

Organizadora:
Priscila Xavier de Araújo

VOL 1
2022

Introdução à

Farmacologia Farmacodinâmica e Farmacocinética

PRISCILA XAVIER DE ARAÚJO
(Organizadora)

**INTRODUÇÃO À FARMACOLOGIA,
FARMACODINÂMICA E
FARMACOCINÉTICA**

EDITORA PASCAL
2022

2022 - Copyright© da Editora Pascal

Editor Chefe: Dr. Patrício Moreira de Araújo Filho

Edição e Diagramação: Fabiano Marques Monteiro Filho

Edição de Arte: Fabiano Marques Monteiro Filho

Marcos Clyver dos Santos Oliveira

Bibliotecária: Rayssa Cristhália Viana da Silva – CRB-13/904

Revisão: Priscila Xavier de Araújo

Conselho Editorial

Dr^a. Helone Eloisa Frazão Guimarães

Dr^a. Eliane Rosa da Silva Dilkin

Dr^a. Samantha Ariadne Alves de Freitas

Dr^a. Giselle Cutrim de Oliveira Santos

Dr. Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A663i

Coletânea Introdução à farmacologia, farmacodinâmica e farmacocinética. / Priscila Xavier de Araújo (Orgs.). — São Luís: Editora Pascal, 2022.

43 f.; il. – (Introdução à farmacologia, farmacodinâmica e farmacocinética; v. 1)

Formato: PDF

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN: 978-65-86707-88-5

D.O.I.: 10.29327/559040

1. Farmacologia. 2. Farmacodinâmica. 3. Farmacocinética. 4. Paciente.
I. Araújo, Priscila Araújo de. II. Título.

CDU: 615:616-085+615.015

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2022

www.editorapascal.com.br

contato@editorapascal.com.br



PRISCILA XAVIER DE ARAÚJO

Farmacêutica, Especialista em Farmácia Magistral pela Oswaldo Cruz, Mestre em Farmacologia pela Universidade de São Paulo (USP), Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Docente da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Professora do Programa de Mestrado em Cirurgia e Pesquisa Experimental (CIPE) da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Coordenadora do Laboratório de Farmacologia Clínica da UEPA Campus VIII.

AUTORES

ANDREIA CARDOSO DA SILVA

Graduando do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII.

ARIEL TAVARES SANTIAGO

Graduando do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII.

AYNIERE SOUSA SOARES

Enfermeiro, Especialista em Urgência e Emergência, enfermeiro do quadro de Oficiais da Saúde da Polícia Militar do Estado do Pará. Graduando do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA), campus VIII. Presidente da Liga do Trauma do Sudeste do Pará (LITRASP) da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

CESAR AUGUSTO MEDEIROS PAIVA RODRIGUES

Graduando do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII.

DAVI DA SILVA MARTINS

Graduando do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII. Voluntária do projeto de extensão "Mil dias de alegria - Em defesa de uma vida saudável". Membro da Liga Acadêmica Marabaense de Pediatria da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

EDUARDA BATISTA LOGRADO

Graduanda do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII. Ligante da Liga Acadêmica Marabaense de Pediatria (Lamped).

ELLEN ÁGATTA MARINHO SILVA

Graduanda do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII. Voluntária do projeto de extensão "Mil dias de alegria - Em defesa de uma vida saudável". Membro da Liga Acadêmica Marabaense de Pediatria da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

GABRIELA DE SOUZA LIMA

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII. Diretora científica da Liga Acadêmica Marabaense de Pediatria da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Ligante da Liga do trauma do Sudeste do Pará da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

JÚLIO DE ARAÚJO RENDEIRO

Graduando do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII. Diretor de Pesquisa da Liga Acadêmica de Cirurgia de Marabá (Lacim). Coordenador do Laboratório de Fisiologia e Saúde Baseado em Evidências (LABFISBE).

KLÉBER HENRIQUE DA SILVA BEZERRA

Graduando do curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII. Bolsista de iniciação científica PIBIC/FAPESPA. Membro da Liga Acadêmica de Oncologia de Marabá (LAOM). Membro da Liga Acadêmica Marabaense de Pediatria (LAMPED). Presidente do comitê local da IFMSA BRAZIL UEPA MARABÁ. Coordenador regional Norte do Comitê Brasileiro de Ligas de Cancerologia (CoBraLC).

MARCELO VAUGHAN LIMA DE OLIVEIRA

Graduando do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII.

MATHEUS LEITE DE OLIVEIRA

Graduando do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro do laboratório de Farmacologia Clínica da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus VIII.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - CONCEITOS BÁSICOS	8
CAPÍTULO 2 - FARMACODINÂMICA	21
CAPÍTULO 3 - FARMACOCINÉTICA	32
REFERÊNCIAS	42

CAPÍTULO 1

CONCEITOS

BÁSICOS

ANDREIA CARDOSO DA SILVA
CESAR AUGUSTO MEDEIROS PAIVA RODRIGUES
MATHEUS LEITE DE OLIVEIRA
AYNIERE SOUSA SOARES
PRISCILA XAVIER DE ARAUJO



Farmacologia vem do grego *pharmacon* (*φάρμακον*), fármaco, e *logos* (*λόγος*), estudo; sendo assim, é a ciência que estuda o modo pelo qual os seres vivos são afetados pelo uso de substâncias químicas (fármacos).

Ao ingerir um fármaco, o organismo começa a processá-lo: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Estas são as etapas que constituem a farmacocinética. Porém, assim como o organismo atua sobre o fármaco (farmacocinética), o fármaco também atua no organismo. É o que chamamos de farmacodinâmica, mecanismos de ação, mediados pelos receptores, uma vez que estes são responsáveis pela seletividade da ação farmacológica e pela relação quantitativa entre o fármaco e seu efeito.



RAM – Reação Adversa ao Medicamento

De acordo com a OMS, é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, a qual se manifeste após administração de doses terapêuticas.

Então, qualquer efeito indesejável, desagradável, nocivo ou potencialmente prejudicial é caracterizado como uma reação adversa. Sendo assim, as reações adversas são muito comuns. Acredita-se que essas reações são responsáveis por cerca de 10-20% das internações hospitalares americanas.

Essas reações podem ser do tipo leve, moderada, grave ou letal. Quando a ocorrência é de reação leve ou moderada não significa necessariamente que o medicamento deva ser interrompido, mas provavelmente ocorrerá um reajuste de dose. Quando ocorre reação grave (rara) deve-se interromper o uso do medicamento. Embora, em alguns casos, deve-se continuar a administração (quimioterápicos e imunossupressores).

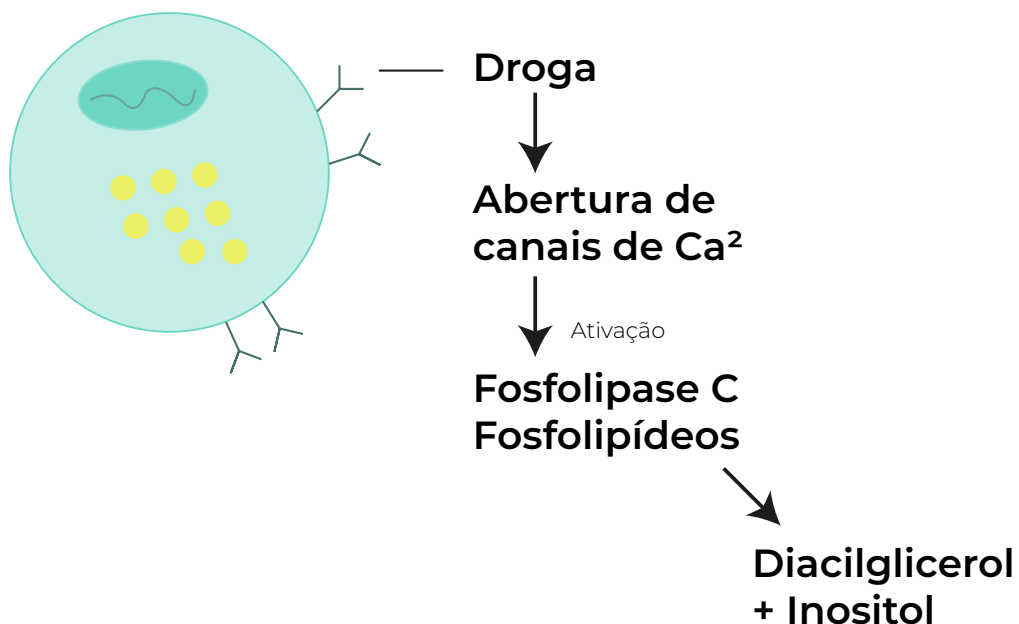
Fatores que predisõem o surgimento das RAMs:

- **Idade:** Os dois extremos são os mais vulneráveis – recém-nascido e idoso. No idoso a droga acumula mais porque já há um comprometimento hepático e renal, levando a diminuição da função. Com isso, reduz a metabolização e os metabólitos aumentam na concentração plasmática, aumentando as RAMs. Pode também ocorrer uma diminuição da síntese das proteínas plasmáticas –albumina- que é onde o fármaco se liga. Dessa forma também há uma maior probabilidade de reação adversa.
- **Mulheres**
- **Raça e características genéticas:** Este é outro fator que contribui muito para o aparecimento de reações. Porque populações metabolizam de formas diferentes. Algumas metabolizam mais rápido, e outras de forma mais lenta. Quanto mais lento, maior o risco de ocorrer uma RAM.
- **Doenças associadas:** Principalmente insuficiente renal e hepático, pois comprometem metabolismo e excreção dos fármacos.
- **Associações:** Quanto maior o número de fármacos utilizados, maior a probabilidade de apresentar RAM.

Idiosincrasia

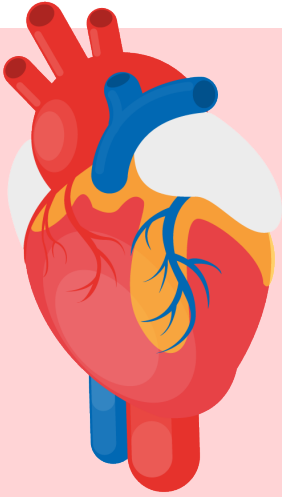
Reação só é causada em determinados grupos com uma característica genética comum.

