

METABOLISMO E EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS

- **Prof^a. Janaina Serra Azul Monteiro Evangelista**
 - **Dep. de Fisiologia e Farmacologia**
 - **Universidade Federal do Ceará**

Introdução

- **Farmacologia**: estuda as interações entre as drogas e os sistemas vivos.
- **Ramos da Farmacologia**:
 - Farmacocinética e Farmacodinâmica
 - Toxicologia
 - Farmacologia clínica
 - Farmacogenética
 - Etnofarmacologia
 - Psicofarmacologia

Farmacologia

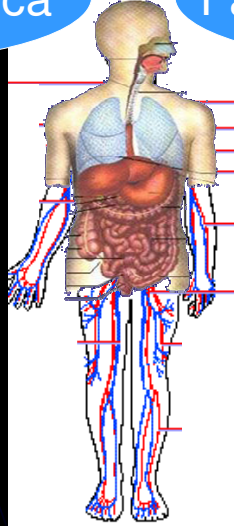
Farmacocinética

O que o organismo faz com a droga

Percurso da droga:

Desintegração
Absorção
Transporte-distribuição

Metabolização
Excreção



Farmacodinâmica

O que a droga faz no organismo

Ex.: aspirina

Mecanismo de ação:
Inibição da ciclooxigenase

↓ prostaglandinas

↓ Inflamação

Farmacocinética

- Estuda a relação entre a administração de um fármaco, a evolução temporal de sua distribuição e a magnitude da concentração obtida em várias partes do corpo.
 - Absorção
 - Distribuição
 - **Biotransformação**
 - **Eliminação (excreção)**

Farmacocinética

Fármaco

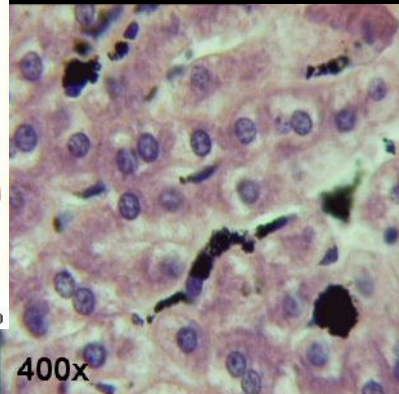
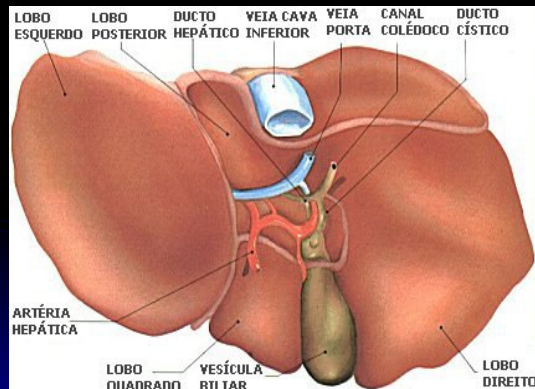
Efeitos desejados

Concentrações adequadas em
seus locais de ação

FATORES FARMACOCINÉTICOS

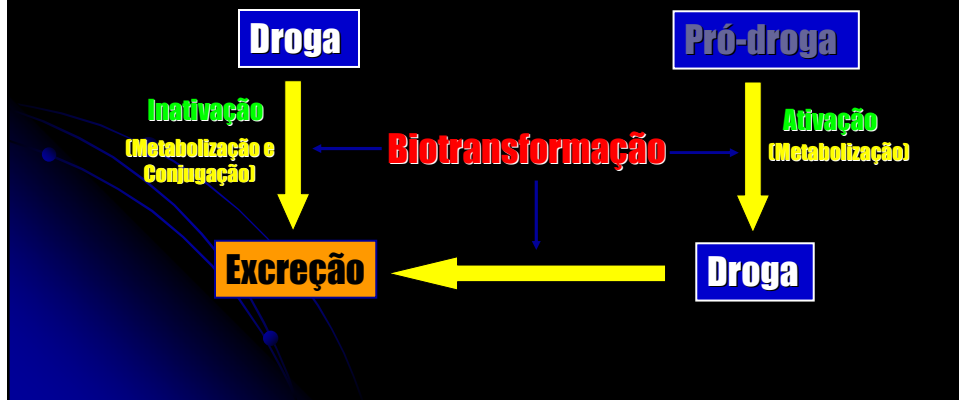
Taxa de absorção
Distribuição
Ligação ou localização nos tecidos
Biotransformação
Excreção

BIOTRANSFORMAÇÃO DOS FÁRMACOS



Biotransformação dos Fármacos

- Processo de alteração química dos fármacos no organismo.



