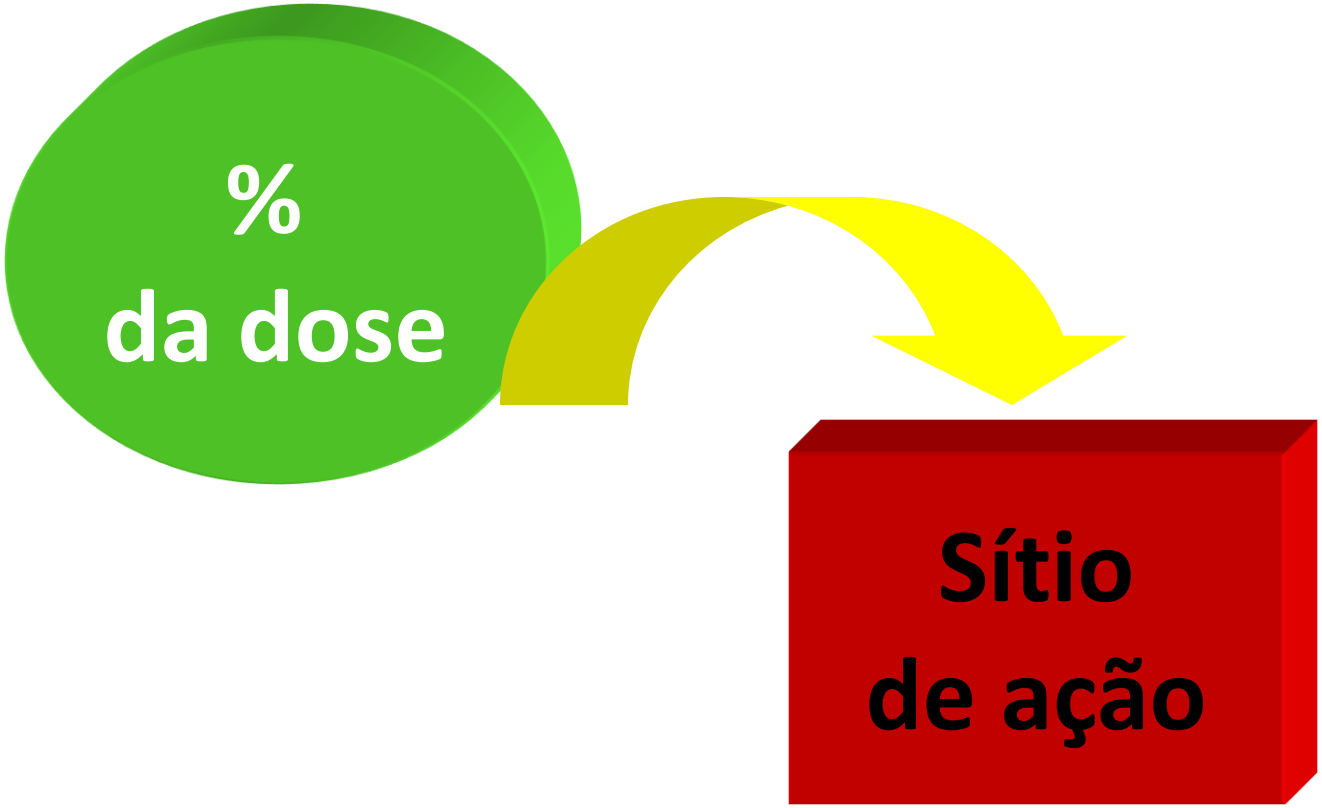
Nível normal pH nos compartimentos orgânicos	
Compartimento	**Níveis normais de pH**
SANGUE	7.2 – 7.6
COLON	7.0 – 7.5
SACO CONJUNTIVAL	7.3 – 8.0
DUODENUM	4.8 – 8.2
JEJUNO E ILEO	7.5 – 8.0
LEITE MATERNAL	6.5 – 6.7
BOCA	6.2 – 7.2
ESTÔMAGO	1.0 – 3.0
SUOR	4.3 – 4.7
URETRA	5.0 – 7.0
VAGINA	3.4 – 4.2


Bases
Ácidos
Fortes
pKa
Fracos
Cloroquina
Desmetilimipramina
Anfetamina
Atropina
Histamina
Propranolol
Clorpromazina
Mepiramina
Dopamina
Noradrenalina
Morfina
Ergometrina
Trimetoprima
Clordiazepóxido
Diazepam
Fracas
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Ácido ascórbico
Fenitoína
Tiopentona
Fenobarbital
Clorotiazida
Sulfametoxazol
Varfarina
Metotrexato
Aspirina
Probenecida
Penicilinas
L-DOPA
Fortes

Absorção oral



Biodisponibilidade

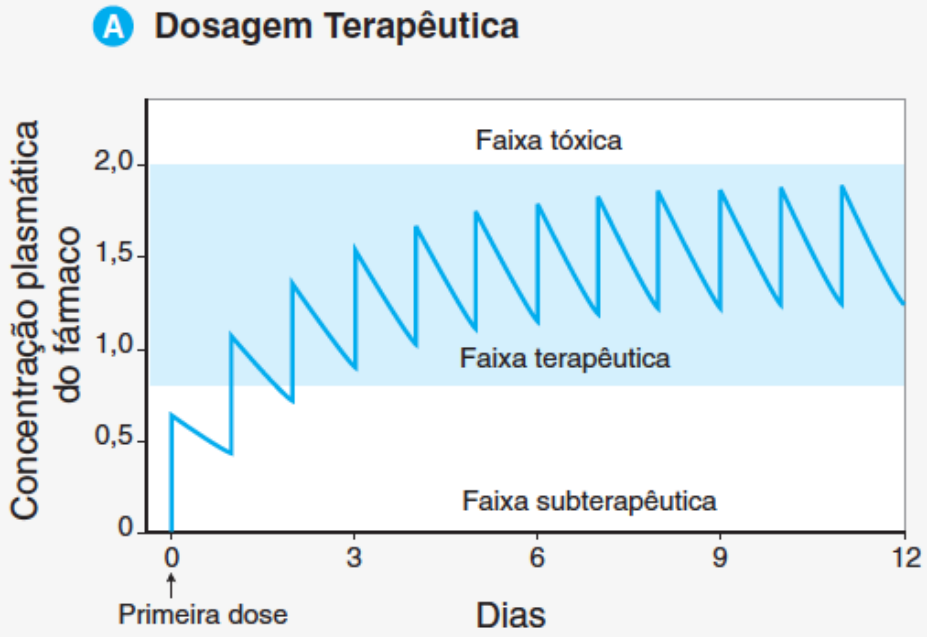


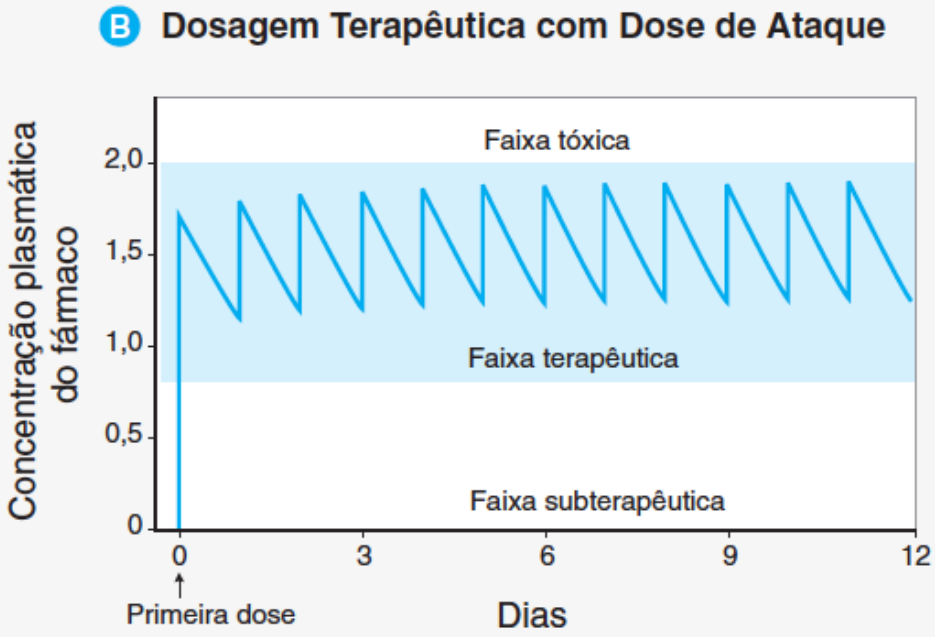
Biodisponibilidade

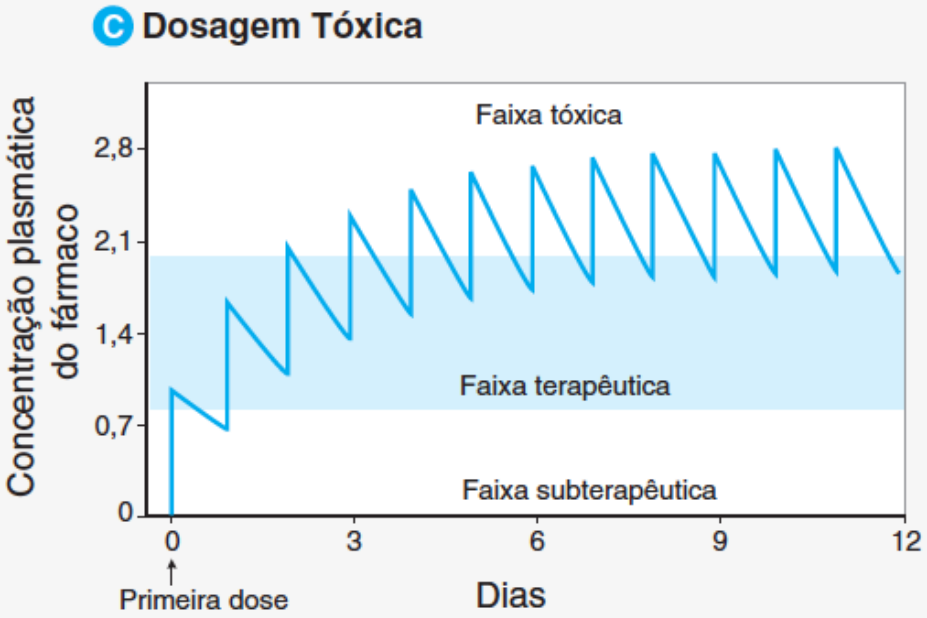
Quadro 9.1 Fatores que influem na biodisponibilidade das drogas administradas por via oral

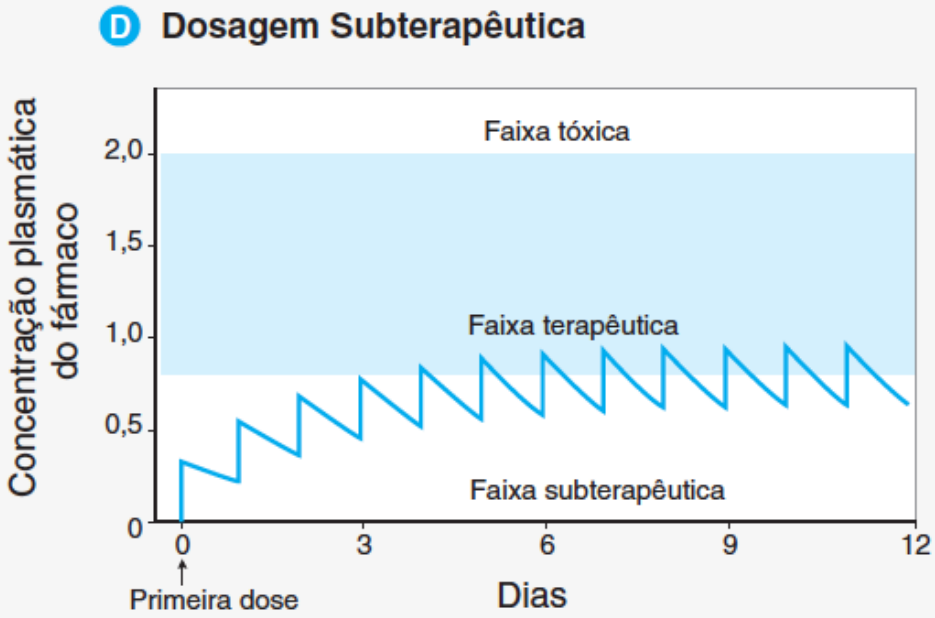
1. Características da droga	Inativação antes da absorção gastrointestinal Absorção incompleta Biotransformação na parede intestinal ou no fígado (efeito do "primeiro passo" ou "primeira passagem" metabólica)
2. Forma farmacêutica	Estado físico da droga Excipientes ou veículos da droga
3. Interação com outras substâncias no trato gastrointestinal	Alimentos Drogas
4. Características do paciente	pH gastrointestinal Motilidade gastrointestinal Perfusão Flora Estrutura Estados de má absorção Função hepática Fenótipo genético

Fonte: KOCH-WESER, J. Drug therapy. Bioavailability of drugs. *N. Engl. J. Med., 291*:233-37, 503-6, 1974.


A Dosagem Terapêutica
Concentração plasmática do fármaco
2,0
1,5
1,0
0,5
0
Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
0
3
6
9
12
Primeira dose
Dias


B Dosagem Terapêutica com Dose de Ataque
Concentração plasmática do fármaco
2,0
1,5
1,0
0,5
0
Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
0
3
6
9
12
Primeira dose
Dias


C Dosagem Tóxica
Concentração plasmática do fármaco
2,8
2,1
1,4
0,7
0
Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
0
3
6
9
12
Primeira dose
Dias


D Dosagem Subterapêutica
Concentração plasmática do fármaco
2,0
1,5
1,0
0,5
0
Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
0
3
6
9
12
Primeira dose
Dias

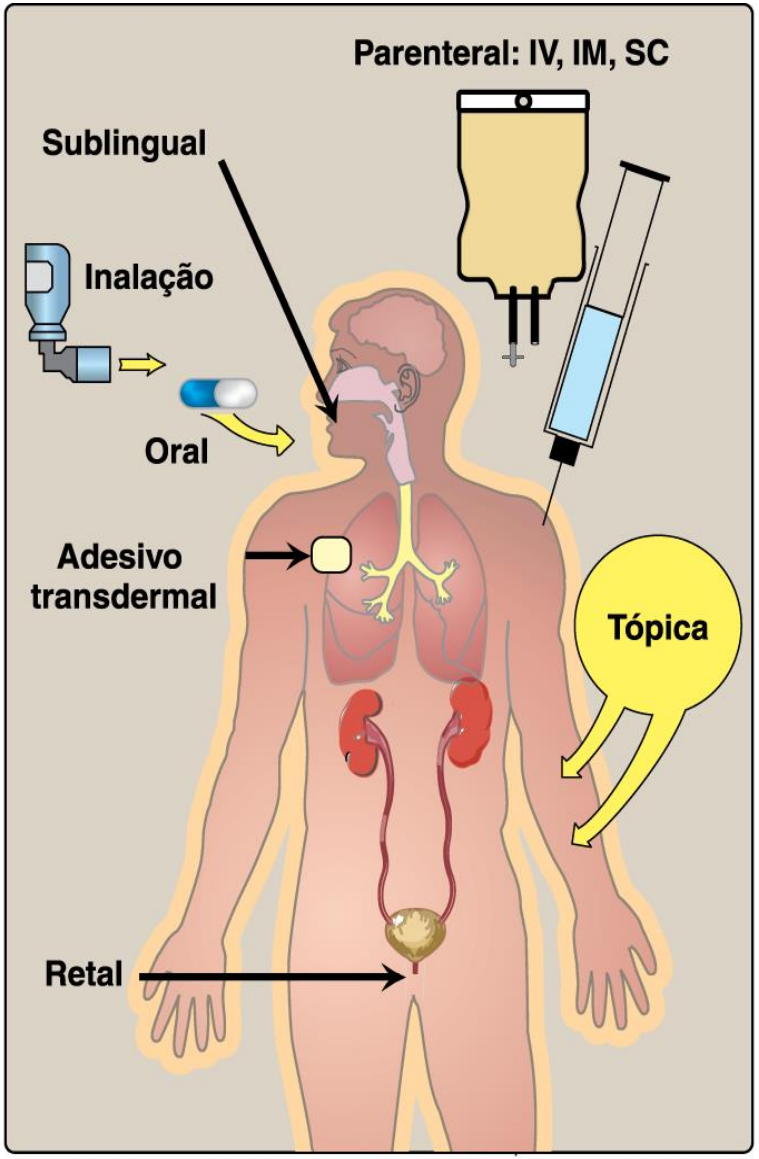
“Situações clínicas que alteram a *farmacocinética*, podem modificar a *biodisponibilidade*”

Metabolismo hepático

Disfunção hepática

Insuficiência cardíaca congestiva

Vias de administração de medicamentos



VIA ORAL

- absorção intestinal (primeira passagem – fígado)

Vantagens:

- facilidade de administração
- menos dispendiosa

Contra-indicação:

- náuseas e vômitos
- Diarréias
- Dificuldades para engolir

- Absorção sublingual

Exemplo: anti-hipertensivos, analgésicos (Toragesic), Rivotril, nitratos (isorbina).

Absorção veias abaixo da língua – direto para a circulação.

VIA RETAL

1. Supositórios;
2. Irrigação ou Lavagem;
3. Clister ou Enema.

Vantagens

Protege os fármacos suscetíveis da inativação gastrointestinal e hepática, pois somente 50% do fluxo venoso retal tem acesso à circulação porta.

Desvantagens

A absorção pode ser incompleta, especialmente em pacientes com motilidade intestinal aumentada. Pode irritar a mucosa.

Indicações

Estados de coma, inconsciência, náuseas e vômitos.

Exemplos de fármacos

Diazepam, metronidazol, e alguns antiinflamatórios e antieméticos.

POMADA (ANAL) CICATRIZANTE:

Qsp 30 g, Lidocaína 2%, Acetonido Fluocinolona 0,025%, Subgalato Bismuto 2%, Diltiazen Cloridrato 2%

(Tratamento Hemorróidas)

Via Parenteral
"Vias Principais"

Intradérmica (I.D.), **Subcutânea** (S.C), **Intramuscular** (I.M.), **Intravenosa ou Endovenosa** (I.V. ou E.V.),

Outras Vias Parenterais:

-**Intra-arterial** (I.A.) Ex: Tratamento de carcinomas, drogas vasodilatadoras e drogas trombolíticas (tratamento de embolia).
- **Intracardíaca** (adrenalina)
-**Intra-araquídea** (*via subaracnóidea – Intratecal*).
-**Intraperitoneal**
-**Intra-óssea**,
-**Intra-articular**,
-**Intrasinovial.**

O termo parental provém do grego "para" (ao lado) e "enteros" (tubo digestivo), significando a administração de medicamentos "ao lado do tubo digestivo"ou sem utilizar o trato gastrointestinal.

Parenteral - Via Intradérmica

- Via muito restrita - Pequenos volumes - de 0,1 a 0,5 mililitros

- Usada para reações de hipersensibilidade
  - provas de ppd (tuberculose), Schick (difteria)
  - sensibilidade de algumas alergias
  - fazer desensibilização e auto vacinas
  - aplicação de BCG (vacina contra tuberculose) - na inserção inferior do músculo deltóide.

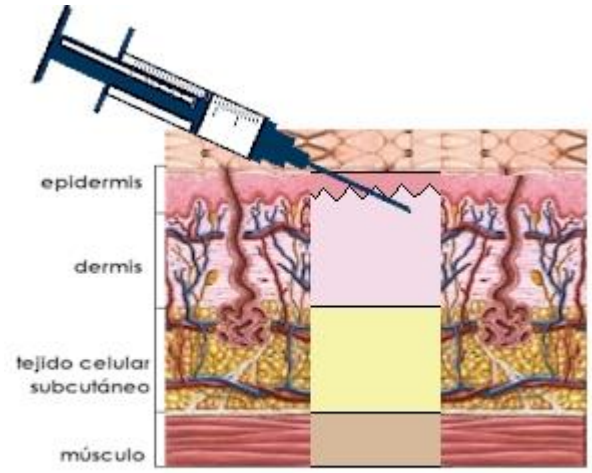
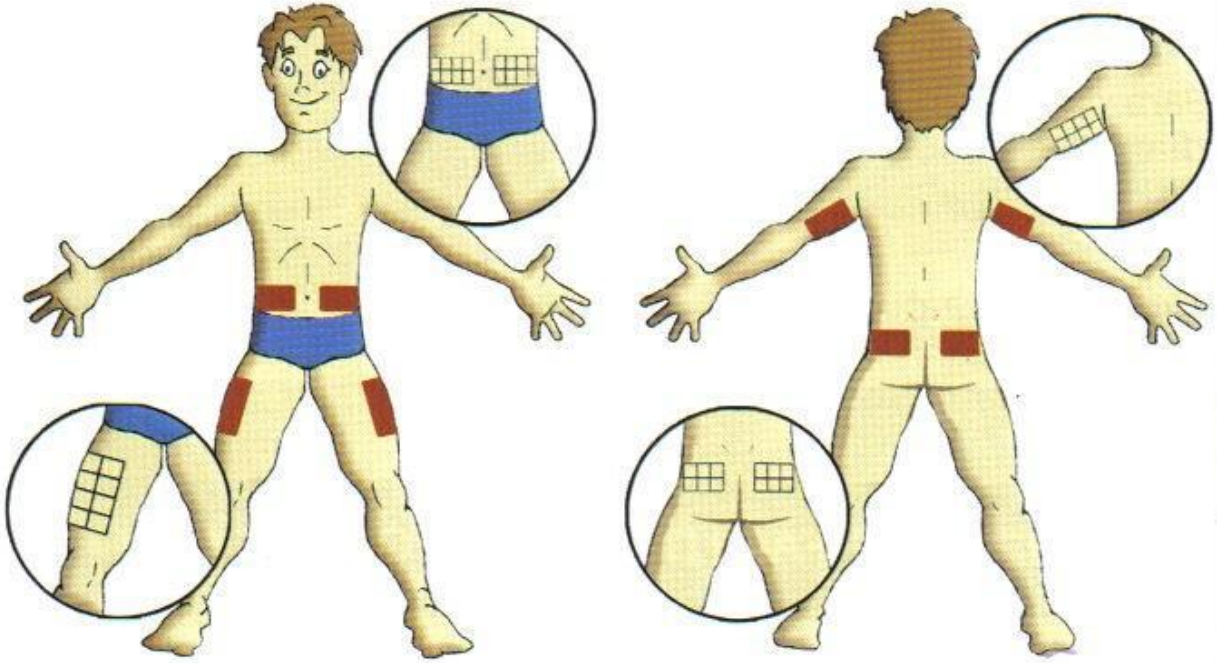


Figura 1.- Via intradérmica

Parenteral - Via Subcutânea

- A medicação é introduzida na tela subcutânea (tecido subcutâneo ou hipoderme).
- Absorção lenta, através dos capilares, de forma contínua e segura
- usada para administração de vacinas (anti-rábica e anti-sarampo), anticoagulantes (heparina) e hipoglicemiantes (insulina).

