

MODULO:
Farmacologia

Aula 23:

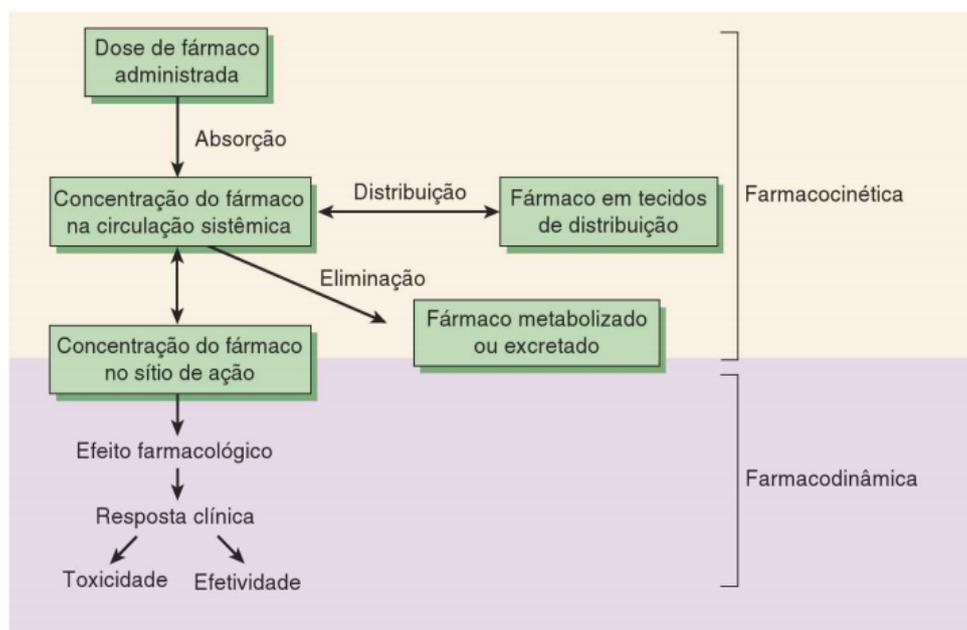
Farmacocinética

Farmacocinética

Caro(a) aluno(a), bóra começar com ela: a maravilhosa Farmacologia!

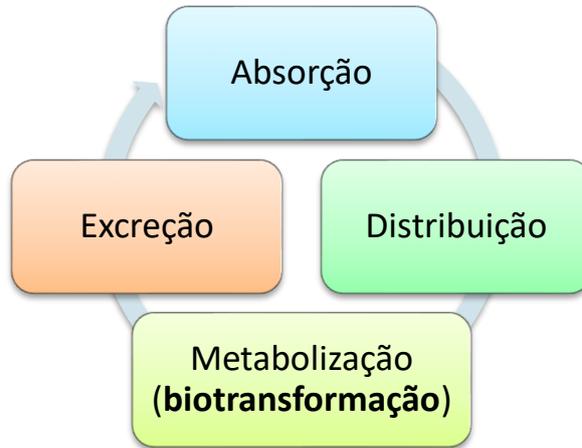
Então, sem mais demora, já vamos relembrar que a farmacologia é dividida em duas grandes áreas: Farmacodinâmica e Farmacocinética.

A Farmacocinética, de maneira simplificada, é tudo aquilo que o **organismo faz com o fármaco**. Ou seja, o organismo: absorve, distribui, metaboliza (biotransforma) e elimina.



Fonte: Katzung

Processos Farmacocinéticos:



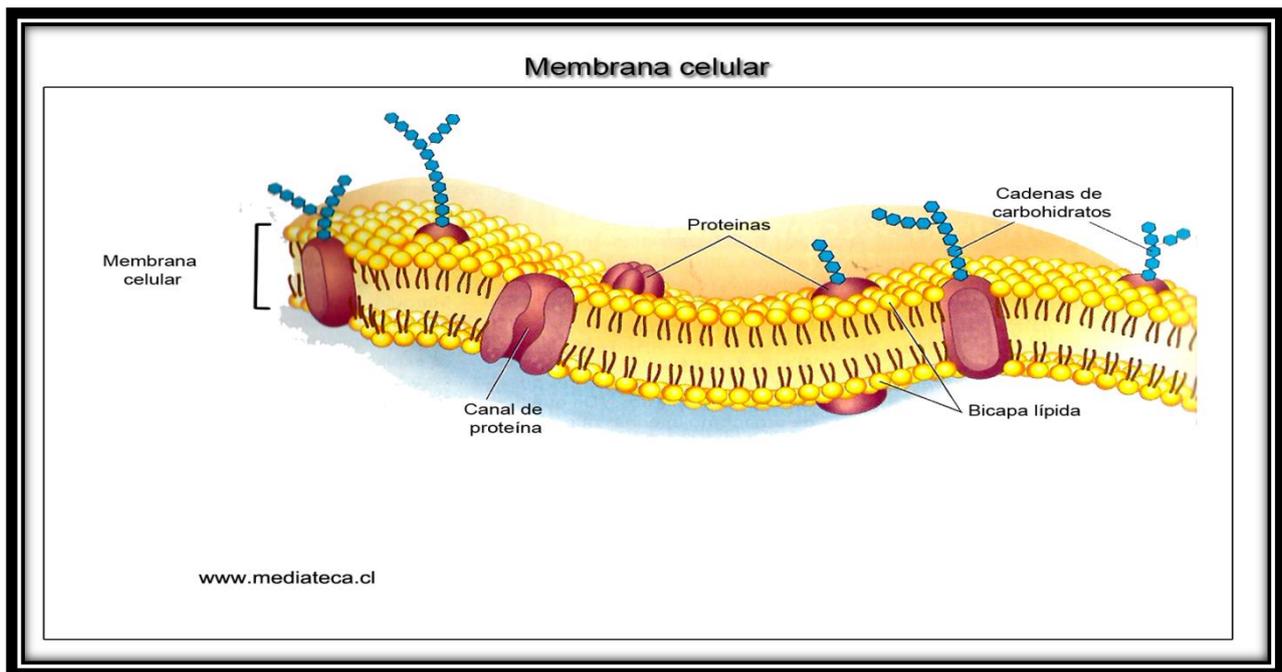
Agora vamos olhar de perto cada um desses processos:

ABSORÇÃO

A absorção trata-se do processo farmacocinético em que há a **passagem** do fármaco de seu **local de administração** (por exemplo, o trato gastrointestinal) para a corrente **sanguínea**. Essa passagem ocorre através de membranas biológicas, altamente **lipofílicas**, sendo o principal mecanismo para esse transporte a **difusão passiva** através dos lipídeos, na qual **não** há gasto energético, e que ocorre a favor do gradiente de concentração (do local **mais** para o menos concentrado).



O mecanismo de difusão **depende** tanto de características da **membrana** (quanto maior a área da membrana, maior o transporte) quanto de características do **fármaco** (quanto mais **lipossolúvel** o fármaco, mais fácil é o transporte pelas membranas lipídicas).





Esclarecendo

Há outras vias pelas quais os solutos, e, portanto, os fármacos podem atravessar a membrana além da difusão através dos lipídeos? **SIM!** São elas:

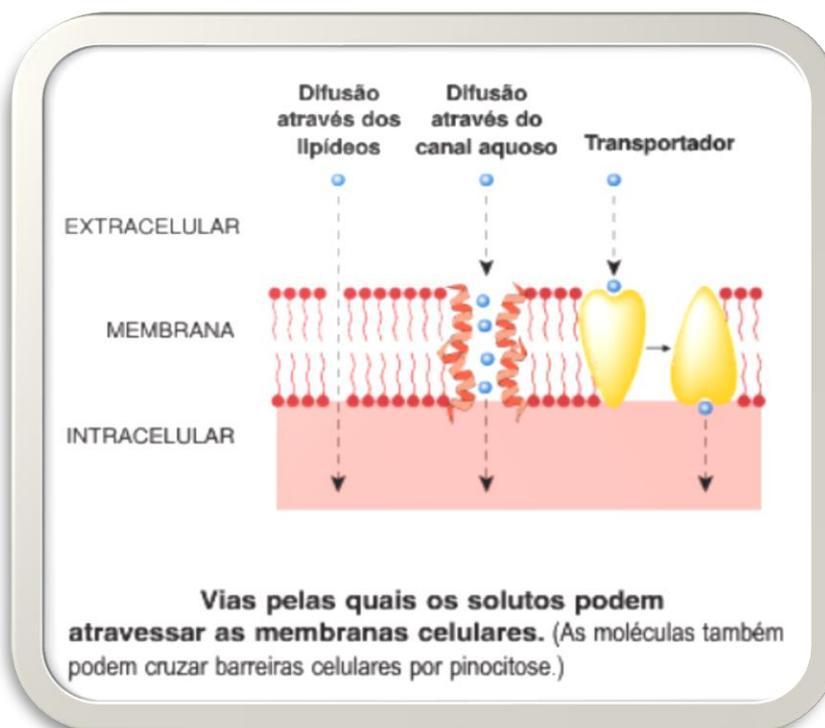
- Difusão através de poros aquosos formados por proteínas especiais (aquaporinas);
- Combinando-se com um TRANSPORTADOR;
- Por pinocitose (bem mais raro -> processo pelo qual a célula ingere pequenas partículas, como fármacos).

A mais comum, como já dito, é a **difusão através de lipídeos**, seguida da mediada por **Transportador**.

Principais formas pelas quais os fármacos atravessam as membranas

Difusão através dos lipídeos

Mediada por transportador

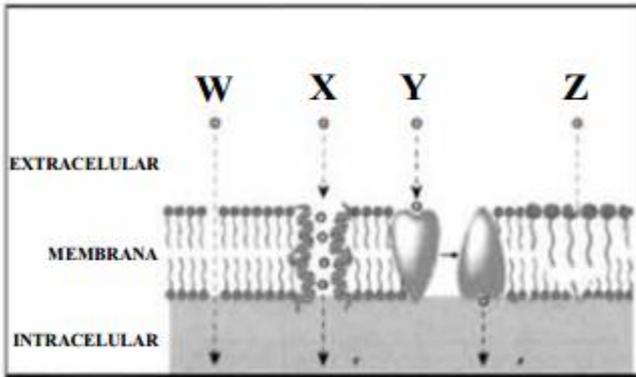


Fonte: Rang & Dale



Veja como foi cobrado

(VUNESP – SAP/SP) - A figura apresentada esquematiza as principais maneiras ou vias pelas quais um fármaco é capaz de atravessar as membranas celulares. W X Y Z. Assinale a alternativa correta em relação à entrada de um fármaco nas células.



- (A) A letra Z corresponde ao processo de difusão direta, através dos lipídeos.
- (B) A letra W esquematiza a combinação da droga com um transportador de membrana.
- (C) A letra X corresponde ao processo denominado pinocitose.
- (D) Os fármacos atravessam as membranas lipídicas, principalmente por difusão através dos lipídios e transferência mediada por transportadores.
- (E) A letra Y corresponde à difusão através de poros aquosos que atravessam os lipídeos

COMENTÁRIO: Vamos analisar cada uma das alternativas separadamente:

- A) **ERRADA** - Perceba que a letra **Z** representa um fármaco que não conseguiu passar pela membrana. Assim, possivelmente tal substância é **hidrofílica**, impossibilitando sua travessia pela membrana lipofílica;
- B) **ERRADA** – A letra **W** representa a difusão do fármaco por meio dos lipídeos da membrana;
- C) **ERRADA** – A letra **X** representa a difusão através de CANAL aquoso;
- D) **CORRETA** – Conforme vimos anteriormente, são 2 as principais formas de travessia da membrana: **difusão** entre os lipídios e mediada por **transporte**;
- E) **ERRADA** – A alternativa Y esquematizada a combinação com um transportador;

GABARITO: D

Já que a absorção depende de características do fármaco, temos que lembrar alguns aspectos importantes. Lembre-se que a maioria dos fármacos são **ácidos** e **bases fracas**, existindo, portanto, tanto na forma **não ionizada** quanto **ionizada**, sendo que, a razão entre as duas formas varia com o **pH do meio**.

Fármacos são ácidos ou bases **FRACAS**

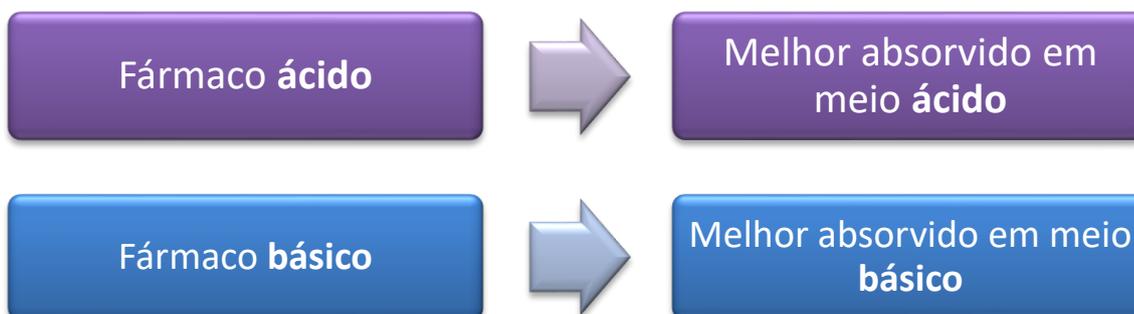
Vimos que, a passagem entre as membranas lipídicas é facilitada pela **lipossolubilidade** do fármaco. Assim, para que um fármaco seja **absorvido**, atravessando as barreiras biológicas, é necessário que ele esteja em sua forma **molecular** (**NÃO IONIZADA** - que é **LIPOFÍLICA**).

A forma ionizada do fármaco não consegue atravessar as barreiras, em decorrência do caráter hidrofílico de íons.

Absorção

- Fármaco tem que estar na forma **MOLECULAR**

Sendo assim, um fármaco que é **ácido** fraco será melhor absorvido em um pH **ÁCIDO**, pois estará em sua forma **MOLECULAR** e conseguirá atravessar as barreiras lipofílicas. O contrário também é verdade: um fármaco que é uma base fraca será melhor absorvido em um pH básico.



Lembre-se:

- Um fármaco **ÁCIDO** em meio **BÁSICO** se **IONIZA** (Caráter hidrofílico) -> **NÃO** é absorvido
- Um fármaco **BÁSICO** em meio **ÁCIDO** se **IONIZA** (caráter hidrofílico) -> **NÃO** é absorvido

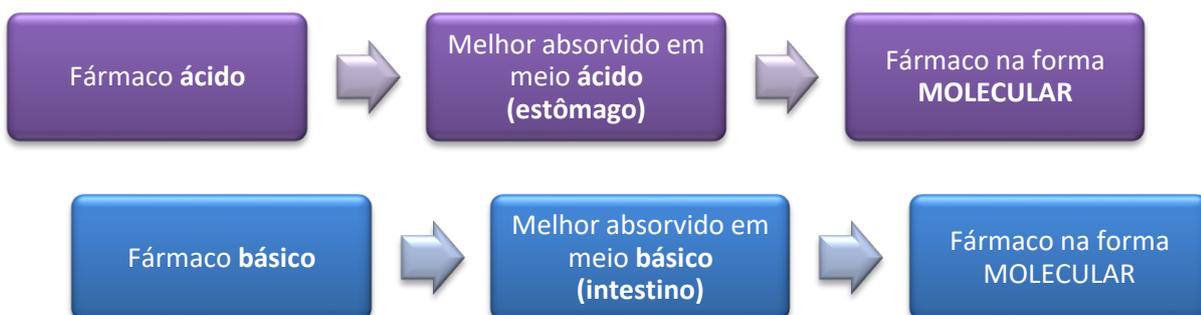


Veja como foi cobrado

(AOCF- EBSERH) - Os fármacos são eletrólitos fracos com propriedades de bases e ácidos, que se ionizam parcialmente em soluções influenciadas pelo pH do meio. Fármacos que se mantêm na forma molecular apresentam maior lipossolubilidade, diferente dos ionizados que apresentam maior hidrossolubilidade. Considerando um fármaco que apresenta características de ácido fraco, quando administrado pela via oral, qual das alternativas a seguir apresenta corretamente o local propício no sistema digestivo humano, pH do meio, e o estado do fármaco, os quais facilitarão a sua absorção?

