

## **Aula 00 - Prof. Rafaela Gomes**

*Prefeitura de Sertãozinho-SP  
(Farmacêutico) Conhecimentos  
Específicos - 2024 (Pós-Edital)*

Autor:

**Breno da Silva Caldas Júnior,  
Ligia Carvalheiro Fernandes,  
Rafaela Gomes, Sônia Mota**

**Dourado**  
25 de Outubro de 2024

## Sumário

<i>Apresentação da aula</i> .....	3
<i>Farmacocinética</i> .....	5
<i>Conceitos Básicos</i> .....	5
<i>Farmacocinética</i> .....	5
<i>Transporte por membranas</i> .....	6
<i>Vias de Administração</i> .....	19
<i>Bioequivalência X Biodisponibilidade</i> .....	34
<i>Absorção</i> .....	40
<i>Distribuição</i> .....	47
<i>Metabolismo/Biotransformação</i> .....	54
<i>Excreção</i> .....	63
<i>Farmacocinética Clínica</i> .....	69
<i>Volume de Distribuição</i> .....	69
<i>Depuração</i> .....	71
<i>Meia-vida</i> .....	72
<i>Fatores que influenciam os Parâmetros Farmacocinéticos</i> .....	74
<i>Fatores relacionados ao fármaco</i> .....	74
<i>Fatores relacionados ao organismo</i> .....	75
<i>Fatores relacionados à forma farmacêutica</i> .....	76
	1



Farmacodinâmica .....	78
Alvos Farmacológicos.....	82
Classificação da ligação Fármaco-Alvo Farmacológicos .....	89
Agonistas.....	89
Antagonistas.....	92
Outros tipos de antagonismo .....	95
Interação Fármaco-Receptor .....	98
Mecanismo de Resposta Celular .....	101
Canais Iônicos .....	101
Receptores acoplados à Proteína G.....	101
Receptores enzimáticos (ligados à Quinases) .....	102
Receptores nucleares .....	103
Considerações Finais.....	104
Lista de Questões .....	105
GABARITO .....	120
Questões Comentadas .....	121



## APRESENTAÇÃO DA AULA

Olá, caros alunos!

Hoje vamos iniciar as aulas de **Farmacologia**. Na presente aula, iremos abordar os temas de **Farmacologia Geral – Farmacocinética (processos farmacocinéticos). Farmacocinética Clínica. Farmacodinâmica. Vias de Administração.**

A ideia é começarmos cada subitem relembrando alguns conceitos básicos da matéria, trabalhando com imagens e esquemas que nos ajudarão a compreender melhor o conteúdo aqui abordado. Vale ressaltar, que o conteúdo é muito extenso, assim como nas demais aulas de Farmacologia. Entretanto, não precisa ficar preocupado pois trouxe o que pode ser cobrado na sua prova de forma objetiva e simples.

Nas aulas dos blocos de Farmacologia, iremos abordar muitos conceitos, classes de fármacos que, por vezes, vão requerer memorização. A dica que dou para vocês é: leiam com atenção e na segunda leitura façam a marcação dos pontos mais importantes de cada subitem. Vale lembrar que fazer questões é excelente alternativa para testar seu conhecimento e nortear sua revisão para os pontos que necessitam de reforço.

A farmacocinética engloba os processos de absorção, distribuição, metabolismo/biotransformação e excreção/eliminação dos fármacos, que ocorrem após a administração do fármaco. Por outro lado, a Farmacodinâmica estuda os efeitos fisiológicos e bioquímicos dos fármacos no organismo, por exemplo, a interação do mesmo com receptores e os mecanismos de ação através dos quais o fármaco exerce seu efeito.

Para a elaboração da aula foram utilizadas duas obras principais na área de Farmacologia:

- As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman - Brunton, L.L.; Chabner, B.A.; Knollmann, B.C. 13ª ed. Editora AMGH. Porto Alegre. 2019.
- Farmacologia Clínica e Terapêutica - Fuchs, Flávio Danni; Wannmacher, Lenita. 5ª ed. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2017.

Vamos caminhar juntos com explicações e comentários importantes que irão nos auxiliar a compreender melhor cada subitem da nossa aula de hoje. Por último, com auxílio das



questões, vamos compreender como tais assuntos são cobrados pelas bancas organizadoras, revisando o conteúdo estudado e percebendo quais pontos precisamos revisar.

Vamos juntos?

Hoje é um lindo dia para estudar Farmacologia ;)

Boa aula.

**Prof. Rafaela Gomes.**



# FARMACOCINÉTICA

## Conceitos Básicos

Primeiro, antes de iniciarmos nosso estudo vamos lembrar alguns conceitos básicos.

Segundo GOODMAN & GILMAN (2019), **fármaco** é qualquer **substância química** que **afeta o organismo vivo**. Entretanto, outros autores podem atribuir definição semelhante ao termo droga. Sendo assim, fiquem atentos para o fato de que fármaco e droga têm a mesma definição.

Dependendo do autor e da obra indicada como referência, podemos nos deparar com o termo fármaco ou droga. Tal fato pode estar relacionado a tradução literal do termo "drug" do inglês.

No contexto brasileiro, temos o costume de empregar o termo fármaco. Usualmente adotamos o termo droga especificamente para substâncias que causam dependência, vício ou que de alguma forma alteram o comportamento ou consciência. Além disso, por vezes, seu uso, distribuição e comercialização são vedados no território brasileiro.

Em nossa aula irei sempre utilizar o termo fármaco.