Hipersensibilidade



Para que a pessoa tenha uma hipersensibilidade, ela tem que ser sensibilizada.

A droga se liga ao receptor fazendo com que haja abertura dos canais de cálcio que leva a ativação da fosfolipase C. Esta metaboliza o fosfolípídios da membrana em diacilglicerol (DAG) e Inositol. O DAG ativa a proteína cinase, e o inositol é fosforilado três vezes, transformando-se em Ip3.



Na membrana do retículo há receptores para o Ip3. A proteína cinase modula a ligação do Ip3 ao receptor, e quando este se liga, ocorre abertura dos canais de cálcio, ocorrendo influxo de cálcio do retículo para o citoplasma, levando a degranulação dos mastócitos, isto é, liberação de histamina. Isto leva a mudança do fluxo intravenoso para intersticial, o que leva a edema. E a diminuição desse fluxo venoso leva a hipotensão. Ocorre também broncoconstrição e reações cutâneas.

Neste caso, deve-se restabelecer a função cardiovascular respiratória com adrenalina.

Efeito Colateral

É um tipo de reação adversa que se pode prever que vai ocorrer, porque resulta do mecanismo de ação do fármaco.

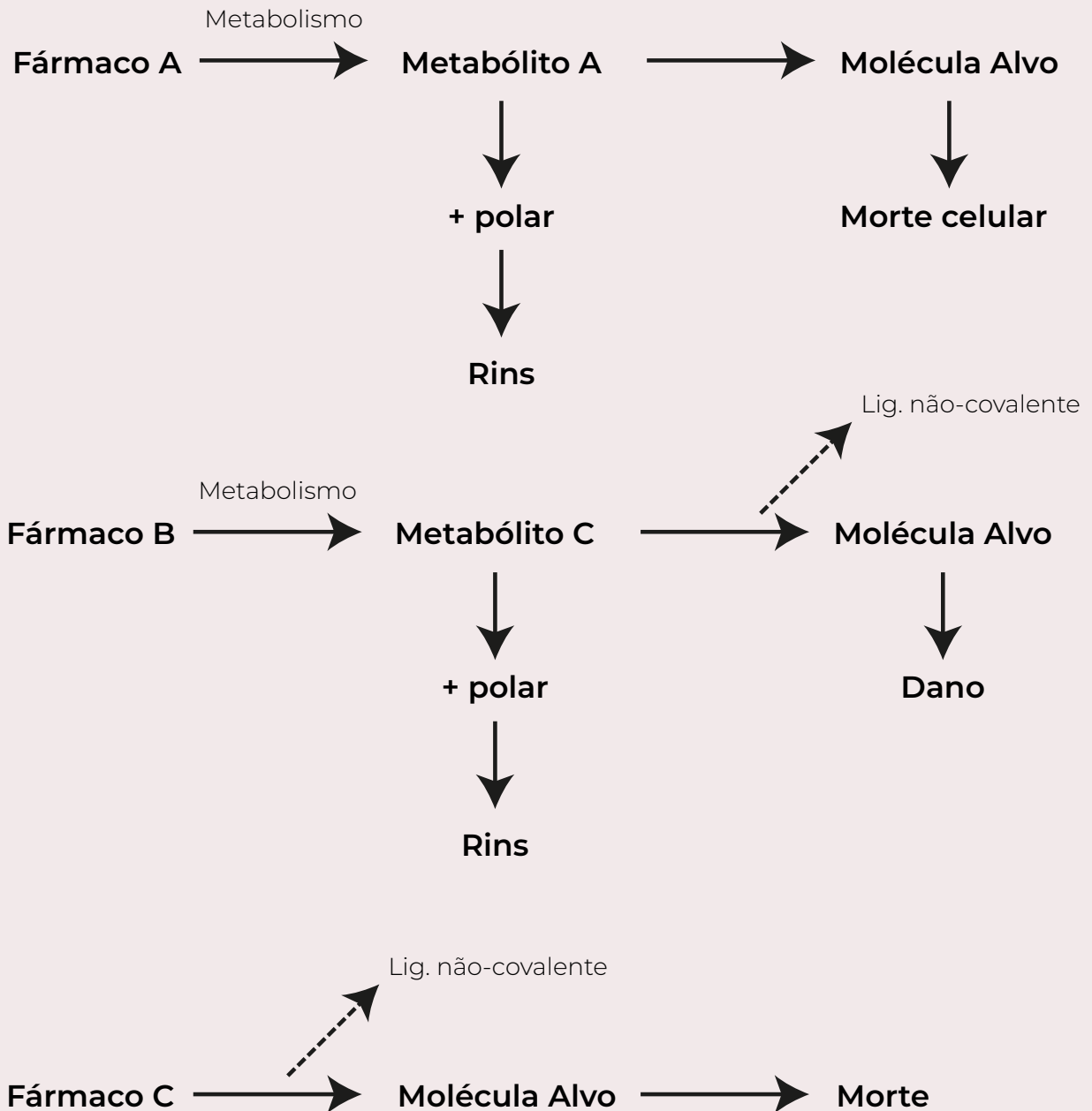
Evento Adverso

Qualquer dano sofrido pelo paciente por erros no uso do medicamento e que resulta em falha terapêutica.

Reação Tóxica

Citotoxicidade

Mecanismos da citotoxicidade:





O fígado é um órgão especializado em metabolismo. Ele metaboliza substâncias exógenas para torná-las polares. Se o fármaco é polar, ele vai dissolver em polar-água, e com isso, há uma facilitação de excreção renal. O problema é que os metabólitos se ligam a proteínas fazendo com que essas percam sua função. A ligação fármaco-proteína covalente (forte) leva à morte da célula.

Devido a isso, os órgãos mais vulneráveis à toxicidade são o fígado e os rins.

No caso do fármaco A, o metabólito (derivado do metabolismo do fármaco) que se ligou a proteína causando assim toxicidade.

No fármaco B, o próprio fármaco é quem se liga de forma covalente à molécula alvo.

Já no fármaco C, a ligação é com metabólito, porém, esta é uma ligação não-covalente, ou seja, é reversível. E devido a isto a célula não morre, ela sofre danos que provavelmente levarão à morte.

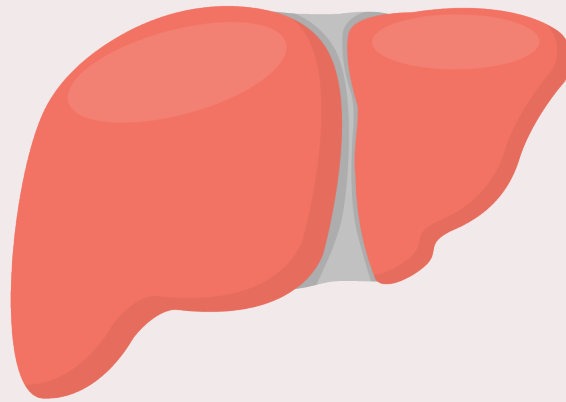
Nosso organismo possui uma enzima chamada Glutatião. Esta tem a capacidade de oxidar e reduzir, e produz uma defesa contra radicais livres. Os metabólitos reativos (radicais livres) iniciam uma peroxidação lipídica. Ocorre uma reação em cadeia – cascata peroxi lipídica- e esta afeta muitos lipídeos da membrana ocorrendo então, uma alteração da permeabilidade celular. O glutatião é um mecanismo de defesa contra esses radicais.

Porém com excesso de radicais, a enzima fica na forma reduzida, ou seja, diminui seus níveis oxidados, tendo uma diminuição da defesa. Com essa desproteção, ocorre a morte celular.

Obs.: Se esse metabólito (ou fármaco) se ligar covalentemente ao DNA, pode haver uma alteração gênica e esta ser transmitida às células filhas, originando uma mutação.

Hepatotoxicidade

Pode ocorrer de forma reversível (hepatite) ou de forma irreversível (cirrose).



O mecanismo é o mesmo de citotoxicidade:

Droga



Metabolismo

Metabólito



Estresse Oxidativo (depleção do glutatião)



Fosforilação Lipídica



Morte Celular

Nefrotoxicidade

Fosfolipídeos (memb)



Ác. Araquidônico



Prostaglandina → **melhora o fluxo sanguíneo**

Prostaciclina

**Tromboxano
(coagulante)**

Renina

Angiotensinogênio

Angiotensina

Angiotensina II

Filtração glomerular

Há um aumento de cálcio que faz com que a fosfolipase A seja ativada. Esta metaboliza os fosfolípidos da membrana em ácido araquidônico. Este por sua vez, por ação da COX (ciclooxigenase) do tipo um, será convertido em prostaglandina, prostaciclina e tromboxano.

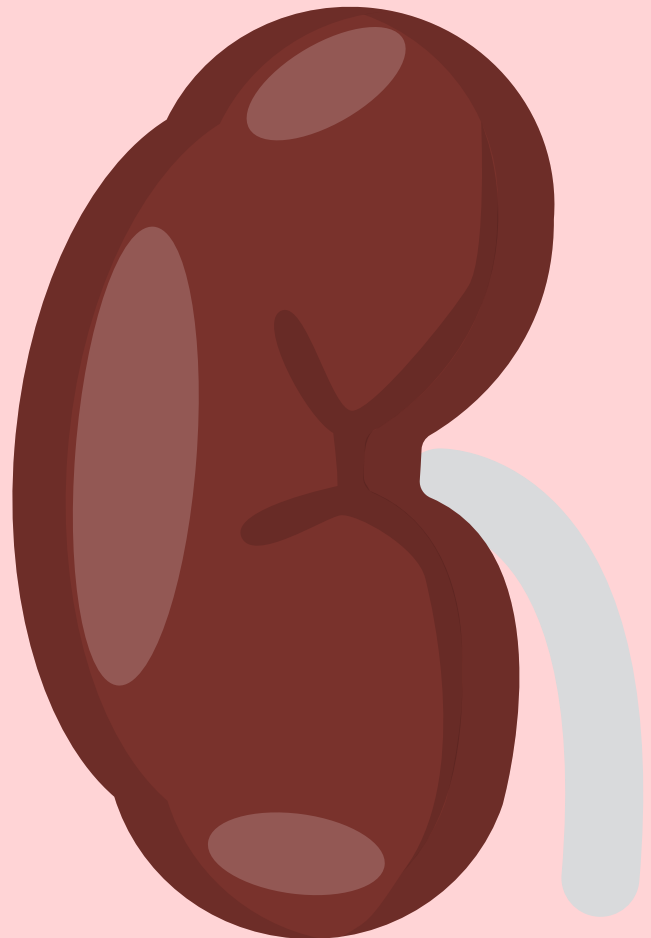
Os rins precisam de muito oxigênio para funcionar perfeitamente. A prostaglandina causa vasodilatação e redistribui o fluxo sanguíneo nos rins, ou seja, favorece a chegada de O₂ nos rins.