OBS: Volume não deve exceder: 3 mililitros.



Parenteral - Via Intramuscular

- Via muito utilizada, ***devido absorção rápida***
- Músculo escolhido
  - deve ser bem desenvolvido
  - ter facilidade de acesso
  - não possuir vasos de grande calibre
  - não ter nervos superficiais no seu trajeto
- **Volume injetado**:
  - região deltóide - de 2 a 3 mililitros
  - região glútea - de 4 a 5 mililitros
  - músculo da coxa - de 3 a 4 mililitros

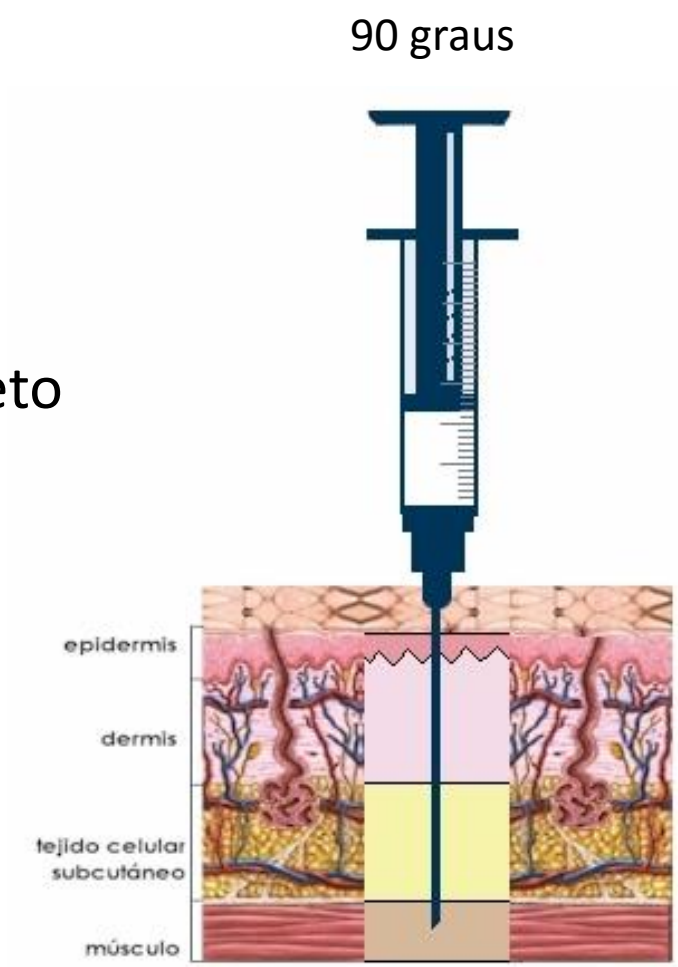
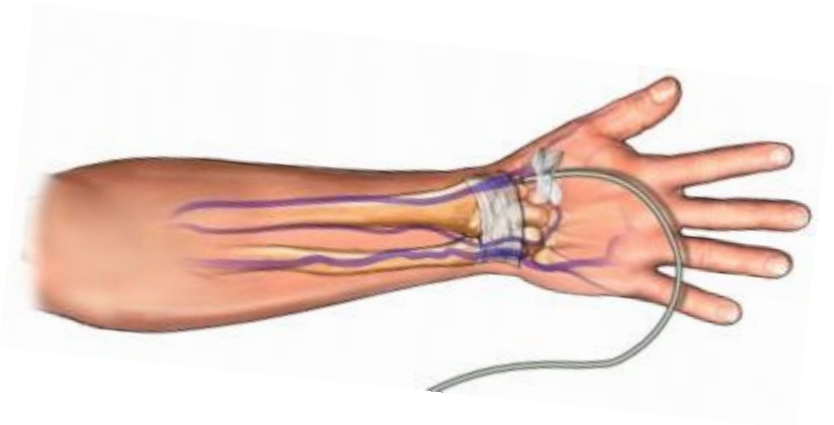
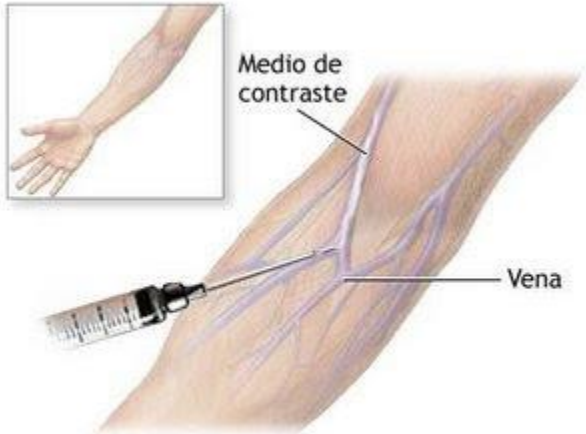


Figura 3.- Via intramuscular

Parenteral - Via Endovenosa

- Introdução de medicação diretamente na veia (CUIDADO).
- **Aplicação:**
  - membros superiores
  - evitar articulações
  - melhor local: face anterior do antebraço “esquerdo”
- **Indicações**
  - necessidade de ação imediata do medicamento
  - necessidade de injetar grandes volumes - hidratação
  - introdução de substâncias irritantes de tecidos





ADAM.

VIA TÓPICA

Via tópica ou por **administração epidérmica**, aplicação de substâncias ativas diretamente na pele, ou em áreas de superfície de feridas, com efeito local, tais como, **pomadas, cremes, sprays, loções, colutórios, pastilhas para a garganta.**

Prefeitura Municipal de Riachuelo – Concurso Público 2014 - Farmacêutico

34. Diferentemente das formas farmacêuticas convencionais, as formas de liberação modificada são desenvolvidas para modular a liberação do fármaco, retardando ou prolongando sua velocidade de dissolução.

É característica das formas de liberação modificada

A) o aumento da incidência e da gravidade dos efeitos adversos sistêmicos indesejáveis.

B) o aumento do número e da frequência de doses necessárias para manter a resposta terapêutica desejada.

C) a melhoria no controle da doença, resultando em economia de custos.

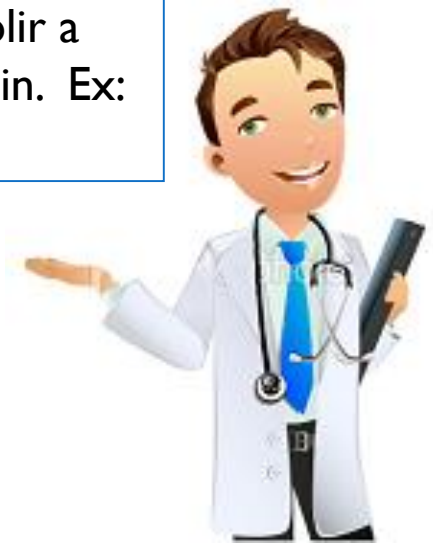
D) a diminuição da manutenção da concentração plasmática terapêutica de fármacos.

VIA RESPIRATÓRIA INALATÓRIA OU PULMONAR

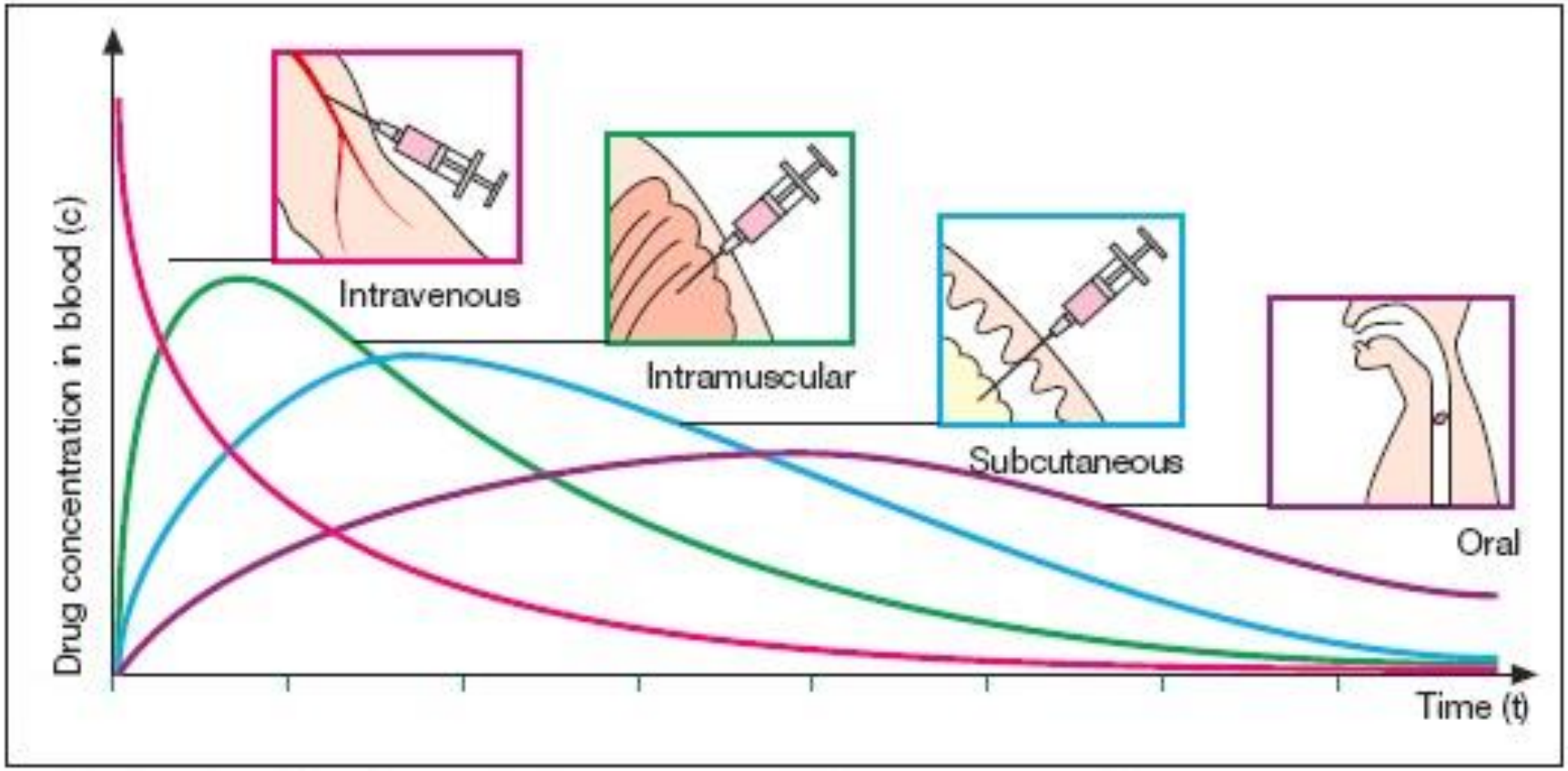
Exemplo: fossas nasais até os brônquios: pequenas partículas líquidas ou sólidas, geradas por nebulização ou aerossóis)

Nebulização e Vaporização – *Utiliza-se aparelho Nebulizador (ultrassônico) para ministrar medicamentos*. Inspirar pelo nariz e expirar através da boca.
(Ex: Solução fisiológica, Atrovent, Berotec).

Aplicações na Garganta: Abrir bem a boca e apertar o spray, procurando atingir toda a parede da garganta , fechar a boca e procurar não engolir a saliva durante 1 a 2 min. E só beber água ou outro líquido após 30 min. Ex: Salbutamol



Diferenças na absorção de fármacos



Farmacêutico - Pref. Parelhas/RN - Ano: 2015

38ª QUESTÃO

Para o medicamento de liberação prolongada ser bem sucedido, o fármaco deve ser liberado da forma farmacêutica em velocidade predeterminada, dissolver nos fluidos gastrintestinais, ter um tempo de residência gastrintestinal grande o suficiente e ser absorvido numa velocidade que reponha a quantidade que está sendo metabolizada e excretada.

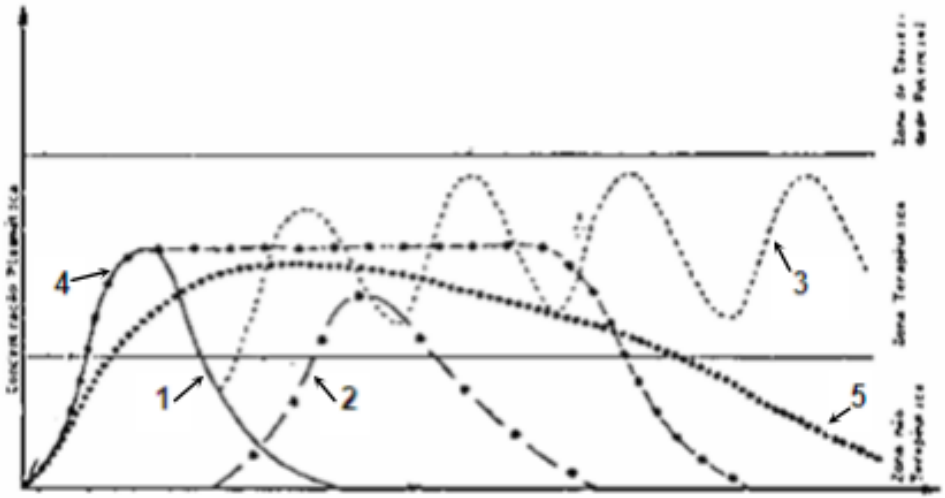
Para os fármacos serem adequados para a incorporação em um produto de liberação controlada, deve apresentar qual das características abaixo?

a) São absorvidos principalmente no estômago.
b) Exibem velocidades de absorção e excreção muito rápidas.
c) São administrados em doses relativamente pequenas.
d) Apresentam estreita margem de segurança.
e) São usados preferencialmente no tratamento de condições agudas.

COMPERVE
COMISSÃO PERMANENTE DO VESTIBULAR | UFRN

UFRN – Concurso Público 2012 – Farmacêutico

42. Considerando-se os perfis de liberação de diferentes formas farmacêuticas apresentados na figura a seguir,



Os pontos **1, 2, 3 ,4 e 5** representam, **respectivamente**,

A) liberação convencional, liberação prolongada, liberação sustentada, liberação retardada e liberação repetida.

B) liberação convencional, liberação prolongada, liberação repetida, liberação retardada e liberação sustentada.

C) liberação convencional, liberação retardada, liberação repetida, liberação sustentada e liberação prolongada.

D) liberação convencional, liberação retardada, liberação prolongada, liberação sustentada e liberação repetida.

QUESTÃO 32

Dentre as vias de administração listadas abaixo, a que NÃO envolve a etapa de absorção de um fármaco é a:

(A) intramuscular.
(B) intravenosa.
(C) subcutânea.
(D) nasal.
(E) oral.

11. O processo farmacocinético está relacionado à absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e eliminação do fármaco e envolve a passagem através de membranas por processos passivos ou ativos que são influenciados pelas características físico-químicas do fármaco e das membranas. Sobre esse processo, assinale a alternativa correta.

A) As formas ionizadas das moléculas dos fármacos são usualmente mais solúveis em lipídios e podem difundir-se mais rapidamente através das membranas.

B) Nos processos passivos, quanto menor for o coeficiente de partição (P) da molécula do fármaco, maior será a concentração do fármaco na membrana e mais rápida será a difusão.

C) Nos túbulos renais, um fármaco lipossolúvel com características de ácido fraco é reabsorvido por difusão passiva, e pode ter sua excreção diminuída alcalinizando o pH da urina com bicarbonato de sódio.

D) Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas e estão presentes em solução nas formas ionizadas e não-ionizadas e os ácidos carboxílicos e as aminas primárias são exemplos de grupos ionizáveis comuns presentes nas moléculas dos fármacos.

E) A escassez relativa dos efeitos sedativos dos antagonistas histamínicos H_1 de segunda geração que são moléculas ionizadas (mais lipofílicas) e que não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, em comparação com os fármacos de primeira geração (apolares no pH 7,4).

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

QUESTÃO 28

Qual das alternativas a seguir apresenta uma limitação da via endovenosa?

(A) Grandes volumes de droga.
(B) Drogas hidrossolúveis.
(C) Drogas lipossolúveis.
(D) Pequenos volumes de drogas.
(E) Drogas que sofram intensa metabolização de primeira passagem.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

QUESTÃO 35

A via de administração parenteral é representada principalmente pelas vias intramuscular, endovenosa e subcutânea, importantes para a liberação dos fármacos diretamente no espaço interno do organismo. Qual das alternativas a seguir apresenta uma vantagem e uma desvantagem da via parenteral, respectivamente?

(A) Indicadas para pacientes com êmese, mas problemática em pacientes que não seguem a terapêutica.

(B) Indicada em situações de emergência, mas difíceis de reverter em casos de hipersensibilidade à droga administrada.

(C) Convenientes para doses frequentes, mas necessitam de processo asséptico.

(D) Facilitam administração por exigir profissional treinado, mas impróprias para corrigir desequilíbrios de fluidos eletrolíticos.

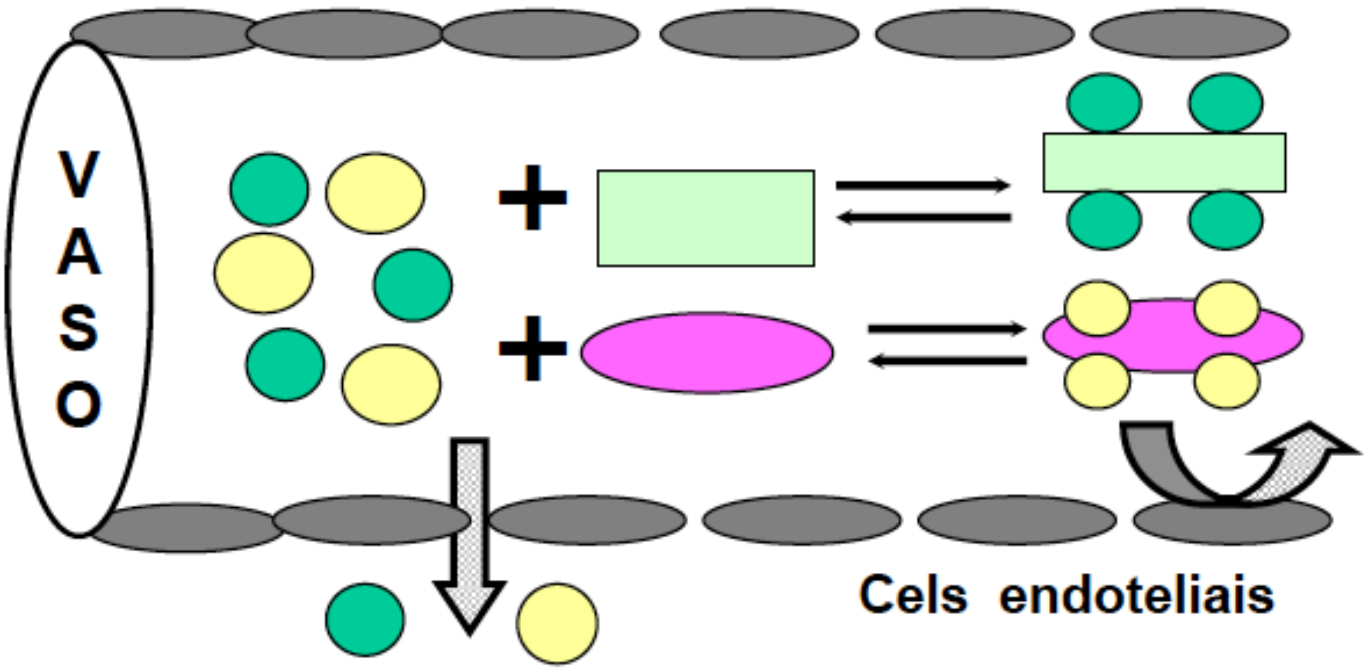
(E) Favorecem o rápido início de ação do fármaco, mas são contraindicadas em pacientes inconscientes.

DISTRIBUIÇÃO

Perfusão sanguínea e distribuição de fármacos

⇑ Perfusão			⇑ Distribuição	
Tecido	Massa Corporal (%)	Fl . sang. (L/min)	DC (%)	Perfusão ($ml.100g^{-1}.min^{-1}$)
Cérebro	2,0	0,75	15	55
Fígado	3,5	1,55	5	20
Rim	0,5	1,2	24	450
Músculo	48,0	0,8	15	3
Pele	6,5	0,4	5	5
T. adiposo	14,0	0,25	2	1
Osso	17,0	0,2	---	---------

Ligação do fármaco as proteínas



Somente a fração livre do fármaco é distribuída.