## Farmacocinética

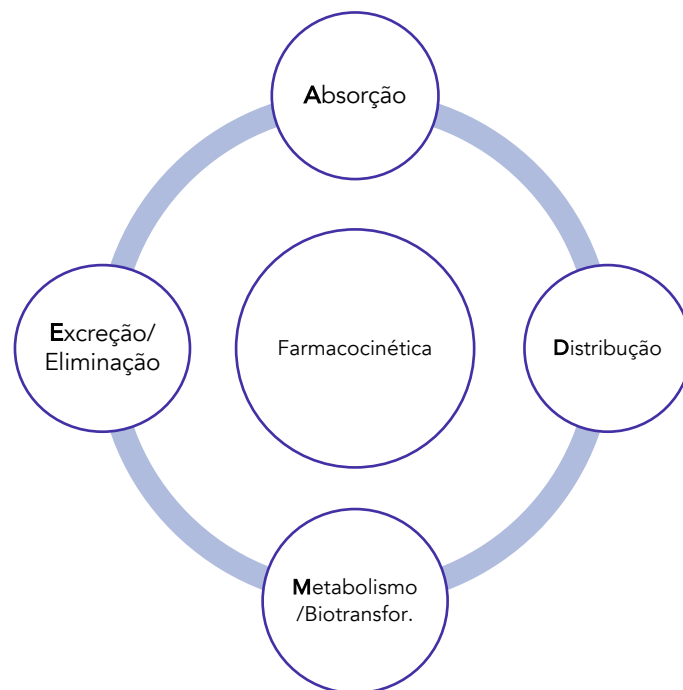
A **Farmacocinética** é o estudo do que o organismo faz perante a presença do fármaco a partir de determinada dose. Para facilitar a memorização, vamos pensar na palavra Farmacocinética, "**cinética**" significa movimento então trata-se da subdivisão da farmacologia que envolve o **movimento** do **fármaco no organismo**. Resumindo podemos dizer que é o que organismo faz com o fármaco.

O organismo humano conta com diversas **barreiras** para impedir o acesso de substâncias estranhas ao organismo. Sendo assim, para que o fármaco alcance seu local de ação deve transpor essas barreiras, principalmente **membranas plasmáticas** celulares. Portanto, após a administração do mesmo, este deve ser **absorvido, distribuído, metabolizado** e, por fim, **excretado**. Esses são os **processos farmacocinéticos** que ocorrem com a maioria dos fármacos administrados com função terapêutica.



Mas professora nem todos os fármacos passam por todos os processos? Fiquem tranquilos, pois abordaremos ao longo da nossa aula que em função da via de administração utilizada e outros fatores, algumas etapas podem não ocorrer.

Em resumo, na **Farmacocinética** estudamos os processos de **absorção, distribuição, metabolismo e excreção**. Vale ressaltar que alguns autores vão denominar a etapa de **metabolismo** como **biotransformação** e a fase de **excreção** como **eliminação**. Fiquem atentos, pois ambos os termos podem aparecer na sua prova, mas possuem o mesmo significado. ;)



## Transporte por membranas

A **absorção** é o processo através do qual o fármaco é transferido do **local de administração** para a **circulação sistêmica (compartimento central)** permitindo que alcance os alvos celulares e desempenhe o efeito farmacológico. Entretanto, para que alcance a circulação sanguínea, o fármaco tem que **transpor as membranas celulares** (GOODMAN & GILMAN (2019)).

Como ocorre esse transporte através das membranas plasmáticas? Esse transporte pode ser passivo ou ativo. Vamos estudar melhor as características dos tipos de transporte e respectiva classificação.



De acordo com GOODMAN & GILMAN (2019), os principais tipos de **transporte transmembrana** dos fármacos são:

- **Difusão passiva** – o fármaco atravessa a barreira celular por **difusão** devido a sua **solubilidade** na **membrana lipídica** celular. O transporte ocorre **sem gasto de energia**, portanto, é classificado como **transporte passivo**. Vale destacar, que a **maioria dos fármacos** é absorvido através desse tipo de transporte. Em geral, esse ocorre **a favor do gradiente de concentração**, ou seja, em direção ao lado da membrana com menor concentração do fármaco.
- **Transporte mediado por carreadores** – a molécula é transportada com auxílio de **proteínas (carreadores)** presente na membrana plasmática celular. Esse tipo de transporte pode ser subdividido em dois tipos.
  - **Difusão facilitada** – mecanismo de transporte mediado por **transportador** no qual o gradiente do soluto é responsável pelo controle do processo. Nesse caso, pode ocorrer **saturação** das proteínas transportadoras. Portanto, apresenta **concentração ótima** de passagem. O carreador pode ser uma proteína ou canal que transporta o fármaco a favor do gradiente de concentração. Como não ocorre gasto de energia, é classificado como **transporte passivo**.
  - **Transporte ativo**: mecanismo de transporte do fármaco através da membrana **contra o gradiente de concentração** e com auxílio de **carreador**. Nesse caso, ocorre **gasto de energia**, motivo pelo qual é classificado como **transporte ativo**. Lembrando que, fatores como saturação, seletividade do transportador e a inibição competitiva das substâncias em transporte podem influenciar nesse tipo de transporte transmembrana.
- **Transporte paracelular** – mecanismo de transporte através dos **espaços intercelulares** (espaço entre as células). Esse tipo de transporte é comum para solutos e líquidos, porém alguns tecidos apresentam **junções celulares compactas (gap junctions)** que limitam esse tipo de mecanismos. Vale destacar que a molécula deve ser **pequena** para que possa ser transportada através do transporte paracelular.