Uma das reações adversas do AAS é a nefrotoxicidade, pois ele se liga a COX impedindo a metabolização do ácido araquidônico, diminuindo assim os níveis de prostaglandina, e conseqüentemente diminuindo o fluxo sanguíneo renal. O que pode causar lesões, pois chegará uma menor quantidade de O₂.

Toda vez que ocorrer redução do fluxo renal, o rim tenta reverter esse quadro liberando renina, enzima envolvida na conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, esta sob ação da ECA (enzima conversora de angiotensina) é metabolizada em angiotensina II. A angiotensina II possui várias funções (respostas), aumenta aldosterona (reabsorção de Na) e também é responsável pela filtração glomerular.

Medicamentos como Captopril inibem a ECA impedindo a conversão de Ag I em II, com isso diminui a filtração glomerular.

Outra forma de nefrotoxicidade é quando metabólitos reativos, ou o próprio fármaco, se ligam a uma molécula renal gerando um composto. Este composto pode ser atacado por um anticorpo, desencadeando uma resposta imune. São as chamadas nefrites intersticiais.



Mutagenicidade

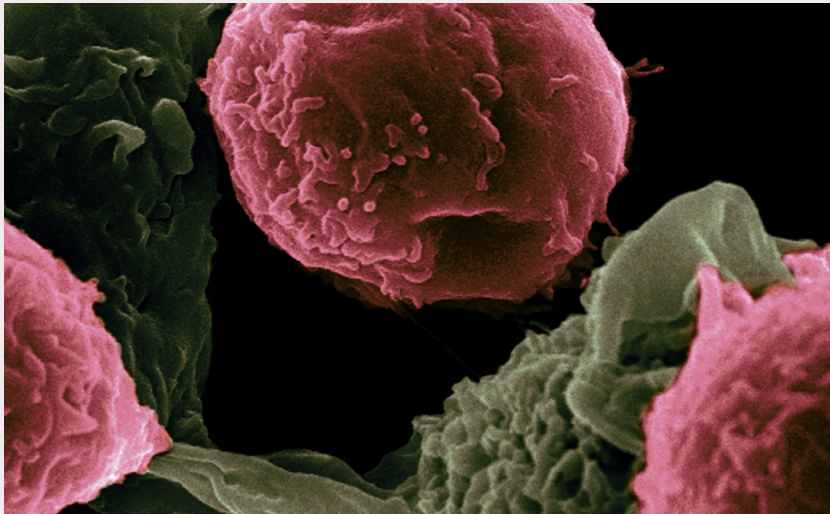
É uma alteração no genótipo que será emitida nas células filhas. Não é muito comum nos seres humanos, porque possuem enzimas de reparo para que seja mantida a estabilidade genética.

Proto-oncogênicos são células que estimulam o crescimento celular. Quando sofre uma mutação, que ocasiona um crescimento desordenado.

Os genes supressores inibem o crescimento celular. Uma vez mutados ocorre falência dos mesmos levando a um crescimento desordenado.

Normalmente uma droga mutagênica é potencialmente carcinogênica.

Quando ocorre uma mutação no feto, tem-se uma teratogenicidade.



Carcinogenicidade

1. Carcinogênicos genotóxicos

Neste caso, um iniciador começa a lesão no DNA.

Quando for primário, o próprio fármaco causa a lesão. E secundário, essa lesão é causada pelo metabólito.

O cigarro também é um iniciador carcinogênico.

2. Carcinogênicos epigenéticos

a) Promotores

Quando já possui uma célula lesada e a substância estimula o seu crescimento, gerando câncer. O cigarro além de iniciador também é um promotor.

b) Co-carcinogênico

Essas drogas não causam o câncer, porém se a célula estiver lesada ela acelera o seu aparecimento. Se for utilizada junto com uma droga carcinogênica, ocorrerá um sinergismo, pois fará com que o câncer apareça mais rápido.

Teratogenicidade

Quando o fármaco teratogênico é utilizado na fase da organogênese (17-60 dias) o feto morre.

Interações Medicamentosas

In vitro: incompatibilidade

In Vivo: Farmacocinética (antagonismo farmacocinético)

Farmacodinâmica (competição pelo sítio de ligação)

De efeito: sinergismo

Antagonismo entre fármacos

É quando um fármaco possui seu efeito bloqueado ou diminuído por ação de outro fármaco ou substância química. Classifica-se da seguinte forma:

- Antagonismo químico

Ocorre quando duas substâncias se combinam, ou seja, se ligam de forma covalente e o efeito do fármaco é perdido. Isto acontece quando crianças, gestantes ou lactentes utilizam tetraciclina, um antibiótico que possui alta afinidade pelo íon Ca^{2+} (assim como Mg^{2+}). Durante o crescimento, ao ingerir tetraciclina, ela se liga ao cálcio e se deposita nos ossos junto ao cálcio. Este depósito prejudica o processo de ossificação, ficando com ossos mais frágeis. Devido a isso a tetraciclina não é recomendada a crianças menores de oito anos, gestantes e lactentes.



- Antagonismo farmacocinético

Obtém-se tal antagonismo quando o antagonista reduz efetivamente a concentração da substância ativa em seu local de ação, ou seja, quando esse fármaco interfere em alguma etapa farmacocinética, seja na absorção intestinal, ou no processo de metabolismo, ou mesmo de excreção renal. Um exemplo é quando se utiliza um indutor de P450 (enzima responsável pelo metabolismo hepático) como fenobarbital, ácido valpróico, fenitoína; com outro medicamento que tenha metabolismo hepático, como contraceptivo oral. Pois a concentração do outro medicamento irá diminuir, e com isso não chegará à concentração suficiente para que se obtenha a resposta farmacológica.

Pensando no antagonismo farmacocinético, o que você acha que pode acontecer com a mulher que faz tratamento com fenobarbital e utiliza contraceptivo oral como método contraceptivo?

- Antagonismo por bloqueio de receptores

Conhecido como antagonismo competitivo, que pode ser reversível ou irreversível.

No reversível, a droga agonista consegue deslocar a antagonista dos receptores e assim diminuir a ocupação de receptores pela droga antagonista.

No irreversível a dissociação da droga antagonista dos receptores é muito lenta, ou não ocorre dissociação.

Resumidamente, antagonismo competitivo é quando duas drogas competem pelo mesmo sítio de ação. É o que ocorre quando se utiliza Atropina com Pilocarpina, onde ambas as drogas se ligam ao receptor muscarínico m3, e conseqüentemente terá uma competição pelo mesmo receptor.



- Antagonismo não competitivo

Este ocorre quando o antagonista impede a produção dos eventos que levarão à resposta do agonista. Um exemplo é quando se utiliza eritromicina com penicilina. A eritromicina liga-se ao ribossomo fazendo com que a bactéria pare de crescer. Diminuindo assim a síntese da parede bacteriana, não formando o PLP (proteína ligante de penicilina). Sendo assim, a penicilina não terá onde agir, tendo um antagonismo não competitivo.

- Antagonismo fisiológico

Interação entre duas drogas cujas ações opostas tendem a anular-se, por atuarem sobre células ou sistemas fisiológicos separados. Ex. noradrenalina (vasoconstritor) histamina (vasodilatador). Outro exemplo é a histamina que sinaliza a liberação de HCl e o omeprazol que inibe este efeito.

Sinergismo

São interações sinérgicas, ou seja, quando utilizo dois fármacos que atuam em locais distintos produzindo uma mesma resposta. Esse sinergismo pode ser por adição ou por potenciação. O sinergismo por adição é quando o efeito de uma droga soma ao efeito de outra. Ou seja, se utilizarmos um medicamento que em determinada dose ele produz um efeito de 1 hora, e um outro que em outra dosagem produza esse mesmo efeito por 2 horas, ao fazer esta associação obteremos um efeito por 3 horas.


Por potenciação é quando o efeito produzido por associação é maior do que o efeito produzido em monoterapia, mas é diferente da somatória dos efeitos isolados. Um exemplo é quando utilizo um diurético juntamente com um vasodilatador pra promover diminuição da pressão arterial. As duas drogas produzem um efeito maior junta do que quando usadas separadamente.

Obs.: Para ver se a interação é sinérgica ou não, observar sempre as respostas e as reações adversas.