A alta afinidade do fármaco c/ as ptns plasmáticas:

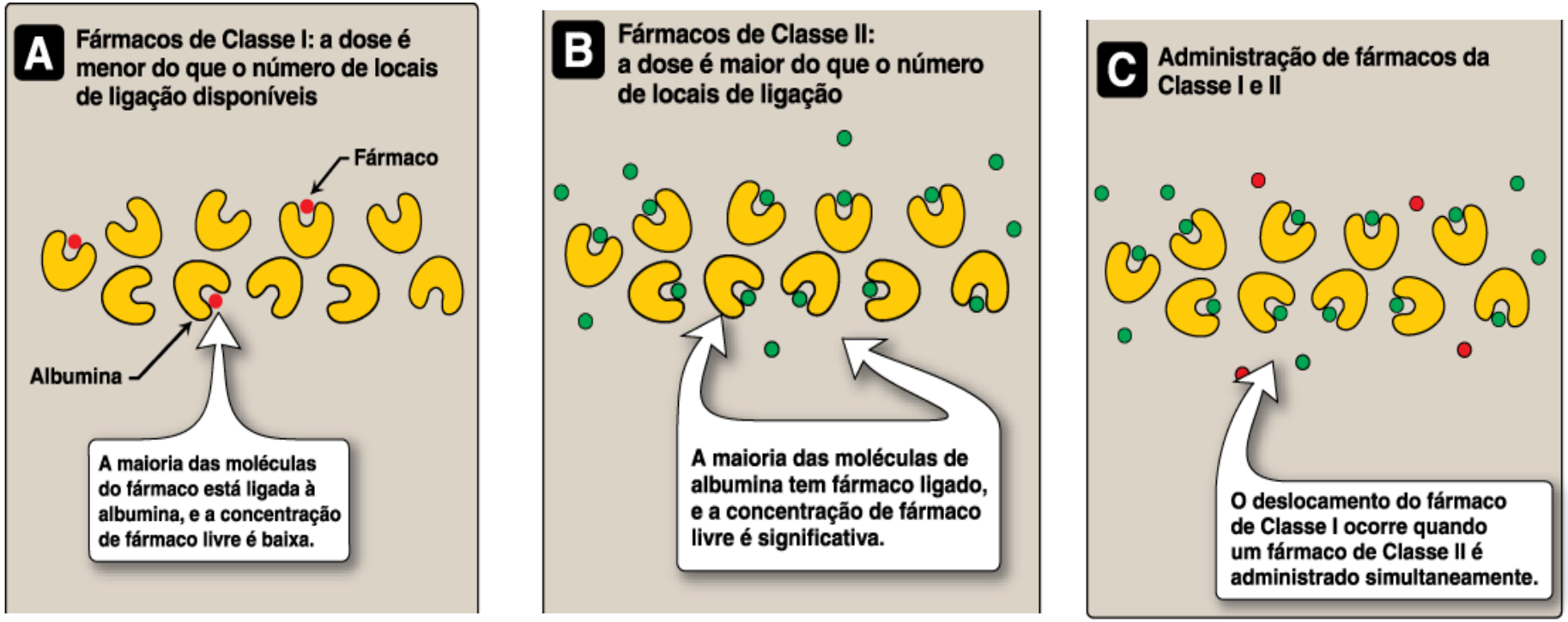
↓ Distribuição
↓ Metabolismo (*)

} ↑ Tempo de ação

Ligação dos fármacos as proteínas plasmáticas

- A quantidade de um fármaco que se liga as proteínas vai depender de três fatores:
  - Concentração do fármaco livre
  - Afinidade do fármaco pelos locais de ligação
  - Concentração das proteínas

Tipos de fármacos e ligação as proteínas plasmáticas



Volume de distribuição

- Volume real – distribuição por todos os líquidos do organismo;
- Volume aparente – relação da [ ] dos tecidos e a [ ] sanguínea.
  - Drogas lipossolúveis: ↑ volume aparente
  - Drogas ligadas: ↓ volume aparente

Variação do volume aparente

- Dependentes da droga:
  - Lipossolubilidade;
  - Polaridade e ionização;
  - Ligação a proteínas.
- Dependentes do paciente:
  - Idade;
  - Peso, tamanho;
  - Hemodinâmica (ICC ↓ perfusão);
  - [ ] proteínas plasmáticas;
  - Estados patológicos;
  - Genética.

Redistribuição de fármacos

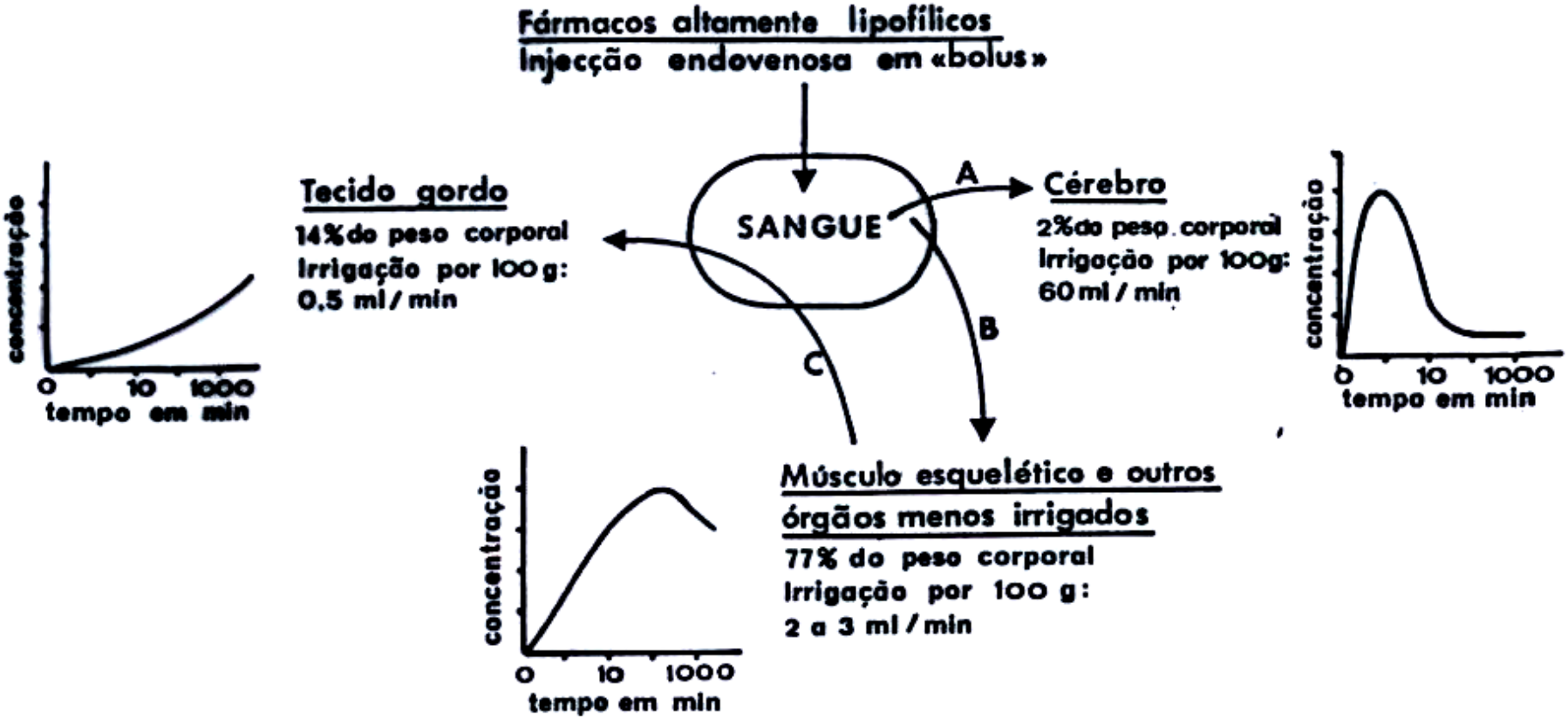
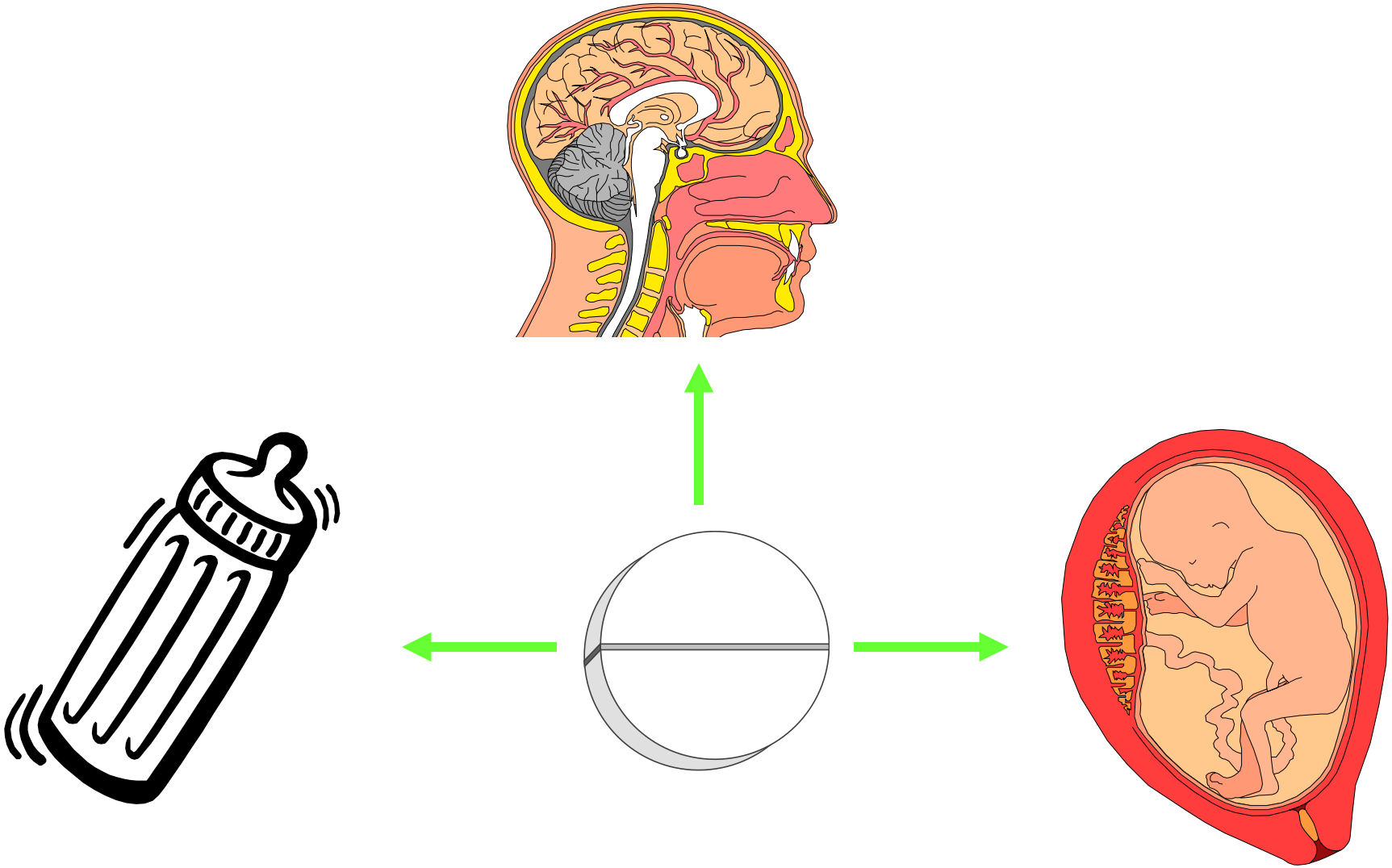


Fig. 3 – Representação esquemática do fenómeno de redistribuição. Numa 1.ª fase (A), altas concentrações no cérebro; numa fase intermédia (B), concentrações muito baixas no cérebro, intensificação das concentrações no músculo esquelético e outros órgãos menos irrigados; numa fase mais tardia (C), diminuição das concentrações nestes tecidos e acumulação progressiva no tecido gordo. Notar a diferente intensidade de irrigação de cada compartimento e a diferente percentagem que cada um deles representa em função do peso total do corpo.

Distribuição a sítios especiais (barreiras anatômicas)

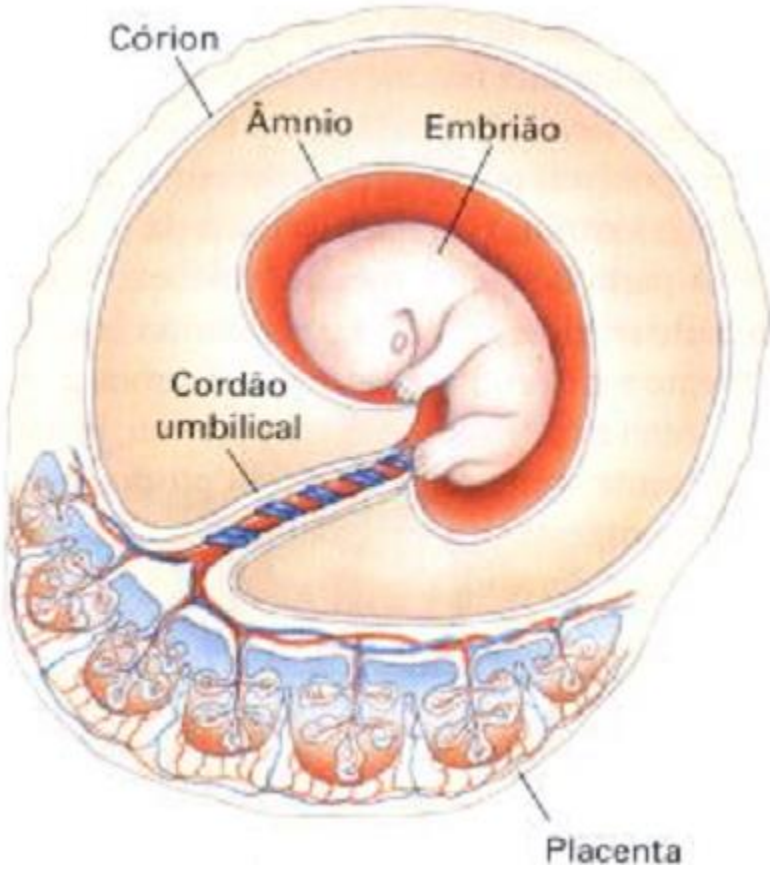


Substâncias que penetram o SNC

- Drogas apolares
- Lipossolúveis
- Tamanho molecular reduzido (álcool)
- Elevado coeficiente de partição óleo/água (barbitúricos e anestésicos gerais)

Barreira placentária

- Vasos sanguíneos do feto – revestido por uma única camada de células
- Atravessa a maioria das drogas → Retardo na transferência para o feto (10 – 15 min para equilíbrio mãe/feto)
- Plasma fetal é ligeiramente mais ácido que o materno (7,0 x 7,4) → Risco de aprisionamento iônico para fármacos básicos



Alterações farmacocinética na falência hepática

- Falência hepática → ↓ albumina → ↑ Fração de fármaco livre
- ↓ albumina plasmática → ↓ Pressão osmótica → ↑ Fluido tecidual → ↑ Vd de fármacos hidrossolúveis (Gentamicina, metotrexate)

Armazenamento das drogas

- Associação das drogas a elementos teciduais
- Tecidos mais comumente envolvidos – Tecido ósseo e adiposo
- Formação de depósitos
- Prolongamento do efeito
  - Flúor, chumbo e tetraciclinas → Armazenamento no tecido ósseo durante a fase de mineralização
  - Anestésicos gerais e inseticidas → Armazenamento no tecido adiposo

12. O fármaco penetra na circulação sistêmica por administração direta ou após absorção a partir do sítio de aplicação. Do sangue, o fármaco se distribui para diferentes tecidos do organismo. Sobre o processo de distribuição é correto afirmar que:

A) os fármacos se distribuem mais rapidamente em tecidos menos perfundidos (músculo em repouso).

B) a velocidade de distribuição de um fármaco, no organismo, costuma ser maior que a de metabolização e excreção.

C) os fármacos fortemente ligados a proteínas (fração livre inferior a 0,1) terão efeitos de maior intensidade e menor duração.

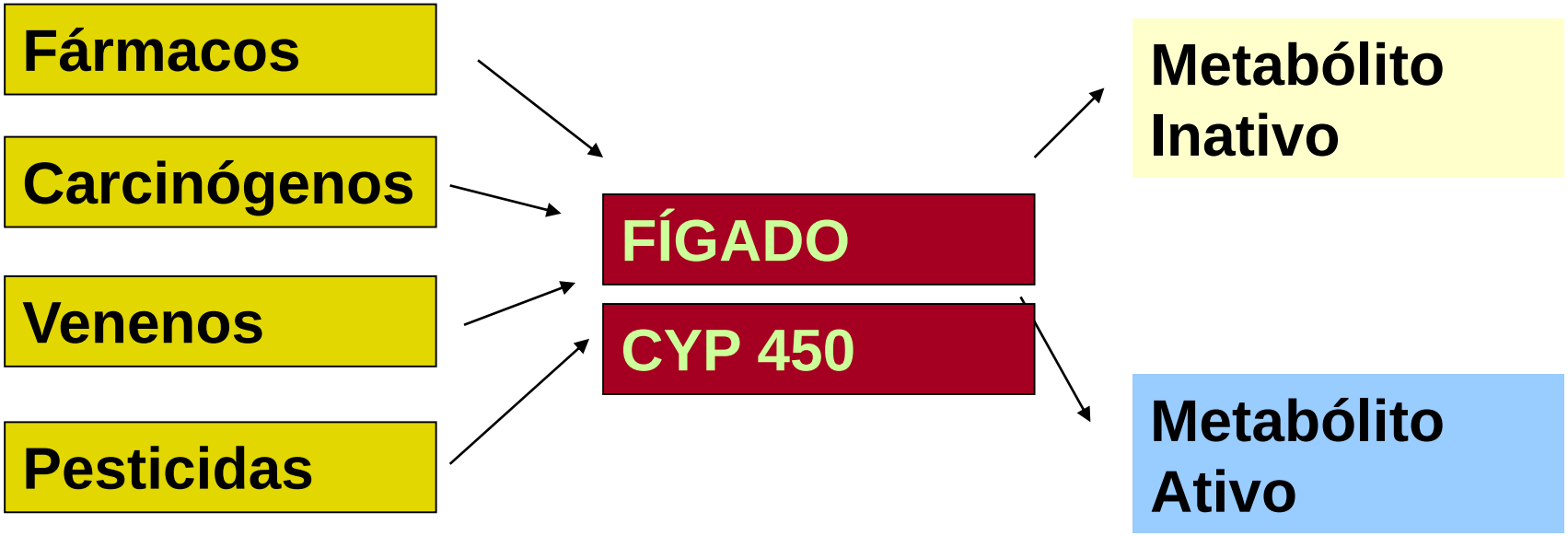
D) em geral, a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas é irreversível, embora algumas vezes possam ocorrer ligações covalentes dos fármacos reativos, como os agentes alquilantes.

E) muitos fármacos ligam-se às proteínas circulantes, geralmente a albumina e a glicoproteína ácida α_1 e apenas a fração do fármaco que está ligado às proteínas pode-se ligar aos receptores celulares.

METABOLISMO

Biotransformação de fármacos

Mecanismos enzimáticos complexos que tem como objetivo inativar compostos endógenos ativos (hormônios, enzimas, neurotransmissores, etc) e eliminar substâncias estranhas ao organismo (xenobióticos).