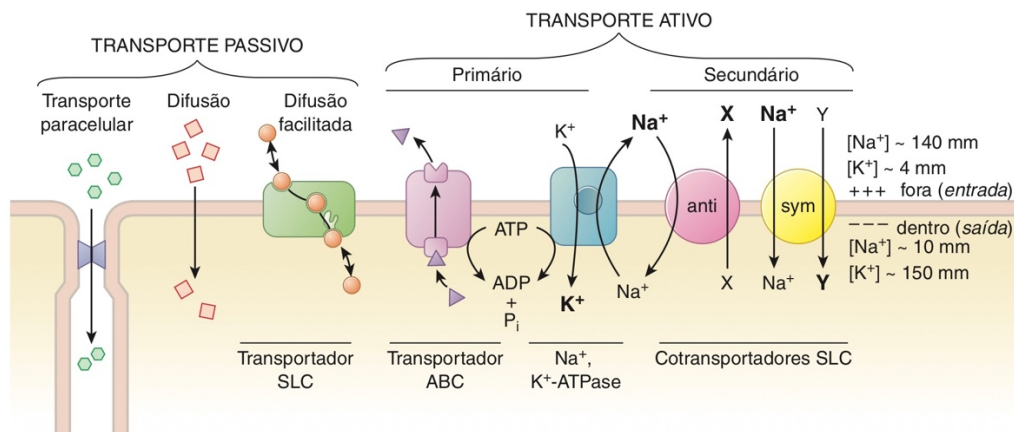


Figura 1. Tipos de transporte transmembrana. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

Conforme FUCHS & WANNMACHER (2017), em geral, os fármacos **atravessam pelas células (membrana)** e não pelos espaços intercelulares que são pequenos e só permitem passagem de substâncias com pequeno peso molecular, como água e sais. Além disso, algumas membranas contam com **estruturas de junção** que **bloqueiam** a passagem das substâncias pelos **espaços intercelulares** (gap junctions).

A **membrana (natureza lipídica, maior permeabilidade às substâncias lipossolúveis)** é estrutura **funcional, adaptável e mutável** à passagem de diversas moléculas. Sendo assim, a velocidade, tipo e quantidade de substâncias que são transportadas através das membranas celulares podem variar consideravelmente.

Dessa forma, FUCHS & WANNMACHER (2017), subdivide os **mecanismos de transporte em dois grupos**:

- **Processos passivos (moléculas lipossolúveis e moléculas hidrossolúveis de pequeno tamanho)**
  - **Difusão simples** – mecanismo de transporte **mais comum** de fármacos através da membrana. Nessa forma de passagem **não há gasto de energia**, o processo ocorre devido ao **gradiente** formado pela diferença de concentração entre os dois lados da membrana (denominado gradiente de concentração transmembrana). A difusão simples se **encerra** quando as **concentrações** de ambos os lados se **igualam**. Destaco que tal processo é **diretamente proporcional** aos seguintes fatores: **coeficiente de partição lipídio-água**;



- gradiente de concentração** e **área superficial** da membrana **exposta** à substância (fármaco).
- **Difusão por poros** – mecanismo de transporte comum para **moléculas hidrossolúveis** de **pequeno tamanho** como: água, íons orgânicos, ureia e metanol. Nessa forma de passagem também **não há gasto de energia**, o processo está relacionado ao **fluxo de água** (diferenças de pressão hidrostática/osmótica entre os dois lados da membrana). Os **pequenos solutos** atravessam a membrana pelos **canais aquosos**, cujo diâmetro pode variar dependendo do tecido. Esse tipo de transporte é relevante nos tecidos hepático, renal e cerebral.
  - **Processos especializados (moléculas hidrossolúveis de maior tamanho)**. Os processos que envolvem **carreadores** podem ser diretamente influenciados pela **competição com outras substâncias similares aos fármacos**.
    - **Difusão facilitada** – envolve **carreador**, que apresenta **especificidade** pelo substrato e é **saturável**. Nesse mecanismo, o transporte ocorre a **favor do gradiente de concentração**, todavia, com **velocidade superior à da difusão simples**.
    - **Difusão por troca** – nesse caso o **transportador** vai carrear o fármaco para o outro lado da membrana e após depositá-lo retorna ao lado original trazendo **molécula diferente**.
    - **Transporte ativo** – passagem do fármaco ocorre **contra o gradiente de concentração, gradiente elétrico** ou contra a **combinação de ambos**. Nesse caso, a energia empregada será obtida a partir de ligações altamente energéticas ou **hidrólise de ATP**.
    - **Endocitose** – moléculas envoltas pela membrana através da **invaginação** da mesma e posterior estrangulamento originando **vacúolos** presentes no **meio intracelular** ou situados na **própria membrana**. Caso a **partícula** seja **sólida**, o processo é denominado **fagocitose**. Por outro lado, o processo que engloba **partícula líquida** é denominado **pinocitose**.
    - **Exocitose** – podemos considerar que é o **processo inverso da endocitose**. Nesse caso, ocorre a fusão do vacúolo com a membrana e consequente **liberação** do seu **conteúdo** no **meio extracelular**.

Bom, agora que já abordamos os diferentes tipos de transporte de acordo com os autores, fica mais fácil de entender quais **fatores** podem influenciar o transporte das moléculas.



Dentre os **fatores** que podem **influenciar os mecanismos de transporte** através da membrana celular temos (FUCHS & WANNMACHER (2017)):

- **Membrana** - componentes de membrana, **polaridade**, diâmetro dos poros, **espessura e área permeável**. Destaco que os dois último influenciam diretamente na **velocidade de transporte**.
- **Fármacos** - **tamanho**, forma molecular, **coeficiente de partição lipídio/água** e **constante de dissociação**. Mas o que é constante de dissociação? Fiquem tranquilos, que abordaremos a constante (grau) de dissociação de fármacos mais a frente em nossa aula. Nesse ponto, ficará claro como o pH é um fator determinante para o grau de dissociação do fármaco.

No caso da **difusão simples**, temos **características** do **fármaco** e da **membrana** que influenciam a transferência dos fármacos através da membrana.