- (A) Estômago, com pH de aproximadamente 2, deixando o fármaco no estado iônico.
- (B) Jejuno, com pH de aproximadamente 8, tornando o fármaco no estado molecular.
- (C) Jejuno, com pH de aproximadamente 8, tornando o fármaco no estado iônico.
- (D) Cólon, com pH de aproximadamente 8, tornando o fármaco no estado molecular.
- (E) Estômago, com pH de aproximadamente 2, tornando o fármaco no estado molecular.

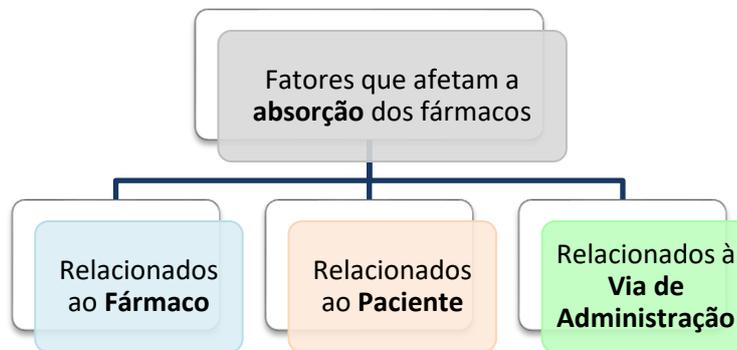
COMENTÁRIO: Conforme discutimos, fármacos ÁCIDOS serão melhor absorvidos em pH ÁCIDOS, pois estarão em sua forma MOLECULAR. Sabemos que o ESTÔMAGO tem pH mais baixo (mais ácido) do que o intestino.



GABARITO - E

FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Há uma série de fatores que interferem na absorção dos fármacos, sendo que estes fatores estão relacionados: ao próprio **fármaco**, ao **paciente** e à **via de administração**.



Fatores relacionados ao Fármaco

- **Solubilidade e Polaridade** ➡ Quanto mais **lipossolúvel** e **Apolar**, melhor a absorção;
- **Peso Molecular** ➡ Quanto **menor** o peso molecular mais rápida a passagem pela membrana
- **Forma Farmacêutica** ➡ **Soluções** são mais rapidamente absorvidas.

Para ser absorvido, necessariamente o fármaco deve estar em solução!
Assim, para formas farmacêuticas sólidas, primeiro há a desintegração do sólido (**FASE FARMACÊUTICA**), o qual, então, fica em solução, para ser absorvido.

Fatores relacionados ao Paciente

- **Tempo de Trânsito do Trato Gastrointestinal**
Ex: Diarreia – Fármaco passa muito rapidamente pelo estômago e intestino e não tem tempo de ser absorvido;
Ex2: Aumento da velocidade do esvaziamento gástrico (passagem do estômago para o intestino), aumenta a velocidade de fármacos absorvidos no intestino;
- **Presença de Alimentos**
 - Alguns fármacos formam complexos **insolúveis** com determinados componentes de alimentos, impedindo sua absorção. Ex: tetraciclina com

leite; Digitálicos com alimentos ricos em pectina (ex: feijão). Há outros fármacos, ,que têm sua absorção facilitada pela presença de alimentos.

- **Fluxo sanguíneo**

- Quanto **maior** o fluxo sanguíneo, **mais rápido** ocorre a absorção. Situações de hipovolemia ou insuficiência cardíaca retardam a absorção.

Fatores relacionados à via de Administração

- Veremos a seguir os detalhes de cada via de Administração.



Veja como foi cobrado

(VUNESP – SAP/SP) - Em relação à absorção de fármacos no intestino, é correto afirmar que

(A) tipicamente, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos no período de 1 a 3 horas, mas diversos fatores, fisiológicos, ou relacionados com a formulação, podem alterar a absorção.

(B) ácidos fortes, com pKa de 3 ou menos são bem absorvidos, porque estão totalmente ionizados.

(C) o tamanho da partícula e o tipo de formulação pouco ou nada interferem na absorção.

(D) bases fortes, com pKa de 10 ou mais são bem absorvidas, porque estão totalmente ionizadas.

(E) existem alguns casos em que a absorção intestinal não depende de transportadores específicos, o que ocorre no caso do ferro.

COMENTÁRIOS: *As alternativas B e D estão incorretas ao afirmarem que fármacos IONIZADOS são bem absorvidos. Lembre-se que para ser absorvido o fármaco deve estar em sua forma molecular. A alternativa C está incorreta ao afirmar que tamanho de partícula e forma farmacêutica não interferem na absorção, lembre-se que quanto menor o peso molecular mais rápida a passagem pela membrana e que quando em SOLUÇÃO a absorção é mais rápida. A alternativa E está errada, pois no caso do ferro, em específico, há necessidade de transportador para a absorção. Assim, a alternativa correta é a letra A, conforme veremos mais à frente quando tratarmos da via oral com detalhes.*

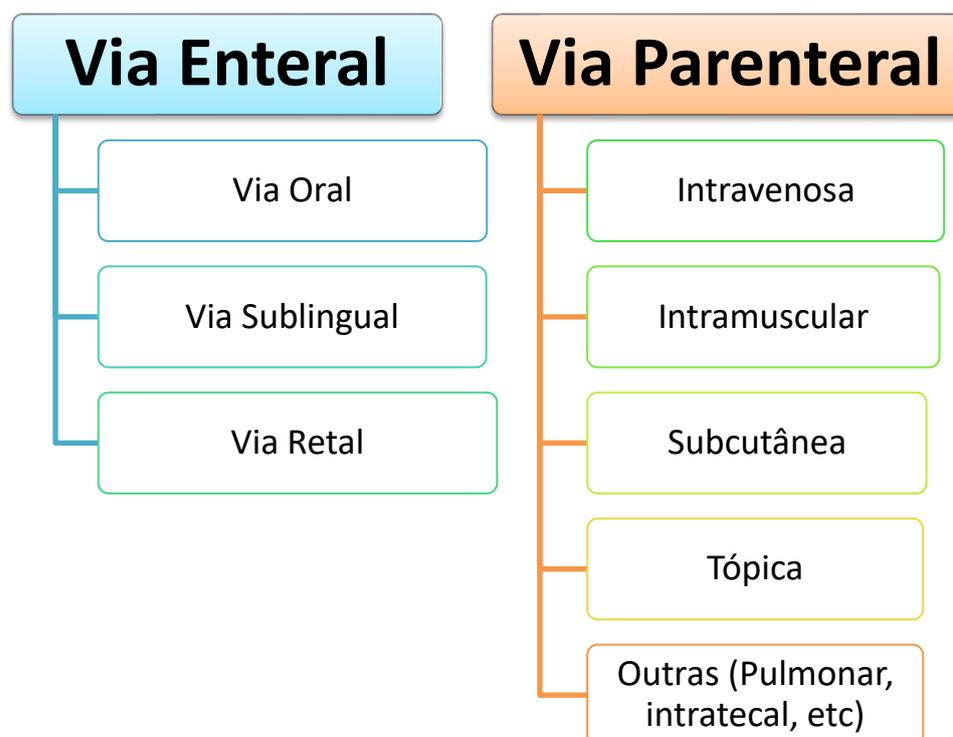
GABARITO: A

Vimos que a absorção depende tanto de fatores relacionados ao fármaco, ao indivíduo e da **via de administração**. Por isso, trabalharemos este último tema neste momento.

VIAS DE ADMINITRAÇÃO

Podemos dividir as vias de administração em 2 grandes grupos:

- VIA **Enteral** (que passa pelo trato gastrointestinal);
- VIA **Parenteral** (que não passa pelo trato gastrointestinal)



Obs: Essa classificação pode variar de literatura para literatura. Mas, essa (de Golan) é a mais frequente em provas.

Os principais temas cobrados sobre cada uma das vias de administração são as **vantagens** e **desvantagens** de cada uma delas, então vejamos:

VIA ORAL

Via de administração mais comum. Tipicamente, **cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos no período de 1 a 3 horas**, mas diversos fatores, fisiológicos, ou relacionados com a formulação, podem alterar a absorção.

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Comodidade	Grau de absorção variável (depende de muitos fatores, como presença de alimentos, por exemplo).
Indolor	Requer adesão / cooperação do paciente
Fácil Administração	Impraticável para pacientes com náusea e vômitos
Economia	Pode haver destruição do fármaco por enzimas digestivas
Permite remoção do fármaco em caso de intoxicação	BIODISPONIBILIDADE variável
Própria para administração de PRÓ-FÁRMACO	

Parâmetro farmacocinético que avalia a QUANTIDADE e a VELOCIDADE de fármaco que chega à circulação sistêmica quimicamente **INALTERADO** e que pode exercer o efeito terapêutico!

BIODISPONIBILIDADE

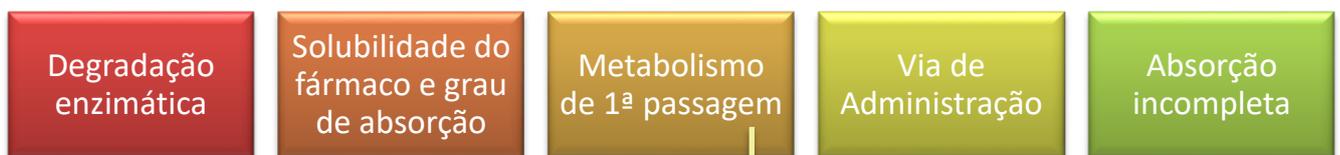
Indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

Ou seja, uma parte daquilo que é administrado pela Via Oral **não** alcança a circulação sistêmica, quer seja por ser destruída no Trato Gastrointestinal, ou por sofrer **efeito de primeira passagem no fígado** (assunto que será tratado mais à frente). A Biodisponibilidade, portanto, refere-se à PARCELA do fármaco que CHEGA à circulação sistêmica e que está disponível para exercer o efeito terapêutico.

Exemplo: Se forem administrados 100mg do fármaco A e apenas 60mg estiverem disponíveis inalterados no sangue, a biodisponibilidade é de 60%. Outro exemplo: apenas 70% da dose administrada de digoxina alcança a circulação sistêmica.

Quando dizemos que há **BIOEQUIVALÊNCIA** entre os medicamentos, dizemos que há equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham **comparável biodisponibilidade**, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

São fatores que interferem na Biodisponibilidade:



METABOLISMO DE PRIMEIRA PASSAGEM

Quando o fármaco é absorvido por Via Oral, ele passa pelo estômago, intestino e em seguida pelo **fígado**, através da circulação porta-hepática, onde sofre a **primeira metabolização**. Só depois, entra na circulação SISTÊMICA e pode ser distribuído pelos diversos tecidos. Ou seja, antes mesmo de entrar na circulação sistêmica, uma fração do fármaco é metabolizada. Daí, a biodisponibilidade ter como um dos fatores que a influenciam o metabolismo de primeira passagem.

Obs.: o fígado é o PRINCIPAL órgão em que ocorre o metabolismo de primeira passagem, entretanto, este também pode ser efetuado pelo INTESTINO e pelo PULMÃO.



Veja como foi cobrado

(UFRJ)- O termo utilizado para indicar a extensão em que a fração de uma dose do fármaco alcança o seu local de ação é:

- (A) absorção;
- (B) distribuição;
- (C) biodisponibilidade;
- (D) metabolização;
- (E) excreção

COMENTÁRIO: *Conforme acabamos de ver, a questão apresenta o conceito de Biodisponibilidade .* **GABARITO: C**



Veja como foi cobrado

(HOSPITAL OPHIR LOYOLA - IDECAN)- Em geral, existem algumas opções de vias pelas quais um agente terapêutico pode ser administrado e, por esta razão, o conhecimento das desvantagens das diferentes vias de administração é fundamental. Assinale a via de administração de fármacos que possui as seguintes desvantagens " Possui absorção limitada de alguns fármacos em função de suas características; vômitos causados por irritação de mucosa; destruição de alguns fármacos pelas enzimas digestivas ou pelo baixo pH; irregularidades na absorção. A biodisponibilidade pode ser errática e parcial. Necessidade de contar com a adesão do paciente.":

- A)** Via intravenosa.
- B)** Via subcutânea.
- C)** Via intramuscular.
- D)** Via oral.

COMENTÁRIO: *Perceba que todas as desvantagens citadas são próprias da via oral.*

GABARITO: D



Veja como foi cobrado

(PaqTcPB) - Marque a alternativa INCORRETA:

- A) A biodisponibilidade refere-se à fração de uma dose ingerida de uma substância que tem acesso à circulação sistêmica.
- B) A biodisponibilidade pode ser baixa, devido à absorção incompleta, ou devido ao metabolismo da substância na parede intestinal ou no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica.
- C) A biodisponibilidade é utilizada para indicar a proporção da substância que passa para a circulação sistêmica após a administração oral, levando em consideração a absorção, mas não a degradação metabólica.
- D) A bioequivalência significa que, se uma formulação de uma substância for substituída por outra, não haverá consequências clinicamente adversas.
- E) A bioequivalência entre medicamentos confere evidências de como o novo produto comporta-se de modo suficientemente semelhante ao existente para substituí-lo sem causar problemas clínicos.

COMENTÁRIOS: *Perceba que a questão pede a alternativa **ERRADA**. Vimos que a biodisponibilidade depende de uma série de fatores, entre eles a **degradação metabólica**, no **metabolismo de primeira passagem**. Sendo assim, a alternativa **C** está **ERRADA**.*

GABARITO: C

VIA SUBLINGUAL

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Rápido e intenso efeito	Impróprio para substâncias irritantes e de sabor desagradável.
Útil para uso pontual de substâncias <i>instáveis</i> em pH gástrico ou que sejam intensamente metabolizadas pelo fígado (o PH neutro da saliva mantém a estabilidade do fármaco)	
NÃO sofre efeito de primeira passagem porque a drenagem da boca dirige-se à veia cava superior.	



ATENÇÃO: A via de administração sublingual **NÃO** sofre metabolismo de primeira passagem, pois os fármacos passam DIRETAMENTE para a circulação sistêmica, escapando do sistema porta.



(HUAP - UFF) A administração sublingual tem significado especial para determinadas drogas, a despeito do fato de que área de superfície disponível seja pequena. Com base nessa assertiva, marque a alternativa correta.

- A) O metabolismo hepático na primeira passagem é potencializado nesta via.
- B) Como a drenagem venosa da boca dirige-se para a veia cava superior, a droga fica protegida contra o metabolismo rápido da primeira passagem pelo fígado.
- C) A via sublingual é comumente escolhida quando se busca ação lenta e prolongada.
- D) Drogas não ionizadas, que possuem lipossolubilidade elevada, não são eficazes por via sublingual.
- E) Como a drenagem venosa da boca dirige-se para a veia cava superior, a droga não fica protegida contra o metabolismo rápido da primeira passagem pelo fígado.

COMENTÁRIO: Lembre-se: via sublingual **NÃO** sofre metabolismo de primeira passagem pois a drenagem dirige-se para a veia cava superior (vai direto para circulação sistêmica, escapando da circulação porta). Além disso, é útil para quando se quer um início de ação rápido e intenso. Diante disso, gabarito: B. **GABARITO: B**

VIA RETAL

A via retal pode ser utilizada tanto para produção de efeito LOCAL (anti-inflamatório) quanto para efeito SISTÊMICO.