Biotransformação dos Fármacos

- Órgãos metabolizadores de drogas
 - **Fígado** (principal)
 - Pulmões
 - Rins
 - Supra-renais

Biotransformação dos Fármacos

- Muitos fármacos (bases ou ácidos fracos) são **lipossolúveis** e por isso **não são** rapidamente eliminados.
- Por isso, devem ser **conjugados** ou **metabolizados** a compostos **mais polares e menos lipossolúveis** para serem excretados.

Biotransformação

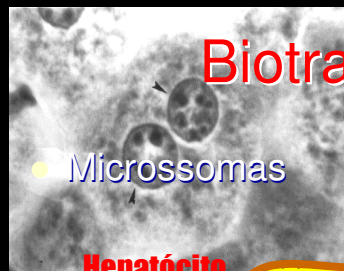
- Reações bioquímicas envolvidas no metabolismo dos fármacos:
 - **Fase 1:**
 - alteram a reatividade química
 - solubilidade aquosa
 - ↑ **Oxidação, Redução e Hidrólise**
 - **Fase 2:**
 - ainda mais a solubilidade promovendo a **eliminação**
 - Conjugação**

Biotransformação

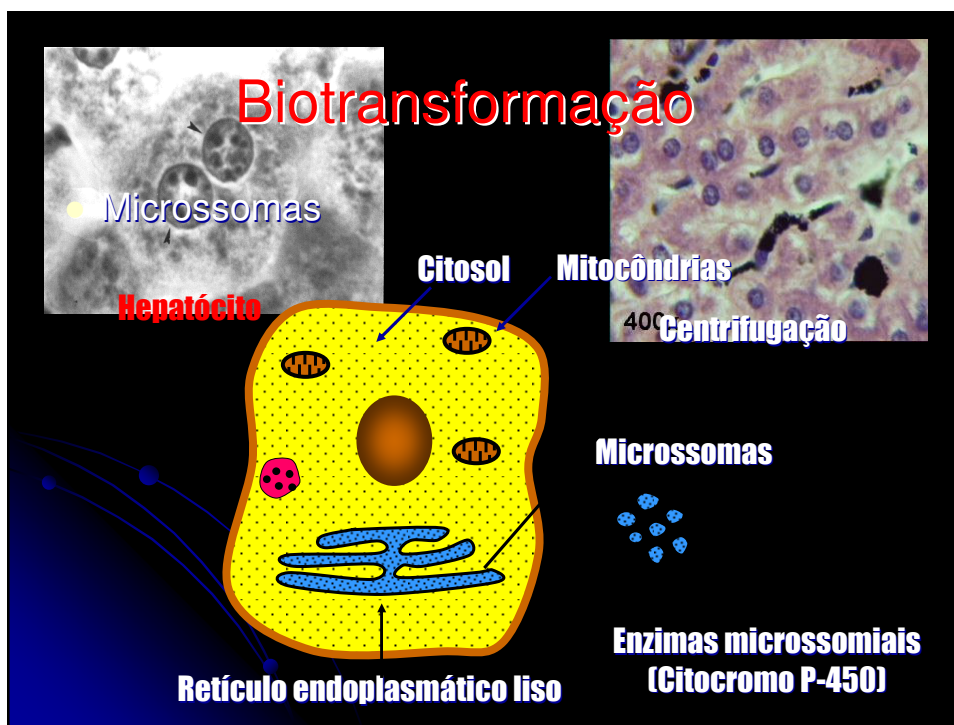
- **Oxidação Microssomal**

- O retículo endoplasmático liso (**REL**) das células de muitos órgãos, principalmente o **FÍGADO**, contém enzimas associadas à membrana, que são responsáveis pela **oxidação dos fármacos**.