▪ **Característica do fármaco: lipossolubilidade**, coeficiente de partição, **tamanho, peso molecular, grau de ionização**.

**Característica da membrana: espessura, área** da membrana exposta, **gradiente de concentração** através da membrana, **fluxo sanguíneo**.

A **lipossolubilidade** está relacionada a facilidade da molécula em se **dissolver** em **lipídios** ("gordura"). Vale lembrar que, como já abordamos, a membrana plasmática é composta por **bicamada lipídica**. Sendo assim, a **lipossolubilidade** do fármaco **favorece** seu transporte através da membrana por **difusão simples**. Por outro lado, memorizem que fármacos com **baixa lipossolubilidade** apresentam dificuldade para serem transportados por difusão passiva/simples. Entretanto, podem ser transportados na difusão facilitada com auxílio de carreador/transportador.

O **coeficiente de partição óleo-água** está diretamente relacionado com a **lipossolubilidade** do fármaco, ou seja, quanto maior o coeficiente de partição da molécula, maior a lipossolubilidade da mesma. O coeficiente da substância indica se essa apresenta



característica **lipofílica** (afinidade por lipídios) ou **hidrofílica** (afinidade por água). Lembrem-se que moléculas lipofílicas atravessam a membrana com maior facilidade.

Mas será que a maioria dos fármacos são substâncias com **alta lipossolubilidade**? Na verdade, a maioria das moléculas apresentam caráter misto (parcialmente solúvel em água e parcialmente solúvel em lipídios). Lembrem-se que, além de atravessar barreiras, tais substâncias também precisam dissolver-se (dissolução) nos líquidos biológicos de características aquosas.

A membrana se apresenta em camadas, sendo que fármaco com **tamanho consideravelmente grande** encontra **resistência** ao atravessar a membrana. Logo, moléculas **pequenas** atravessam com **maior facilidade**. O **peso molecular** segue a mesma lógica do tamanho, visto que moléculas com **alto peso molecular** encontram **resistência** ao atravessar a membrana. Portanto, quanto **maior o tamanho/peso molecular, maior a dificuldade da molécula em atravessar a membrana**.

O **grau de ionização** de determinada substância está relacionado a **proporção** da sua forma **ionizada** ou não **ionizada** em função do **pH do meio** em que se encontra. A forma **ionizada** possui carga elétrica sendo **polar**, enquanto a forma **não ionizada** não tem carga (**apolar**). Diante do que estudamos, percebemos que a forma não ionizada (apolar) atravessa a membrana com facilidade.

Vamos compreender como o pH do meio influencia no **grau de ionização**.

A maioria dos fármacos são **bases ou ácidos fracos** que, em solução aquosa, se encontram parcialmente ionizados.

Vamos analisar cada caso para entender como o **pH** é fator muito relevante nesse contexto de ionização das moléculas.

Quando temos um **ácido fraco** (AH), em ambiente **básico** (pH elevado), o ácido se encontra predominantemente na **forma ionizada (A<sup>-</sup>)**, pois ocorre a dissociação da molécula em A<sup>-</sup> e H<sup>+</sup>. Conforme representado abaixo:

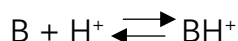


Sendo assim, observem que em **meio básico** o equilíbrio descrito acima está deslocado para direita. Portanto, o ácido fraco estará predominantemente na forma ionizada em meio



básico. O ácido na **forma ionizada (polar)** possui **menor capacidade/facilidade** de atravessar a membrana plasmática.

Quando temos uma **base fraca** (BH), em ambiente **ácido** (pH baixo), a base se encontra na **forma ionizada (BH<sup>+</sup>)**. Conforme representado abaixo:



Sendo assim, observem que em **meio ácido** o equilíbrio descrito acima está deslocado para direita. Portanto, a base fraca estará predominantemente na forma ionizada em meio ácido. A base na **forma ionizada (polar)** possui **menor capacidade/facilidade** de atravessar a membrana plasmática.

Será que o único fator que influencia a proporção das formas ionizadas e não ionizadas dos fármacos é o pH do meio? Não, o **pKa do fármaco (ácido ou base fraca)** também é considerado. O **pKa** é a **constante de dissociação** que expressa a força de interação de um composto com o próton (H<sup>+</sup>).

Vamos analisar a **equação de Henderson-Hasselback** para que compreender tal relação envolvendo o valor de pKa.

$$pH = pKa + \log \frac{|forma\ protonada|}{|forma\ não\ protonada|}$$

O **valor de pKa** corresponde ao **valor de pH** no qual **metade do fármaco** está na **forma ionizada** e **outra metade** está na **forma não ionizada**.



Quando o **pH < pKa**, predominam as **formas protonadas** (HA - ácidos na forma não ionizada; BH<sup>+</sup> - bases na forma ionizada)

Quando o **pH > pKa**, predominam as **formas não protonadas** (A<sup>-</sup> - ácidos na forma ionizada; B - bases na forma não ionizada)



Portanto no estado de equilíbrio, o **fármaco ácido** tende a acumular-se no **ambiente básico** e o **fármaco básico** no **ambiente ácido**. Nessas condições encontram-se na forma ionizada e não atravessam a membrana.