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Alternativa para quando a ingestão não é possível	Impróprio para substâncias irritantes
	Desconforto

*Obs: De acordo com Goodman: Cerca de 50% do fármaco que é absorvido pelo reto passarão pelo fígado; por esta razão, a amplitude do **metabolismo hepático da primeira passagem é menor** do que com a preparação oral; além disso, uma enzima metabólica importante desse fármaco (CYP3A4) está presente nos segmentos proximais do intestino, mas não nos segmentos distais. Entretanto, a absorção retal pode ser **irregular e incompleta** e alguns fármacos podem causar **irritação da mucosa retal**.*

VIA SUBCUTÂNEA

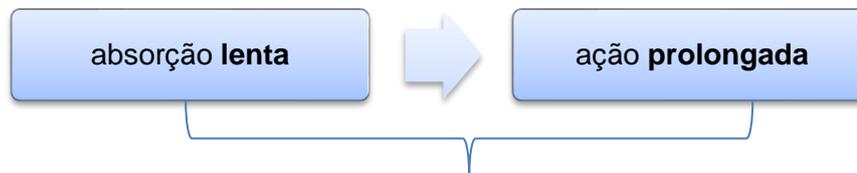
VANTAGENS	DESVANTAGENS
Permite autoadministração	Caso o composto cause irritação, pode causar dor e lesão tecidual
Absorção lenta, mas CONSTANTE (efeito mantido)	Não permite administração de grandes volumes (máximo de 1 ml)
Evita o metabolismo de primeira passagem	

VIA INTRAMUSCULAR

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Efeito rápido	Dor/ Desconforto
Possibilidade de uso em pacientes inconscientes	Pode gerar hematomas, lesão celular
Volume maior do que a via subcutânea	
Evita metabolismo de primeira passagem	

Tempo de absorção é VARIÁVEL:

- Para **SOLUÇÕES AQUOSAS**: Absorção **rápida**
- Para **SOLUÇÕES/SUSPENSÕES OLEOSAS, EMULSÕES**: absorção **lenta**



Quando obtida por meio de um procedimento tecnológico, a preparação resultante é referida como um **depot (depósito)**, pois ela fornece um **reservatório** de substância ativa dentro do corpo que é lentamente removido para a **circulação sistêmica**.

VIA INTRAVENOSA

Na via Intravenosa **NÃO há absorção**, já que, o fármaco é administrado diretamente na via sanguínea. Assim, sua biodisponibilidade é de 100%.

Lembre-se:



VANTAGENS	DESVANTAGENS
Possibilita administração de grandes volumes	Reversão do efeito não é possível
Podem ser administradas substâncias irritantes	As reações mais severas ocorrem por esta via (distribuição mais rápida e em maiores concentrações)
Utilidade em casos de EMERGÊNCIA	Alto custo (necessidade de materiais para preparação e mão-de-obra)
Há controle exato da dose (não há metabolismo de 1ª passagem)	Impróprio para solventes oleosos
Possibilidade de uso em pacientes inconscientes	Irritação no local da aplicação / desconforto
Ação rápida	

VIA RESPIRATÓRIA

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Efeito rápido	A eficácia do aerossol depende: -> da amplitude de metabolização do fármaco pelo PULMÃO; -> Do tamanho da partícula dispersa no meio gasoso (deve ser entre 2 e 5 um) – Partículas menores de 2um voltam pela expiração e maiores que 5um não são absorvidas
Pode ser utilizada tanto para efeito local (ex: broncodilatador) quanto sistêmico (exemplo: anestésico)	

VIA TÓPICA

Nesta via, a administração é realizada diretamente na pele ou mucosa. Uma das formas de divisão dessa via é:

- CUTÂNEA
- INTRANASAL
- OFTÁLMICA
- AURICULAR

Vejamos a mais cobrada em provas:

CUTÂNEA

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Minimiza a ocorrência de efeitos adversos sistêmicos;	Irritação local e alergias
Praticamente não ocorre metabolismo de primeira passagem (pouco significativo)	Fotossensibilidade
Fácil aplicação e indolor	Só pode ser utilizada com moléculas lipofílicas e pequenas

Obs:

- **Mucosas:** Alguns fármacos são aplicados nas mucosas da conjuntiva, nasofaringe, orofaringe, vagina, colo, uretra e bexiga principalmente em decorrência de seus efeitos locais. Em alguns casos, como na aplicação do hormônio antidiurético sintético na mucosa nasal, o objetivo é a absorção sistêmica.
 - Em alguns pacientes os anestésicos tópicos assim aplicados por seus efeitos locais podem ser absorvidos tão rapidamente que produzem **efeitos tóxicos sistêmicos**.
- **Olhos.** Os fármacos oftálmicos de aplicação tópica são usados principalmente por seus efeitos locais. A absorção sistêmica pode ocorrer resultante da drenagem pelo canal nasolacrimal e geralmente é **indesejável**.



Foco nesse ponto

Cuidado com *pegadinhas* de provas que afirmem que pela via tópica a absorção sistêmica não pode ocorrer, ok?

Caro(a) aluno(a), há ainda outras vias de administração, como INTRATECAL e INTRARTERIAL, etc. Entretanto, são pouco cobradas em provas. Então, vejamos apenas os pontos centrais de cada uma delas:

Via intratecal	<p>Nessa via fármacos são injetados diretamente no espaço subaracnóideo medular para produzir efeitos locais rápidos dos fármacos nas meninges ou no eixo cerebrospinal.</p> <p>Isso é necessário pois a barreira hematoencefálica e o líquido cerebrospinal</p>
-----------------------	--

	(LCS) geralmente impedem ou retardam a entrada dos fármacos no SNC.
Via intra-arterial	fármaco é injetado diretamente em uma artéria para localizar seus efeitos em um tecido ou órgão específico.

Vejamos algumas questões que cobraram as Vias de Administração:



Veja como foi cobrado

(UFRJ) - Marque a alternativa correta que relaciona os padrões de absorção com a via de administração correspondente.

- A) Na via intravenosa a absorção é prejudicada quando se usa grandes volumes para administrar substâncias irritantes.
- B) Na via oral a absorção não varia quando se administra fármacos na forma líquida ou na forma sólida.
- C) Na via subcutânea a absorção é sempre rápida para preparações na forma de depósito.
- D) Na via intramuscular a absorção é rápida quando se administra soluções aquosas, e lenta e sustentada para preparações na forma de depósito.
- E) Na via sublingual a absorção é sempre rápida e favorecida pelo intenso efeito de primeira passagem.

Comentários:

A) Na via intravenosa a ~~absorção é prejudicada quando se usa grandes volumes para administrar substâncias irritantes.~~

ERRADA – Lembre-se:

Via Intravenosa



Não há absorção!

Além disso, essa é a via própria para administração de grandes volumes.

B) Na via oral a absorção **não** varia quando se administra fármacos na forma líquida ou na forma sólida.

ERRADA – Há variação, **sim!** Soluções são mais rapidamente absorvidas! Lembre-se que para ser absorvido o fármaco deve estar em solução!

C) Na via subcutânea a absorção é sempre **rápida** para preparações na forma de depósito.

ERRADA – Na via subcutânea a absorção **lenta**, mas constante.

D) Na via intramuscular a absorção é rápida quando se administra soluções aquosas, e lenta e sustentada para preparações na forma de depósito.

CORRETA – Perfeito, conforme vimos!

E) Na via sublingual a absorção é sempre rápida e ~~favorecida pelo intenso efeito de primeira passagem~~.

ERRADA – Não há efeito de primeira passagem e se houvesse não seria um “favorecimento”.

GABARITO: D



Veja como foi cobrado

(EBSERH) A respeito das vias de administração de medicamentos, assinale a alternativa INCORRETA.

A) A administração de medicamentos por via oral é segura e não requer técnica estéril na sua preparação, nessa via os medicamentos podem ser na apresentação de comprimidos, drágeas, cápsulas ou líquidos; são absorvidos, principalmente, no estômago e intestino.

B) A administração via intramuscular permite que você injete o medicamento diretamente no músculo em graus de profundidade variados. É usado, exclusivamente, para administrar soluções oleosas, garantindo sua absorção em longo prazo.

C) A via endovenosa (EV) é a administração de medicamento diretamente na corrente sanguínea através de uma veia. A administração pode variar desde uma única dose até uma infusão contínua.

D) Na via subcutânea ou hipodérmica, os medicamentos são administrados debaixo da pele, no tecido subcutâneo. Nessa via, a absorção é lenta, através dos capilares, de forma contínua e segura. Usada para administração de vacinas (antirrábica e anti-sarampo), anticoagulantes (heparina) e hipoglicemiantes (insulina). O volume não deve exceder 1,0 mL.

E) Na via cutânea, a pele apresenta efetiva barreira à passagem de substâncias. No entanto, medicamentos podem ser administrados por via cutânea para obtenção fundamentalmente de efeitos tópicos. Sob certas circunstâncias, produzem efeitos sistêmicos, terapêuticos ou tóxicos.

COMENTÁRIO: Perceba que a questão pede a alternativa **ERRADA**. A alternativa **B** está incorreta apenas pelo uso do termo “**exclusivamente**”. Lembre-se que na via intramuscular podem ser utilizadas tanto soluções aquosas (que tem a absorção mais rápida), quanto oleosas (que tem absorção mais lenta)

GABARITO: B



Veja como foi cobrado

(EBSERH -AOCP) - 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.

COMENTÁRIOS: A questão pede uma **VANTAGEM** e uma **DESVANTAGEM** (nessa ordem). Vamos analisar cada uma das alternativas separadamente:

- A) ERRADA** – Apresenta duas **Vantagens** – A via parenteral, por não passar pelo TGI é útil para pacientes com êmese. Ao mesmo tempo, não dependem (tanto) da adesão do paciente, já que, a via endovenosa, por exemplo, é exclusiva do ambiente hospitalar. Na via IM, muitas vezes, a administração é única.
- B) CORRETA**- **Vantagem:** uso em emergência – efeito terapêutico mais rápido.
Desvantagem: maior probabilidade de intoxicação e impossibilidade de reversão (principalmente para via endovenosa).
- C) ERRADA** – No geral não são usadas para doses frequentes.
- D) ERRADA** – A exigência de profissional **dificulta** a administração e é uma desvantagem. É **possível** a correção de desequilíbrios de fluidos eletrolíticos – por exemplo a reposição de K+ pode ser realizada por via endovenosa (**vantagem**).
- E) ERRADA** – Uma das indicações é justamente para pacientes inconscientes.

GABARITO: B



Veja como foi cobrado

(**FAFIPA**)- Relacione as colunas e em seguida assinale a alternativa que apresenta a sequência correta, alguns números e letras poderão ser utilizados mais de vez outros poderão não ser utilizados.

1. Via intravenosa.
 2. Via subcutânea.
 3. Via intramuscular.
 4. Via oral.
- A. Absorção variável pois depende de muitos fatores.
B. Aumenta o risco de efeitos adversos.
C. Adequada para instilação de implantes de liberação lenta.
D. Absorção imediata no caso das soluções aquosas.
E. Mais conveniente, econômica e segura.
F. Adequada para grandes volumes.
G. Valiosa para uso em emergências.
- A) 1C / 2D / 3A / 4E, 4B, 4F e 4G.
B) 1A, 1F, 1G / 2E / 3D e 3B / 4C.
C) 1A e 1F / 2E e 2G / 3D e 3B / 4C
D) 1B, 1F e 1G / 2C / 3D / 4A e 4E
E) 1D e 1G / 2A, 2B e 2C / 3F / 4E.

COMENTÁRIO:

4/A – A via que apresenta absorção mais variável é a **ORAL**, pois depende de muitos fatores.

1/B – Aumento de efeitos adversos: sempre relaciona a **EV**.

2/C – Liberação lenta e contínua: **SC**.

3/D – Perceba que a afirmação dá margem para outro tipo de solução (oleosa). Única via que se pode administração emulsão ou suspensão: **IM**.

4/E – Economia, segurança e conveniência: vantagens da **VO**.

1/F – A única que comporta grandes volumes é a **EV**.

1G – Emergência: **EV**.

GABARITO: D



Veja como foi cobrado

(FGV - Prefeitura de Osasco-SP)- Em relação às vias

de administração de fármacos e à biodisponibilidade destes, assinale a afirmativa INCORRETA.

- A) A via endovenosa provê níveis plasmáticos instantâneos do fármaco administrado, com biodisponibilidade de cerca de 60%.
- B) A biodisponibilidade para fármacos com alta metabolização de primeira passagem é normalmente menor do que para fármacos que não são metabolizados pelo fígado.
- C) A área sobre a curva (medida de biodisponibilidade) pode variar, conforme a formulação utilizada, para um mesmo fármaco na mesma dose.
- D) É possível que duas formas polimórficas do mesmo fármaco, ao serem formuladas em um comprimido, se comportem de maneira distinta em termos de dissolução.
- E) A via retal de administração de fármacos é bastante utilizada para fármacos sensíveis ao pH do trato gastrointestinal.

COMENTÁRIOS: Perceba que a questão pede a alternativa **ERRADA**. Lembre-se: a biodisponibilidade da via ENDOVENOSA é de **100%**! Por quê? Ora, se a biodisponibilidade é um parâmetro que mede a fração do fármaco que chega inalterado quimicamente à CORRENTE SANGUÍNEA e que está disponível para exercer o efeito terapêutico, quando o fármaco é administrado diretamente na corrente sanguínea, sua biodisponibilidade é de 100%!

Biodisponibilidade da via EV



100%

GABARITO: A

Para finalizarmos essa temática, estude a tabela abaixo que apresenta as diferenças biodisponibilidades entre as diversas vias de administração.

Via	Biodisponibilidade (%)
Endovenosa (EV)	100
Intramuscular (IM)	75 a \leq 100
Subcutânea (SC)	75 a \leq 100
Oral (VO)	5 a $<$ 100
Retal (VR)	30 a $<$ 100
Inalatória	5 a $<$ 100
Transdérmica	80 a \leq 100

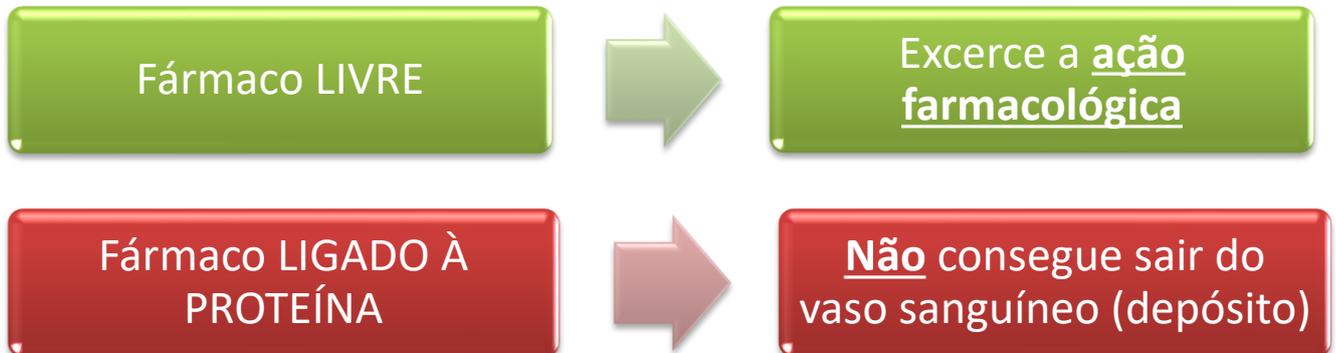
Fonte: Katzung – Farmacologia Básica e Clínica – 12ª Edição

DISTRIBUIÇÃO

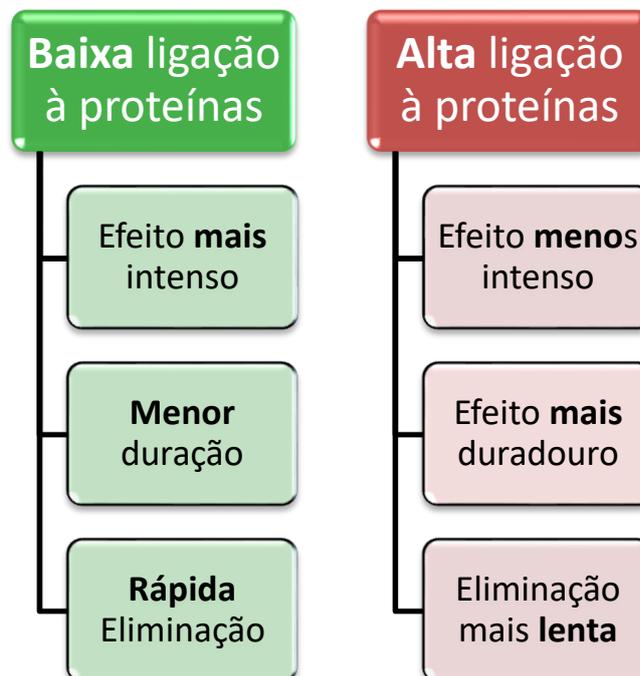
A distribuição é o processo em que há a passagem reversível do FÁRMACO do **sangue** para OUTROS FLUIDOS e **tecidos**.