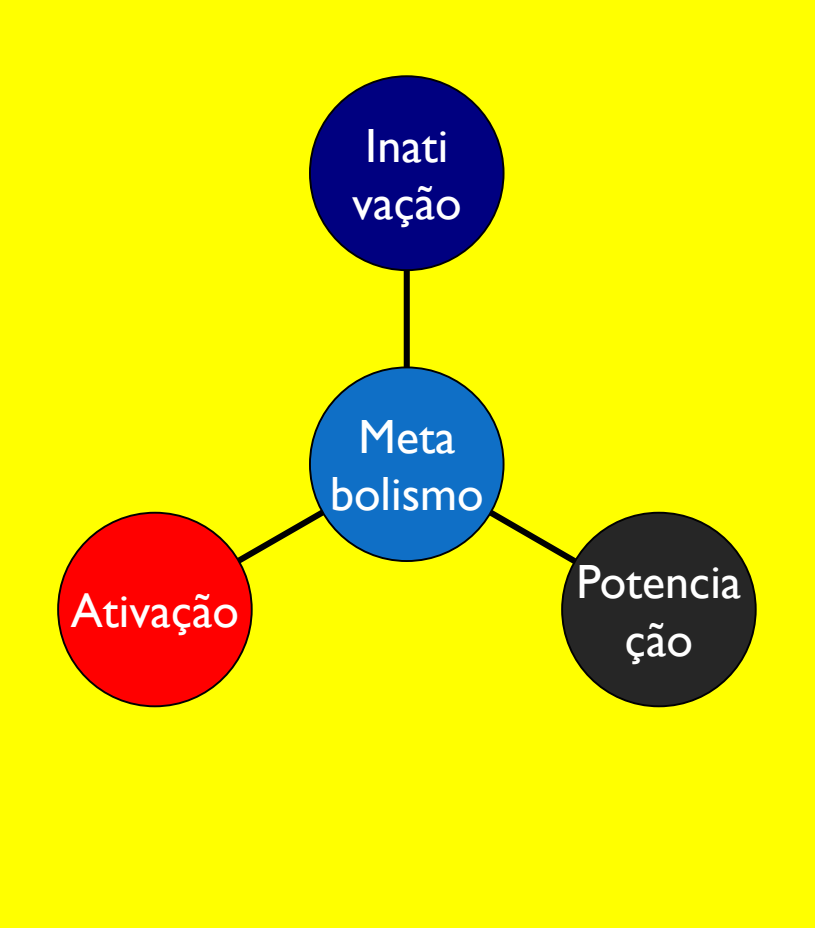


Biotransformação (metabolismo)

- Fígado (*), pulmões, rins, adrenais, etc.
- Fármacos lipo → hidro → EXCREÇÃO

REAÇÕES QUÍMICAS

- Oxidação
- Redução
- Hidrólise
- Conjugação



Eliminação pré-sistêmica

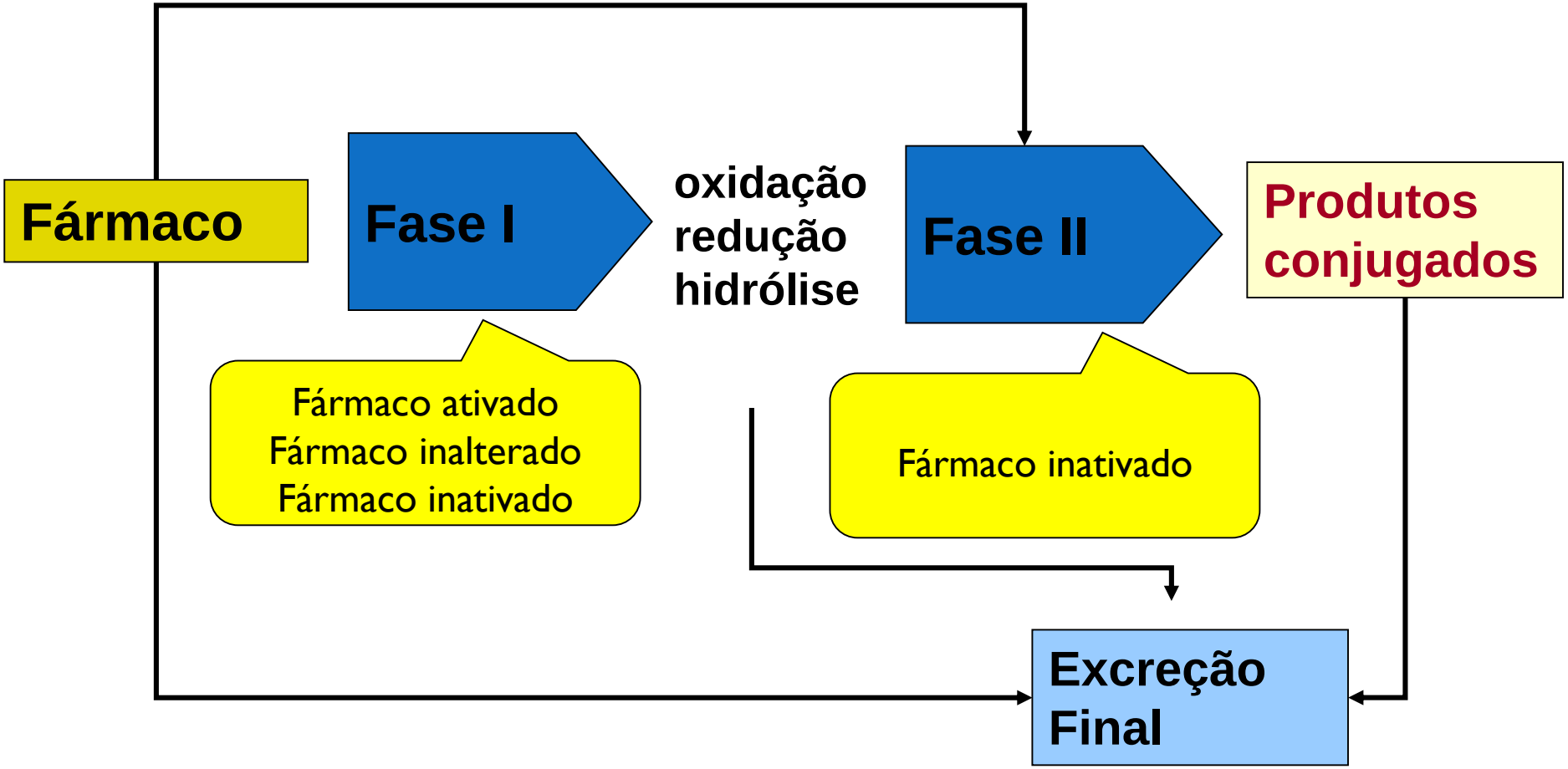
Exemplos de ativação metabólica

Metabólitos ativos
Ac. Acetilsalicílico → Ác. Salicílico
Diazepam → nordazepam + oxazepam

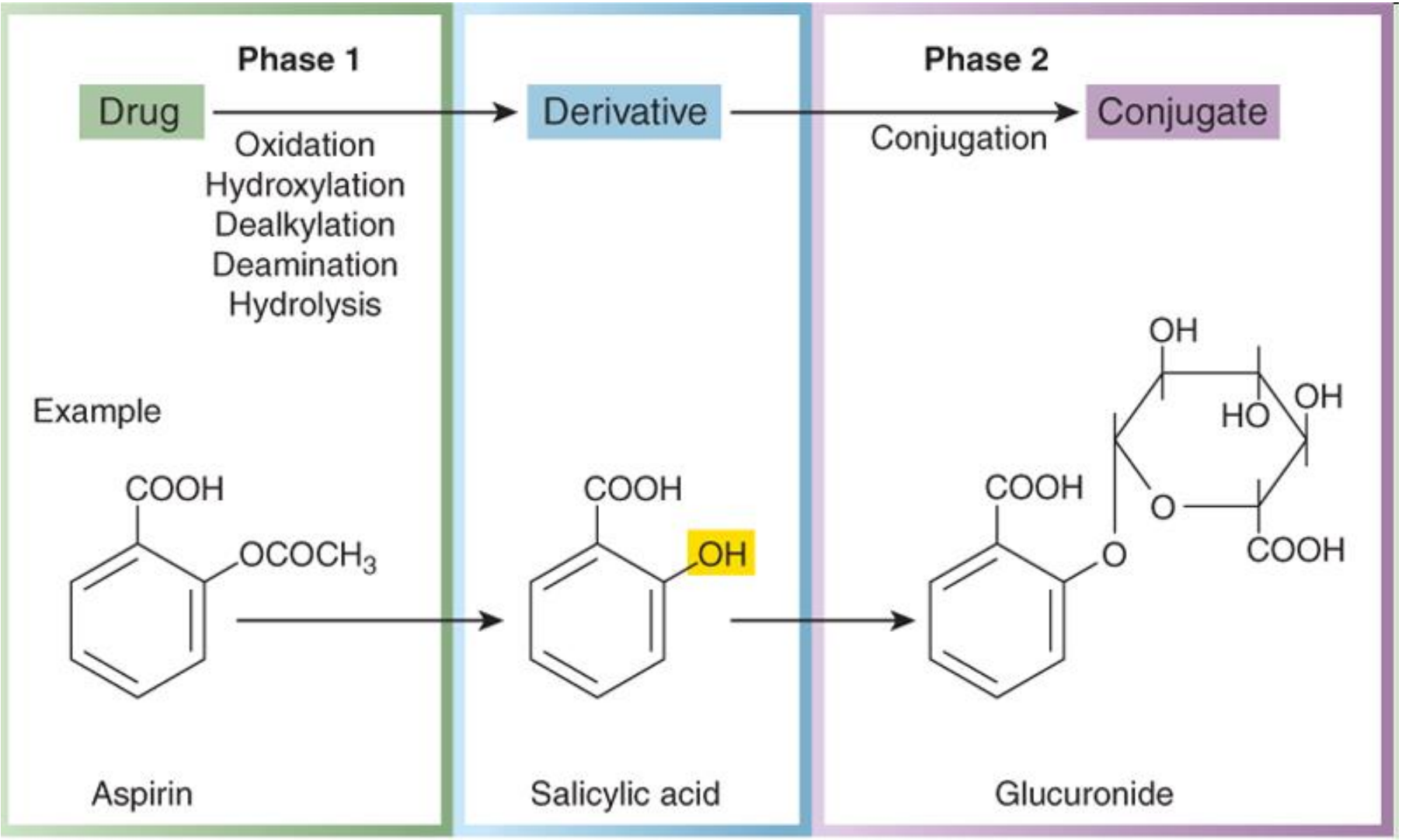
Metabólitos tóxicos
Isoniazida
Acetominofen

Pró-drogas (originalmente inativas)
cortisona → hidrocortisona
prednisona → predinisolona
paration → paraoxon

A biotransformação envolve duas fases

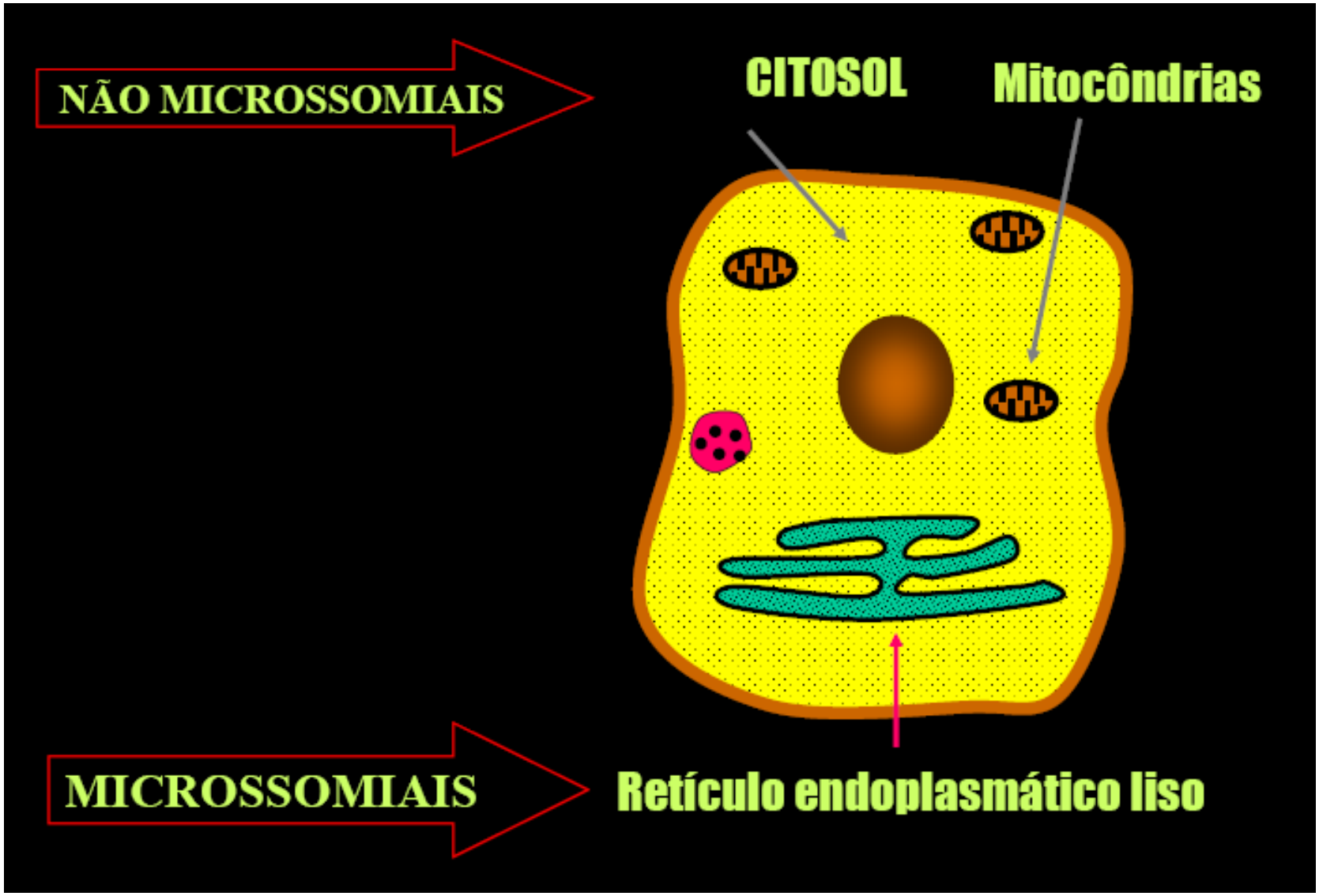


As duas fases do metabolismo de fármacos



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

As reações oxidativas são de dois tipos



Reações oxidativas não-microssomais

Álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase

Etanol → Acetaldeído → Acetato

Xantina oxidase

Hipoxantina → Xantina → Ác. Úrico

Monoamino oxidase

Metabolismo das catecolaminas e serotonina

Reações oxidativas microssomais

Participação de:

- Citocromo P450
- Ferro
- NAD (Dinucleotídeo Nicotinamida Adenina)
- Flavoproteína
- Oxigênio

Citocromo P450

- Principal mecanismo para metabolização de produtos endógenos e xenobióticos.

- Importante fonte de variabilidade inter-individual no metabolismo de drogas.

- Relacionado a efeitos tóxicos de determinados fármacos

- Envolvido no mecanismo de interação entre as drogas.

Exemplos de CYP450

citocromo	substrato	antagonista
CYP1A2	CAFEÍNA WARFARIN TEOFILINA	CIPROFLOXACINA ERITROMICINA
CYP2C9	FENITONINA WARFARIN	FLUCANAZOLE SULFAFENAZOLE
CYP2C19	DIAZEPAN FENITOINA OMEPRAZOL	OMEPRAZOL
CYP2D6	CODEINA DESIPRAMINA FLECAINIDA	HALOPERIDOL QUINIDINA
CYP3A4	CICLOSPORINA DILTIAZEN SINVASTATINA VERAPAMIL	DILTIAZEN ERITROMICINA CETOCONAZOL

Metabolismo de Xenobióticos

Indutores:

São compostos que induzem a atividade de enzimas do CYP450, portanto aumentam a velocidade da excreção de xenobióticos. Dessa maneira, a biodisponibilidade é menor.

Na presença de um INDUTOR:

Aumenta a atividade da enzima CYP
Aumenta a velocidade do metabolismo do substrato
Aumenta a velocidade de excreção
Diminui a concentração do substrato no sangue

Metabolismo de Xenobióticos

Inibidores

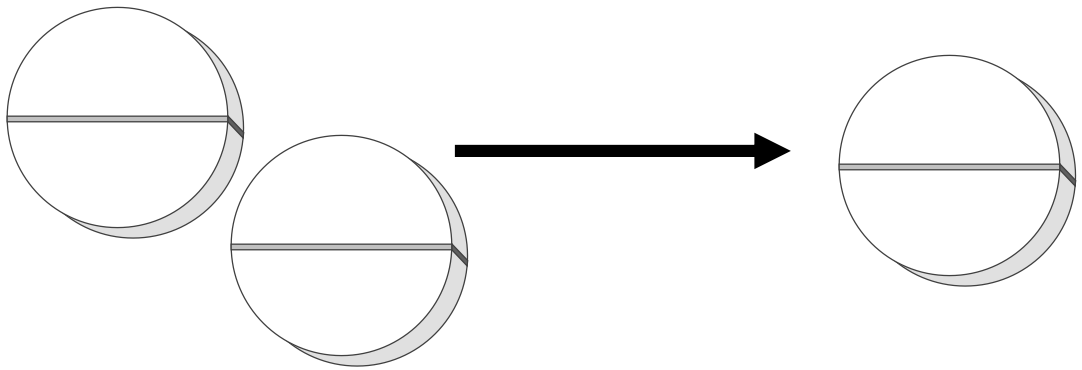
São compostos que inibem a atividade de enzimas do CYP450, portanto diminuem a excreção de xenobióticos. Dessa maneira, a biodisponibilidade é maior.

Na presença de um INIBIDOR:

- Diminui a atividade da enzima
- Diminui a velocidade do metabolismo do substrato
- Diminui a velocidade de excreção
- Aumenta a concentração do substrato no sangue

O que é meia vida plasmática?

Tempo necessário para que a quantidade original da dose seja reduzida à metade.



Meia vida plasmática?

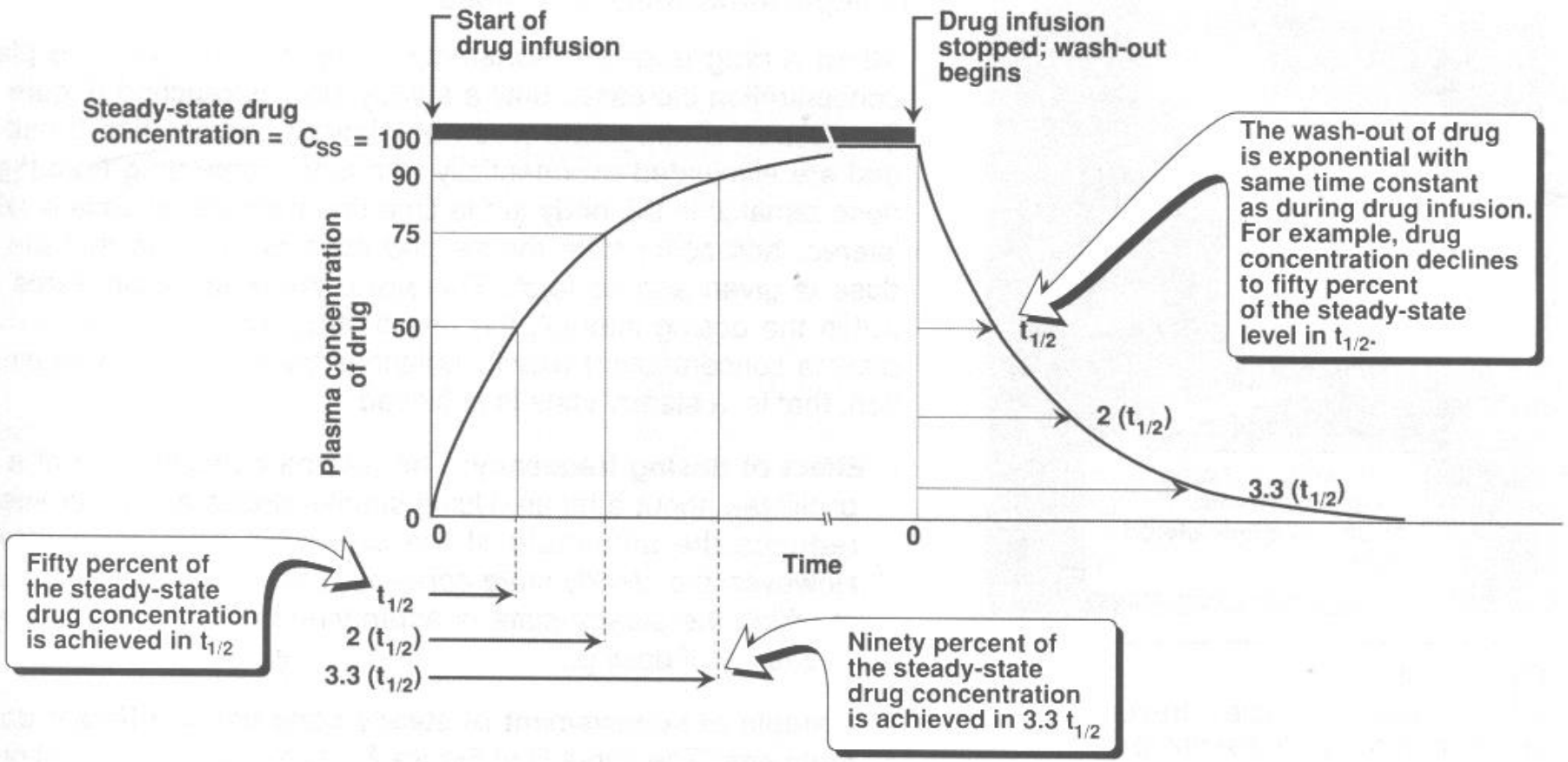


Figure 2.3
Rate of attainment of steady-state concentration of drug in plasma.

Farmacêutico - Pref. Parelhas/RN - Ano: 2015

28ª QUESTÃO

Os fármacos costumam ser administrados mais por via extravascular, por exemplo, via oral, do que por via intravascular, e a maioria é destinada a agir de modo sistêmico em vez de local.

Sobre absorção dos fármacos, julgue as afirmativas abaixo:

I- Quanto mais lento for o processo de absorção, menor será a concentração plasmática máxima e mais retardada será a sua ocorrência no compartimento central após uma dose única oral.

II- Para um determinado fármaco, a Área sob a Curva (ASC) é proporcional à quantidade de fármaco absorvido de forma sistêmica.

III- Quando a absorção é a etapa limitante da eliminação total do fármaco no organismo, a eliminação não pode ser mais rápida que a absorção.

IV- A absorção de ordem zero é caracterizada por uma velocidade constante de entrada do fármaco até não haver mais fármaco remanescente para ser absorvido.

Estão corretas:

a) I e III, apenas.
b) I e IV, apenas.
c) II, III e IV, apenas.
d) Todas.
e) I, III, IV, apenas.

Farmacêutico - Pref. Tibau do Sul/RN – Ano: 2015

10 - Assinale a alternativa correta. O etanol pode interferir no metabolismo de alguns medicamentos, pois este interfere com as reações de:

A) Redução
B) Hidrolise
C) Conjugação
D) Interfere com todas estas reações por ser indutor enzimático
E) Oxidação

COMPERVE
COMISSÃO PERMANENTE DO VESTIBULAR | UFRN

UFRN – Concurso Público 2012 – Farmacêutico

24. São exemplos de alterações inerentes ao envelhecimento que repercutem na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos

A) aumento da gordura total, aumento do metabolismo hepático, aumento da responsividade tecidual.