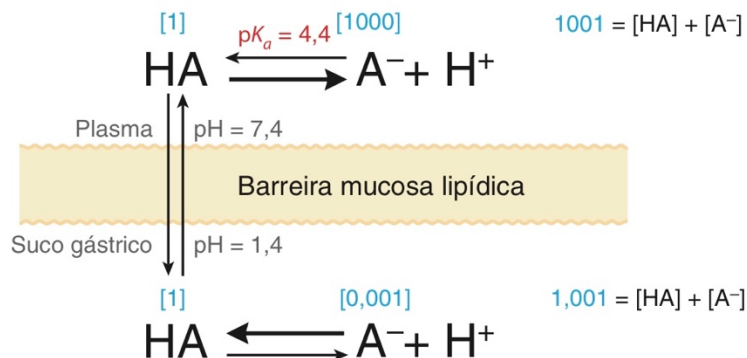
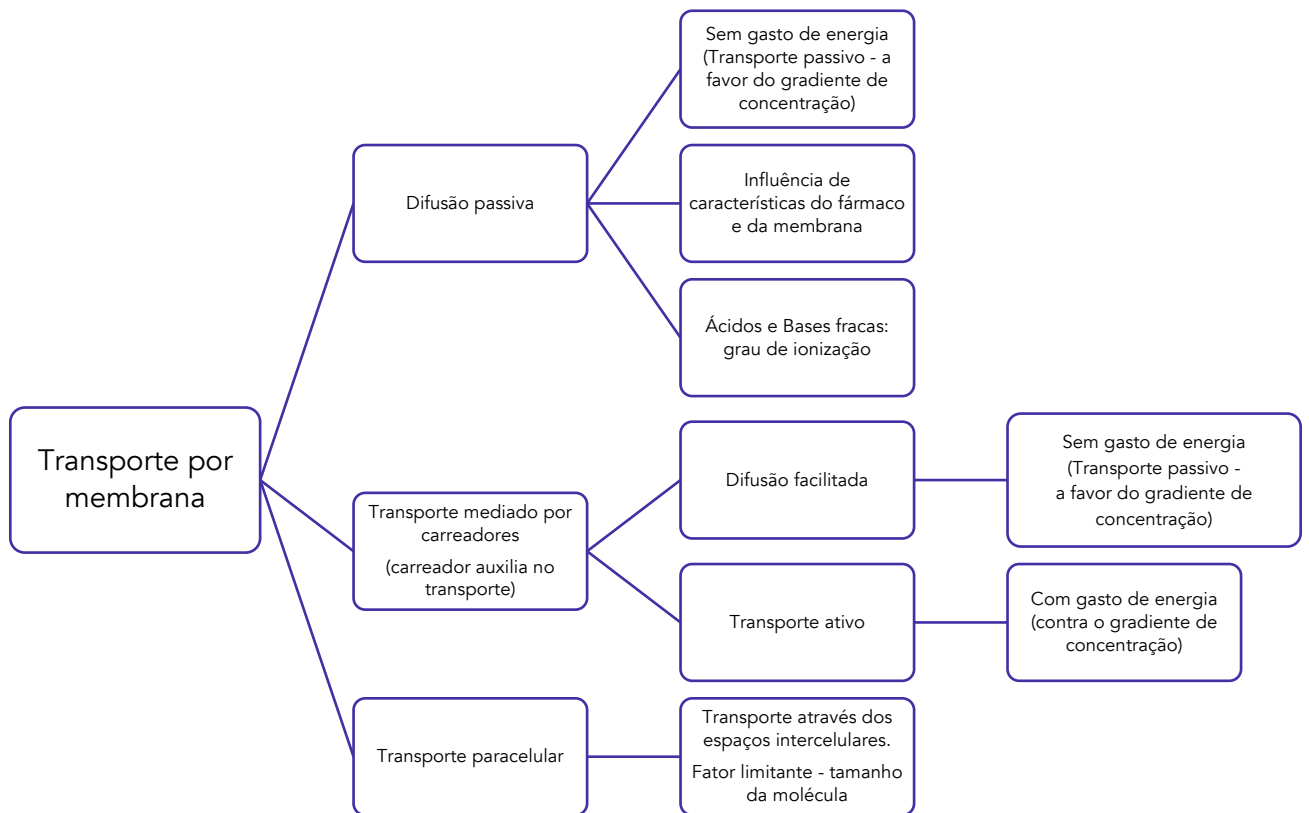


Figura 2. Influência do pH na distribuição de um ácido fraco entre o plasma e o suco gástrico separados pela barreira lipídica. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

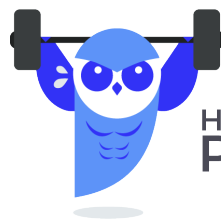
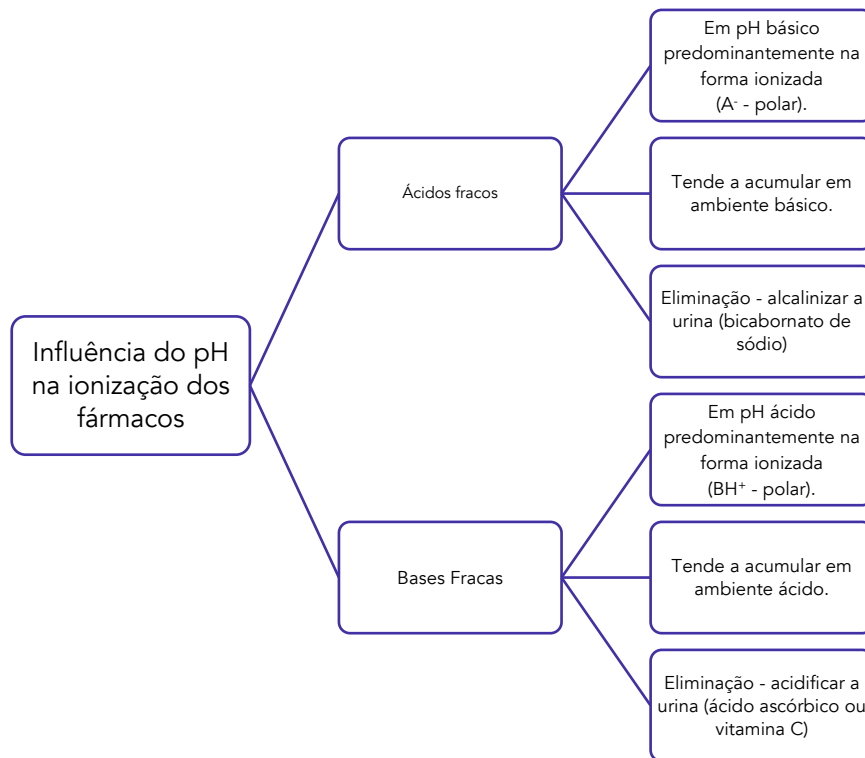
Então, de forma geral, o fármaco deve se encontrar na forma **não ionizada (apolar)** para aumentar sua absorção através das barreiras lipídicas. Todavia, existem algumas situações nas quais é conveniente que o fármaco esteja na **forma ionizada**. No caso, por exemplo, em que se deseja **eliminar** determinado **fármaco ácido**, pode-se empregar **bicarbonato de sódio** para **alcalinizar a urina** (elevar o pH). Dessa forma, o fármaco ácido ficará retido na urina e não será reabsorvido (processo de reabsorção tubular passiva) consequentemente sendo excretado.