A velocidade e a extensão da distribuição dependem:

- **Do fluxo sanguíneo local**
 - Inicialmente, a distribuição é para órgãos e tecidos de **maior** fluxo sanguíneos;
- **Da lipossolubilidade e características físico-químicas do fármaco**
 - Quanto mais **lipossolúveis**, mais facilmente atravessam as membranas endoteliais dos vasos em direção aos tecidos;
 - Fármacos **polares** e com **alto peso** molecular **difícilmente** atravessam a membrana endotelial, assim, a velocidade de distribuição torna-se limitada;
- **Da permeabilidade por barreiras espessas (exemplo: barreira hematoencefálica - BHE)**
 - Na BHE, exemplo de barreira espessa, as células endoteliais são sobrepostas (não há fenestrações). Assim, para passar por esta barreira, as moléculas têm que ser **altíssimamente solúveis** e com **peso molecular muito reduzido** (ex: álcool);
- **Das proteínas plasmáticas (principal: ALBUMINA)**
 - A ligação com proteínas plasmáticas é **instantânea** e **reversível**;
 - Sempre que uma fração do fármaco abandona o plasma, a fração correspondente se desliga das proteínas;
 - A ligação às proteínas funciona como um “depósito temporário”, que apesar de **diminuir** a intensidade do efeito, **prolonga** a duração deste, por retardar a eliminação;



O fármaco, quando está ligado à proteína plasmática, NÃO consegue sair do vaso sanguíneo e ir para o tecido, onde exercerá seu efeito terapêutico, por isso a ligação funciona como um “depósito”. Assim, a forma responsável pelo **EFEITO TERAPÊUTICO é a forma LIVRE.**



- Os fármacos **ÁCIDOS**, geralmente, ligam-se à **ALBUMINA**;
- Os fármacos **BÁSICOS**, geralmente, ligam-se à **B-GLOBULINA**.

FATORES QUE INTERFEREM NA DISPONIBILIDADE DA FORMA LIVRE DO FÁRMACO:

- **Desnutrição**
 - Na desnutrição, há **hipoalbuminemia**, e, portanto, **umenta a fração livre** do fármaco -> efeitos **mais intensos**;
- **Envelhecimento**
 - **Idoso: Diminui** a quantidade de albumina -> Aumenta fração livre -> Efeitos mais intensos;
- **Doença Renal ou hepática**
 - **Diminui** a síntese de proteínas -> Aumenta fração livre -> Efeitos mais intensos;
- **Competição entre fármacos** (fármacos competindo pela mesma proteína)
 - O fármaco que tiver maior afinidade pela proteína “expulsa” o outro, sendo que este fica livre e com efeitos potencializados.

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (VD)

- Trata-se de um parâmetro farmacocinético que avalia a **extensão** da distribuição do fármaco.
- VD **pequeno** -> Captação dos tecidos é **limitada**. Fármaco está saindo **pouco** do sangue para os tecidos.

Fatores que podem alterar o VD:

- **Obesidade** -> aumento da massa adiposa -> **aumento** da distribuição -> **umenta** VD;
- **Desnutrição**, diminuição de massa muscular (comum em idoso) -> **diminuição** da distribuição -> **diminui** VD



Veja como foi cobrado

(EBSERH - UFJF – AOCP)- A maioria das drogas no plasma apresenta-se de duas formas: uma livre dissolvida no plasma e outra ligada às proteínas plasmáticas de forma reversível. Esta característica do fármaco de ligar-se ou não às proteínas apresenta grande importância para a farmacocinética e farmacodinâmica. Sobre a importância dos fármacos ligarem-se ou não às proteínas plasmáticas, assinale a alternativa correta.

- (A) A fração ligada às proteínas se distribui facilmente por todo o organismo.
- (B) A fração ligada ao fármaco é responsável por promover o efeito terapêutico.
- (C) A fração ligada torna-se também um reservatório do fármaco no organismo.
- (D) Os fármacos de baixa ligação proteica apresentam grande importância na hipoproteinemia do paciente.
- (E) Um fármaco ligado à proteína não pode ser deslocado por outro fármaco

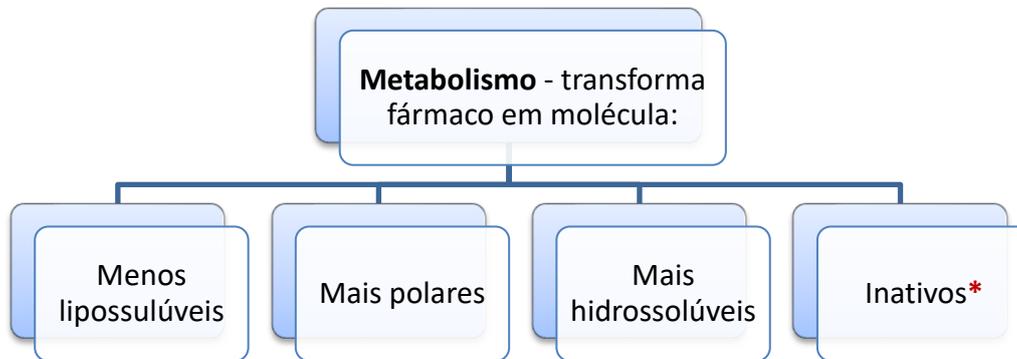
COMENTÁRIOS: Lembre-se:

- A fração ligada **NÃO** sai do vaso sanguíneo, ou seja, não vai para os tecidos e, portanto, **NÃO** tem efeito terapêutico (alternativas A e B – INCORRETAS);
- Se um fármaco liga-se **pouco** a proteínas a **hipoproteinemia não** será de grande importância (Alternativa D – INCORRETA);
- Um fármaco de **maior** afinidade pode **SIM** deslocar um de **menor** afinidade (Alternativa E – INCORRETA);

GABARITO: C

METABOLIZAÇÃO (BIOTRANSFORMAÇÃO)

A metabolização tem como finalidade a conversão dos fármacos em moléculas **mais POLARES**, **mais SOLÚVEIS** e **menos LIPOSOLÚVEIS**, tornando as **moléculas inativas**, permitindo, desta forma, sua posterior excreção.



*** Nem sempre a metabolização transforma o fármaco em uma molécula INATIVA. Lembre-se dos PRÓ-FÁRMACOS (como o enalapril, clopidogrel, etc). Tais moléculas dependem do metabolismo para tornarem-se ATIVAS.**

A metabolização ocorre principalmente no fígado, podendo ocorrer também no intestino e no pulmão. Ela ocorre em 2 fases:

FASE 1

- Ocorre no Retículo Endoplasmático;
- Ocorre reações de **oxidação** (maioria) ou redução ou hidrólise, gerando um derivado;
- Há a adição ou expressão de um grupo polar (normalmente um OH), que será o ponto de ataque na conjugação (Fase 2), tornando já neste momento a molécula menos lipossolúvel e com menor capacidade de ser reabsorvida;
- As reações de Oxidação ocorrem nas enzimas do Citocromo P450 (grande maioria dos fármacos);
- Uma minoria de fármacos na fase 1 não é metabolizada pelo CYP 450, sendo metabolizados por outras enzimas (como CYP 2D6, entre outros).

FASE 2

- Ocorre no citoplasma;

- Ocorre a **conjugação**, sendo que, a maioria destas reações ocorre com ÁCIDO GLICURÔNICO, por meio da enzima glucoronil transferase.
- Os glicoronídeos, em geral, são **inativos**, podendo, desta forma, serem eliminados.



Fatores que alteram o metabolismo dos fármacos

• Variabilidade Genética:

- A diversidade genética é um importante fator capaz de alterar o metabolismo dos fármacos, através de variações alélicas das enzimas catalíticas. Muitos indivíduos podem apresentar em sua herança genética de modo recessivo autossômico o **Polimorfismo Genético**: múltipla capacidade de metabolização de fármacos.

• Fatores Mórbidos:

- Doenças hepáticas, no geral, (hepatites, doenças hepática por uso de álcool, cirrose, etc.) irão **diminuir** a capacidade de metabolização.

• Idade

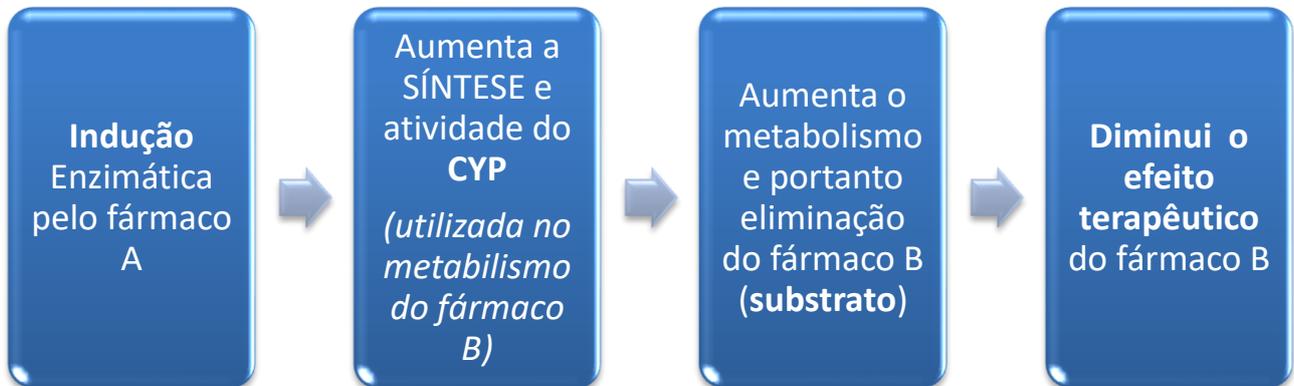
- **Idoso**: Há **diminuição** da capacidade de metabolização (por diminuição do fluxo sanguíneo hepático) e, portanto, o uso de alguns fármacos necessita de **redução** de dose para impedir exacerbação da resposta terapêutica e de efeitos adversos.

Lembre-se das alterações dos processos farmacocinéticos no **IDOSO**:

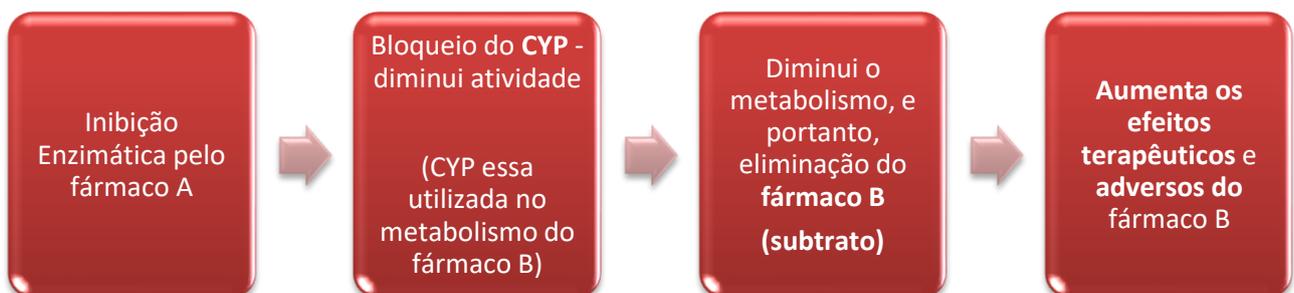
Distribuição	Menor quantidade de albumina-> fármaco mais livre -> efeitos mais intenso -> risco : maior probabilidade da ocorrência de efeitos adversos
Metabolização	Menor capacidade de metabolização -> mais fármaco circulante -> risco : maior probabilidade da ocorrência efeitos adversos .

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

- Alguns fármacos podem provocar **INDUÇÃO** ou **INIBIÇÃO** enzimática (dos sistemas enzimáticos do Citocromo P450 [CYP-450]).



Exemplo: Rifampicina (fármaco A) é forte **indutora** da isoenzima CYP3A4. Omeprazol (fármaco B) é metabolizado por essa isoenzima CYP3A4. Assim, rifampicina **INDUZ** CYP3A4, ou seja, aumenta a síntese e atividade dessa isoenzima. Com mais CYP3A4, mais omeprazol é metabolizada, mais omeprazol é eliminado. Consequência: **diminui a concentração sérica de omeprazol**. Risco: **diminuição de efeito terapêutico de omeprazol**.



Exemplo: Amiodarona (fármaco A) é forte **inibidora** da isoenzima CYP2C9. Varfarina (fármaco B) tem como uma das suas CYPs metabolizadoras, a CYP2C9. Assim, amiodarona **BLOQUEIA** CYP2C9. Com CYP2C9 bloqueada, menos varfarina é metabolizada, menos varfarina é eliminada. Consequência: **aumenta a concentração sérica de varfarina**. Risco: **aumento do risco de efeitos adversos da varfarina** (o principal: sangramento).

Observação: Essas correlações valem apenas para **FÁRMACOS**, e não para **PRÓ-FÁRMACOS**. Lembre-se que o pró-fármaco **PRECISA** da metabolização para se tornar **ativo**. Logo, se a metabolização não ocorre ou ocorre em menor grau, a substância disponível é a **INATIVA**.

Exemplo: Clopidogrel e Omeprazol. Omeprazol é **INIBIDOR** enzimático e Clopidogrel é **PRÓ-FÁRMACO**. O uso concomitante dos fármacos impede a conversão de clopidogrel em seu metabólito ativo, portanto, diminui o efeito terapêutico de antiagregação plaquetária.

Há muitos fármacos **INDUTORES** e **INIBIDORES** enzimáticos e algumas questões requerem seu conhecimento sobre se um fármaco é INDUTOR ou INIBIDOR. Então, vejamos os **mais cobrados** em provas para te auxiliar:

INDUTORES de isoformas CYP	INIBIDORES de isoformas CYP
Fenobarbital	Amiodarona
Carbamazepina	Cimetidina
Fenitoína	Ritonavir
Rifampicina	Fluoxetina e Paroxetina
	Fluoroquinolonas
	Fluconazol e Cetoconazol
	Suco de toranja

Vejamos agora algumas questões que cobraram metabolização:



Veja como foi cobrado

FGV – Pref. Cuiabá/MT— Os fármacos são eliminados do organismo após sofrerem uma série de reações químicas chamadas, de maneira geral, de metabolização de fármacos. Em relação a tal fato, assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) As reações de metabolização se dão principalmente no fígado, mas também podem acontecer em outros órgãos, como no intestino ou no pulmão.
- (B) As reações de metabolização são reações enzimáticas, ou seja, são catalisadas por enzimas, na sua maioria no chamado citocromo P450 (presentes na fase I).
- (C) As chamadas fase I e fase II são, basicamente, as duas fases conhecidas da metabolização.
- (D) As reações de fase II são aquelas em os fármacos tornam-se mais solúveis, e, assim, mais fáceis de serem excretados.
- (E) os fármacos administrados por via oral sofrem a metabolização conhecida como “efeito de segunda passagem”.

COMENTÁRIO: A questão pede a alternativa ERRADA. Perceba que as alternativas de A a D estão corretas, conforme vimos acima. Atente-se que na alternativa E foi descrito efeito de “segunda” passagem. Assim, a troca da palavra “primeira” pela “segunda” tornou a alternativa INCORRETA.

GABARITO: E



Veja como foi cobrado

(EBSERH) - Nas interações medicamentosas farmacocinéticas, as que acontecem no citocromo P450 (CYP) são de grande importância e devem ser consideradas na avaliação farmacoterapêutica do farmacêutico. Estas interações acontecem pela interferência de alguns fármacos que induzem ou bloqueiam a ação das isoenzimas CYP, determinantes para a metabolização de outros fármacos (substratos). Sobre as interações que acontecem no citocromo P450, assinale a alternativa correta.