- **Microssomos**



Biotransformação



Biotransformação

- Sistema enzimático microsomal
 - Citocromo P-450 e citocromo P-450-redutase
 - É denominado **oxigenase de função mista**
 - Um átomo de oxigênio é incorporado ao **fármaco** na forma de **-OH**, enquanto que o outro é incorporado a **água**.
 - Existem várias enzimas distintas do citocromo P-450 no interior da membrana microsomal
 - Os equivalentes redutores são fornecidos pelo **NADP** (reduzido)

Reações de fase I

Sistema monooxigenase Natureza, classificação e mecanismo das enzimas P450

- Proteínas do heme, superfamília, 74 famílias de genes CYP
- Metabolismo hepático humano de substâncias: CYP1, CYP2 e CYP3
- Propriedades espectrais:
formas reduzidas combinam-se com o monóxido de carbono, produzindo um composto **rosado (P de pink)**, apresentam picos de absorção próximos a 450 (447-452)

Natureza, classificação e mecanismo das enzimas P450

- **Variação biológica :**
Produtos genotóxicos ,ativação de amins heterocíclicas dietéticas (cozimento da carne) envolve um membro da superfamília P450 (CYP1A2) presentes nos seres humanos e em ratos
- Polimorfismos genéticos
- Fatores ambientais:indutores e inibidores enzimáticos (dieta e ambiente)
- Inibição farmacológica: quinidina e cetoconazol
- Indução farmacológica: fenobarbital e álcool etílico

Biotransformação

- O sistema oxidativo microsomal também metaboliza **ácidos graxos exógenos e esteróides.**

Biotransformação

- Vários fármacos e substâncias ambientais induzir ou inibir o Sistema Enzimático Microsomal.

- **Inibidores:**

- Inseticidas organofosforados
- Tetracloreto de carbono
- Ozônio
- Monóxido de carbono
- Cimetidina
- Omeprazol

Biotransformação

- Vários fármacos e substâncias ambientais induzir ou inibir o Sistema Enzimático Microsomal.

- **Indutores:**

- Barbitúricos
- Fenitoína
- Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (Benzopireno)
- Hidrocarbonetos halogenados (DDT)
- Nicotina
- Etanol (ingestão crônica)

Biotransformação: Oxidação Não-Microsossomal

- As enzimas solúveis encontradas no **citósol** ou nas **mitocôndrias** das células são responsáveis pelo metabolismo de um número relativamente pequeno de compostos.

- **Alcool desidrogenase e aldeído desidrogenase**
Etanol → acetaldeído e acetato
- **Xantina oxidase** →
Hipoxantina → xantina → ácido úrico
- **Monoamino oxidase**
Metabolismo das catecolaminas e serotonina

Biotransformação: Redução

- Ocorre tanto no sistema microsossomal e não microsossomal.
- É menos comum do que a oxidação.
 - **Microsossomal:**
 - Nitro: Cloranfenicol
 - Azo: Prontosil
 - **Não-Microsossomal:**
 - Aldeído: Hidroto de Cloral
 - Cetona: Naloxona
 - Quinona: Menadiona

Biotransformação: Hidrólise

- Existem **hidrolases não-microsossomais** numa variedade de sistemas corporais, incluindo o plasma.
 - Hidrolases não-microsossomais:
 - **Esterases**
 - Acetilcolina
 - Succinilcolina
 - Procaína
 - **Peptidases**
 - Pró-isulina
 - **Amidase**
 - Procainamida e indometacina
- Foram isoladas também **hidrolases microsossomais**

Biotransformação: Conjugação

- Refere-se ao acoplamento de um **fármaco** ou do seu **metabólito** com um **substrato endógeno**.
- O conjugado é uma **substância polar** facilmente excretada.
- Tipos de substratos endógenos:
 - sulfato inorgânico
 - grupo metil
 - sulfato inorgânico
 - ácido acetico
 - aminoádo
 - carboidrato

Biotransformação: Conjugação

- Conjugação com ácido glicurônico
 - Reação de conjugação mais comum
 - Ocorre com
 - Fenóis
 - Álcoois
 - Ácidos carboxílicos
 - Ocorre formação de ácido glicurônico ativado (ácido uridina difosfoglicurônico, **UDP-Glicuronídeo**) a partir da glicose 1-fosfato, que reage com o fármaco ou seu metabólito:
$$\text{UDP-Glicuronídeo} + \text{ROH} \rightarrow \text{RO-Glicuronídeo} + \text{UDP}$$

ROH representa o fármaco ou seu metabólito

Biotransformação: Conjugação

- Em geral, os **glicuronídeos são inativos**, sendo rapidamente excretados na urina ou na bile por sistemas de transportes aniônico.
- Os glicuronídeos eliminados na bile podem ser hidrolizados por B-glicuronidases intestinais ou bacterianas, podendo ocorrer reabsorção do fármaco livre (**recirculação entero-hepática**).
- A recirculação entero-hepática pode **prolongar** acentuadamente a eliminação de um fármaco.