Considerando o mesmo raciocínio, para que organismo elimine **substância básica** pode-se reduzir o pH da urina (**acidificar a urina**) através da administração de **ácido ascórbico** ou **vitamina C**. Dessa forma, o fármaco básico ficará retido na urina, sendo, consequentemente, eliminado do organismo.









HORA DE PRATICAR!

(CESPE/CEBRASPE - POLITEC-RO – 2022) Constituem etapas da farmacocinética:

I absorção;

II excreção;

III distribuição;

IV metabolismo.

- a) Apenas os itens I, II e III estão certos.
- b) Apenas os itens I, II e IV estão certos.
- c) Apenas os itens I, III e IV estão certos.
- d) Apenas os itens II, III e IV estão certos.





e) Todos os itens estão certos.

#### Comentários:

**A alternativa E está correta.** As etapas farmacocinéticas incluem: absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

(FGV - Fundação SAÚDE-CE - 2021) Em poucas situações é possível aplicar um medicamento diretamente em seu tecido-alvo. A forma mais comum é a administração de um fármaco, em um compartimento corporal, como o intestino por exemplo, do qual ele pode ser mover para o seu sítio de ação, em outro compartimento.

A absorção do fármaco no sangue, sua distribuição para o sítio de ação, a permeação entre as barreiras para alcançar o tecido-alvo e sua eliminação em uma velocidade razoável, em um determinado tempo, é chamada de

- a) Farmacodinâmica.
- b) Farmacologia.
- c) Farmacobiologia.
- d) Farmacocinética.
- e) Farmacotoxicologia.

#### Comentários:

**A alternativa A está incorreta,** pois a Farmacodinâmica é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus respectivos mecanismos de ação. Nesse caso, englobando a interação fármaco-receptor e o efeito produzido.

**A alternativa B está incorreta,** pois a Farmacologia é a ciência que estuda a interação e substâncias com o organismo (sistemas biológicos). A farmacologia se subdivide em diversos ramos como: Farmacocinética, Farmacodinâmica, Farmacogenômica e outros.

**A alternativa C está incorreta.** O termo Farmacobiologia não é empregado no Brasil. Em alguns países de língua espanhola, tal termo é utilizado com definição semelhante a Farmacologia.

**A alternativa D está correta.** A Farmacocinética é o estudo do movimento do fármaco no organismo, envolvendo as etapas de absorção, distribuição, permeação e excreção dos fármacos.



**A alternativa E está incorreta.** A Farmacotoxicologia é o estudo dos efeitos tóxicos das substâncias no organismo.

(UPENET/IAUPE - UPE - 2017) Uma das fases da farmacocinética é a absorção de fármacos, que ocorre por:

- a) pinocitose.
- b) transformação facilitada.
- c) dupla difusão.
- d) filtração glomerular.
- e) difusão indireta.

#### Comentários:

**A alternativa A está correta,** pois como estudamos a pinocitose é uma das formas de absorção de fármacos através da membrana. Trata-se de um tipo de Endocitose, mecanismo de transporte de macromoléculas como hormônios e proteínas. Vale ressaltar que não é principal forma de absorção de fármacos.

**A alternativa B está incorreta,** pois não existe transformação facilitada. A difusão facilitada que é uma das formas de absorção dos fármacos.

**A alternativa C está incorreta,** pois não existe dupla difusão. Entretanto, pode ocorrer a absorção/transporte de dois íons ao mesmo tempo. Nesse caso, o transporte é mediado por um carreador ou transportador que atua como mediador do transporte dos íons no mesmo sentido (simporte) e em sentidos contrários (antiporte).

**A alternativa D está incorreta,** pois a filtração glomerular é um processo envolvido na excreção de fármacos e não na fase de absorção.

**A alternativa E está incorreta,** pois não existe difusão indireta. Lembrem-se que temos a difusão direta/simples/passiva que ocorre a favor do gradiente de concentração. Além disso, podemos citar o transporte ativo que ocorre contra o gradiente de concentração e necessita do auxílio de um carreador.

(UFSCAR - SP - 2015) Para que ocorra absorção, distribuição e eliminação de drogas é fundamental que ocorra o transporte transmembranal. Sobre os mecanismos de transporte transmembranal de drogas, assinale a alternativa INCORRETA.