- A) Fármaco substrato é aquele que induz a ação de uma enzima na metabolização de outro fármaco.
- B) Enzimas importantes são aquelas responsáveis por $\geq 30\%$ da metabolização do fármaco.
- C) Fármacos indutores são aqueles que potencializam a ação de outros fármacos.
- D) Qualquer aumento ou redução na concentração do fármaco causada pela interação é muito importante na avaliação, independente da consequência clínica.
- E) Fármacos que inibem as enzimas de forma forte, moderada ou fraca apresentam a mesma importância na avaliação da interação medicamentosa.

COMENTÁRIOS: Vamos analisar cada uma das alternativas separadamente:

- A) **ERRADA** - Fármaco substrato é aquele que **sofre** a ação -> Ou tem sua concentração aumentada ou diminuída a depender da INIBIÇÃO ou INDUÇÃO enzimática.
- B) **CORRETA**
- C) **ERRADA** – Fármacos indutores **diminuem** a ação de outros fármacos, já que, aumentam seu metabolismo e consequente eliminação.
- D) **ERRADA** – As interações farmacocinéticas são MUITAS! Na prática clínica, para se realizar uma intervenção, a consequência clínica para o paciente deve ser pesada;
- E) **ERRADA** – Deve-se levar em conta o **grau** da inibição na avaliação. Por exemplo: o tamoxifeno um pró-fármaco metabolizado pelo CYP-2D6. Vários antidepressivos **inibem** CYP-2D6 levando a uma diminuição da metabolização do pró-fármaco em fármaco. Porém, a PAROXETINA é um FORTE inibidor, enquanto o citalopram é um inibidor FRACO. Por óbvio, na escolha do antidepressivo, deverá ser escolhido o inibidor FRACO, pois trará uma menor consequência clínica para a paciente.

GABARITO: B



Veja como foi cobrado

(UFC) - Algumas interações medicamentosas podem ser explicadas pelas alterações em enzimas biotransformadoras presentes, principalmente, no fígado. As enzimas do citocromo hepático P450 (CYP) são as mais envolvidas nas interações medicamentosas, uma vez que diversos medicamentos são capazes de afetar sua atividade. A coadministração de dois substratos da mesma enzima e a de um substrato com inibidor ou indutor enzimático envolve o risco de interação, podendo levar a aumento (toxicidade) ou redução (ineficácia terapêutica) das concentrações plasmáticas dos fármacos coadministrados. Marque a alternativa que contém somente medicamentos indutores enzimáticos.

- A) Carbamazepina, fenobarbital e rifampicina.
- B) Ciprofloxacina, rifampicina e amiodarona.
- C) Amiodarona, omeprazol e fenobarbital.
- D) Omeprazol, fenobarbital e fluoxetina.

Comentários: Retorne à tabela de indutores e inibidores enzimáticos e observe que a alternativa A apresenta apenas fármacos **indutores**, sendo, portanto, o gabarito da questão.

GABARITO: A



Veja como foi cobrado

(INSTITUTO AOCP) - Um adolescente de 14 anos de idade é admitido na enfermaria pediátrica, apresentando sonolência. O farmacêutico clínico (FC) realiza entrevista para conciliação medicamentosa e identifica que o paciente faz uso contínuo de fenobarbital, pois tem: comorbidade epilepsia do tipo tônico-clônica generalizada. O médico plantonista não optou pela conciliação medicamentosa e prescreveu fenitoína 300 mg 24/24h via oral (VO). Após cinco dias de uso, o paciente apresentou uma crise convulsiva. Durante a visita multidisciplinar, o FC sugeriu a monitorização plasmática de fenitoína. (Resultado: nível plasmático da fenitoína: 5 mcg/mL). Com base nos conceitos de farmacocinética clínica, qual é o motivo para a dosagem subterapêutica de fenitoína?

(A) Interação do tipo farmacodinâmica (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é inibidor enzimático. Responsável pela inibição da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível baixo da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

(B) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é indutor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível baixo da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

(C) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é indutor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível alto da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

(D) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é inibidor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível alto da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

(E) Interação do tipo farmacocinética (excreção). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é inibidor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível alto da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

Comentários: Temos aqui um caso de um paciente com baixos níveis de fenitoína plasmáticas e que teve uma crise convulsiva, ou seja, estamos diante de um caso de **diminuição do efeito terapêutico**. Este paciente fazia uso crônico de **FENOBARBITAL** (forte **indutor** enzimático), capaz de **INDUZIR** a expressão de CYPs responsáveis pelo metabolismo de fenitoína (e do próprio fenobarbital também). Apesar do fenobarbital ter sido suspenso, este é um fármaco com meia-vida que varia entre 50 a 140 horas (são necessárias 5 meias-vidas para eliminação do fármaco e ausência de seu efeito).

Assim, se fenobarbital aumenta a expressão de CYPs (aumenta a quantidade de CYPs) responsáveis pela metabolização de fenitoína, o que ocorre?

- Mais **FENITOÍNA** é **metabolizada**, e, portanto, mais **FENITOÍNA** é **eliminada**.
- **Consequência: diminuição** dos níveis séricos de fenitoína.
- **Resultado: diminuição** do efeito **terapêutico** de fenitoína (**paciente convulsionou**).

Dito isso, vamos analisar cada uma das alternativas:

A) Interação do tipo **farmacodinâmica** (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é **inibidor** enzimático. Responsável pela inibição da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível baixo da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

ERRADA - aqui estamos diante de interações **farmacocinéticas** a nível de metabolização. Além disso, fenobarbital é **INDUTOR** enzimático.

(B) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é indutor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível baixo da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva

CORRETA – Temos aqui o raciocínio explicado anteriormente. Portanto, encontramos o gabarito da questão.

(C) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é indutor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível **alto** da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva

ERRADA – É justamente por estar com níveis **BAIXOS** (baixos níveis séricos de fenitoína) é que o paciente convulsionou.

(D) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é **inibidor** enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível **alto** da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

ERRADA – Fenobarbital é **INDUTOR** enzimático e é justamente por estar com níveis **BAIXOS** (baixos níveis séricos de fenitoína) é que o paciente convulsionou

(E) Interação do tipo farmacocinética (**excreção**). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é **inibidor** enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível **alto** da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

ERRADA – Completamente errada! Interação de **metabolização** / fenobarbital é **INDUTOR** enzimático / níveis **BAIXOS** de fenitoína.

GABARITO: B

EXCREÇÃO

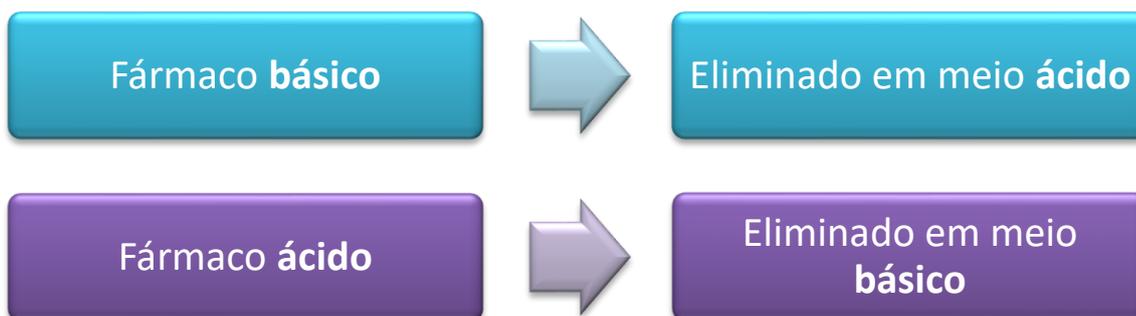
Assim como os demais processos farmacocinéticos, a excreção também depende de características físico-químicas dos fármacos. Lembra-se do que vimos na absorção? Aqui é tudo **ao contrário!**

Para que as substâncias sejam excretadas, o fármaco deve ser:



Ora, lembre-se que fármacos lipossolúveis atravessam as membranas lipídicas facilmente. Sendo assim, para que o fármaco seja eliminado, é necessário que esteja em sua forma **IONIZADA**. Caso esteja em sua forma molecular (que é lipossolúvel), será reabsorvido (do túbulo renal para o sangue) e não será eliminado.

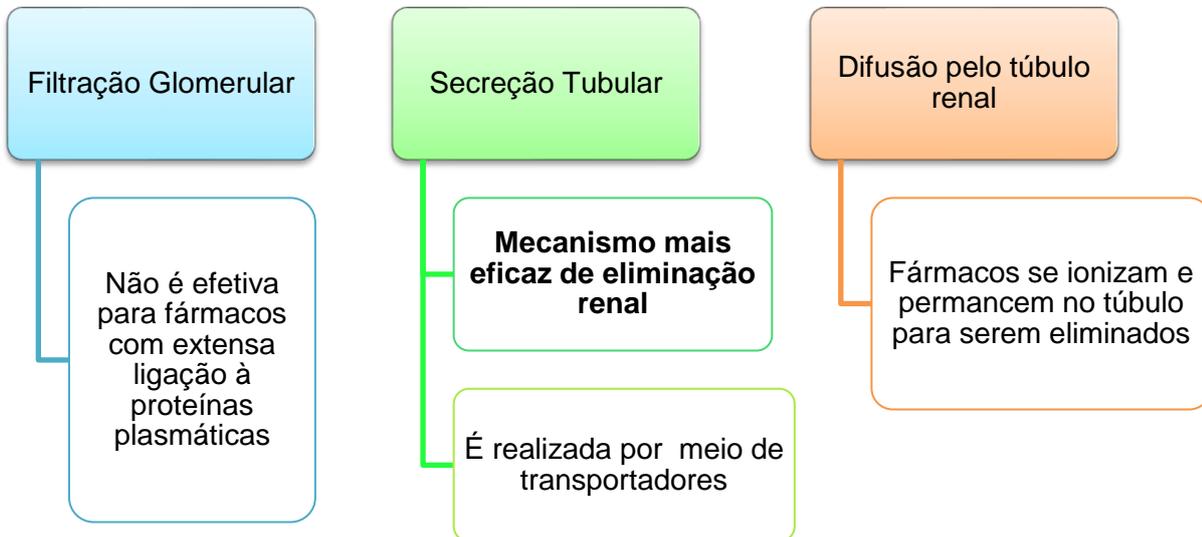
Sendo assim, temos que:



A excreção pode ser:

- PULMONAR (via expiração)
- BILIAR (Via fezes) ou
- **RENAL (via urina) – Principal!**

Nos rins podem ocorrer 3 processos:



Se houver **DIMINUIÇÃO** da **função renal**, nos casos de **insuficiência renal aguda** ou **crônica**, há **DIMINUIÇÃO** da capacidade de eliminação e, portanto, acúmulo do fármaco na corrente sanguínea, o que pode levar a **exacerbações** de efeitos terapêuticos e **adversos**.



Quando indivíduo apresenta insuficiência renal, É **NECESSÁRIO** realizar o **AJUSTE** de doses de fármacos (**redução de dose**).

A literatura apresenta as doses adequadas nos casos de insuficiência renal correlacionando a dose a faixas de Clearance de Creatinina (medida da depuração/eliminação da creatinina). Na prática, faz-se o seguinte procedimento:

- Calcula-se o Clearance (depuração) de creatinina estimado do indivíduo (para esse cálculo, há várias fórmulas disponíveis, sendo a principal, Crocft Gault, que utiliza como parâmetros, peso, sexo e valor de creatinina sérica);
- Verifica-se na literatura qual a dose adequada para o Clearance de Creatinina obtido.

Quanto **MAIOR** o valor de creatinina sérica (do sangue) **MENOR** será o Clearance de Creatinina obtido (se a creatinina está no sangue, não está sendo eliminada pelo rim, logo, menor é sua depuração), **PIOR** estará a função renal e **MENOR** será a dose do fármaco.



Veja como foi cobrado

(FUNDASUS – AOCP) Considerando a eliminação dos fármacos pelo rim, analise as assertivas e assinale a alternativa que aponta as corretas.

- I. Fármacos que apresentam uma extensa ligação com proteínas plasmáticas atravessam livremente o filtro glomerular.
- II. Fármacos lipossolúveis são reabsorvidos passivamente por difusão no túbulo renal, não sendo eficientemente eliminados pela urina.
- III. Devido à partição pelo pH, ácidos fracos são eliminados mais rapidamente pela urina alcalina e vice-versa.
- IV. Três processos fundamentais são responsáveis pela eliminação renal dos fármacos: a filtração glomerular, a secreção tubular ativa e a difusão passiva através do epitélio tubular.

- (A) Apenas I e II.
- (B) Apenas II e III.
- (C) Apenas III e IV.
- (D) Apenas I, II e III.
- (E) Apenas II, III e IV

COMENTÁRIOS: *Vamos analisar item a item:*

I. Fármacos que apresentam uma extensa ligação com proteínas ~~plasmáticas~~ **atravessam livremente** o filtro glomerular.

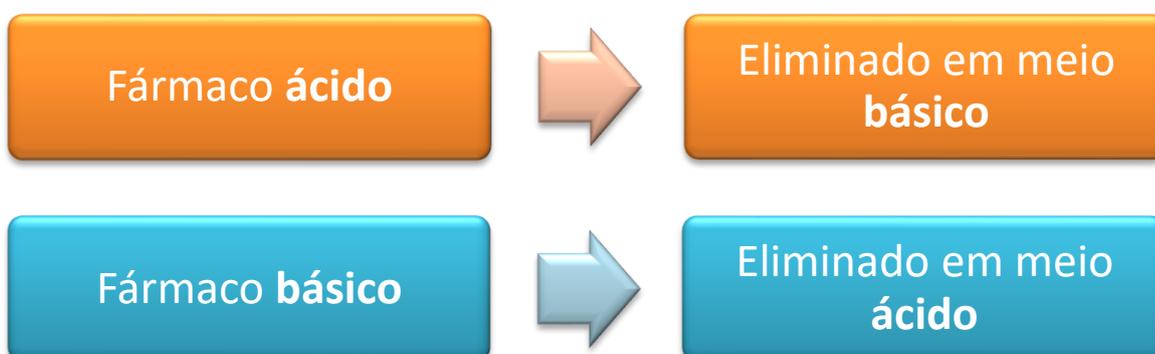
COMENTÁRIO: ITEM ERRADO. Os capilares glomerulares permitem que apenas moléculas de fármacos abaixo de 20.000um se difundam pelo filtrado glomerular. A albumina, principal proteína de ligação dos fármacos, tem peso molecular de 68.000, sendo assim, os capilares são **impermeáveis** a ela. Como consequência, se um fármaco apresenta uma extensa ligação a proteínas plasmáticas, sua concentração no filtrado glomerular será pequena, e, portanto, a eliminação do fármaco será diminuída.

II. Fármacos lipossolúveis são reabsorvidos passivamente por difusão no túbulo renal, não sendo eficientemente eliminados pela urina.

COMENTÁRIO: ITEM CORRETO – Lembre-se que fármacos lipossolúveis atravessam as membranas lipídicas facilmente. Sendo assim, para que o fármaco seja eliminado, é necessário que esteja em sua forma IONIZADA. Caso esteja em sua forma molecular (que é lipossolúvel), será reabsorvido (do túbulo para o sangue) e não será eliminado.