B) diminuição do pH gástrico, decréscimo da excreção renal, decréscimo do metabolismo hepático.

C) diminuição relativa da gordura total, aumento da responsividade tecidual, decréscimo da excreção renal.

D) aumento do pH gástrico, aumento relativo da gordura total, decréscimo do metabolismo hepático.

Nota de Esclarecimento: Pacientes idosos, tem um aumento do pH (alcalinização) que se traduz em valores numericamente maiores, devido a diminuição da produção de H+.

↓ H+ (Acidez) = ↑ valor de pH

QUESTÃO 38

Em relação à farmacocinética, assinale a alternativa correta.

(A) O fígado é o órgão mais importante para a excreção de fármacos e seus metabólitos.

(B) A extensão da ligação de fármacos a proteínas plasmáticas não é influenciada por patologias.

(C) O volume de distribuição é um parâmetro que se refere ao volume de sangue no organismo de um indivíduo.

(D) Meia-vida é o tempo necessário para que o fármaco aumente em 50% sua concentração no plasma.

(E) As reações de conjugação de fase II levam à formação de conjugados mais polares para serem excretados.

QUESTÃO 33

A fase 2 da biotransformação de um fármaco é a fase onde ocorre:

(A) oxidação.
(B) redução.
(C) hidrólise.
(D) fosforólise.
(E) conjugação.

HOSPITAL MUNICIPAL ODILON BEHRENS - HOB

Consulplan

28

É correto afirmar que o processo de biotransformação de um fármaco é

A) nutricional.

B) imunológico.

C) farmacocinético.

D) farmacodinâmico.

HOSPITAL MUNICIPAL ODILON BEHRENS - HOB

Consulplan

26

"Uma pessoa administra concomitantemente dois fármacos – X e Y. Entretanto, há uma interação de medicamentos destes fármacos, sendo que o Y é um indutor do citocromo P450, responsável pelo metabolismo de X." Qual o efeito farmacológico que ocorrerá nesta situação?

A) O fármaco Y irá agir mais rapidamente no organismo desta pessoa.

B) Os efeitos farmacológicos de X irão aumentar, podendo ocorrer toxicidade.

C) A concentração do fármaco Y irá diminuir, aumentando seus efeitos farmacológicos.

D) Ocorrerá uma queda na concentração de X, podendo levar a uma ineficiência farmacológica.

Prefeitura Municipal de Jucurutu – Concurso Público 2014 - Farmacêutico

32. A orientação de ingerir um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol, pelo menos 30 minutos antes das refeições, baseia-se

A) no fato de o alimento retardar o tempo de esvaziamento gástrico prejudicando a absorção do fármaco.

B) na necessidade de um pH ácido nas células parietais para ativação do fármaco.

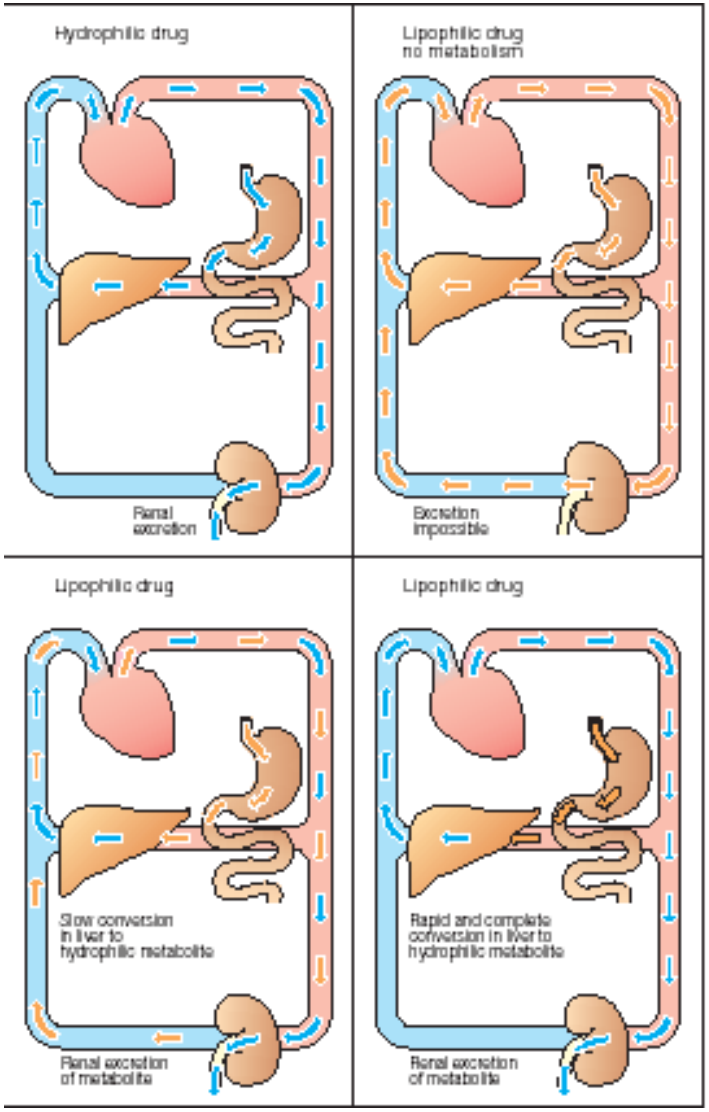
C) na necessidade de um pH alcalino para a liberação do fármaco do revestimento entérico.

D) no fato de o alimento diminuir a secreção ácida prejudicando a ativação do fármaco.

EXCREÇÃO

Excreção

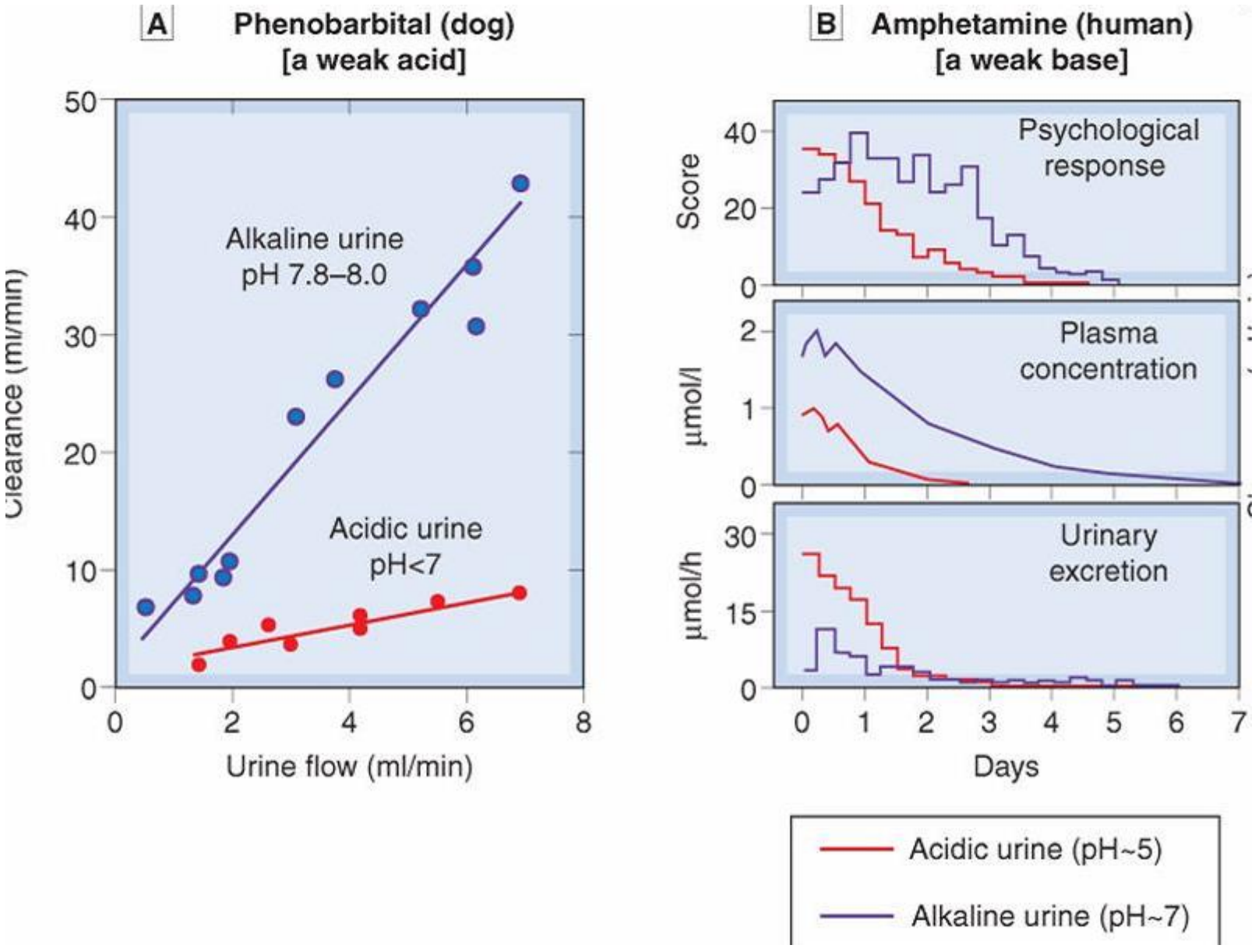
- Rim
  - Filtração glomerular
  - Secreção tubular ativa
  - Reabsorção tubular passiva
- Trato biliar e as fezes
- Outras vias: ar expirado, saliva, leite, suor



Excreção renal

- Filtração glomerular: 20%
  - Filtram molécula com peso ↓ 20.000 Da
  - Albumina não é filtrada
- Secreção tubular:
  - Substâncias que não sofreram filtração;
  - Mecanismos de transporte ativo (diferente para substâncias ácidas e básicas) – Interação medicamentosa;
  - Excreta fármaco ligado a proteínas.

Influência do pH na eliminação de fármacos



APLICAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA

O QUE É?

- Latência
- Pico de ação
- Duração de ação

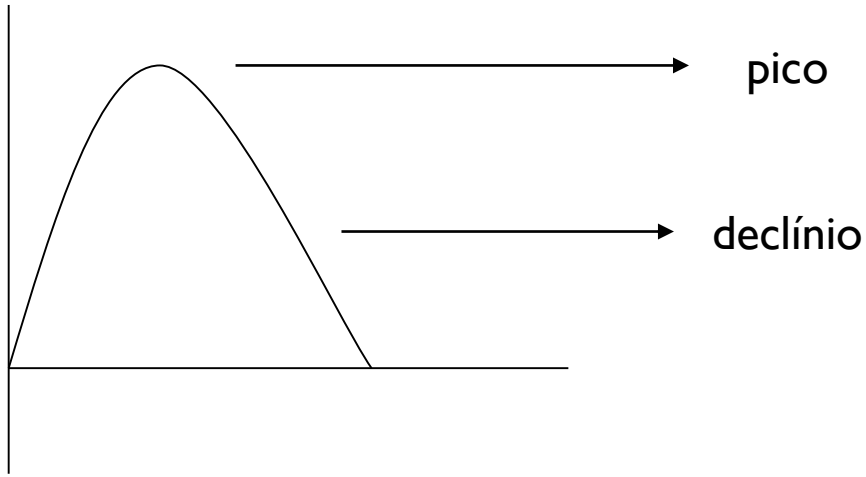
Latência

- Intervalo de tempo desde o momento da administração até o início de efeito

- Depende da velocidade de absorção, velocidade de distribuição e localização do sítio alvo

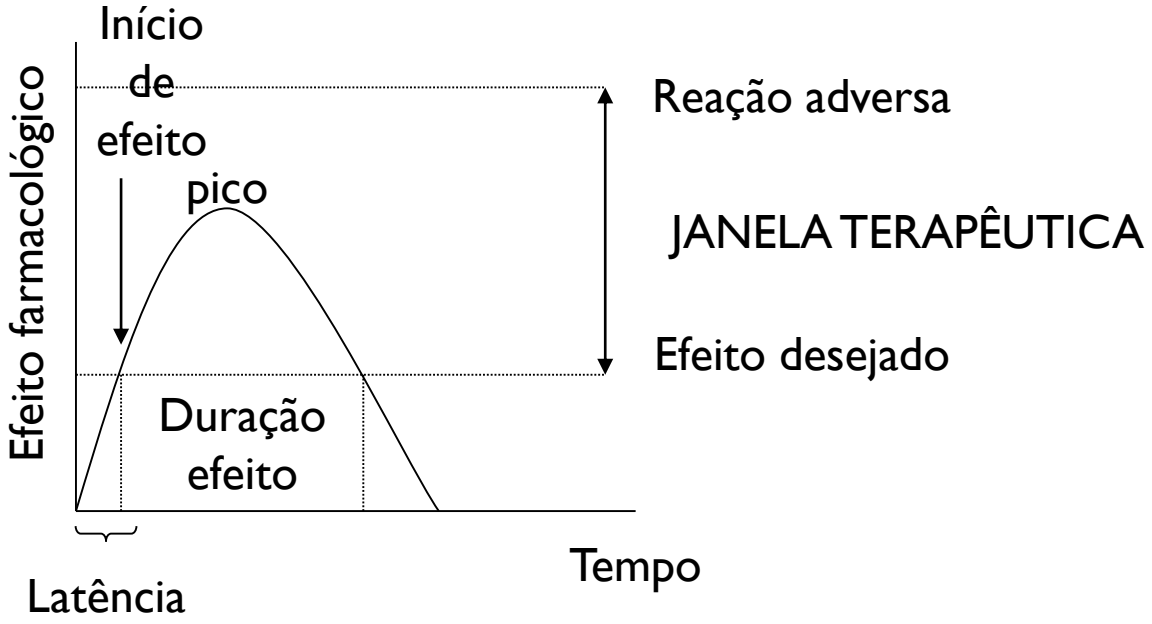
Pico de ação

- Concentração máxima atingida
- Balanço dos processos
  - Que levam o fármaco ao sítio
  - Que retiram o fármaco do sítio



Duração de ação

- Intervalo de tempo entre o momento que se inicia e termina a ação
- Dependente da velocidade dos processos de eliminação / distribuição
- Após esse tempo – o efeito desaparece (o fármaco foi eliminado)



Variáveis farmacocinéticas de diversas drogas

Quadro 5.2 Exemplos de parâmetros farmacocinéticos de algumas drogas

Droga	Biodisponibilidade (%)	Volume Aparente de Distribuição (L/kg)	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	*Clearance* (mL/min)	Meia-vida (horas)
Ácido acetilsalicílico	70	0,15	50	650	15 min
Amiodarona	45	70	>99,9	140	40 dias
Ampicilina	60	0,3	20	220	1,5
Benzilpenicilina	20	0,3	60	400	40 min
Bupivacaína	-	1	95	500	2,5
Captopril	65	2,3	30	840	2
Fenobarbital	100	0,54	50	4,4	100
Omeprazol	35	0,3	95	500	40 min

FATORES QUE ALTERAM OS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Fatores ambientais

Farmacoterapia

Álcool

Tabagismo

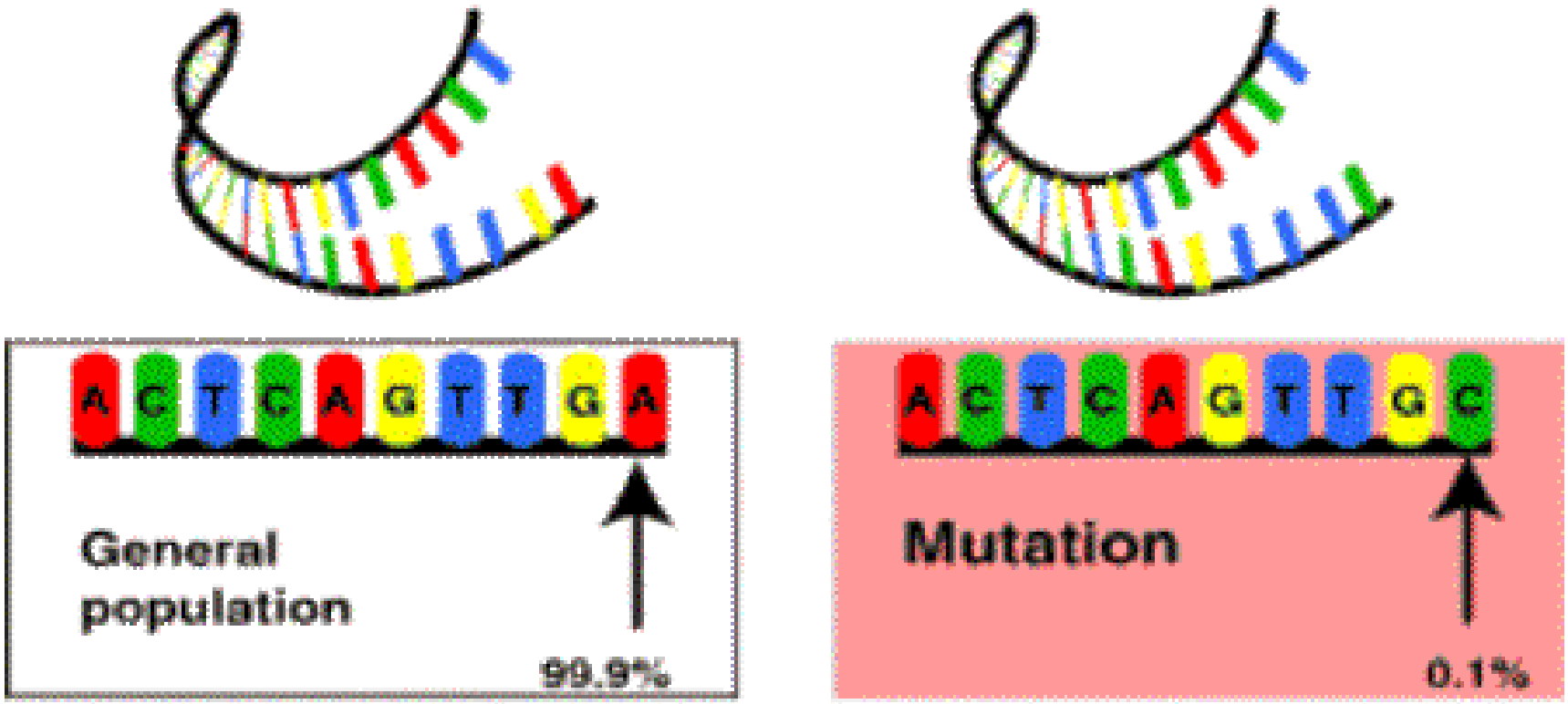
Nutrição

Fatores etários

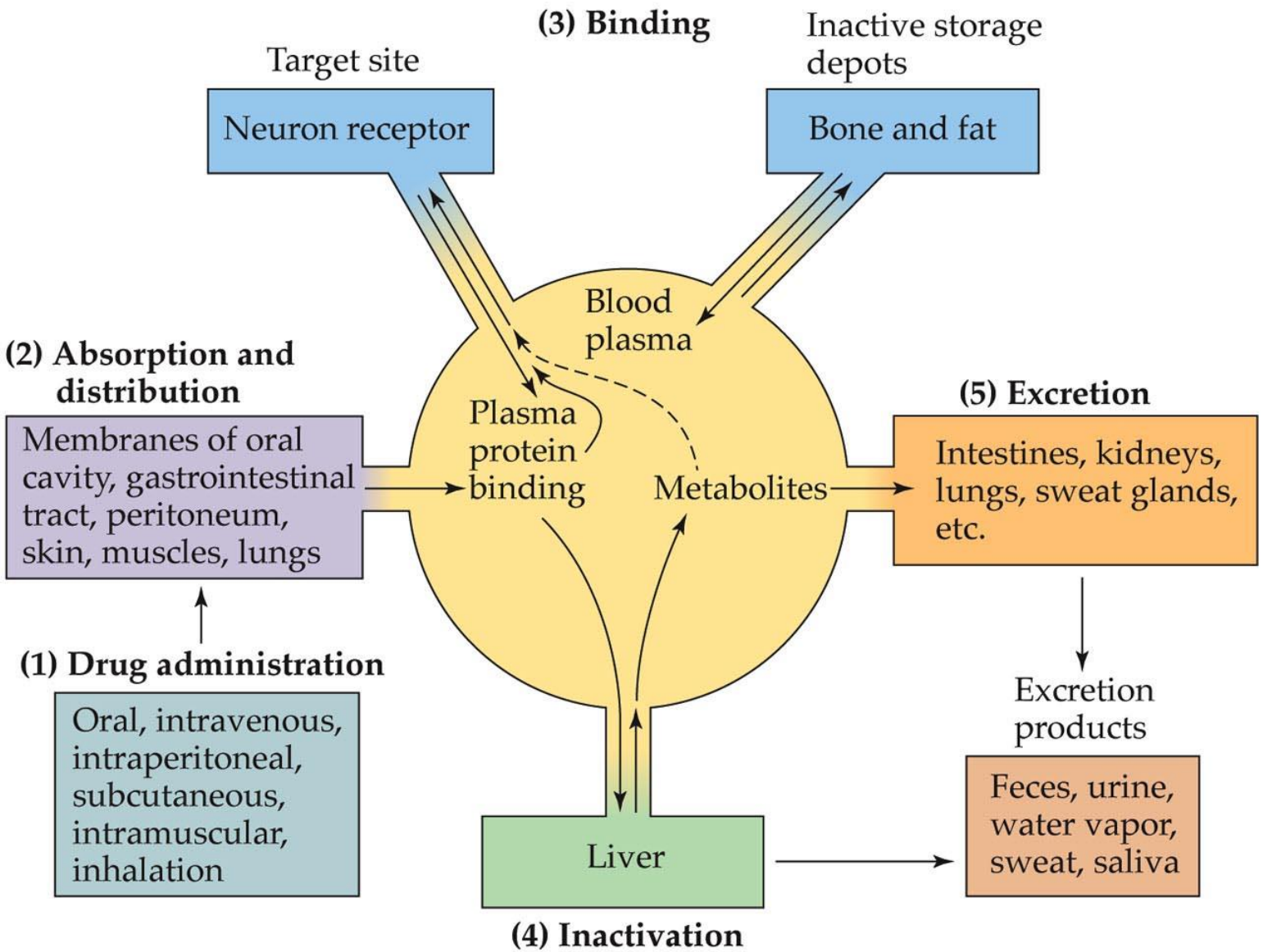
Idosos

Crianças

Fatores genéticos



Resumo da Farmacocinética



PSYCHOPHARMACOLOGY, Figure 1.1 © 2005 Sinauer Associates, Inc.