- a) A difusão simples é um mecanismo pelo qual as substâncias atravessam as membranas com a participação ativa, ou seja, com gasto de energia, dos componentes das membranas.
- b) Geralmente as substâncias lipossolúveis penetram nas células por difusão passiva.
- c) A pinocitose é um tipo de endocitose responsável pelo transporte de grandes moléculas, como proteínas ou coloides.
- d) Os carregadores de membranas são compostos proteicos da membrana celular capazes de se combinar com uma droga na superfície da membrana.
- e) O transporte ativo e a difusão facilitada são dois tipos de transporte mediados por carregador

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta**, pois na difusão simples ou passiva não ocorre gasto de energia. O transporte ocorre a favor do gradiente de concentração e sem gasto de energia (transporte passivo).



## Vias de Administração

As **vias de administração** estão diretamente relacionadas com a etapa da **absorção** do fármaco, podendo influenciar no processo. Portanto, iremos abordá-las na aula de hoje.

De acordo com GOODMAN & GILMAN (2019)

A administração de fármacos pela **via oral** (via enteral - contato com trato gastrointestinal) é a forma de administração **mais comum, conveniente, econômica** e, em geral, a **mais segura**. Dentre as desvantagens destaca-se a **absorção limitada** de algumas substâncias em função da **baixa permeabilidade** das membranas e **baixa hidrossolubilidade**.

As **vantagens** da **VO** são:

- Mais **conveniente**, podem ser utilizadas **formas farmacêuticas distintas** (comprimido, cápsula, suspensão). Inclusive formas farmacêuticas de liberação controlada;
- Considerada, em geral, a mais **segura** para administração de medicamentos;
- **Econômica**.

As **desvantagens** da **VO** são:

- Em comparação com a via parenteral, a resposta terapêutica é **lenta**;
- O padrão de **absorção** é **variável** (biodisponibilidade pode variar de 5 a cerca < 100 %);
- Depende da **adesão** do paciente à terapêutica;
- Possível **interação** com os **alimentos** ou outros **fármacos** no TGI;
- Pode ocorrer **degradação** de algumas substâncias sensíveis ao **pH estomacal (pH ácido do conteúdo gástrico)** ou a **enzimas** presentes no TGI;
- Fármacos sofrem **metabolismo de primeira passagem**, a **biodisponibilidade** dos mesmos pode ser **incompleta** ou **errática**. Fiquem atentos, pois o metabolismo de primeira passagem pode afetar significativamente a biodisponibilidade do fármaco. Portanto, é uma das principais desvantagens da administração pela via oral. Sendo assim, a dose administrada pela via oral deve ser superior a dose do mesmo fármaco quando administrado pela via intravenosa. Caso o fármaco sofra extenso metabolismo de primeira passagem, uma alternativa que pode ser empregada é a



sua administração na forma de pró-fármaco, moléculas biologicamente inativas que após o metabolismo liberam o princípio ativo na circulação sanguínea.



### Liberação Controlada

A **absorção** de um fármaco em forma farmacêutica sólida (comprimido, cápsula e outros) está diretamente relacionada à sua **dissolução** nos líquidos gastrointestinais. Tal princípio norteia o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada.

As **formas farmacêuticas de liberação controlada** (liberação prolongada, liberação retardada e longa ação) geram **absorção lenta** e apresentam algumas **vantagens** em comparação aquelas de **liberação imediata**. Essas **não apresentam pico** de concentração do fármaco e **grandes oscilações** de concentração (conservação do efeito durante a noite, diminuição dos efeitos indesejáveis e dos níveis não terapêuticos do fármaco). Além disso, **reduzem a frequência de administração** do fármaco, sendo adequada para fármacos com tempo de meia-vida curto (Exemplos como: anticonvulsivantes e antipsicóticos).

A **via sublingual** é uma via **enteral** empregada para a administração de **fármacos que serão absorvidos pela mucosa oral**. A via pode ser utilizada para fármacos com **alta lipossolubilidade** que serão rapidamente absorvidos, apesar da superfície de absorção ser pequena. A nitroglicerina sublingual é um dos exemplos de fármacos administrados por esta via, atua como vasodilatador empregado no tratamento da angina de peito.

Vale destacar que as **formas farmacêuticas** devem ser **adequadas** para este tipo de administração (exemplo: comprimidos orodispersíveis). Neste caso, a **absorção ocorre rapidamente**, pois o fármaco é transportado para **veia cava superior** e **não sofre metabolismo/efeito de primeira passagem**.

A **injeção/ administração parenteral** é aquela que **não passa pelo trato gastrointestinal** e possui inúmeras **vantagens** sobre a **administração oral**. Dentre essas vantagens temos:



- **Alta biodisponibilidade** – rápida e previsível;
- **Maior precisão** – dose exata;
- **Útil em situações de emergência** ou quando paciente não está responsivo e/ou incapacitado de receber medicamento pela via oral.

Contudo, a administração parenteral também apresenta **desvantagens**:

- **Desafio** na **auto administração**;
- **Assepsia** no **local de aplicação** – fator relevante principalmente em casos de infusão contínua;
- Aplicação através de **injeção** – pode ser desconfortável e causar dor.

As principais **vias de administração parenteral** são:

- **Intravenosa**
- **Subcutânea**
- **Intramuscular**
- Também podemos citar: **intra-arterial** e **intratecal**.

A **via intravenosa (IV)** é uma via **parenteral**, na qual o fármaco será administrado através de **injeção** realizada diretamente na circulação sanguínea. Portanto, na administração pela via IV **não ocorre absorção** e os efeitos são **potencialmente imediatos**.



Vale destacar que como **não ocorre absorção**, a **biodisponibilidade é 100 % (F = 1)**. A via de administração IV é a de **início mais rápido**.

As **vantagens** da via **IV** são:

- Útil em **situações emergenciais** (ação rápida do fármaco);
- Possibilita **ajustes da dose** do fármaco (**titulação de dose**), podendo ser administrada através de infusão contínua (**liberação controlada** do fármaco) ou em bolus;



- Boa alternativa para administração de **grandes volumes**, de substâncias que **irritam o trato gastrointestinal** (TGI) e misturas complexas (administradas na forma diluída);
- Em geral, empregada para **fármacos peptídicos** e **fármacos de alto peso molecular**.