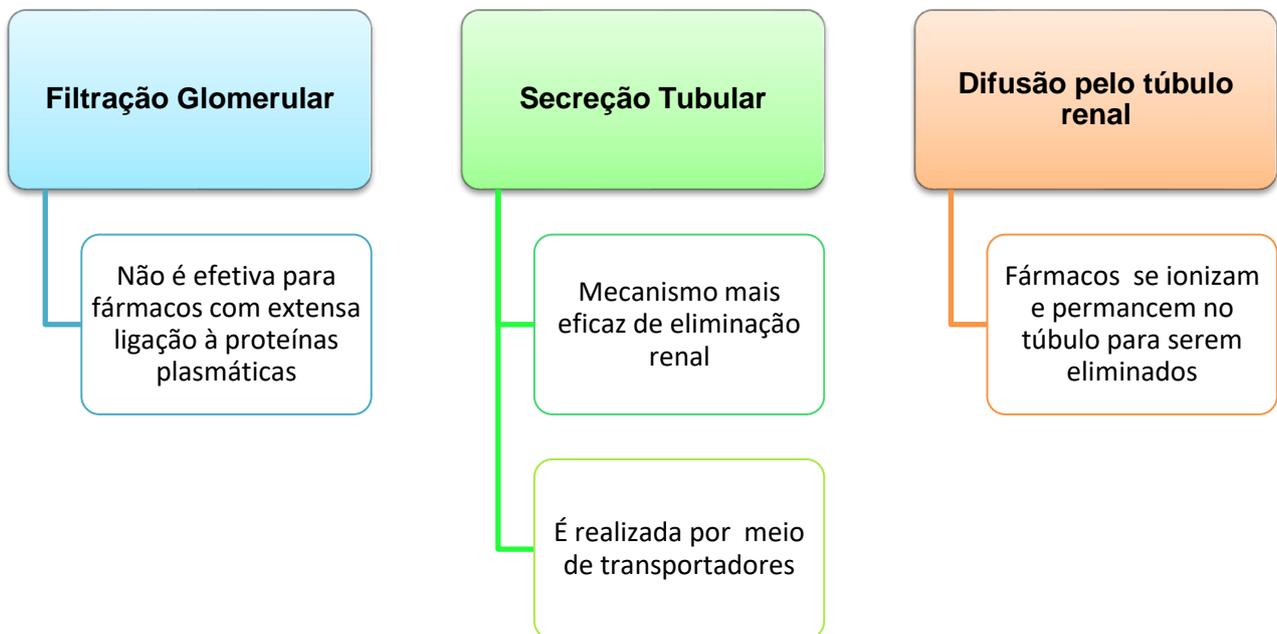
III. Devido à partição pelo pH, ácidos fracos são eliminados mais rapidamente pela urina alcalina e vice-versa

COMENTÁRIO: ITEM CORRETO – Conforme dissemos, para que o fármaco seja eliminado, é necessário que esteja em sua forma IONIZADA. Sendo assim:



IV. Três processos fundamentais são responsáveis pela eliminação renal dos fármacos: a filtração glomerular, a secreção tubular ativa e a difusão passiva através do epitélio tubular.

COMENTÁRIO: ITEM **CORRETO** – De fato os três processos responsáveis pela eliminação dos fármacos são:



GABARITO: E

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

DEPURAÇÃO

A depuração pode ser conceituada da seguinte forma: **taxa de eliminação** de um fármaco do corpo em relação à **concentração plasmática** do fármaco.

Apesar de o **metabolismo** e a **excreção** serem processos fisiológicos distintos, o parâmetro farmacológico final é equivalente — uma **redução dos níveis circulantes** do fármaco ativo. Assim, o metabolismo e a excreção são frequentemente designados, em seu conjunto, como mecanismos de depuração.



Assim, a depuração pode ser expressa pela seguinte equação:

$$\text{Depuração} = \frac{\text{Metabolismo} + \text{Excreção}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}}$$

Perceba que a **depuração** é o parâmetro farmacocinético que limita o **tempo de ação** do fármaco.

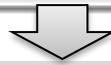
TEMPO DE MEIA-VIA

- É o **tempo** necessário para que a concentrações plasmáticas de um determinado fármaco, no organismo, reduz à metade (**50%**).
- Após **5** meias-vidas, cerca de 97% do fármaco já foi eliminado, e considera-se que **não há mais efeito terapêutico**.
- É um parâmetro que permite calcular a **frequência de doses** necessária para manter a concentração plasmática do fármaco dentro da **faixa terapêutica**.
- Pode ser obtido pela seguinte equação:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{\text{Depuração}}$$

- Por essa equação podemos perceber as seguintes relações:

- Um **AUMENTO** (↑) de **Volume de Distribuição** (VD), levará a um **AUMENTO** (↑) do **tempo de meia via**;
- Uma **DIMINUIÇÃO** (↓) da **depuração**, levará a um **AUMENTO** (↑) do **tempo de meia vida**;

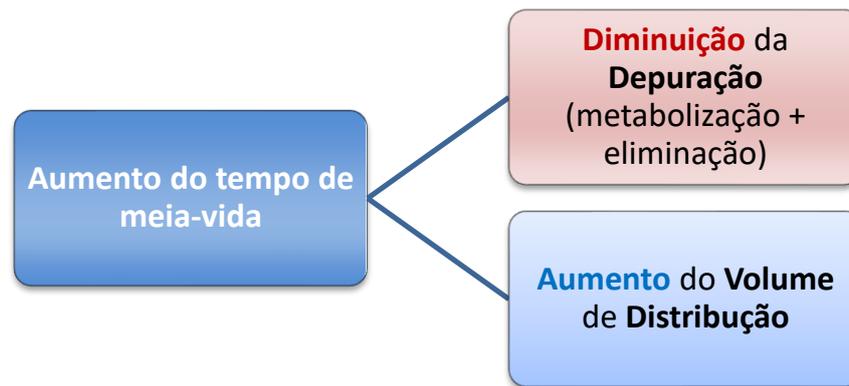


Ao **AUMENTAR** (prolongar) a meia-vida, a **eliminação demoram MAIS** para acontecer, logo, **mais** tempo o fármaco fica na **circulação** podendo existir **potencialização** do efeito do fármaco -> maior risco de efeitos adversos.

A tabela abaixo apresenta alguns fatores que podem **AUMENTAR** o tempo de meia vida:

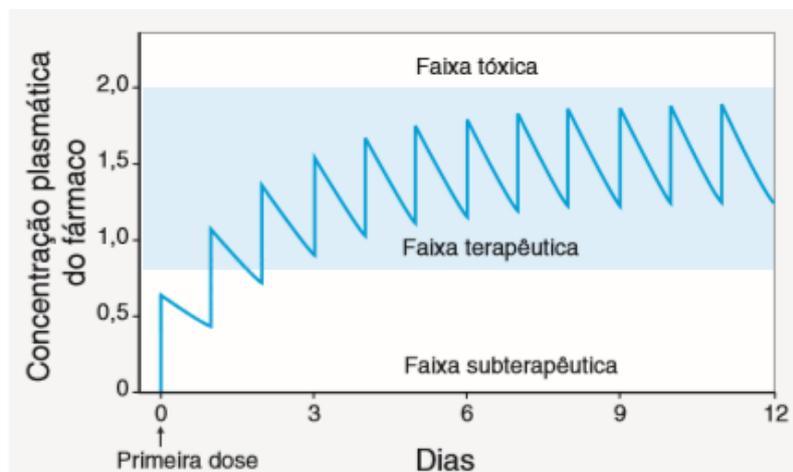
Fatores que podem AUMENTAR o tempo de meia-vida	Razão
Insuficiência renal	Há diminuição da depuração (diminuição da eliminação);
Insuficiência hepática	Há diminuição da depuração (diminuição da metabolização);
Insuficiência cardíaca	Há diminuição da depuração (diminuição da metabolização e eliminação, pois há diminuição do fluxo sanguíneo no fígado e rim)
Inibição enzimática por outro fármaco	Há diminuição da depuração (diminuição da metabolização)
Obesidade	O aumento da massa adiposa pode levar ao aumento da distribuição (aumento de VD) de alguns fármacos.

Lembre-se:



DOSAGEM E FREQUÊNCIA

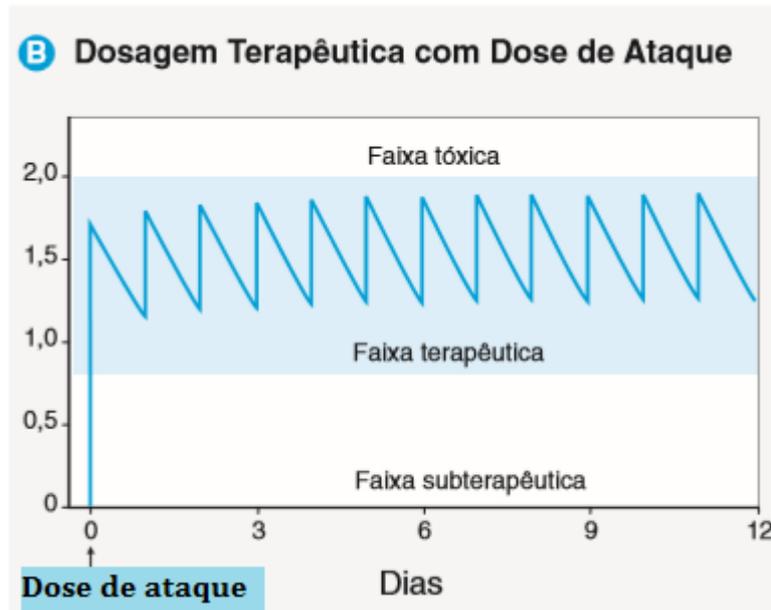
A dosagem terapêutica de um fármaco procura manter a concentração plasmática máxima do fármaco **abaixo** da concentração tóxica (**faixa tóxica**) e a concentração mínima (mais baixa) do fármaco **acima** de seu nível minimamente efetivo (**faixa subterapêutica**).



Fonte: David E Golan – Princípios da Farmacologia

Dose de ataque:

- A dose inicial (de ataque) é maior do que a dose de manutenção. Assim, o fármaco irá atingir **concentrações terapêuticas mais rapidamente**;
- Ou seja, é administrada uma **dose única** necessária para chegar de imediato em uma **concentração alvo**.



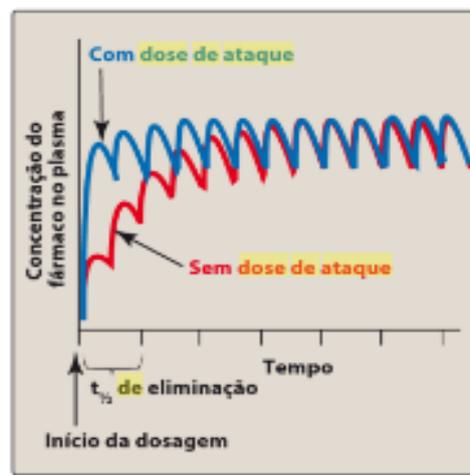
Fonte: David E Golan – Princípios da Farmacologia

Na **ausência** de uma dose de ataque, são necessárias **4 a 5 meias-vidas** para que um fármaco atinja o **estado de equilíbrio dinâmico**.

Estado de **equilíbrio**
dinâmico



É alcançado quando as duas
taxas (de **entrada** e de
eliminação) se tornam iguais



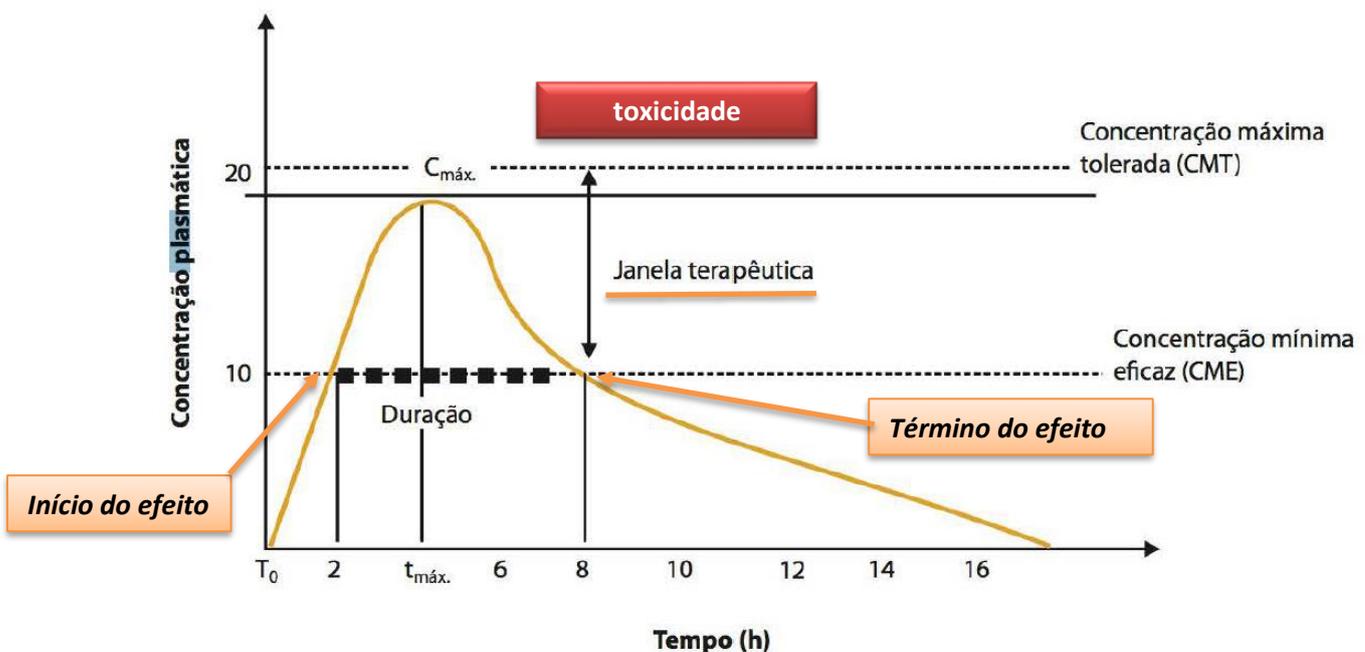
Dose de manutenção:

Uma vez alcançada a concentração plasmática do fármaco no **estado de equilíbrio** dinâmico e uma vez estabelecido um **equilíbrio** entre as concentrações do fármaco nos tecidos e no plasma, as doses seguintes só precisam **repor a quantidade de fármaco** que é perdida através do metabolismo e da excreção.

Assim, são realizadas **várias administrações** com a dose de manutenção e, em cada dose, apenas é administrado o suficiente para repor o eliminado.

CURVA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA X TEMPO

Quando se administra um medicamento por uma via de administração que exija absorção, é originada uma **curva de concentração plasmática no tempo**.



Fonte: Medicamentos na Prática Clínica

A parte ascendente da curva representa a fase de **absorção** do fármaco, que, ao chegar ao pico da curva, atinge sua concentração máxima (**$C_{máx.}$**).

A **área abaixo da curva** é a quantidade de fármaco que permanece inalterada na circulação sistêmica, refletindo o balanço da **absorção** e da **eliminação**.

Entre a **concentração máxima** tolerada (CMT) e a **concentração mínima eficaz** (CME) está a chamada "**janela terapêutica**", a qual varia de fármaco para fármaco, e corresponde a uma **faixa** de concentrações plasmáticas dentro da qual se espera obter o **máximo de efeito terapêutico** com o **mínimo de efeitos indesejados**.

Farmacocinética em condições especiais

IDOSO

A tabela abaixo apresenta as principais modificações farmacocinéticas presentes no idoso:

Parâmetro	Alteração	Efeito
Absorção	↑ do pH gástrico	Possível ↓ da absorção (raramente tem significado clínico)
	Retardo do Esvaziamento gástrico	Possível ↑ de T_{max} e ↓ de C_{max}
Distribuição	↑ de tecido adiposo	↑ de V_{da} e $t_{1/2}$ de fármacos lipofílicos
	↓ da massa muscular	↓ de V_{da} e ↑ concentração plasmática de fármacos hidrofílicos
	↓ da água corporal	
	↓ da albumina sérica	↑ da fração livre de fármacos de alta ligação à albumina
↑ da $\alpha 1$ -glicoproteína	↓ da fração livre de fármacos de caráter básico	
Metabolismo	↓ do fluxo sanguíneo hepático	↓ do metabolismo de primeira passagem
	↓ da massa hepática	↓ do metabolismo de fase I
Excreção	↓ do fluxo sanguíneo e da massa renal	↓ da eliminação renal de fármacos

	↓ da taxa de filtração glomerular	↓ da eliminação renal de fármacos
--	-----------------------------------	-----------------------------------

Fonte: Storpirtis S et al. Farmacocinética Básica e Aplicada. São Paulo: Guanabara Koogan; 2011. 222 p.