Questão 21

Um fármaco precisa estar presente em concentração adequada nos seus locais de ação para produzir seus efeitos característicos. Em relação à absorção, distribuição, biotransformação e excreção, ASSINALE A ALTERNATIVA INCORRETA.

a) Depois de absorvido ou injetado na corrente sanguínea, o fármaco pode distribuir-se para os líquidos intersticial e celular. Os padrões de distribuição de um fármaco refletem alguns fatores fisiológicos e suas propriedades físico-químicas.

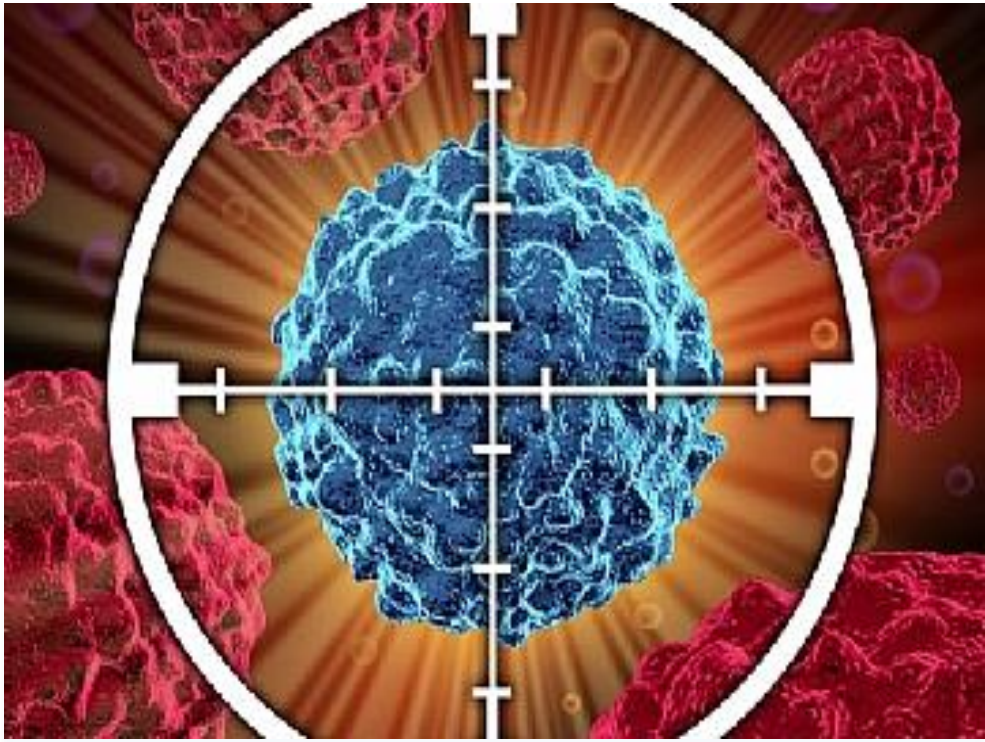
b) A conversão metabólica das drogas tem natureza enzimática. Os sistemas enzimáticos participantes da biotransformação dos fármacos localizam-se no fígado, contudo, órgãos como os rins, trato gastrointestinal, a pele e os pulmões possuem significativa capacidade metabólica.

c) As reações de biotransformação da fase I introduzem ou expõem um grupo funcional no composto original; em geral, essas reações da fase I resultam na perda da atividade farmacológica. As pró-drogas são compostos farmacologicamente inativos destinados a maximizar a quantidade da forma ativa que atinge seu local de ação.

d) As reações de biotransformação da fase I determinam a formação de uma ligação covalente entre um grupo funcional no composto original e o ácido glicurônico, sulfato, glutation. Esses conjugados são totalmente apolares e tóxicos, assim, passam pela fase de biotransformação II que, através de enzimas específicas, os tornam polares e inativos.

FARMACODINÂMICA

Alvos Moleculares dos Fármacos



Raul H. Bortolin

Farmacodinâmica

Estudo dos efeitos e dos mecanismos de ação das Drogas

Agentes capazes de modificar processos bioquímicos e fisiológicos no organismo

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

QUESTÃO 39

A farmacologia é a ciência que estuda o processo de interação dos fármacos com o organismo, a qual está dividida em farmacocinética e farmacodinâmica. O farmacêutico, lendo a bula de um determinado medicamento, pode encontrar nas informações farmacodinâmicas o seguinte conteúdo descrito:

(A) metabolização do fármaco pelo citocromo P450.

(B) transferência do fármaco através das membranas.

(C) ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.

(D) ligação do fármaco ao receptor, gerando um potencial de ação.

(E) filtração glomerular do fármaco.

Alvos Moleculares de Ação dos Fármacos

Receptores	Acoplados a proteína G; Ligados a canais iônicos; Ligados a Tirosina quinase; Nucleares
Canais iônicos	Cálcio; Sódio; Cloreto
Enzimas	Acetilcolinesterase; ECA; ciclooxigenase
Carreadores	Recaptador de Serotonina

Ligações Químicas

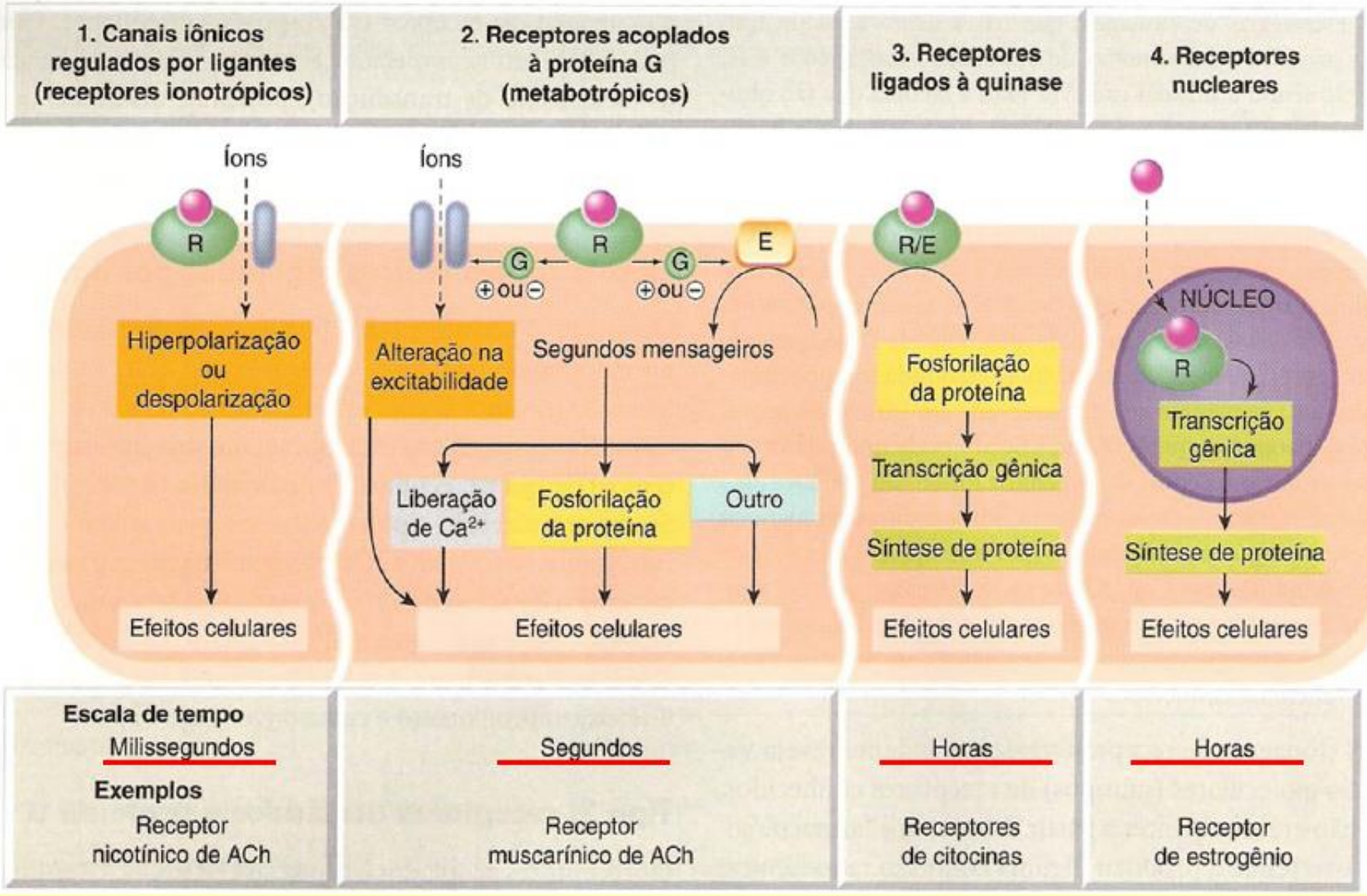
- **Ligações de hidrogênio e força de van der Waals**
- **Ligações covalentes**

RECEPTOR

Componente do organismo com o qual o agente químico deve interagir para produzir seus efeitos.

14. Os efeitos da maioria dos fármacos decorrem de sua interação com moléculas do organismo. Sobre esse processo, assinale a alternativa correta.

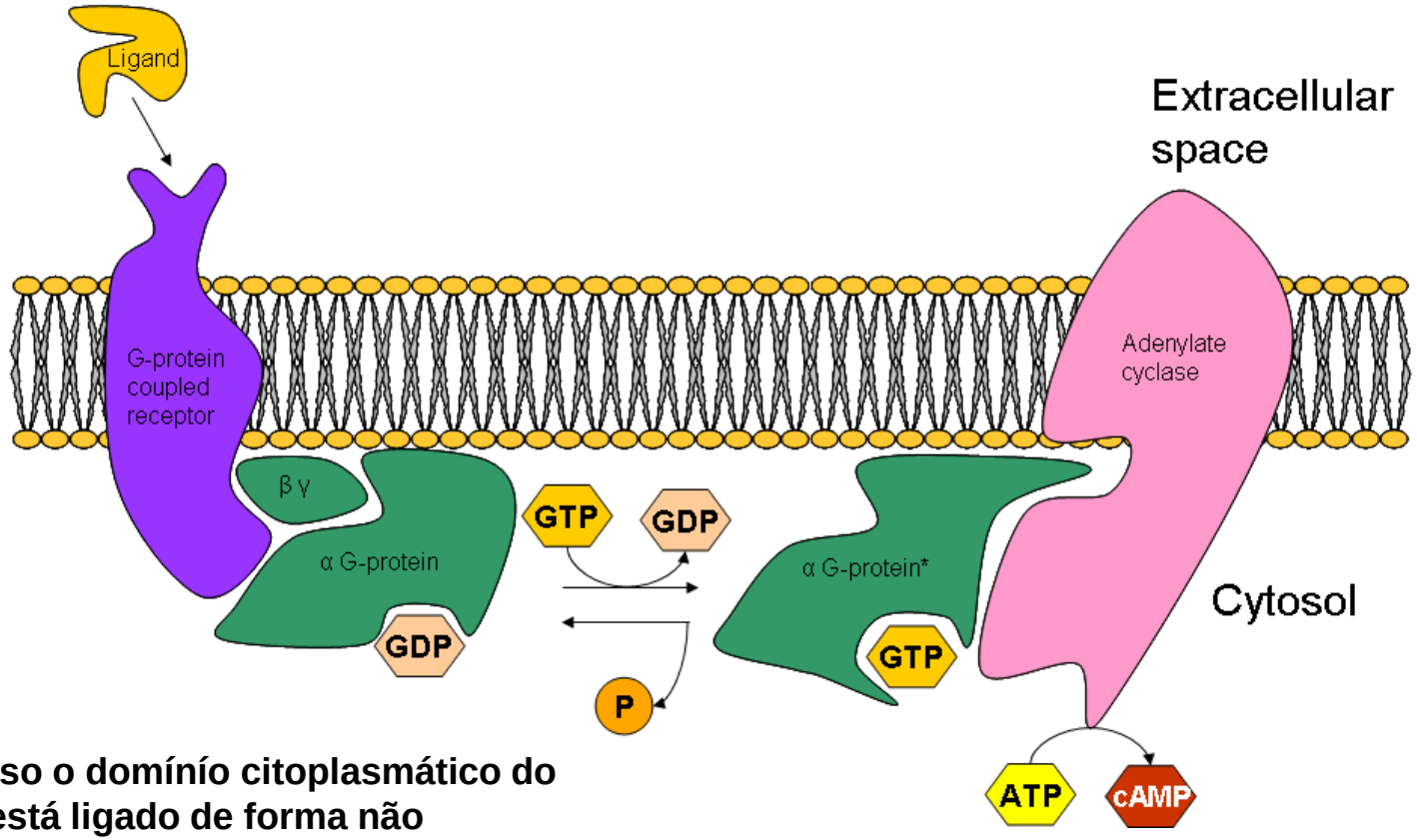
A) Os receptores localizam-se exclusivamente nos compartimentos intracelulares específicos.
B) Todos os agentes redutores do colesterol têm os ácidos nucleicos como receptores farmacológicos.
C) As proteínas constituem o grupo mais importante de receptores farmacológicos, sob o ponto de vista numérico.
D) O termo receptor, ou alvo farmacológico, refere-se a pequenas moléculas com as quais os fármacos interagem para produzir uma resposta celular.
E) Muitos fármacos também interagem com aceptores existentes no organismo, que são componentes que não causam diretamente qualquer alteração na resposta bioquímica ou fisiológica ou na farmacocinética da ação dos fármacos.


1. Canais iônicos regulados por ligantes (receptores ionotrópicos)
2. Receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos)
3. Receptores ligados à quinase
4. Receptores nucleares
Íons
R
Hiperpolarização ou despolarização
Efeitos celulares
Íons
G
R
G
E
⊕ ou ⊖
⊕ ou ⊖
Alteração na excitabilidade
Segundos mensageiros
Liberação de Ca2+
Fosforilação da proteína
Outro
Efeitos celulares
R/E
Fosforilação da proteína
Transcrição gênica
Síntese de proteína
Efeitos celulares
NÚCLEO
R
Transcrição gênica
Síntese de proteína
Efeitos celulares
Escala de tempo
Milissegundos
Segundos
Horas
Horas
Exemplos
Receptor nicotínico de ACh
Receptor muscarínico de ACh
Receptores de citocinas
Receptor de estrogênio

• Receptores ligados à proteína G

- 3 componentes: um receptor na membrana plasmática, proteína ligante de GDP/GTP, uma enzima que produz um 2º mensageiro

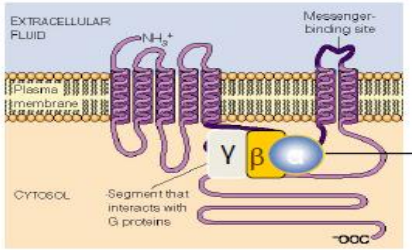
- Estão envolvidos em números processos importantes, incluindo visão, olfação e neurotransmissão



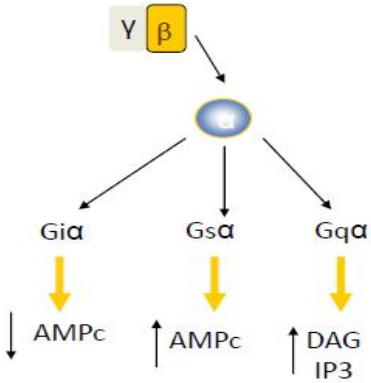
Em repouso o domínío citoplasmático do receptor está ligado de forma não covalente a uma proteína G

PRINCIPAIS PROTEÍNAS G E SUAS AÇÕES

Proteína G	AÇÕES
G estimuladora	Ativa os canais de Ca^{2+} , ativa adenilato ciclase
G inibitória	Ativa os canais de potássio, inibe a adenilato ciclase
G_0	Inibe os canais de Ca^{2+}
Gq	Ativa a fosfolipase C
G12/13	Diversas interações com transportadores de íons



Família de proteína G



Gi	inibitória
Gs	estimulatória

Questão 20

Muitos receptores na membrana plasmática regulam proteínas efetoras distintas através da mediação de um grupo de proteínas que se ligam ao GTP conhecidas como proteínas G. Em relação aos ciclos reguladores envolvidos na transdução do sinal mediado pela proteína G, ASSINALE A ALTERNATIVA CORRETA.

a) Os receptores de aminas biogênicas e muitos hormônios peptídicos utilizam receptores acoplados à proteína G; estes receptores atuam impedindo a ligação do GTP e do ATP com proteínas G, favorecendo a enzima Adenil ciclase nos canais específicos.

b) A ativação dos efetores para proteínas, ligada ao GTP, é regulada simultaneamente por um ciclo da GTPase e por um ciclo de associação e dissociação de subunidades. A subunidade α ligada ao GTP ativa alguns processos de maneira exclusiva e a liberação de subunidades βγ depois da ativação da Gα permite a regulação pelas subunidades βγ, de subunidades distintas e compartilhadas.

c) A ativação dos efetores para proteínas, ligada ao GTP, é regulada simultaneamente aos receptores de aminas biogênicas e hormônios peptídicos; entre os efetores, temos a enzima lipase e os fatores βγ.

d) A ativação dos efetores para proteínas, ligada ao GTP, é regulada simultaneamente aos receptores de glicose em que, sua subunidade β, ligada ao GTP, ativa alguns processos de maneira exclusiva, como a liberação da subunidade delta e alfa 1.

HOSPITAL MUNICIPAL ODILON BEHRENS - HOB

Consulplan

29

Existem em nosso organismo vários alvos de ação farmacológica, incluindo proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos, entre outros. Dentre os princípios básicos de ação dos fármacos, são segundos mensageiros farmacológicos, EXCETO:

A) IP3.

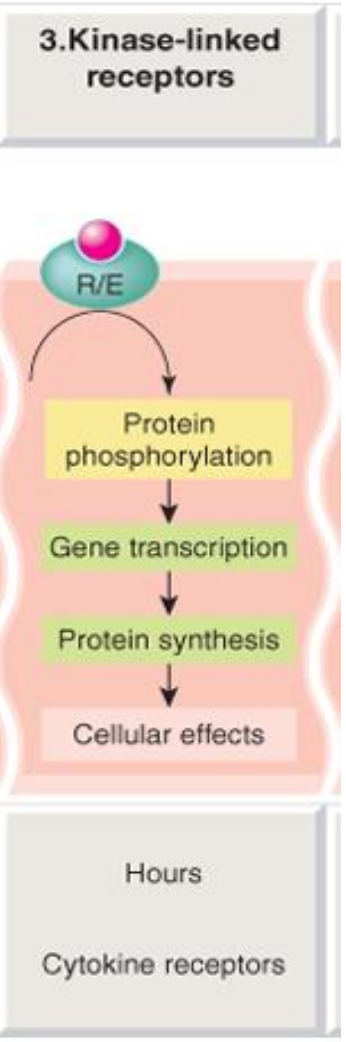
B) DAG.