CAPÍTULO 2

FARMACODINÂMICA



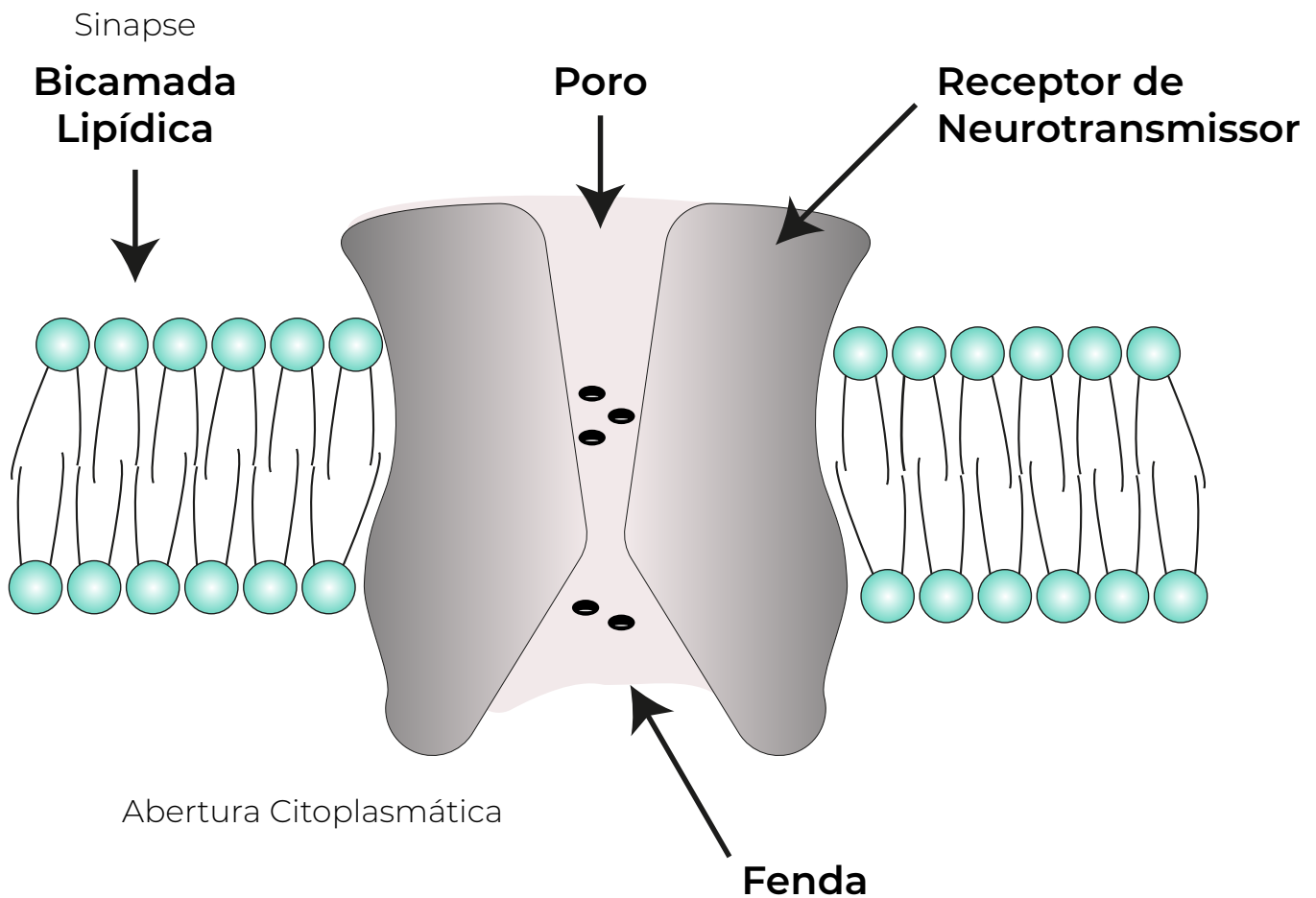
DAVI DA SILVA MARTINS
MARCELO VAUGHAN LIMA DE OLIVEIRA
JÚLIO DE ARAÚJO RENDEIRO
KLÉBER HENRIQUE DA SILVA BEZERRA
PRISCILA XAVIER DE ARAUJO

De membrana

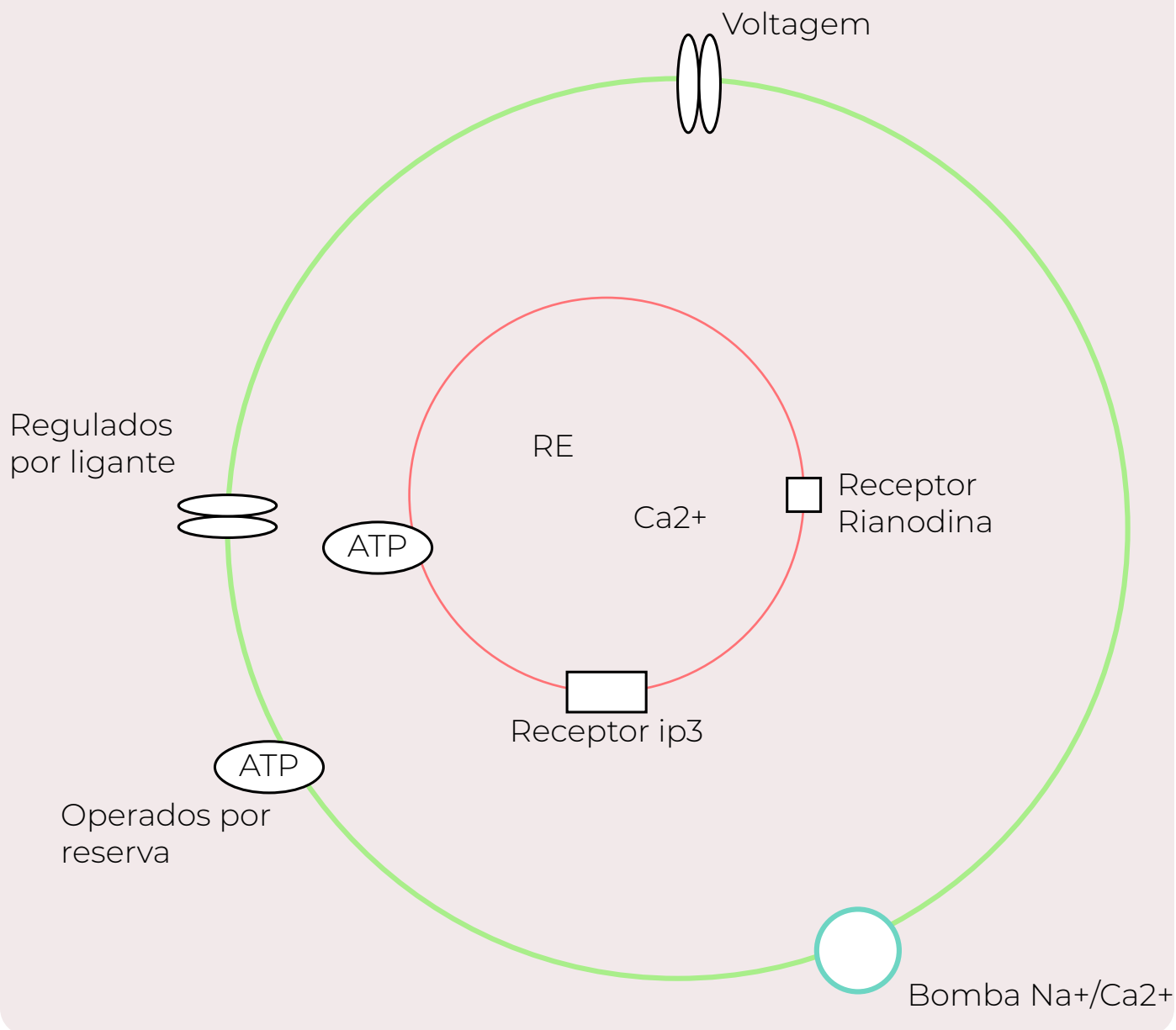
- *Acoplados ao canal*

Em geral, estão envolvidos em respostas muito rápidas, excitatórias – glutamato e aspartato – e inibitórias – gaba e via das glicinas.

Para descrever o mecanismo de ação utilizaremos a acetilcolina. Quando ela chega à célula encontra seu receptor e se liga a ele. Ocorre ativação deste receptor que sofrerá mudanças conformacionais, fazendo com que o canal se abra. Assim, ocorre a passagem de eletrólitos do meio extra para o meio intracelular. A droga desliga (porque há um tempo de ligação determinado pelo tipo de interação química) e imediatamente o receptor volta para sua conformação original cessando a resposta.



Canais de Cálcio



Na célula há tipos diferentes de canais de **Ca²⁺**.

Regulados por ligante: O receptor NDA liga-se ao glutamato, ocorrem mudanças conformacionais, abertura de canais influxo de cálcio. Esse tipo de canal é um canal regulado por ligante (Toda vez que precisar de uma substância endógena ou exógena para ser aberto).

Voltagem: Este tipo de canal abre quando houver um aumento de cálcio extracelular. Quando reduz essa concentração no meio externo esses canais se fecham.

Operados por reserva: Na membrana ocorre ativação da fosfolipase que metaboliza os fosfolípidos da membrana em diacilglicerol + Inositol. O diacilglicerol ativa a proteína cinase, e o inositol é fosforilado três vezes, transformando-se em Ip3. Ambos, DAG e Ip3 vão para o citoplasma. No citoplasma há o Retículo Endoplasmático, e na membrana deste há receptores para o Ip3. A proteína cinase modula a ligação do Ip3 ao receptor, e quando este se liga, ocorre abertura dos canais de cálcio, ocorrendo influxo de cálcio do retículo para o citoplasma. No momento em que há uma redução dos níveis de Ca²⁺ do retículo, imediatamente abre-se os canais de Ca²⁺ operados por reserva. E com isso a concentração de cálcio suficiente para o retículo é assegurada – há gasto de energia (ATP).

Rianodina e Ip3: retiram cálcio do interior do retículo para o citoplasma.

Bomba Na⁺/Ca²⁺: retiram o excesso de cálcio trocando por sódio- consumo de ATP (energia).

Canais de Potássio

Voltagem: Toda vez que houver aumento da concentração de K^+ extracelular, ocorre abertura desses canais.

Retificadores internamente dirigidos:

pGi: Noradrenalina se liga ao receptor, ativa, ocorre mudanças conformacionais permitindo a formação do complexo noradrenalina - receptor- proteína G. Ocorre ativação da pG, sai GDP e entra GTP, e a subunidade α GTP promoverá a abertura dos canais de K^+ e fechamento dos canais de Ca^{2+} .