Em concursos as alterações mais cobradas são as referentes ao **metabolismo** e a **excreção**. Lembre-se que no idoso há:

↓ Metabolismo // ↓ Excreção

PEDIATRIA

No paciente pediátrico há rápidas mudanças fisiológicas as quais são acompanhadas de variações marcantes em cada um dos processos farmacocinéticos. Vejamos cada um deles:

Absorção

Prematuros, recém-nascidos e infantes: valores de **pH** gástrico mais **elevados**



Absorção de fármacos **instáveis** em pH ácido é favorecida

Tempo de esvaziamento gástrico em prematuros e recém-nascidos: **prolongado** e



Fármacos absorvidos primariamente no **estômago**: absorção **facilitada** (maior tempo de contato com a mucosa gástrica).



Fármacos absorvidos no **intestino** -> absorção **retardada**.

Distribuição:

Prematuros, recém-nascidos e crianças: **água** corporal **aumentada**:



volume aparente de distribuição mais elevado para fármacos **hidrossolúveis**

Maior proporção de **tecido adiposo** em crianças



maior volume de distribuição aparente de fármacos lipossolúveis

Concentração de **globulinas** e **albumina** sérica no nascimento e durante a infância: **reduzida**



↓ de ligação de fármacos a essas proteínas -> ↑ fração livre do fármaco

o que pode resultar em:

- Toxicidade e;
- Maior incidência de efeitos adversos

Metabolização:

- **Recém-nascidos e infantes:** maioria dos sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo de fármacos está ausente ou consideravelmente reduzida em comparação com os sistemas de adultos.
- **Infante (1 a 12 meses):** vias de sulfatação são bem desenvolvidas, enquanto as de glicuronidação são reduzidas.
- **Prematuros e recém-nascidos:** capacidade metabólica do sistema P-450 é ↓.
- **Infantes e crianças** (particularmente de 1 a 9 anos):



- ↑ dramático da taxa metabólica:



Clearance hepático de alguns fármacos como a teofilina, fenitoína e carbamazepina é até mesmo ↑ do que em adultos.



Nesse caso, a fim de alcançar concentrações plasmáticas similares àquelas observadas em adultos, faz-se necessária a administração de maior ↑ (relativa ao peso corpóreo) desses fármacos nessa população.

Excreção:

- **Recém-nascido:** excreção renal é muito ↓ em relação a infantes, crianças e adultos.
- **Primeira semana de vida:** função renal aumenta substancialmente.
- **Final da terceira semana de vida:** filtração glomerular representa 50 a 60% da observada em adultos.
- **Entre os 6 meses e 1 ano de vida:** alcança a maturidade completa.

Agora vamos ver uma questão em que esses conceitos foram cobrados:



Veja como foi cobrado

(2018-UFRJ) - Alguns grupos específicos de pacientes requerem cuidados especiais na escolha da farmacoterapia e no cálculo da dose, devido a alterações nos parâmetros farmacocinéticos que ocorrem em determinadas fases da vida e estados patológicos. Assinale a alternativa que descreve corretamente uma alteração em parâmetro farmacocinético inerente à idade ou à patologia do indivíduo e uma possível consequência negativa.

A) Em neonatos, a taxa de filtração glomerular é maior do que a de adultos; por isso, o tempo de meia-vida da gentamicina é maior em neonatos devido à maior eliminação do fármaco. Possível consequência: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

B) Em idosos, a composição corporal é diferente do adulto: a água contribui para maior proporção de massa corporal e, por isso, o volume de distribuição do diazepam diminui. Possível consequência: aumento do risco de sedação e confusão.

C) Em neonatos, várias enzimas de conjugação têm atividade alta; por isso a morfina, cuja eliminação ocorre principalmente na forma de glicuronídeo, não é indicada para analgesia das dores relacionadas ao parto. Possível consequência: aumento do risco de diarreia no neonato.

D) Em nefropatas, a dose de vancomicina precisa ser ajustada de acordo com a função renal, pois a excreção da vancomicina ocorre predominantemente por filtração glomerular. Possível consequência: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

E) Em hepatopatas, a dose de manutenção de voriconazol pode precisar ser reduzida, pois a maior parte do metabolismo do fármaco ocorre por glicorunidação hepática. Possível consequência: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade

COMENTÁRIOS: *Vamos analisar cada uma das alternativas:*

A- ERRADA – Em neonatos e RN a taxa de filtração glomerular é **MENOR** e por isso a excreção renal é **MENOR**, dessa forma, aumenta o tempo de meia vida de muitos fármacos, como a gentamicina.

B- ERRADA – No idoso há ↓ da água corporal e ↑ de tecido adiposo. Como resultado do aumento da massa de tecido adiposo, fármacos lipofílicos apresentam **MAIOR** volume aparente de distribuição e prolongamento da meia-vida, conforme é observado para o diazepam.

C-ERRADA – No neonato a conjugação é **baixa**. Uso de morfina: fármaco acumulado (metabolização diminuída)– risco de reações adversas – ex: depressão respiratória.

D-CORRETA- A vancomicina é excretada predominantemente por via renal. Logo, uma diminuição da função renal, leva à diminuição de sua eliminação -> fármaco acumula -> aumenta risco de reações adversas. Duas RAM's características da vancomicina são justamente ototoxicidade e nefrotoxicidade. Na prática clínica, a dose de vancomicina pode ser ajustada conforme faixas de Clearance de Creatinina.

E-ERRADA – O paciente hepatopata irá metabolizar menos o voriconazol, portanto o fármaco terá sua eliminação reduzida. Com isso, há risco de acúmulo do fármaco e risco de reações adversas. Entretanto, nefrotoxicidade e ototoxicidade não correspondem a RAM's do voriconazol.

GABARITO: D

Caro aluno, finalizamos aqui a parte teórica da nossa aula. Não deixe:

- Assistir ao Vídeo-Dica de questões comentadas
- E na sequência de resolver a lista de questões a seguir para treinar!

Até nosso próximo encontro!

Prof. Cá Cardoso

LISTA DE QUESTÕES

1. (HOB) A farmacocinética descreve os seguintes eventos, EXCETO:

- A) Absorção
- B) Distribuição
- C) Metabolismo
- D) Mecanismo de Ação

2. (AOCP) Em relação à farmacocinética dos fármacos, assinale V para a afirmativa verdadeira e F para a falsa.

- I. () Os fármacos em geral são melhor absorvidos quando estão na forma ionizada.
- II. () Os mecanismos de transporte passivo e ativos de fármacos se dão através das membranas celulares.
- III. () A maioria dos fármacos consiste em ácidos e bases fortes.
- IV. () Os fármacos administrados pela via oral não sofrem o chamado efeito de primeira passagem. As afirmativas são, respectivamente,

- (A) V, V, F e V.
- (B) V, V, F e F.
- (C) F, V, F e V.
- (D) F, V, F e F.
- (E) F, F, V e V.

3. (AOCP)- Os fármacos são eletrólitos fracos com propriedades de bases e ácidos, que se ionizam parcialmente em soluções influenciadas pelo pH do meio. Fármacos que se mantêm na forma molecular apresentam maior lipossolubilidade, diferente dos ionizados que apresentam maior hidrossolubilidade. Considerando um fármaco que apresenta características de ácido fraco, quando administrado pela via oral, qual das alternativas a seguir apresenta corretamente o local propício no sistema digestivo humano, pH do meio, e o estado do fármaco, os quais facilitarão a sua absorção?

- (A) Estômago, com pH de aproximadamente 2, deixando o fármaco no estado iônico.
- (B) Jejuno, com pH de aproximadamente 8, tornando o fármaco no estado molecular.
- (C) Jejuno, com pH de aproximadamente 8, tornando o fármaco no estado iônico.

- (D) Cólon, com pH de aproximadamente 8, tornando o fármaco no estado molecular.
- (E) Estômago, com pH de aproximadamente 2, tornando o fármaco no estado molecular.

4. (FGV) - Os fármacos são eliminados do organismo após sofrerem uma série de reações químicas chamadas, de maneira geral, de metabolização de fármacos. Em relação a tal fato, assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) As reações de metabolização se dão principalmente no fígado, mas também podem acontecer em outros órgãos, como no intestino ou no pulmão.
- (B) As reações de metabolização são reações enzimáticas, ou seja, são catalisadas por enzimas, na sua maioria no chamado citocromo P450 (presentes na fase I).
- (C) As chamadas fase I e fase II são, basicamente, as duas fases conhecidas da metabolização.
- (D) As reações de fase II são aquelas em os fármacos tornam-se mais solúveis, e, assim, mais fáceis de serem excretados.
- (E) os fármacos administrados por via oral sofrem a metabolização conhecida como “efeito de segunda passagem”.

5. (PC-DF) Com relação aos parâmetros de farmacocinética, assinale a alternativa correta.

- A) A absorção de drogas é limitada ao tamanho das moléculas: moléculas grandes devem, obrigatoriamente, ser quebradas para captação em seu sítio de ação.
- B) A fração farmacologicamente ativa de uma droga é aquela que se encontra ligada a proteínas plasmáticas, como a albumina, e é liberada lentamente em seu sítio de ação.
- C) Os metabólitos da maioria dos fármacos são mais hidrossolúveis que seus compostos parentais.
- D) Fármacos que possuem um volume de distribuição muito maior que o volume total de fluido corporal são rapidamente eliminados do organismo pelos rins.
- E) Durante a biotransformação de drogas, a fase I tende a torná-las menos polares para o metabolismo, e a fase II costuma torná-las mais polares para a excreção.

6. (AOCP) – Considerando a eliminação dos fármacos pelo rim, analise as assertivas e assinale a alternativa que aponta as corretas.

- I. Fármacos que apresentam uma extensa ligação com proteínas plasmáticas atravessam livremente o filtro glomerular.

II. Fármacos lipossolúveis são reabsorvidos passivamente por difusão no túbulo renal, não sendo eficientemente eliminados pela urina.

III. Devido à partição pelo pH, ácidos fracos são eliminados mais rapidamente pela urina alcalina e vice-versa.

IV. Três processos fundamentais são responsáveis pela eliminação renal dos fármacos: a filtração glomerular, a secreção tubular ativa e a difusão passiva através do epitélio tubular.

(A) Apenas I e II.

(B) Apenas II e III.

(C) Apenas III e IV.

(D) Apenas I, II e III.

(E) Apenas II, III e IV

7. (UFMG) Biodisponibilidade é o termo empregado para definir:

A) Absorção tecidual lenta do fármaco.

B) Absorção tecidual seletiva do fármaco.

C) Quantidade intacta de medicamento que atinge a circulação sanguínea para efeito biológico.

D) Quantidade intacta de medicamento que atinge a circulação sanguínea para efeito exclusivamente bloqueador.

E) Nenhuma das alternativas estão corretas.

8. (FAU)- Na farmacocinética a meia vida de uma droga corresponde a:

(A) Tempo que leva para a concentração plasmática ou a concentração da substância no corpo ser reduzida em 10%.

(B) Tempo que leva para a concentração plasmática ou a concentração da substância no corpo ser reduzida em 60%.

(C) Tempo que leva para a concentração plasmática ou a concentração da substância no corpo ser reduzida a 0%.

(D) Tempo que leva para a concentração plasmática ou a concentração da substância no corpo ser reduzida em 90%.

(E) Tempo que leva para a concentração plasmática ou a concentração da substância no corpo ser reduzida em 50%

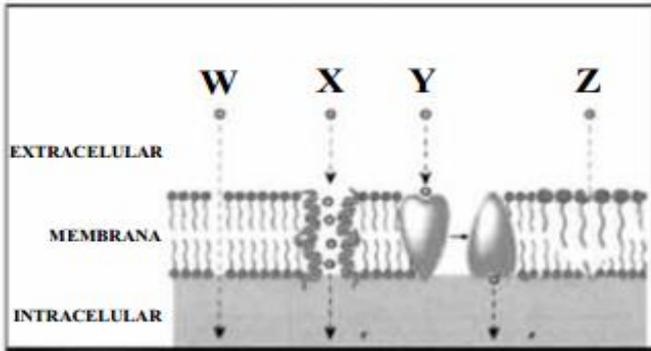
9. (EBSERH) O pH é uma variável que pode influenciar desde a estabilidade de um medicamento até a velocidade com que o mesmo é absorvido e eliminado do organismo. Com relação a influência que o pH exerce na farmacocinética dos fármacos, assinale a alternativa CORRETA.

- A) A acidificação da urina pode retardar a eliminação da codeína por se tratar de uma droga com caráter básico.
- B) A alcalinização da urina pode retardar a eliminação da vitamina C gerando acúmulos desta vitamina no organismo.
- C) O aumento do pH estomacal favorece a absorção de salicilatos.
- D) O bicarbonato de sódio pode ser utilizado para alcalinizar a urina e retardar a excreção de drogas ácidas como a estreptomicina prolongando seu tempo de meia-vida.
- E) Hidróxidos metálicos podem diminuir a absorção de drogas com caráter ácido como o ciprofloxacino.

10. (VUNESP) - Em relação à absorção de fármacos no intestino, é correto afirmar que (A) tipicamente, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos no período de 1 a 3 horas, mas diversos fatores, fisiológicos, ou relacionados com a formulação, podem alterar a absorção.

- (B) ácidos fortes, com pKa de 3 ou menos são bem absorvidos, porque estão totalmente ionizados.
- (C) o tamanho da partícula e o tipo de formulação pouco ou nada interferem na absorção.
- (D) bases fortes, com pKa de 10 ou mais são bem absorvidas, porque estão totalmente ionizadas.
- (E) existem alguns casos em que a absorção intestinal não depende de transportadores específicos, o que ocorre no caso do ferro.

11. (VUNESP) - A figura apresentada esquematiza as principais maneiras ou vias pelas quais um fármaco é capaz de atravessar as membranas celulares. W X Y Z EXTRACELULAR INTRACELULAR MEMBRANA Assinale a alternativa correta em relação à entrada de um fármaco nas células.



- (A) A letra Z corresponde ao processo de difusão direta, através dos lipídeos.
- (B) A letra W esquematiza a combinação da droga com um transportador de membrana.
- (C) A letra X corresponde ao processo denominado pinocitose.
- (D) Os fármacos atravessam as membranas lipídicas, principalmente por difusão através dos lipídios e transferência mediada por transportadores.
- (E) A letra Y corresponde à difusão através de poros aquosos que atravessam os lipídeos

12. (SEMSA) A via sublingual de absorção de drogas é importante, pois desvia a exposição da droga ao trato digestório pelo

- A) sistema dérmico.
- B) sistema cutâneo.
- C) sistema venoso porta.
- D) sistema celular estomacal.
- E) sistema celular enteral.

13. (FGV)- Os fármacos podem ser considerados substâncias xenobióticas (substâncias estranhas ao corpo humano) sendo, portanto, metabolizados pelo organismo de maneira a depurá-los e excretá-los. Em relação ao processo de metabolização dos fármacos, assinale a afirmativa incorreta.

- (A) Existem duas fases no metabolismo de fármacos, as chamadas fases I e II.
- (B) As reações de fase I são reações de oxidação, redução ou hidrólise.
- (C) As reações de fase III são reações de simplificação molecular.
- (D) As reações de fase II são reações de conjugação.
- (E) O cetoconazol, por exemplo, é um exemplo de fármaco inibidor enzimático do chamado citocromo P450, responsável pela metabolização de fármacos

14. (IDECAN)- Entre as interações farmacocinéticas, os fatores que interferem na absorção dos medicamentos são acontecimentos que podem prejudicar a terapêutica. São considerados fatores que interferem na absorção dos medicamentos, EXCETO:

A) O pH também poderá determinar se o fármaco poderá ser mais absorvido ou menos absorvido pelos tecidos.

B) Substâncias que interferem nos transportadores ativos, situados ao longo do trato digestivo, podem acarretar um aumento ou diminuição da biodisponibilidade dos fármacos.

C) O pH e o pKa são importantes particularmente para eletrólitos fracos; as substâncias de natureza ácida ou básica podem sofrer alteração na sua absorção quando tomadas juntamente com antiácidos.

D) Após uma refeição plena, os medicamentos se diluem em um grande volume de alimentos, fazendo com que o seu contato com a mucosa gástrica e intestinal seja aumentado, auxiliando na absorção dos medicamentos.