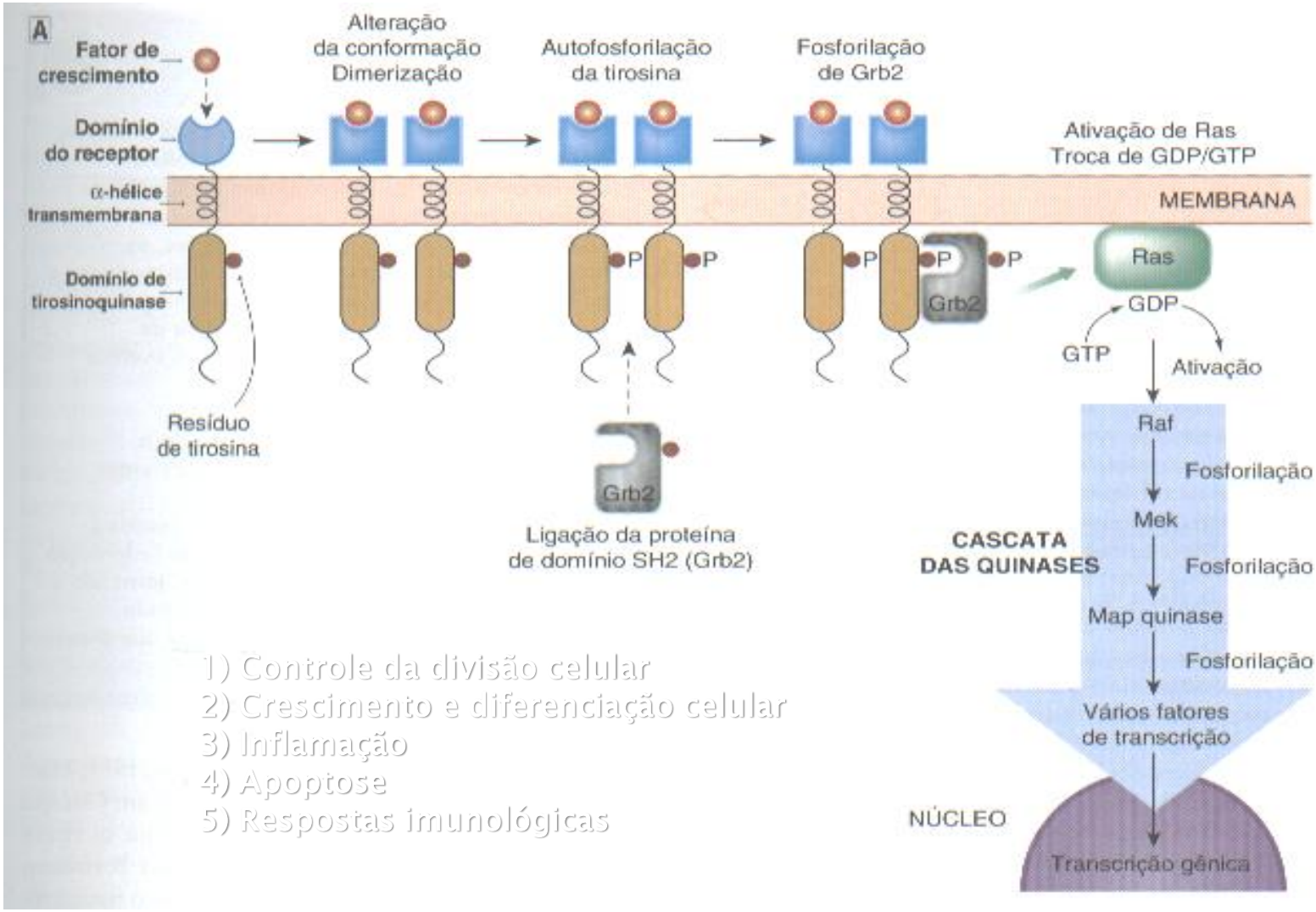
C) AMPc.

D) Noradrenalina.

Receptores ligados à quinases

-p/ mediadores protéicos (citocinas) e hormônios (insulina), efeito lento (horas);





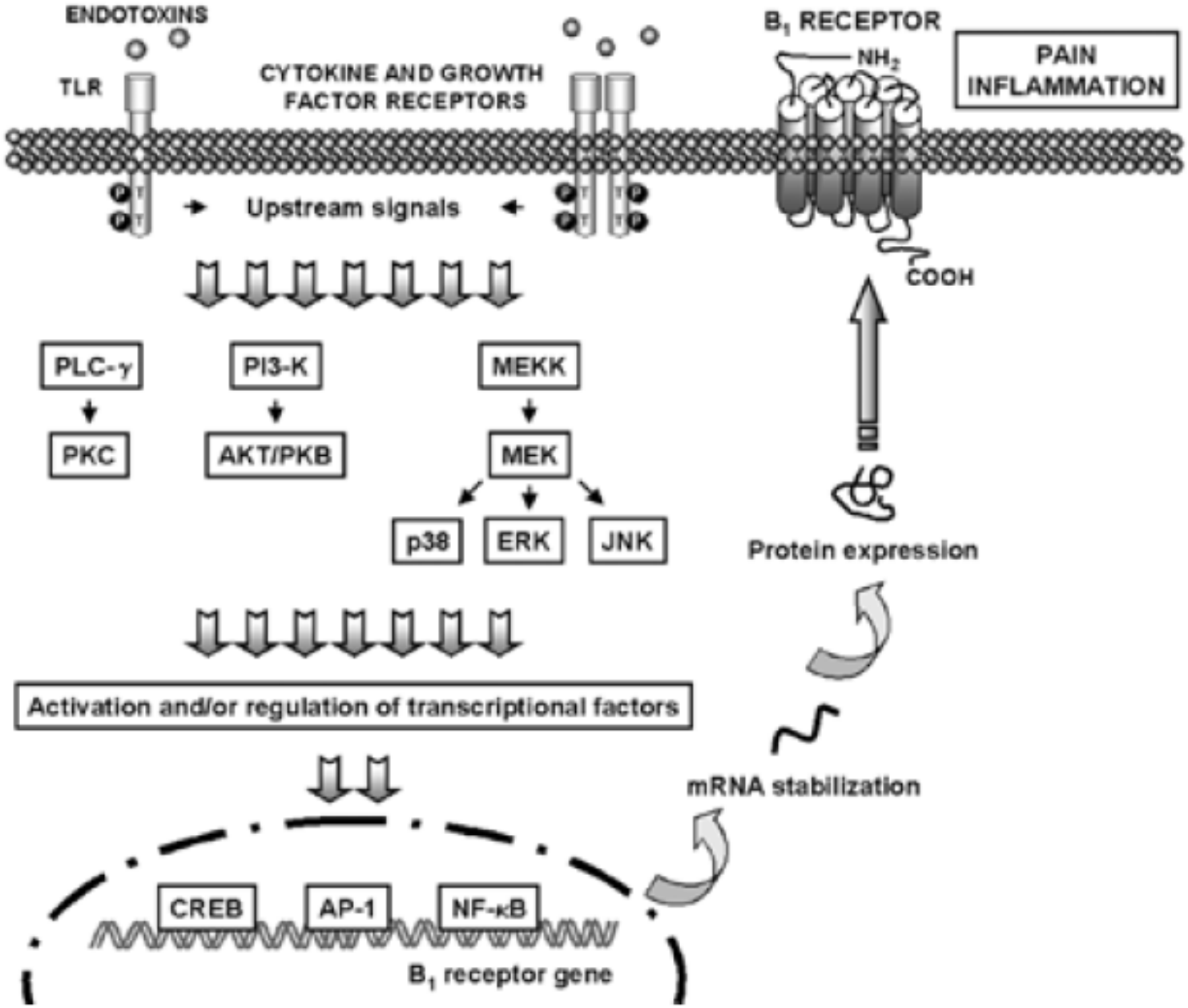
1) Controle da divisão celular
2) Crescimento e diferenciação celular
3) Inflamação
4) Apoptose
5) Respostas imunológicas

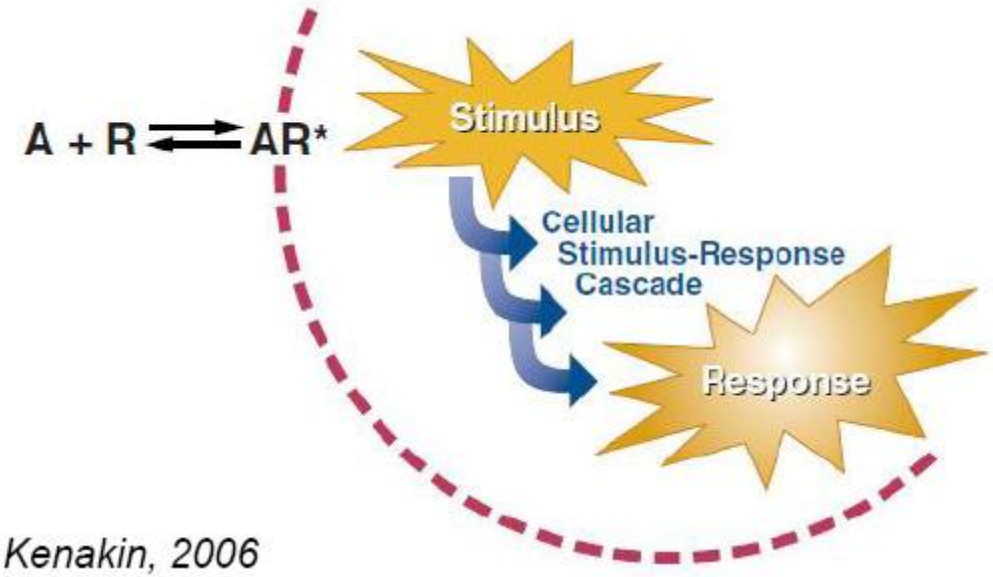
Regulação dos receptores

Dessensibilização (taquifilaxia, refratariedade)

- Alteração nos receptores: doença
- Perda de receptores ou exposição prolongada: por exposição prolongada a agonistas. Ex: agonistas β-adrenérgicos como broncodilatadores no tratamento da asma.

Alteração na expressão dos RECEPTORES





Kenakin, 2006

Lei de ação das massas:
a velocidade de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes

Reação entre droga e Receptor Regida pela lei de ação das massas

A ligação entre o receptor e o ligante é normalmente reversível e pode ser descrita pela expressão:

$$D + R \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} DR$$

* Quanto maior a afinidade da droga pelos receptores, menor o valor de K_A

K_A → Constante de associação-dissociação do complexo DR

PROPRIEDADE DAS DROGAS

Afinidade e Eficácia

Propriedade que faz com que a droga se associe ao receptor

Aproximação da associação D-R = ligação

Van-der-waals
Hidrogênio
Iônica
Covalente

Fixa droga ao receptor

Cinética de energia

Binding – dissociação - binding

Constante do equilíbrio de dissociação

Propriedade da droga que causa uma modificação no comportamento do receptor frente ao hospedeiro

Afinidade

- A ligação de uma D ao R é aleatória

- Não é um processo estático de ligação e ocupação

- Processo cinético de moléculas se movendo para perto e longe de receptores em diferentes taxas

Eficácia

Eficácia intrínseca: fator de proporcionalidade e representa o estímulo por molécula de receptor produzido por uma droga.

Uma Droga pode produzir um estímulo ocupando 5% dos receptores disponíveis; outra Droga pode requerer 40%.

Termo relacionado à Droga.

DROGA + RECEPTOR

$$D + R \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} DR$$

Efeito Máximo

Efeito parcial

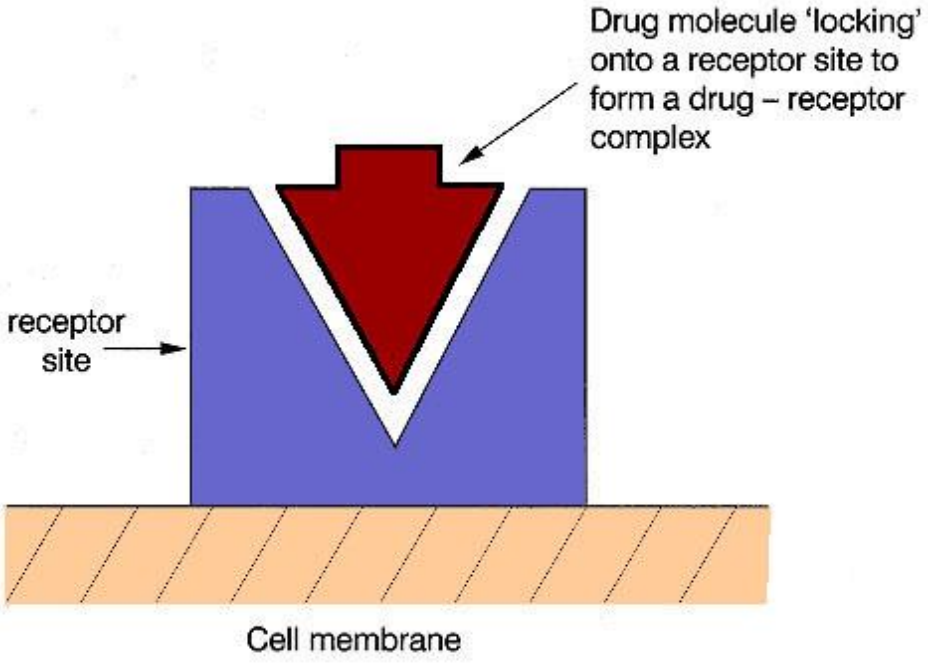
Nenhum efeito

DROGA + RECEPTOR

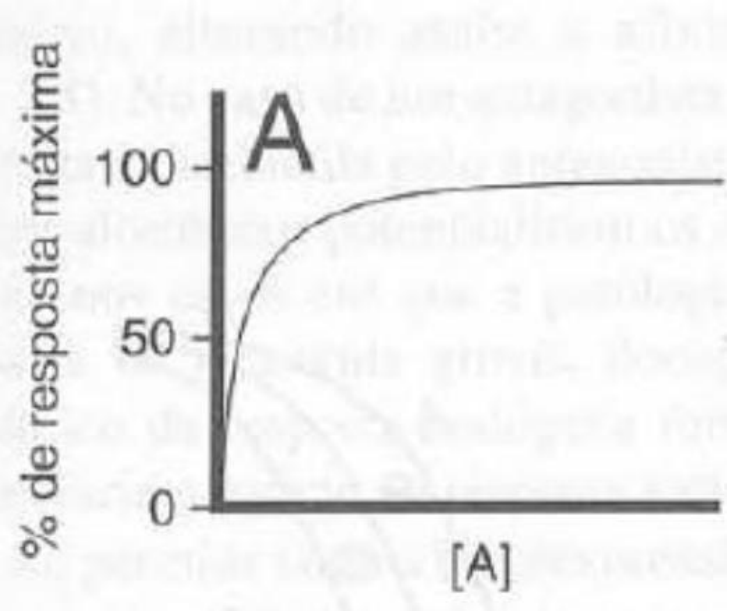
- **Agonista Total**
- **Agonista Parcial**
- **Antagonista**