Biotransformação: Conjugação

- Todas as conjugações, exceto a formação de glicuronídeos, são catalizadas por enzimas não microssomais.

Biotransformação: Fatores que interferem

- 1. Genéticos
 - O metabolismo de alguns fármacos é geneticamente controlado:
 - A acetilação da isoniazida**
 - Hidrólise da acetilcolina**
- 2. Propriedades químicas do fármaco
 - Certos fármacos são capazes de estimular ou inibir o metabolismo de outros fármacos:
 - Fenobarbital estimula o metabolismo da difenil-hidantoína**

Biotransformação: Fatores que interferem

- 3. Via de administração
 - A via oral pode resultar no extenso metabolismo hepático de alguns fármacos (efeito de primeira passagem)
- 4. Dieta
 - A inanição pode causar depleção das reservas de glicina e alterar o mecanismo de conjugação com a glicina.

Biotransformação: Fatores que interferem

- 5. Posologia
 - As doses tóxicas podem provocar depleção das enzimas necessárias para as reações de detoxificação.
- 6. Idade
 - O fígado é incapaz de detoxificar fármacos, como o cloranfenicol, em recém-nascidos, o que não ocorre em adultos.

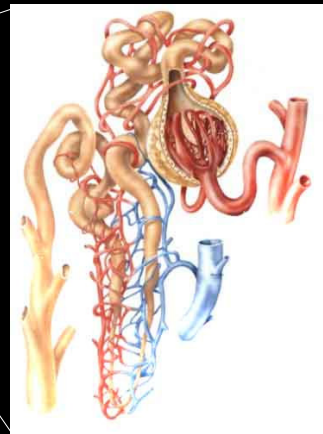
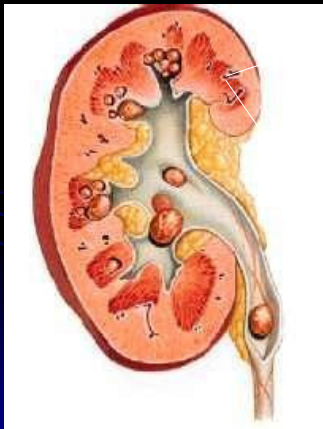
Biotransformação: Fatores que interferem

- 7. Sexo
 - Os homens jovens são mais sujeitos à sedação produzida por barbitúricos do que as mulheres.
- 6. Doença
 - A presença de hepatopatia diminui a capacidade de metabolizar os fármacos.
 - A doença renal diminui a excreção de fármacos

Biotransformação: Fatores que interferem

- 8. Diferença entre espécies
 - Os achados experimentais em animais não são necessariamente observados em seres humanos.
- 6. Ritmo circadiano
 - Em ratos e camundongos, o metabolismo de alguns fármacos segue o ritmo diurno. Pode ocorrer também em seres humanos.