ATP sensíveis – células β : Nas células β pancreáticas há canais de cálcio e de potássio. Quando a glicose entra na célula (GLUT), ela começa a consumir ATP, diminuindo a concentração de ATP intracelular. Neste momento ocorre abertura dos canais de K^+ , que cessa a liberação de insulina. A glicose é ativadora da insulina até o momento em que os níveis de ATP diminuem.

Domínio de dois poros: Há um controle de repouso. Se vier um estímulo para ter uma despolarização precoce, há abertura de canais de K^+ de dois poros. Com isso, é mantida a quantidade ideal de eletrólitos na célula.



- **Acoplados a proteína G**

A proteína G é uma proteína trimérica, ou seja, possui três subunidades onde duas são conservadas (γ e β), e a subunidade α é variável. Sendo assim, os tipos de proteína G são baseados no domínio α . Proteína estimulatória (Gs); inibitória (Gi ou Go) e quiminescente (Gq).

De forma geral, ocorre da seguinte forma: O fármaco chega ao local onde estão os receptores e se liga. Ocorrem mudanças conformacionais no receptor e exposição de grupamentos químicos que se liga a proteína G, formando um complexo (fármaco, receptor, pG). Logo após ocorre ativação da proteína G, ou seja, sai GDP e entra GTP, e com isso, o complexo se desfaz. Toda a resposta farmacológica a partir de então estará relacionada à subunidade α GTP. Esta subunidade ativa uma enzima que metabolizará uma substância endógena em um segundo mensageiro, este fosforila (ativa) a proteína cinase e com isso há a resposta.

Proteína G α

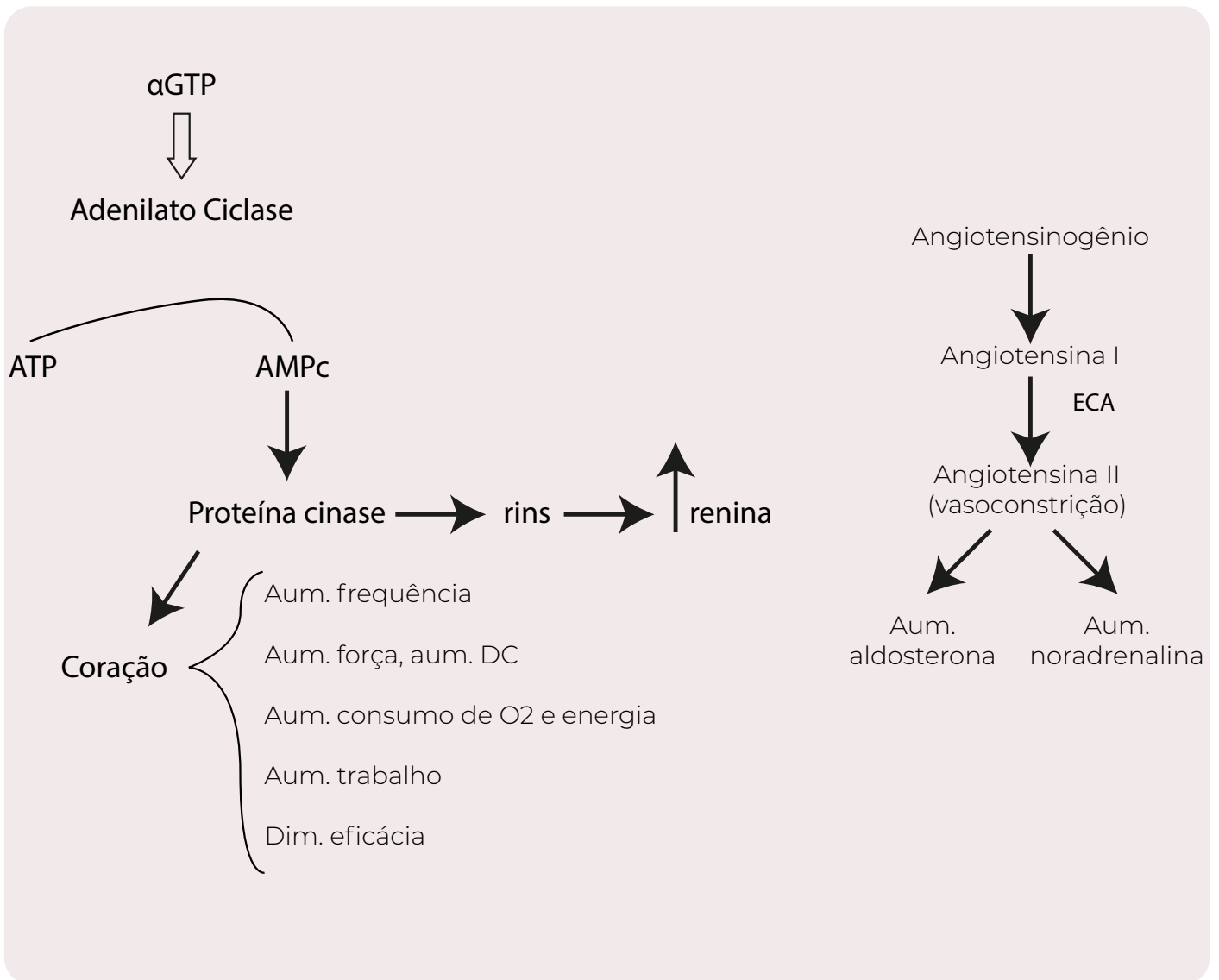
Os receptores ($\alpha 1$ adrenérgicos) ficam nas células, na camada muscular dos vasos sanguíneos. Ocorre a liberação da noradrenalina e esta se liga a esses receptores e os ativa permitindo a formação do complexo noradrenalina - receptor- proteína G. Ocorre ativação da pG, sai GDP e entra GTP, e a subunidade α GTP ativa a fosfolipase do tipo C, que metaboliza os fosfolídeos da membrana em diacilglicerol + Inositol. O diacilglicerol ativa a proteína cinase, e o inositol é fosforilado três vezes, transformando-se em Ip3. Ambos, DAG e Ip3 vão para o citoplasma. No citoplasma há o Retículo Endoplasmático, e na membrana deste há receptores para o Ip3. A proteína cinase modula a ligação do Ip3 ao receptor, e quando este se liga, ocorre abertura dos canais de cálcio, ocorrendo influxo de cálcio do retículo para o citoplasma. Isso leva a uma contração muscular (devido o aumento de cálcio); e por serem células dos vasos ocorre vasoconstrição, o que leva ao aumento da pressão arterial.

Proteína G β

Receptor $\beta 1$: Músculo cardíaco e células justaglomerulares.

A noradrenalina liga-se ao receptor $\beta 1$ e os ativa permitindo a formação do complexo noradrenalina - receptor- proteína G. Ocorre ativação da pG, sai GDP e entra GTP, e a subunidade α GTP ativa a adenilato ciclase q vai metabolizar o ATP em AMP cíclico. Este metaboliza a proteína cinase que irá permitir a entrada de cálcio na célula cardíaca, levando a contração, aumento da frequência cardíaca, aumento da força de contração e débito cardíaco, aumento do consumo de oxigênio e energia, aumento do trabalho e diminuição da eficácia.

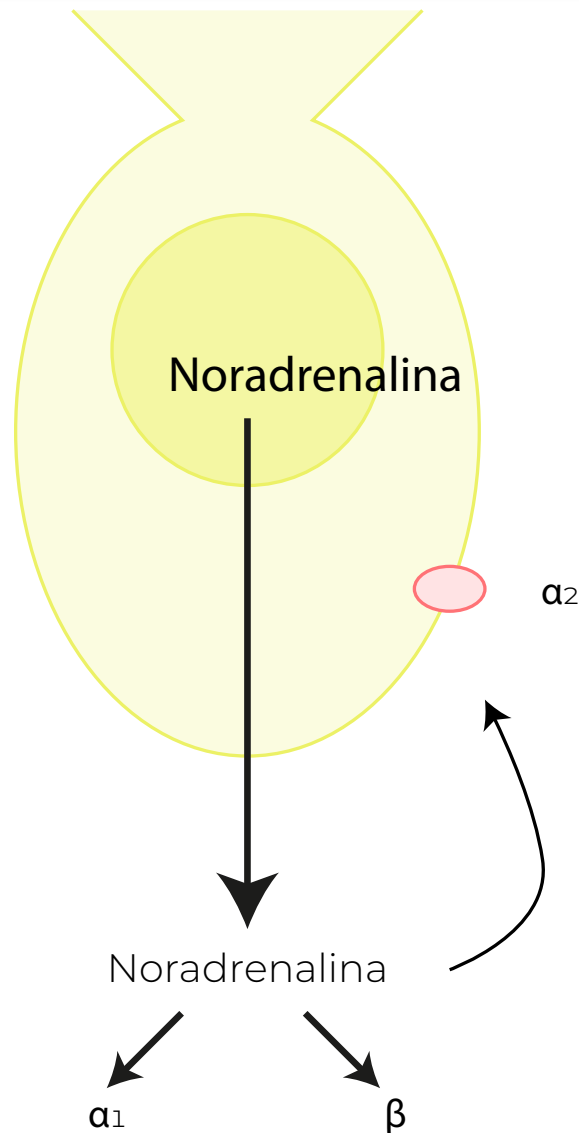
Nos rins o aumento de cálcio leva a liberação de renina. Com isso, mais angiotensinogênio será metabolizado em angiotensina, que pela ação da ECA é convertida em angiotensina II, esta por sua vez quando ligada a seus receptores vasculares leva a uma vasoconstrição, conseqüentemente, aumento da pressão arterial.