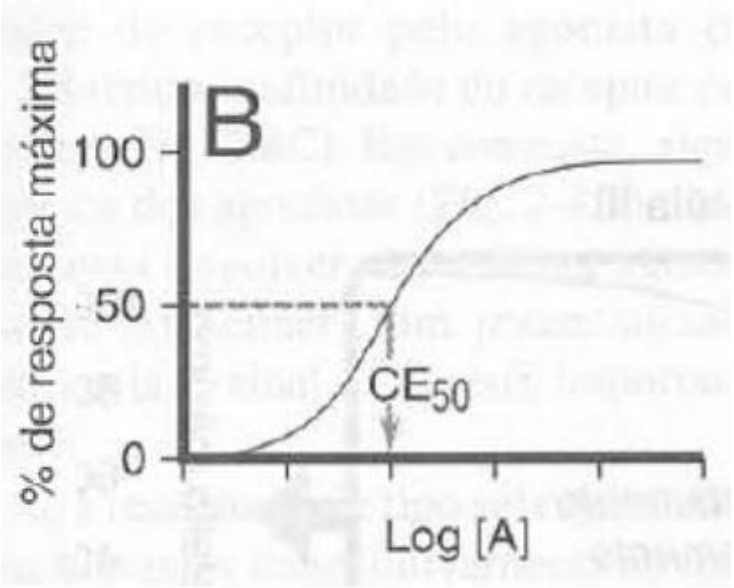
Agonista

Tem afinidade e Eficácia



REPRESENTAÇÃO GRÁFICA





Afinidade
Eficácia
<u>CE50</u>
<u>Efeito máximo</u>

DROGA + RECEPTOR

→ **Agonista pleno/total**

→ **Agonista parcial**

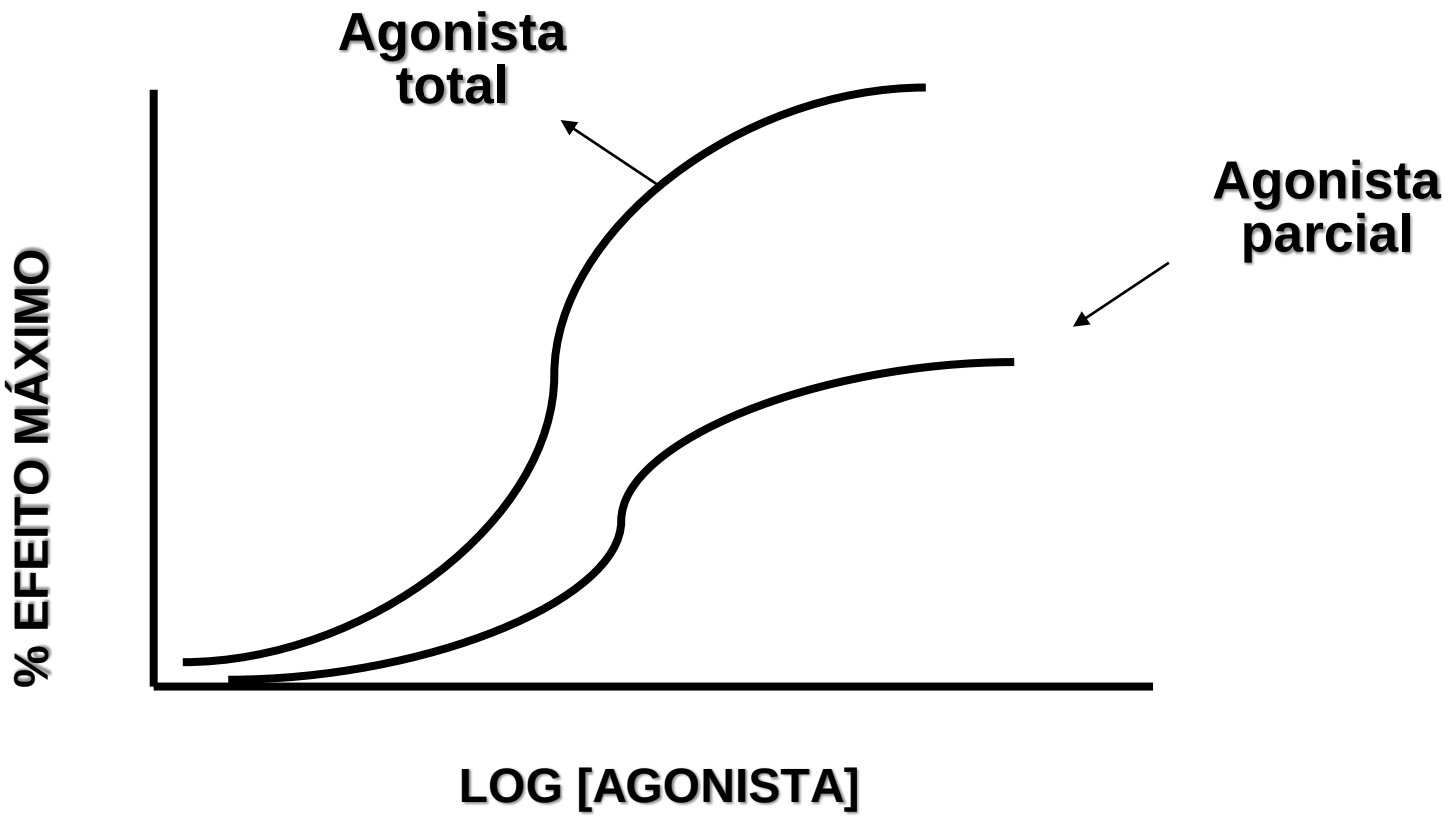
Agonista

total

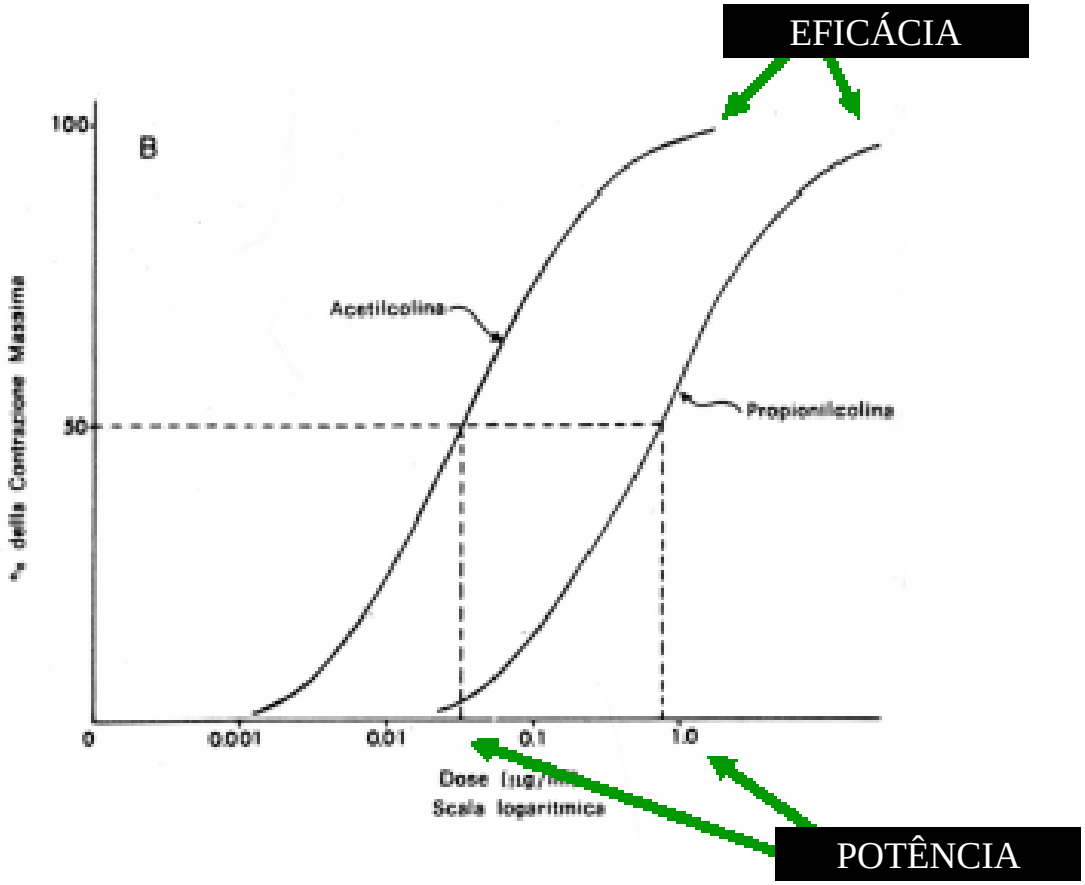
Produz resposta máxima do tecido

Parcial

Produz resposta submáxima



EFICÁCIA E POTÊNCIA

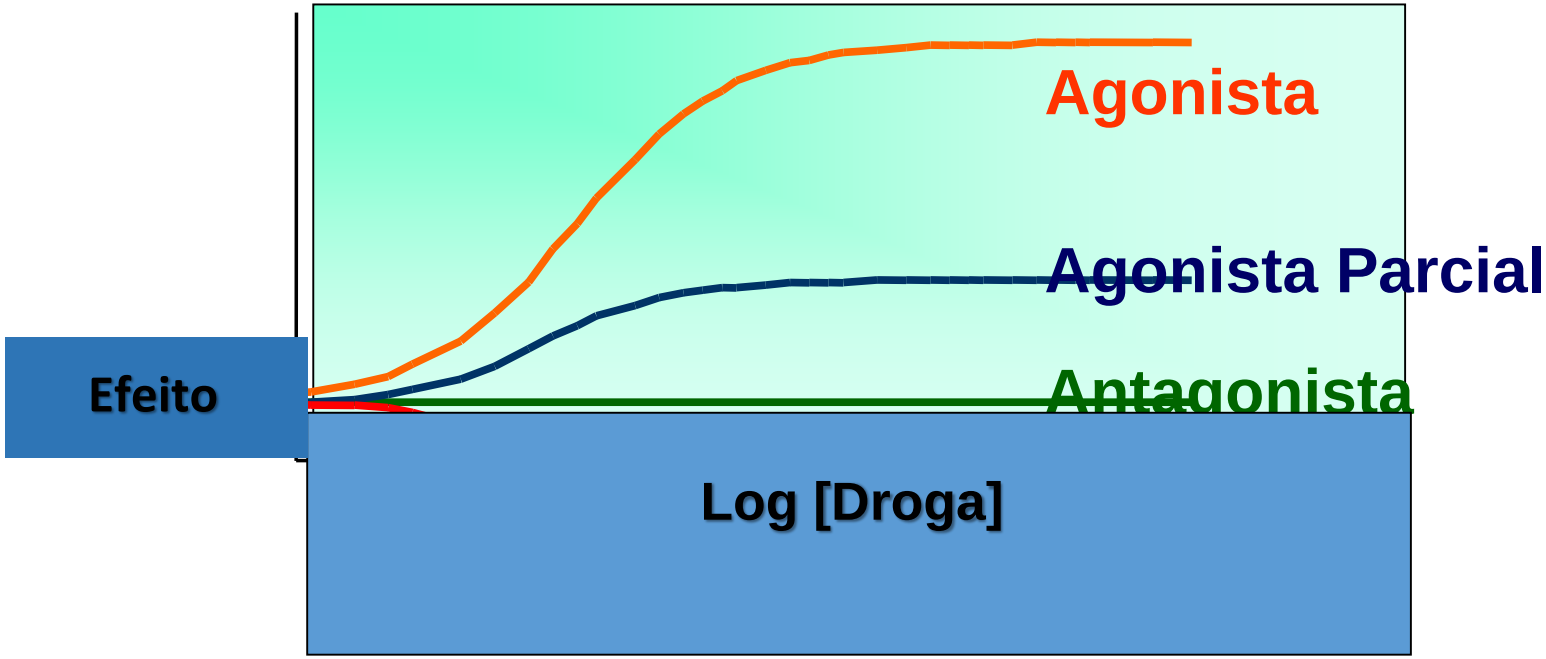


POTÊNCIA= Quantidade do fármaco para produzir determinado efeito

EFICÁCIA= Resposta máxima que pode ser provocada pelo fármaco

Expressão da eficácia da droga

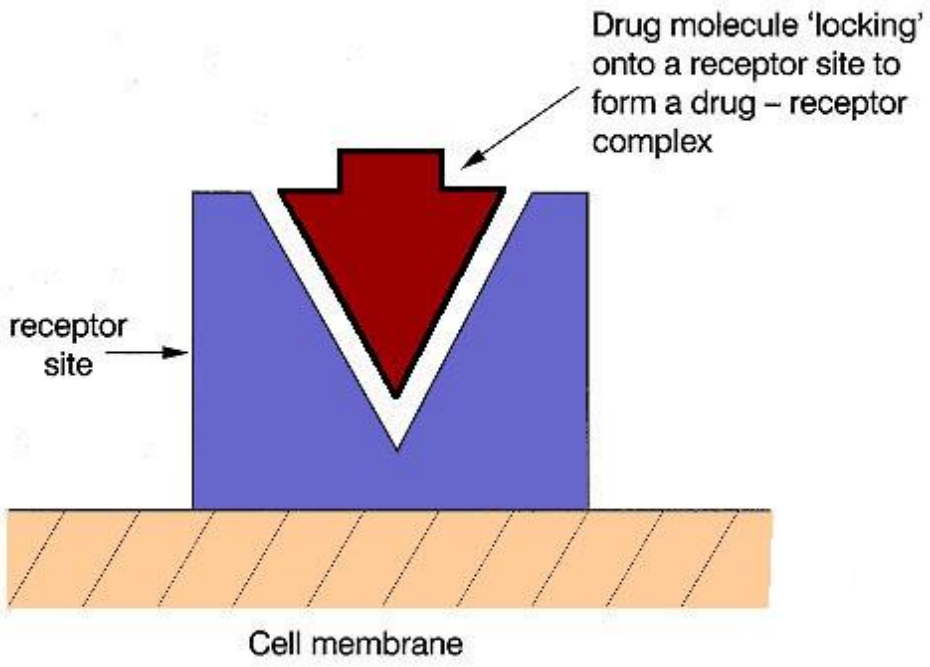
Propriedade molecular	Expressão no sistema	Classificação
Eficácia positiva (1)	Produz resposta máxima do tecido	Agonista total
Eficácia <1	Produz resposta submáxima	Agonista parcial
Eficácia zero	Não produz resposta direta	Antagonista



Antagonista

Droga interage com o receptor, não mimetiza os efeitos de agonistas mas interfere com a ligação destes compostos em seus receptores

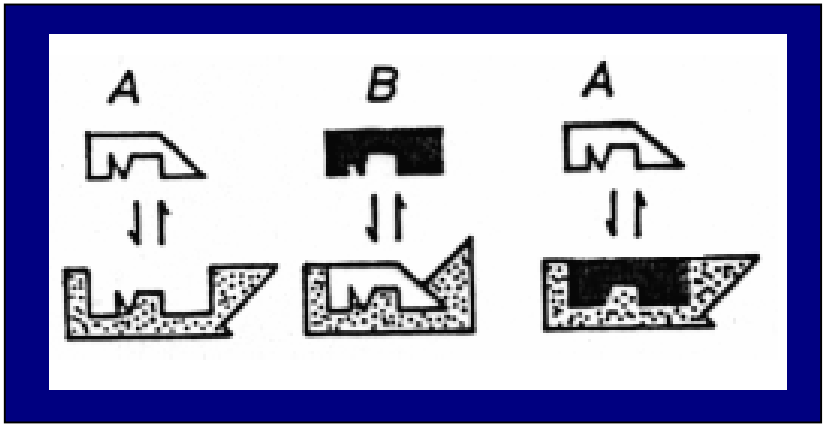
Tem afinidade mas;
Não tem Eficácia

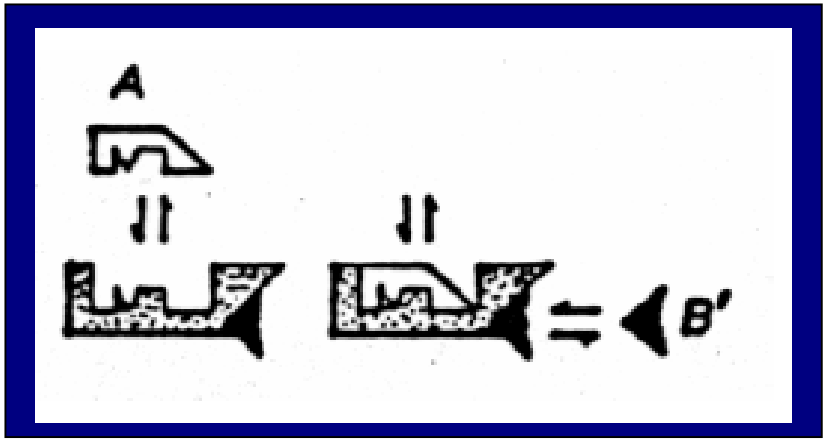


Antagonismo de receptores

Competitivo

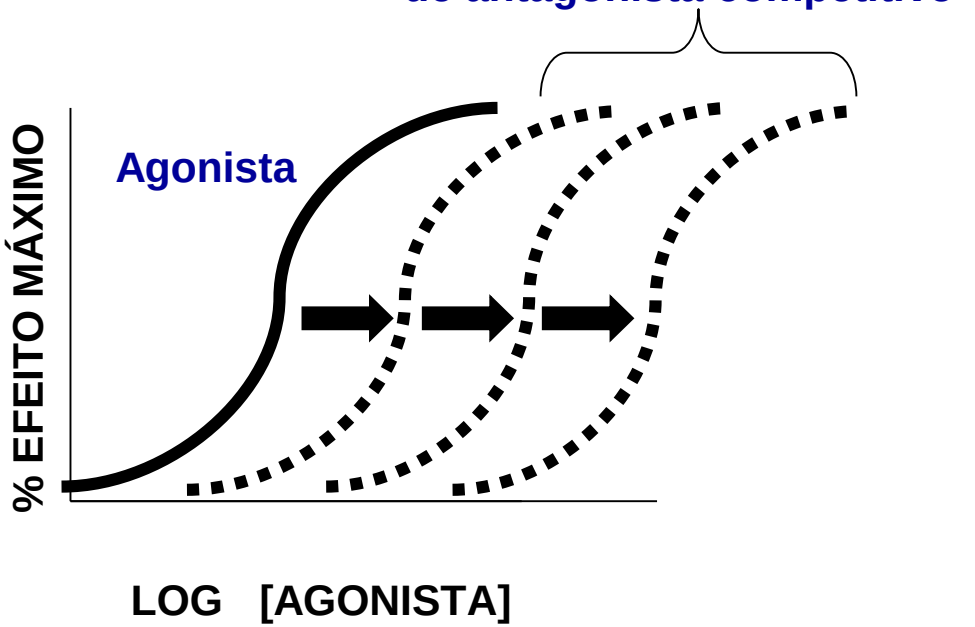
Não competitivo

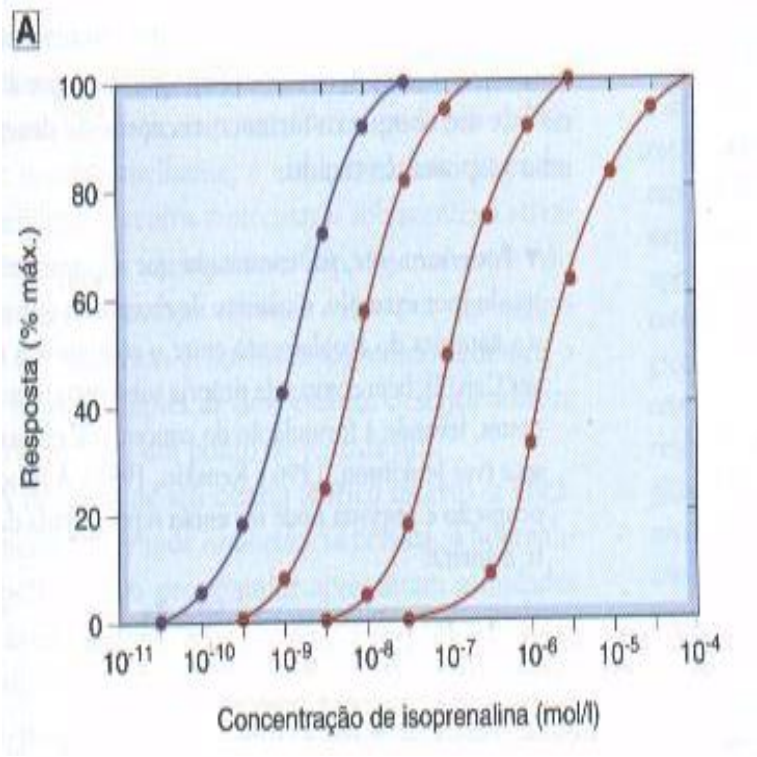




Antagonismo Competitivo

-Um antagonista competitivo desloca a curva concentração-resposta do agonista para a direita.
-Aumentando a concentração do agonista é possível observar o mesmo efeito máximo obtido na ausência do antagonista.
-Um antagonista competitivo reduz a potencia do agonista.



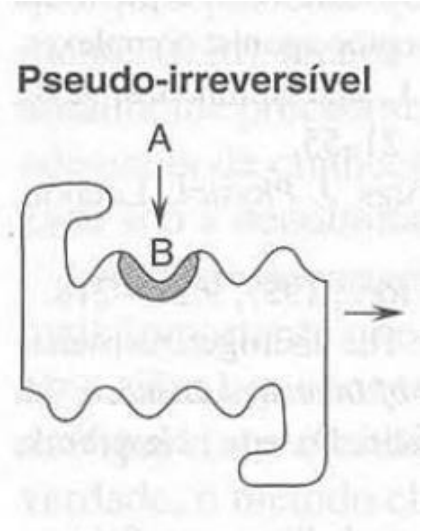


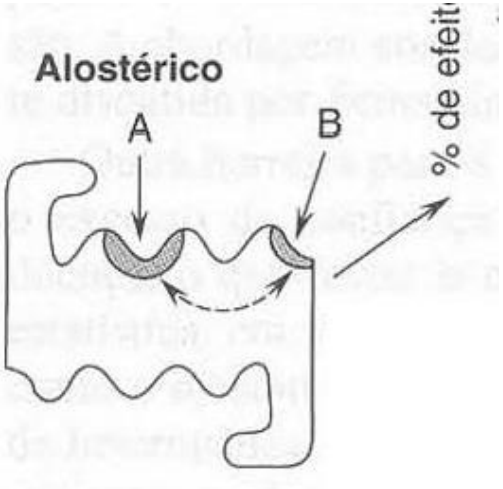
ANTAGONISTA NÃO COMPETITIVO

Os antagonistas não-competitivos podem atuar por 2 mecanismos:

1) Interagem de modo irreversivel no mesmo sítio do agonista.

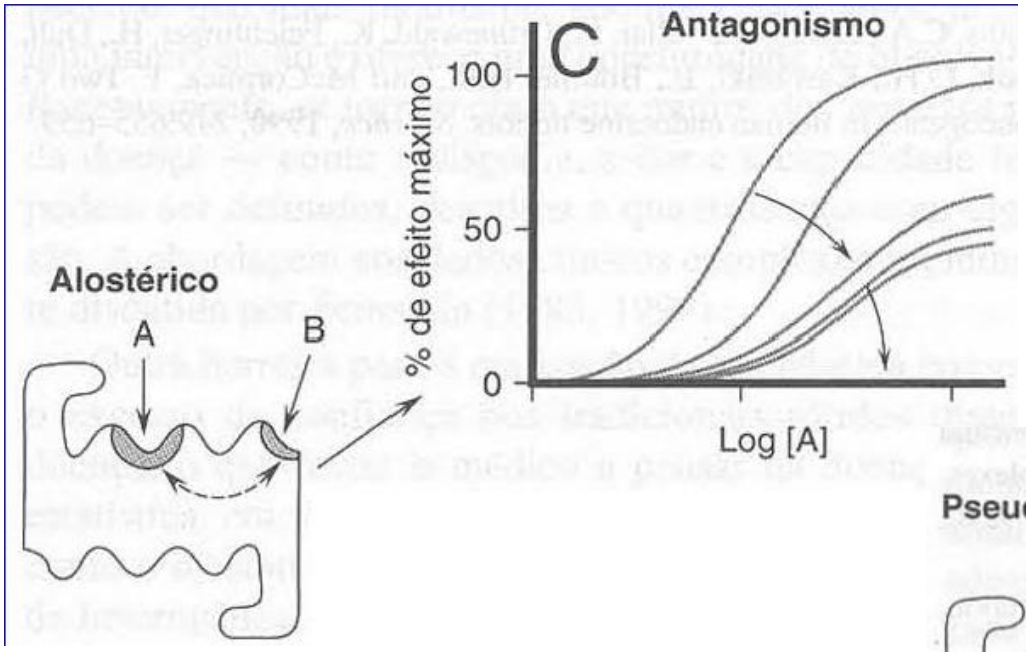
2) Se ligam em um sítio no receptor diferente daquele ocupado pelo agonista (mecanismo alostérico)

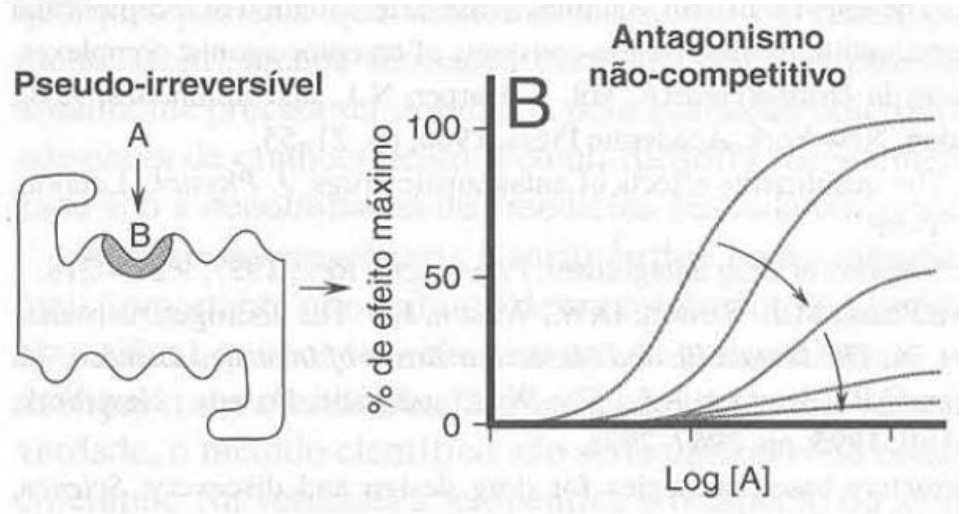




Antagonismo Não Competitivo

Um antagonista não-competitivo deprime o efeito máximo obtido mesmo em doses elevadas do agonista.





Farmacêutico - Pref. Tenente Laurentino Cruz/RN – Ano: 2015

39ª QUESTÃO

A figura abaixo mostra um gráfico da interação entre fármacos e receptores farmacológicos.

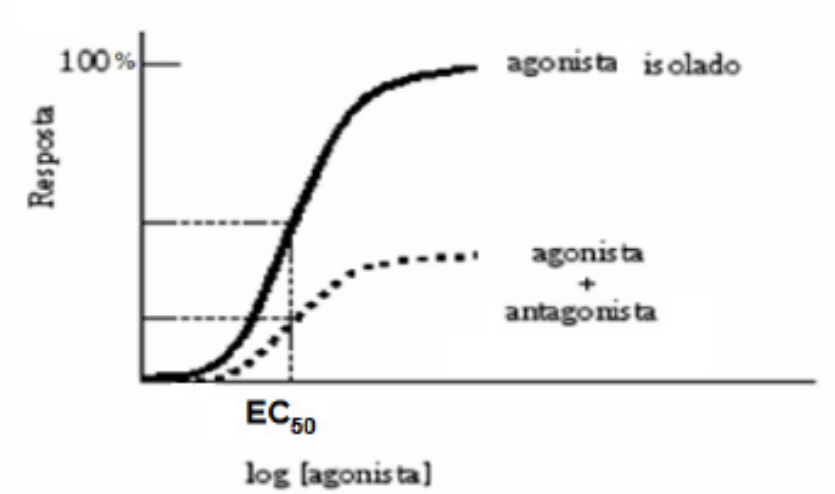
Os números **1, 2, 3 e 4** podem ser classificados, respectivamente, em:

a) Agonista Relativo, Agonista, Agonista Parcial e Antagonista Negativo.
b) Agonista Parcial, Agonista, Antagonista Parcial e Antagonista Negativo.
c) Agonista Parcial, Agonista, Antagonista e Antagonista Parcial.
d) Agonista, Agonista Parcial, Agonista Reativo e Antagonista.
e) Agonista, Agonista Parcial, Antagonista e Antagonista Negativo.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

QUESTÃO 30

O gráfico a seguir apresenta a resposta orgânica obtida durante a utilização isolada de um agonista e na administração simultânea de agonista + antagonista. Interprete atentamente as curvas no gráfico e assinale a alternativa correta.



(A) O fármaco isolado representa um agonista parcial.

(B) Esse gráfico representa um antagonismo competitivo entre 2 fármacos.

(C) O fármaco isolado representa um agonista total.

(D) O fármaco isolado representa um agonista inverso.

(E) O fármaco antagonista compete reversivelmente por ligação ao mesmo receptor que o fármaco agonista.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

QUESTÃO 29

Paciente feminina, usuária crônica de fenobarbital, há 2 anos, começou a fazer uso de contraceptivo oral combinado. Desde o mês passado, vem sentindo náuseas e dor mamária. Fez um exame de gravidez que deu resultado positivo. O que pode estar acontecendo?

(A) Antagonismo químico.
(B) Dessensibilização.
(C) Antagonismo competitivo.
(D) Adaptação fisiológica.
(E) Antagonismo farmacocinético.

Extensão da Ação de uma Droga

- ✓ **Seletividade da droga**
- ✓ **Concentração da droga**
- ✓ **Localização dos receptor**

Localização restrita de receptores
Concentração adequada da droga
Drogas seletivas

⇨ **Menos efeitos colaterais**