Excreção dos Fármacos



Excreção

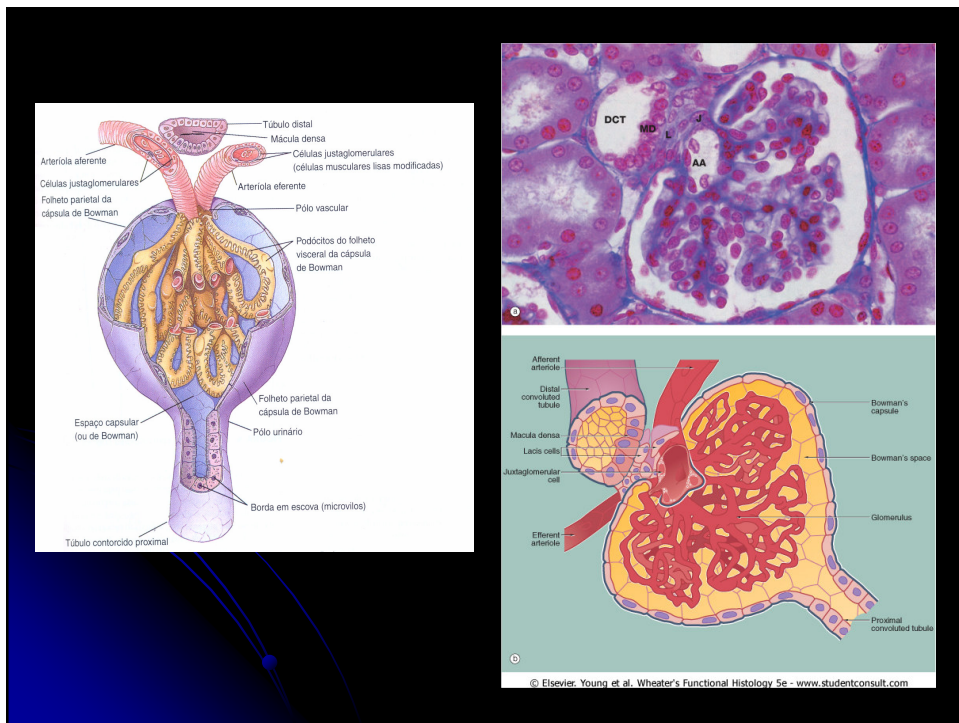
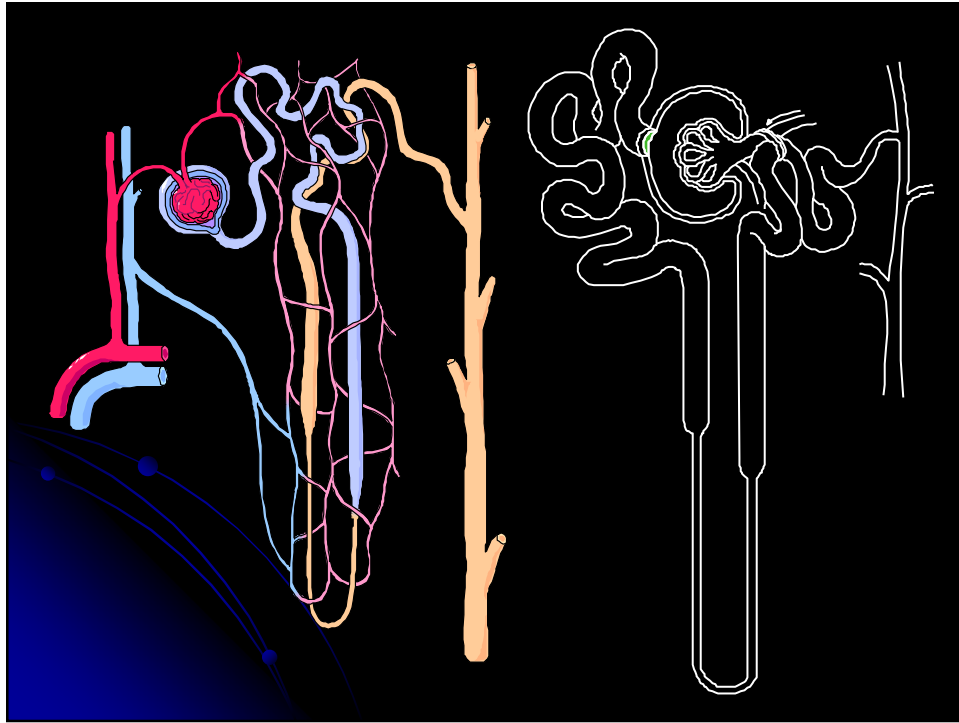
- A excreção dos fármacos refere-se ao processo pelo qual um **fármaco** ou **metabólito** é **eliminado** do organismo.

Excreção: Vias de Eliminação

- O **rim** é o mais importante órgão de excreção.
- O **trato biliar** e as **fezes** constituem importantes vias de excreção de alguns fármacos que são metabolizados no fígado.
- Também podem ser excretados no **ar expirado, suor, saliva, lágrimas e leite** (são lipossolúveis e não-ionizados).

Excreção: Vias de Eliminação

- Excreção através da **urina**:
 - **Filtração glomerular**: os compostos hidrossolúveis e polares são incapazes de sofrer difusão retrógrada da circulação e são excretados, a não ser que exista algum transporte específico para a sua reabsorção.
 - **Secreção tubular ativa**: No túbulo proximal (penicilina, quinina, etc.)
 - **Reabsorção tubular passiva**.



Excreção: Droga Lipofílica



Excreção: Droga Lipofílica