Proteína Gi

Receptores α_2 (envolvidos na retro alimentação negativa)

Depois de sintetizada a noradrenalina fica armazenada nas vesículas. Chega o estímulo (entrada de cálcio) que promove a exocitose. A noradrenalina é então liberada e chega à fenda sináptica e se liga preferencialmente a receptores α_1 e β . À medida que sua concentração vai aumentando na fenda os receptores α_2 vão sendo sensibilizados. Ela se liga ao receptor, ativa, ocorre mudanças conformacionais permitindo a formação do complexo noradrenalina - receptor- proteína G. Ocorre ativação da pG, sai GDP e entra GTP, e a subunidade α GTP promoverá a abertura dos canais de K^+ e fechamento dos canais de Ca^{2+} , inibindo assim a liberação de noradrenalina. Por isso que se diz que esses receptores ativados causam retro-alimentação negativa, pois diminui a liberação de noradrenalina, diminuindo consequentemente sua concentração na fenda sináptica, havendo uma menor ocupação dos receptores α_1 e β , diminuindo a resposta. Tendo então uma redução da resistência vascular e consequentemente diminuição da pressão arterial. Drogas agonista α_2 são ani-hipertensivas.



- **Tirosina Cinase**

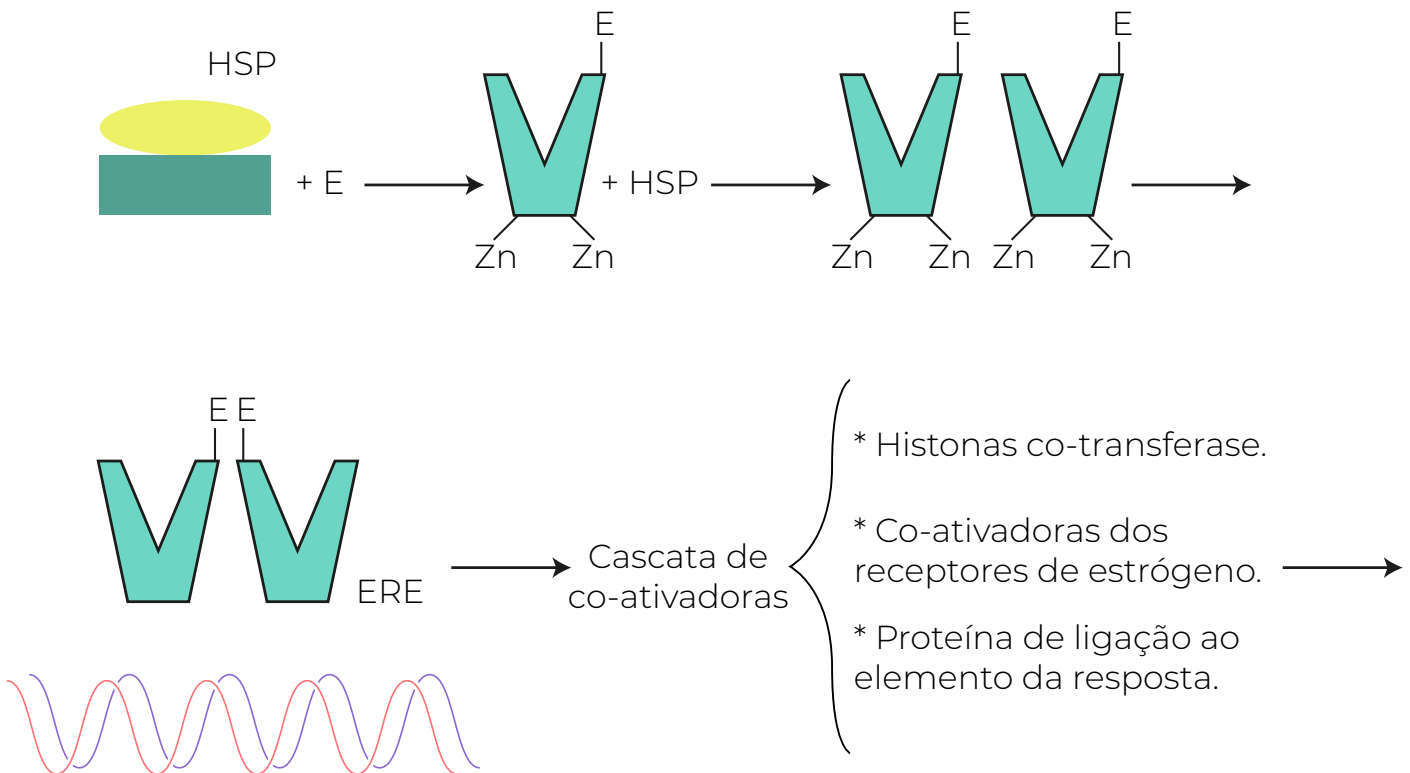
Mecanismo de liberação

Para que a glicose entre para o interior da célula β pancreática é necessário que haja um transportador – GLUT. Já no interior da célula a glicose começa a ser fosforilada, consumindo ATP. Esse consumo de fósforo fará com que diminua a concentração de ATP e aumente a concentração de ADP. Esse desequilíbrio entre ATP e ADP fará com que haja abertura dos canais de Ca^{2+} da membrana. Este aumento de cálcio ativa a enzima fosfolipase C, que metaboliza os fosfolípidos da membrana em diacilglicerol + Inositol. O diacilglicerol ativa a proteína cinase, e o inositol é fosforilado três vezes, transformando-se em $Ip3$. Ambos, DAG e $Ip3$ vão para o citoplasma. No citoplasma há o Retículo Endoplasmático, e na membrana deste há receptores para o $Ip3$. A proteína cinase modula a ligação do $Ip3$ ao receptor, e quando este se liga, ocorre abertura dos canais de cálcio, ocorrendo influxo de cálcio do retículo para o citoplasma fazendo com que a insulina seja liberada.

Mecanismo de ação**Receptor tipo 1:**

Insulina se liga a seu receptor, ativa, ocorre dimerização, ou seja, os receptores se agrupam em pares, e logo após ocorre a auto-fosforilação (um receptor fosforila a tirosina do outro receptor). Chega uma proteína com domínio SH e se liga à tirosina fosforilada. Essa proteína vai ser ativada e o receptor desativado. A proteína SH ativa vai ativar uma outra proteína – RAS (na forma inativa está ligada ao GDP). Quando ela é ativada ocorre o desligamento do GDP e o ligamento do GTP. Logo após ela fosforila (ativa) uma proteína cinase. Essa proteína cinase vai ativar outra proteína cinase e desfosforilar, a segunda ativa uma terceira e desfosforila, e vai ocorrendo uma cascata de fosforilação e desfosforilação até que uma proteína cinase chegue ao núcleo e ative o processo de transcrição. Ocorre tradução e conseqüentemente síntese protéica, ou seja, crescimento celular – que é a resposta imediata da insulina.

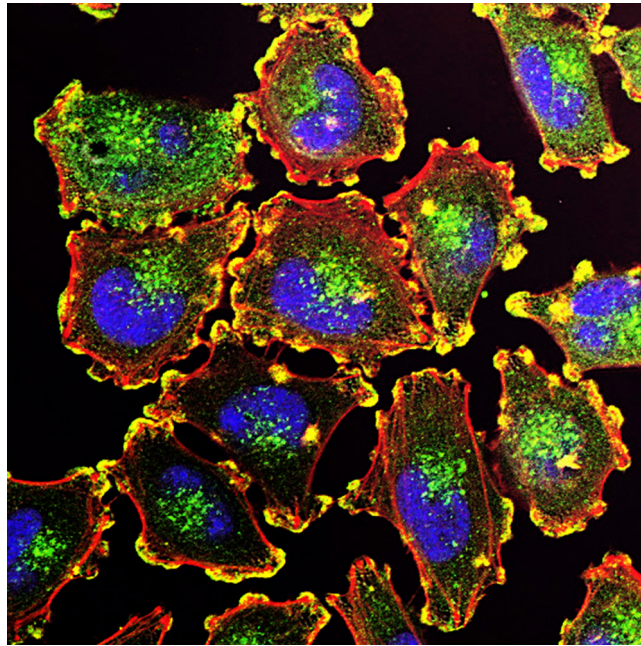
Nuclear

Estrógeno


Transcrição → Tradução → Síntese protéica

O estrógeno se liga ao receptor, ocorre ativação, mudanças conformacionais, exposição dos dedos de zinco, dimerização – se agrupam em pares, e esses pares se aproximam do DNA. Cada tipo de receptor se liga a uma região específica do DNA. No caso do estrógeno são elementos responsivos do estrógeno (ERE) – os dedos de zinco que selecionam a região. Quando ocorre essa interação DNA - receptor dobrado, ocorre recrutamento de proteínas co-ativadoras que irão acetilar as histonas do DNA, fazendo com que ele fique em uma conformação ideal para iniciar a transcrição. Ocorrem tradução e síntese protéica. No fígado a síntese protéica leva ao aumento dos receptores de LDL, fazendo com que mais LDL seja metabolizado nos hepatócitos, diminuindo seus níveis plasmáticos. Estrógeno faz com que os osteoblastos fiquem ativos sintetizando proteínas. O osso está íntegro. Enquanto os osteoclastos (que fazem a reabsorção óssea) estão inibidos. Quando ocorre menopausa diminui os níveis de estrógeno, fazendo com que aumente osteoclastos e diminua osteoblastos, podendo haver osteoporose.

Antagonistas dos receptores nucleares



Alguns tumores têm em sua superfície receptores esteróides, e quando esses receptores são ativados esses tumores crescem. Para impedir o crescimento tumoral, utiliza-se um antagonista. O antagonista entra no núcleo, ocorrem mudanças conformacionais e ocorrerá a dobradura, porém esta é imperfeita, e por isso não ocorrerá exposição dos dedos de zinco. Esses receptores imperfeitos se aproximam do núcleo e com isso ocorre recrutamento de proteínas co-repressoras que desacetilam as histonas do DNA. Não ocorrendo transcrição, e conseqüentemente impedindo o crescimento tumoral.



CAPÍTULO 3

FARMACOCINÉTICA

ARIEL TAVARES SANTIAGO
EDUARDA BATISTA LOGRADO
GABRIELA DE SOUZA LIMA
ELLEN ÁGATTA MARINHO SILVA
PRISCILA XAVIER DE ARAUJO

A farmacocinética consiste em o caminho que o fármaco percorre no organismo até chegar em seu sítio de ação, promover a resposta, ser metabolizado e eliminado.