E) Os agentes que alteram o ritmo contrátil do trato digestivo contribuem, aumentando ou reduzindo absorção de substâncias. Os anticolinérgicos melhoram a absorção de muitas substâncias, mas prejudicam a absorção de algumas, como o paracetamol.

15. (IDECAN)- O enalapril é um medicamento conhecido como pró-fármaco porque:

A) precisa ser metabolizado para se tornar ativo.

B) precisa se ligar a uma proteína endógena para se tornar ativo.

C) é excretado de forma inalterada, sem sofrer nenhuma modificação no corpo.

D) precisa ser administrado em conjunto com outras substâncias para se tornar ativo.

E) atua, ativando a liberação de uma substância endógena que exercerá o efeito desejado

16. (IBADE)-Em Farmacocinética, a absorção é um importante processo que determina a capacidade do fármaco de atravessar membranas biológicas, de acordo com o seu local de administração. Com relação à absorção de fármacos administrados por via sublingual, é correto afirmar que:

A) esta via de administração promove o efeito de metabolização hepática.

B) em comparação com a via oral, sua absorção se dá de forma ligeiramente mais lenta.

- C) seu processo de absorção é acelerado através da deglutição do fármaco, reduzindo sua área de superfície.
- D) mantém a estabilidade do fármaco graças ao pH relativamente neutro da saliva.
- E) não é recomendada para fármacos que possuem instabilidade química, como os nitroglicerinados.

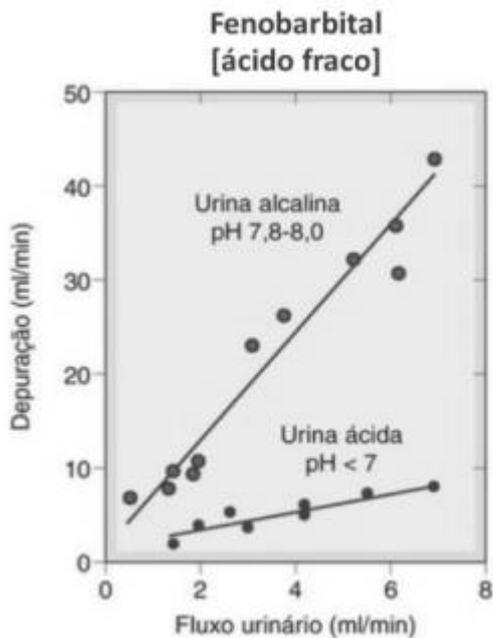
17. (IMAI)- A administração oral de pequenas moléculas é o método mais comum de administração de um fármaco que, além de possuir facilidade de uso e o custo relativamente baixo, pode favorecer a adesão do paciente. Sobre as vias de administração de fármacos, assinale a alternativa correta.

- (A) A administração parenteral de fármacos, que consiste na introdução direta de um medicamento na circulação sistêmica, supera imediatamente as barreiras capazes de limitar a eficiência dos fármacos administrados por via oral.
- (B) A administração de um fármaco, por via transdérmica, evita a lesão cardíaca durante o metabolismo de segunda passagem.
- (C) A via de administração enteral explora os pontos fracos existentes nas barreiras de defesa humanas, porém expõe o fármaco a ambientes básico (estômago) e ácido (duodeno) rigorosos, passíveis de limitar a sua absorção.
- (D) As formulações de liberação prolongada ou lenta podem prolongar as concentrações plasmáticas do fármaco, fazendo com que as administrações sejam mais frequentes.
- (E) A velocidade de início de ação dos fármacos administrados por via parenteral é frequentemente lenta, o que favorece a diminuição da toxicidade, quando esses fármacos são administrados com muita rapidez ou em doses incorretas.

18. (Pref. Fortaleza/RN) - Vários fármacos podem ser apresentados na forma injetável. Após a utilização desse tipo de fármaco em um paciente pela via endovenosa, tem-se o processo farmacocinético, e NÃO se observa:

- (A) absorção.
- (B) distribuição.
- (C) biotransformação.
- (D) depuração.

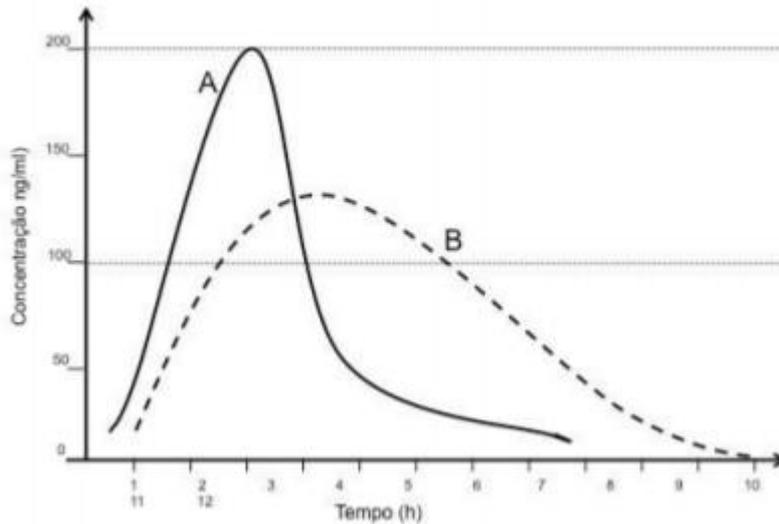
19. (UNIFESP)- O gráfico a seguir mostra a depuração do fenobarbital em função do fluxo urinário. Observe o gráfico e assinale a alternativa que melhor completa os espaços vazios do trecho a seguir:



Como o fenobarbital é ácido, a ____ (1) ____ da urina aumenta sua eliminação em aproximadamente 5 vezes. Esse processo torna o fármaco ____ (2) ____ ionizado, resultando em uma concentração ____ (3) ____ do fármaco na urina em comparação com o sangue.

- A) (1) Alcalinização / (2) menos / (3) maior.
- B) (1) Alcalinização / (2) mais / (3) maior.
- C) (1) Acidificação / (2) mais / (3) maior.
- D) (1) Alcalinização / (2) menos / (3) menor.
- E) (1) Acidificação / (2) menos / (3) maior.

20. (UNIFESP) - Com relação ao gráfico abaixo, representando curvas de concentração plasmática de dois fármacos (A e B), assinale a alternativa correta:



- A) $T_{max} A = T_{max} B$; $C_{max} A = C_{max} B$.
- B) $T_{max} A < T_{max} B$; $C_{max} A < C_{max} B$.
- C) $T_{max} A < T_{max} B$; $C_{max} A > C_{max} B$.
- D) $T_{max} A > T_{max} B$; $C_{max} A > C_{max} B$.
- E) $T_{max} A > T_{max} B$; $C_{max} A < C_{max} B$.

21. (UFU) - Dentre as vias de administração de medicamentos, a que **NÃO** faz parte da via parenteral é a

- A) via intramuscular.
- B) via subcutânea.
- C) via oral.
- D) via intradérmica.

22. (USP) - Sobre as vias de administração de fármacos, é correto afirmar:

- (A) A via oral é a via mais comum para a administração de fármacos, pois é mais conveniente e econômica que as demais, além de também promover absorção integral de qualquer fármaco.
- (B) A via oral é a via mais comum para a administração de fármacos, pois é mais conveniente e econômica e também por garantir biodisponibilidade rápida e extensa.
- (C) A via subcutânea é indicada para a administração de grandes volumes.
- (D) A via endovenosa é a via de escolha quando se espera disponibilidade rápida e extensiva do fármaco, bem como para administração de grandes volumes.

(E) A via intramuscular não apresenta limitações para a administração de fármacos.

23. (IBADE) - Pode-se definir como biodisponibilidade a fração do fármaco que alcança a circulação sistêmica na sua forma inalterada, após a sua administração por qualquer via. Com relação às vias de administração, suas características gerais

e respectivas biodisponibilidade, analise as alternativas a seguir:

I. Os medicamentos administrados por via retal (VR) sofrem mais efeito de primeira passagem do que

aqueles administrados por via oral.

II. A via oral (VO) pode apresentar biodisponibilidade inferior a 100% por duas razões principais: extensão

incompleta da absorção através da mucosa intestinal e eliminação na primeira passagem pelo fígado.

III. A via intravenosa (IV) apresenta, por definição, 100% de biodisponibilidade.

Está correto que se afirma, apenas, em:

(A) I e II.

(B) I e III.

(C) II e III.

(D) I.

(E) III.

24. (UFF) - Em relação às vias de administração de formas farmacêuticas é correto afirmar:

(A) Fármacos administrados por via sublingual também sofrem metabolismo de primeira passagem no fígado.

(B) A administração de fármacos por via oral tem a vantagem de proporcionar a maior taxa de absorção dos princípios ativos.

(C) A via intravenosa permite a administração de grandes volumes de fármacos.

(D) A limitação de ação apenas tópica dos fármacos usados por via nasal e pulmonar restringe o uso dessa via no tratamento de afecções do aparelho respiratório.

25. (UFC) - Algumas interações medicamentosas podem ser explicadas pelas alterações em enzimas biotransformadoras presentes, principalmente, no fígado. As enzimas do citocromo hepático P450 (CYP) são as mais envolvidas nas interações medicamentosas, uma vez que diversos

medicamentos são capazes de afetar sua atividade. A coadministração de dois substratos da mesma enzima e a de um substrato com inibidor ou indutor enzimático envolve o risco de interação, podendo levar a aumento (toxicidade) ou redução (ineficácia terapêutica) das concentrações plasmáticas dos fármacos coadministrados. Marque a alternativa que contém somente medicamentos indutores enzimáticos.

- A) Carbamazepina, fenobarbital e rifampicina.
- B) Ciprofloxacina, rifampicina e amiodarona.
- C) Amiodarona, omeprazol e fenobarbital.
- D) Omeprazol, fenobarbital e fluoxetina.

26. (UFJF)- Alguns fármacos podem induzir ou inibir enzimas como as do citocromo P450, o que resulta em modulação do metabolismo de outros fármacos. Assinale a alternativa que apresenta apenas fármacos indutores das enzimas metabolizadoras de fármacos:

- A) Etanol, alopurinol, griseofulvina e varfarina.
- B) Varfarina, fenitoína, dissulfiram, alopurinol.
- C) Fenobarbital, etanol, ritonavir e cimetidina.
- D) Cimetidina, ciprofloxacina, fenobarbital e carbamazepina.
- E) Fenobarbital, rifampicina, fenitoína e carbamazepina.

27. (UFPA) - Seu João vinha utilizando o medicamento FARMACOL há 6 meses, observando melhora de seus sintomas. Há cerca de duas semanas, começou a usar também o MEDICRIL, para tratar uma nova condição clínica que apresentou. A partir de então, começou a observar uma redução dos efeitos promovidos pelo FARMACOL. Esta interação poderia ser explicada pelo fato de o

- (A) MEDICRIL estar competindo por proteínas plasmáticas com o FARMACOL.
- (B) MEDICRIL ser um indutor do metabolismo do FARMACOL.
- (C) FARMACOL ser um inibidor do metabolismo do MEDICRIL.
- (D) FARMACOL e o MEDICRIL apresentarem o mesmo princípio ativo.
- (E) MEDICRIL reduzir a secreção tubular do FARMACOL.

28. (UFPA) A utilização de fármacos psicoativos durante o neurodesenvolvimento pode ocasionar prejuízos duradouros para a criança. Nos serviços de terapia intensiva pediátrica, a necessidade de sedação para a realização de procedimentos invasivos ocorre com frequência e a politerapia com sedativos e bloqueadores neuromusculares fazem parte do protocolo de sedoanalgesia (FARACO,

2020). Considerando que o fármaco A é um indutor enzimático da enzima metabolizadora no qual o fármaco B é substrato, podemos afirmar que a concentração plasmática do fármaco B será

- (A) reduzida.
- (B) duplicada.
- (C) nula.
- (D) 100%.
- (E) potencializada

29. (INSTITUTO AOCP) - Um adolescente de 14 anos de idade é admitido na enfermaria pediátrica, apresentando sonolência. O farmacêutico clínico (FC) realiza entrevista para conciliação medicamentosa e identifica que o paciente faz uso contínuo de fenobarbital, pois tem: comorbidade epilepsia do tipo tônico-clônica generalizada. O médico plantonista não optou pela conciliação medicamentosa e prescreveu fenitoína 300 mg 24/24h via oral (VO). Após cinco dias de uso, o paciente apresentou uma crise convulsiva. Durante a visita multidisciplinar, o FC sugeriu a monitorização plasmática de fenitoína. (Resultado: nível plasmático da fenitoína: 5 mcg/mL). Com base nos conceitos de farmacocinética clínica, qual é o motivo para a dosagem subterapêutica de fenitoína?

- (A) Interação do tipo farmacodinâmica (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é inibidor enzimático. Responsável pela inibição da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível baixo da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.
- (B) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é indutor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível baixo da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.
- (C) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é indutor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível alto da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.
- (D) Interação do tipo farmacocinética (metabolização). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é inibidor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível alto da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.
- (E) Interação do tipo farmacocinética (excreção). O paciente fazia uso crônico de fenobarbital, que é inibidor enzimático. Responsável pela indução da expressão das enzimas hepáticas CYP3A4 e

CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo do fenobarbital e da fenitoína. Esse mecanismo explica o nível alto da fenitoína, ocasionando a crise convulsiva.

30. (UFRJ) - O termo utilizado para indicar a extensão em que a fração de uma dose do fármaco alcança o seu local de ação é:

- (A) absorção;
- (B) distribuição;
- (C) biodisponibilidade;
- (D) metabolização;
- (E) excreção

31. (UFRJ) - Alguns grupos específicos de pacientes requerem cuidados especiais na escolha da farmacoterapia e no cálculo da dose, devido a alterações nos parâmetros farmacocinéticos que ocorrem em determinadas fases da vida e estados patológicos. Assinale a alternativa que descreve corretamente uma alteração em parâmetro farmacocinético inerente à idade ou à patologia do indivíduo e uma possível consequência negativa.

A) Em neonatos, a taxa de filtração glomerular é maior do que a de adultos; por isso, o tempo de meia-vida da gentamicina é maior em neonatos devido à maior eliminação do fármaco. Possível consequência: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

B) Em idosos, a composição corporal é diferente do adulto: a água contribui para maior proporção de massa corporal e, por isso, o volume de distribuição do diazepam diminui. Possível consequência: aumento do risco de sedação e confusão.

C) Em neonatos, várias enzimas de conjugação têm atividade alta; por isso a morfina, cuja eliminação ocorre principalmente na forma de glicuronídeo, não é indicada para analgesia das dores relacionadas ao parto. Possível consequência: aumento do risco de diarreia no neonato.

D) Em nefropatas, a dose de vancomicina precisa ser ajustada de acordo com a função renal, pois a excreção da vancomicina ocorre predominantemente por filtração glomerular. Possível consequência: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

E) Em hepatopatas, a dose de manutenção de voriconazol pode precisar ser reduzida, pois a maior parte do metabolismo do fármaco ocorre por glicorunidação hepática. Possível consequência: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade

32. (UFRJ) - Marque a alternativa correta que relaciona os padrões de absorção com a via de administração correspondente.

- A) Na via intravenosa a absorção é prejudicada quando se usa grandes volumes para administrar substâncias irritantes.
- B) Na via oral a absorção não varia quando se administra fármacos na forma líquida ou na forma sólida.
- C) Na via subcutânea a absorção é sempre rápida para preparações na forma de depósito.
- D) Na via intramuscular a absorção é rápida quando se administra soluções aquosas, e lenta e sustentada para preparações na forma de depósito.
- E) Na via sublingual a absorção é sempre rápida e favorecida pelo intenso efeito de primeira passagem.

GABARITO				
1-D	2-D	3-E	4-E	5-C
6-E	7-C	8-E	9-E	10-A
11-D	12-C	13-C	14-D	15-A
16-D	17-A	18-A	19-B	20-C
21-C	22- D	23-C	24-C	25 -A
26-E	27-B	28-A	29-B	30 - C
31-D	32-D			