Para que isso ocorra, acontece quatro etapas: **ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO.**

A via de administração do fármaco vai determinar quais etapas farmacocinéticas ocorrerão para que aquele fármaco possa realizar sua função e ser eliminado.

Vias de administração

Via oral

O grande problema é o efeito de primeira passagem que pode ocorrer tanto a nível intestinal quanto hepático. A biodisponibilidade em geral é menor que a 100%. A presença de alimento pode reduzir, retardar ou não interferir na absorção. O efeito não é imediato.

Via sublingual

A superfície de absorção é pequena, porém a região é altamente vascularizada. Devido a isso, com maior fluxo sanguíneo, maior distribuição. Não sofre efeito de primeira passagem.

Via retal

50% do fármaco vai ser drenado, vai para o fígado onde sofrerá efeito de primeira passagem. Outro 50% não sofreram efeito. Vantagens: não gera dor, e se utiliza em pacientes com vômito intenso.

Via intravenosa

Não há absorção, não há efeito de primeira passagem, biodisponibilidade 100%, efeito imediato. Desvantagens: gera dor, irreversibilidade, requer profissional.

Via intramuscular

Não é tão rápido, requer administração, necessita de profissional, sendo assim, tem alto custo; dor; forma oleosa administrada no músculo, e o músculo libera lentamente.

Via intra-ocular

Administrado diretamente no local. No olho há baixa superfície de absorção, que leva a uma baixa absorção o fármaco. Consequentemente há pouco efeitos sistêmicos, diminuindo as RAMs. O efeito farmacológico é mantido porque é utilizado no local.

Absorção

Quando um fármaco é utilizado por via oral ele precisa ser absorvido para chegar até seu sítio de ação. Para compreendermos melhor a absorção é importante relembrar alguns conceitos básicos:

Mecanismo de transportes dos fármacos:

A) Difusão passiva: É um transporte sem gasto de energia. Não existe uma proteína transportadora. Ocorre partição da fase aquosa para a lipídica. É um tipo de transporte insaturado, logo, é possível a administração de dois fármacos que utilize o mesmo tipo de transporte. Este transporte ocorre em favor do gradiente.

B) Difusão facilitada: Sem gasto de energia, porém neste transporte a droga se liga a uma proteína transportadora, e com isso atravessa a membrana. Transporte saturado, com isso, não pode ser administrado duas drogas com o mesmo transporte porque ocorrerá competição.

C) Transporte ativo: Este tipo de transporte exige gasto de energia. Transporta soluto contra o gradiente de concentração. Necessário um transportador, logo, é um transporte saturado.

Quando a droga chega no intestino, na região das vilosidades (alto contato), ela é absorvida. A maioria dos fármacos são absorvidos na região do duodeno. Após a absorção, o fármaco se dirige ao fígado através do sistema porta, realizando sua primeira passagem, para que assim possa ser distribuído no organismo. Alguns fatores irão modular a absorção, como:

1. Dissolução: O fármaco sólido se desintegra quando o intestino aumenta sua superfície de contato com a água, favorecendo a solubilização do fármaco. Todo fármaco precisa ser dissolvido para ser absorvido.
2. Fluxo sangüíneo: De acordo com o fluxo sangüíneo tem-se a velocidade de absorção. Quanto maior o fluxo sangüíneo, maior a velocidade de absorção. Por isso que os fármacos são preferencialmente absorvidos no intestino, pois é onde há maior fluxo sangüíneo. Se houver vasoconstrição diminui o fluxo, diminuindo a velocidade de absorção.
3. Interação fármaco-nutrientes: Quando há fármaco e alimento, este fármaco pode se associar ao alimento e sair nas fezes sem ser absorvido. O alimento pode reduzir a absorção do fármaco, com isso, reduzir a biodisponibilidade. Às vezes o alimento pode favorecer a absorção.

No intestino há drenagem. Esse sangue sai do intestino e vai para o fígado (sistema porta), junto com o sangue vai o fármaco. Com isso, corre o risco de ser metabolizado antes de chegar à circulação sistêmica.

Efeito de primeira passagem: é esse metabolismo que pode ocorrer antes do fármaco chegar à circulação sistêmica.

A biodisponibilidade é influenciada pelo efeito de primeira passagem. Quanto maior o efeito, menor a biodisponibilidade.

Biodisponibilidade é um termo usado para descrever a porcentagem no qual uma dose do fármaco chega ao seu local de ação.

Ps. O fármaco também pode ser metabolizado no intestino, devido ao metabolismo bacteriano.

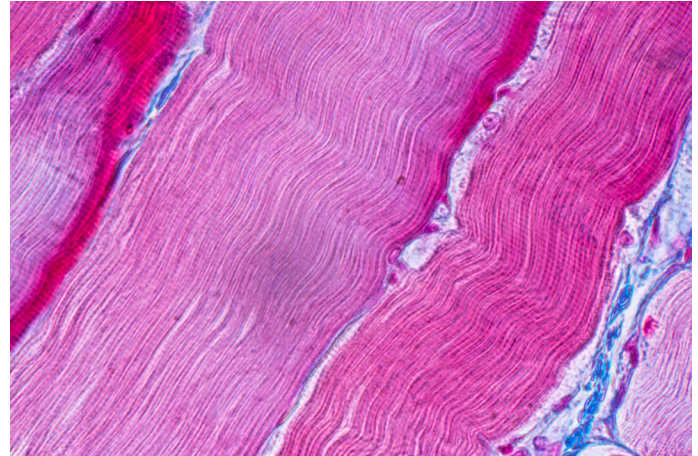
Distribuição

Após a absorção, o fármaco distribui-se para os líquidos intersticiais e intracelulares. Inicialmente chega aos órgãos que são muito vascularizados, rins, tireoide, SNC e coração. A liberação ao músculo, à maioria das vísceras, à pele e aos tecidos adiposos é mais lenta.

Ligação à proteínas plasmáticas: O fármaco no sangue encontra as proteínas plasmáticas podendo se ligar. O fármaco se liga, mas não vai ativar nenhuma resposta. Fármacos ácidos ligam-se preferencialmente à albumina. É um processo saturável. Pode haver competição entre dois fármacos, ligando-se o que possui maior afinidade. O fármaco de caráter básico se liga a qualquer proteína. Logo, é uma ligação do tipo insaturável, pois há muitas proteínas sanguíneas, não havendo competição.

Ligação aos tecidos: alguns fármacos acumulam-se nos tecidos, como no tecido adiposo; a droga fica armazenada no tecido adiposo, quando a concentração sanguínea diminui o fármaco é liberado

do tecido para o sangue, por difusão. Causando o aparecimento dos resultados e um retardamento do desaparecimento das respostas.



Algumas barreiras podem dificultar ou impedir a distribuição do fármaco. Tais como:

Barreira hematoencefálica

O fármaco chega ao SNC (órgão bem vascularizado). Porém, não entra livremente devido a barreira hematoencefálica. Só os fármacos lipossolúveis e de baixo peso molecular conseguem atravessar essa barreira.

Barreira placentária

Atravessam somente os fármacos de baixo peso molecular e com alta lipossolubilidade. Quanto mais nova a placenta, maior a barreira.

Conceitos básicos da distribuição

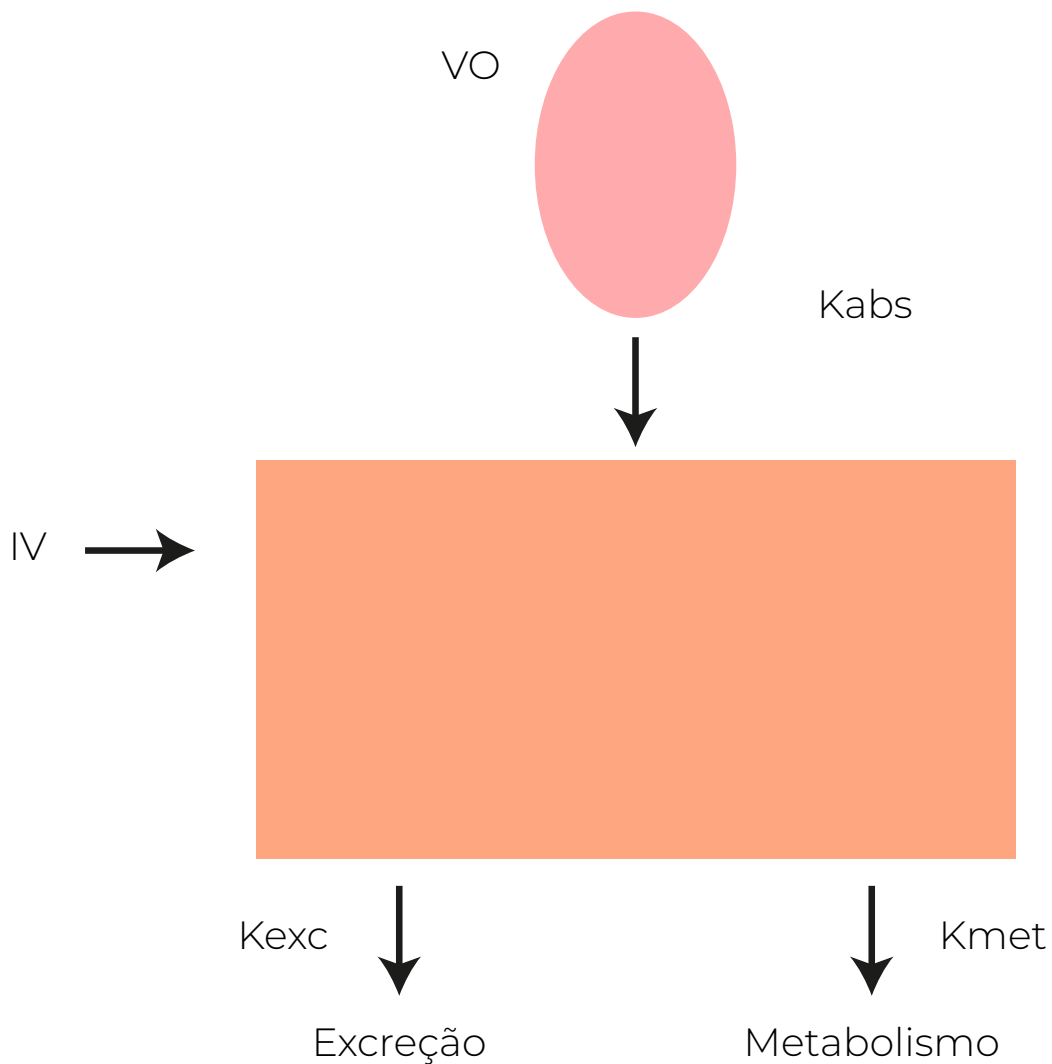
- **Volume de distribuição:** relaciona a quantidade do fármaco no organismo à sua concentração no sangue. É o volume necessário para solubilizar o fármaco de tal forma que se tenha sua concentração no organismo igual a concentração no sangue. Quanto menor o volume de distribuição, mais concentrado o fármaco está no sangue e menos distribuído. Quanto maior o volume de distribuição, menos concentrado está no sangue e mais distribuído no organismo.
- **Meia-vida:** é o tempo necessário para que as concentrações plasmáticas ou a quantidade do fármaco presente no organismo sejam reduzidas em 50%.
- **Estado de equilíbrio dinâmico:** a concentração de equilíbrio será atingida quando um fármaco for administrado a uma taxa constante.



Modelos de compartimento

1º modelo de compartimento – compartimento único

É como se o organismo fosse um compartimento único e nele o fármaco se distribui uniformemente. Se for intravenosa, vai diretamente para o compartimento único. Falha: há barreira hematoencefálica, que dificulta a entrada no SNC; sistema periférico há órgão muito e pouco vascularizado. A quantidade de fármaco que chega aos ossos não é a mesma que chega aos rins. Pr via oral chega ao TGI onde é absorvido para chegar ao compartimento. A partir deste compartimento o fármaco vai ser metabolizado e excretado. Em geral, a velocidade de eliminação é diretamente proporcional a sua concentração. Cinética de 1ª ordem.

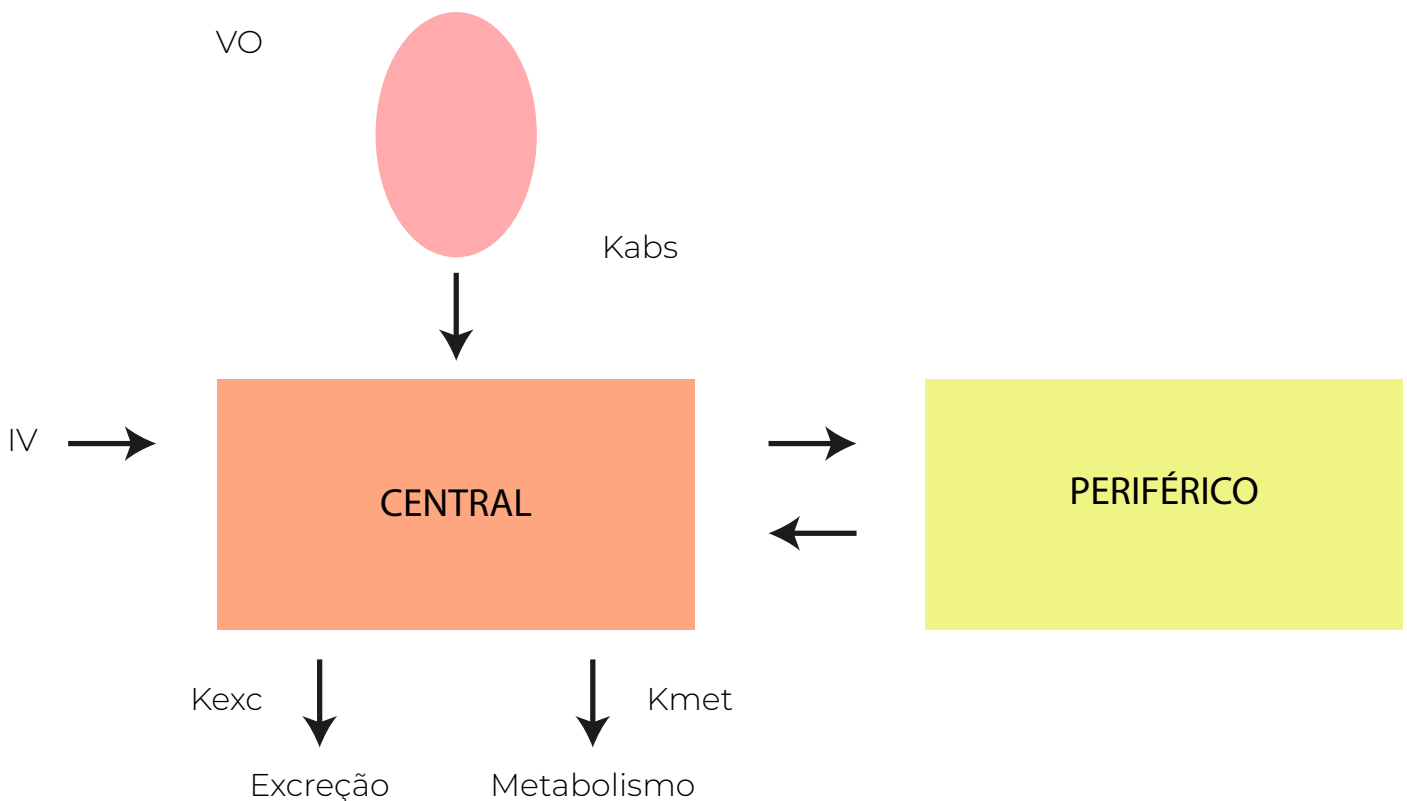


2º modelo de compartimento

Neste, o compartimento central são os vasos, e o periférico são os demais órgãos.

VO: predominância absorção. A concentração aumenta. Vem a fase α (K_{12}), onde há predominância da distribuição, a concentração diminui. A K_{21} (β) a concentração diminui mais lentamente (eliminação).

IV: o fármaco IV é administrado nos vasos (compartimento central) e vai para o periférico. Havendo a K_{12} no compartimento periférico o fármaco se liga a receptores e promove resposta farmacológica. Desliga-se e volta para o vaso sanguíneo, ou seja, sai do compartimento periférico e vai para o central, fase β . No compartimento central, através da circulação, o fármaco chega ao fígado e nos rins, onde é metabolizado e excretado. A velocidade de eliminação não é proporcional à concentração plasmática porque houve saturação enzimática. Cinética não linear = ordem zero.



Metabolismo

O fígado é o órgão responsável pelo metabolismo.

- **Metabolismo de fase I:** metabolismo oxidativo, que tem por objetivo tornar a droga mais polar, mais hidrossolúvel. Mediado pela enzima de função mista: citocromo P450. Este citocromo é um conjunto de enzimas (CYP...). Neste metabolismo o metabólito pode ser inativo ou apresentar função farmacológica. O que determina é sua afinidade de se ligar ao receptor. Às vezes o fármaco sofre o metabolismo, porém ele ainda não é suficientemente hidrossolúvel para sofrer excreção renal. Neste caso, o metabólito de fase I sofre metabolismo de fase II.
- **Metabolismo de fase II:** Metabolismo conjugativo. A droga é conjugada a uma substância endógena. O conjugado resultante normalmente é inativo, sendo excretado na urina ou na bile. Ciclo êntero hepático (fármaco + substância endógena): as células hepáticas transferem os metabólitos para a bile através de sistema de transporte. Da bile são transportados até o intestino, onde ocorre desconjugação, liberando mais uma vez a substância ativa, esta pode ser reabsorvida com repetição do ciclo.

Indução enzimática: quando o fármaco estimula a síntese de P450, com isso aumenta o metabolismo e diminui a resposta.

Inibição enzimática: quando um fármaco se liga covalentemente às enzimas, com isso elas não estarão livres para metabolizar outros fármacos. Sendo assim, aumenta a concentração plasmática dos outros fármacos, fazendo com que haja toxicidade.

Excreção

Os fármacos são eliminados pelo processo de excreção sem qualquer alteração, ou são convertidos em metabólitos (metabolismo). O rim é o órgão mais importante para excreção do fármaco e seus metabólitos. Essa excreção depende:

1) Filtração glomerular, 2) secreção tubular, 3) reabsorção tubular passiva.

As substâncias podem ser excretadas pelas fezes, quando são administrados por VO que não foram absorvidas, ou metabólitos dos fármacos excretados na bile.

Agradecimentos

Obrigada por prestigiar essa obra. Espero que tenha gostado do conteúdo e que ele te direcione no estudo farmacológico. Lembre-se que para o bom exercício da medicina baseada em evidências é importante sempre buscar a literatura e artigos científicos.

REFERÊNCIAS

As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.
ISBN 9788580556148

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

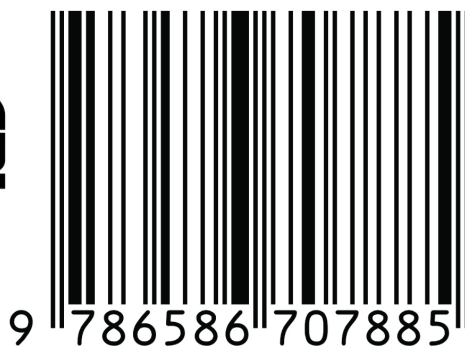
Com o desenvolvimento, além do surgimento de novas doenças, surge também a possibilidade de novos tratamentos.

Porém, para a compreensão da farmacoterapia através dos sistemas é necessário, primeiramente, compreender a farmacologia básica, os possíveis efeitos adversos, ações tóxicas e mecanismo geral de ação.

Esse livro traz, através de uma linguagem simples e facilitada, a compreensão básica do estudo dos fármacos, como agem e o percurso pelo qual é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado.

ISBN: 978-65-86707-88-5

BR



9 786586 707885

Pascal
Editora