As **desvantagens** da via **IV** são:

- Risco aumentado de ocorrência de **efeitos adversos** em função da ação rápida. Lembrem-se que é mais difícil reverter o efeito do fármaco administrado pela via IV. Portanto, é importante atenção à dose e ao monitoramento da reação do paciente. Em geral, não há como retirar o fármaco. Contudo, existem algumas alternativas que podem ser aplicadas com este objetivo, como aumentar a eliminação do fármaco ou a utilização de substâncias antagonistas.
- Não pode ser empregada para administração de **substâncias oleosas, pouco solúveis** ou **insolúveis** em meios aquosos.
- Na maioria das vezes a **infusão** (bomba de infusão) deve ser **lenta**, podendo ser administrada de forma rápida (em bolus).

A **via subcutânea (SC)** é uma via **parenteral**, cuja aplicação é realizada diretamente no **tecido subcutâneo** com auxílio de material específico (seringa e agulha). Além disso, apresenta absorção lenta e constante, possibilitando **efeito prolongado**. Destaco que é possível empregar alguns artifícios para alterar absorção do fármaco administrado pela via SC como: emprego de **substância vasoconstritora** para retardar a absorção ou de **complexos proteicos, variações do pH** e do **tamanho das partículas**.

Nesse caso, a **biodisponibilidade** pode variar de **75 a < 100 %** ( $0,75 < F < 1$ ).

As **vantagens** da via **SC** são:

- Efeito **imediate** para **soluções aquosas** ou **lento e prolongado** para **preparações de depósito**;
- Elegível para administração de **suspensões** (pouco solúveis);
- Alternativa para administração de **implantes de liberação lenta** (anticoncepcionais).

As **desvantagens** da via **SC** são:

- **Inadequada** para administração de **substâncias irritantes** – dor, descamação e necrose;
- **Grandes volumes** não devem ser administrados pela via SC;





A **via intramuscular (IM)** é uma via **parenteral**, cuja aplicação é realizada diretamente no **músculo esquelético** com auxílio de material específico. A via IM serve como alternativa para administração de **volumes moderados** de substâncias irritantes ao tecido subcutâneo e **soluções oleosas**.

A **absorção de soluções aquosas** pode ser relativamente **rápida** sendo influenciada pelo **fluxo sanguíneo no local** da injeção. Além disso, a **escolha do músculo** onde será realizada a aplicação também influencia a absorção, uma vez que, pode apresentar variação da distribuição de gordura que é menos irrigada.

Nesse caso, a **biodisponibilidade** pode variar de **75 a < 100 %** ( $0,75 < F < 1$ ).

As **vantagens** da via **IM** são:

- Efeito **imediate** para **soluções aquosas** ou **lento e prolongado** para **preparações de depósito**;
- Elegível para administração de **soluções oleosas** ou **suspensões**;

As **desvantagens** da via **IM** são:

- **Contraindicada** para tratamento com **anticoagulantes** (maior risco de hematomas);
- Pode influenciar em **resultados de exames** como creatina-cinase (marcador de lesão muscular);

A **via intra-arterial** é uma via **parenteral**, empregada em **situações específicas** nas quais o fármaco será administrado diretamente na **artéria** para gerar efeitos em determinado órgão ou tecido. Deve-se ter **cautela** nesse tipo de administração que, em geral, é empregada em **tratamentos de câncer** (tumores de cabeça e pescoço, por exemplo) ou **em procedimentos diagnósticos** (albumina sérica humana, por exemplo).

A **via intratecal**, por sua vez, também é uma via **parenteral**, cuja injeção é realizada diretamente no **espaço subaracnóideo medular**. Lembrem que o SNC conta com mecanismos que retiram substâncias xenobióticas do mesmo, como as **glicoproteínas P (efluxo de substâncias estranhas)**. Ademais, a própria barreira hematoencefálica (BHE) atua impedindo a passagem de substâncias. Sendo assim, nos casos de **infecção nas meninges**, por exemplo, a via intratecal é **alternativa viável**.





A absorção pulmonar é empregada para a administração de **fármacos gasosos e voláteis** (exemplo: anestésicos inalatórios) que serão **absorvidos pelo epitélio e mucosa do trato respiratório**. Ademais, as soluções com fármacos se apresentam na forma de gotículas minúsculas suspensas no ar (aerossol) que serão inaladas pelo paciente.

Nesse caso, o **início da ação é rápido**, pois a absorção ocorre de forma quase imediata.

As **vantagens** da **via inalatória** são:

- Rápida absorção pela circulação sanguínea (ampla superfície pulmonar) – **rápida ação**;
- **Evita-se o metabolismo de primeira passagem**;
- **Ação local** – aplicação em distúrbios pulmonares.

A **aplicação tópica** pode ser realizada na **mucosa, olho** ou **pele**. Os fármacos aplicados nas mais variadas mucosas (conjuntiva, orofaringe, vagina, colo, uretra e outras), em geral, atuam com efeito local. Os fármacos oftálmicos também possuem ação local. Nesse caso, podem estar impregnados em lentes de contato ou presentes em implantes oculares.

Na **absorção transdérmica**, em geral, os fármacos são incorporados em **adesivos transdérmicos** aplicados sobre a pele.

Trata-se de via útil para **fármacos altamente lipossolúveis**, que tem capacidade de penetrar a pele intacta. Vale destacar que pele com abrasões, queimadura ou desnuda facilita a absorção sistêmica. Na absorção transdérmica, a liberação do fármaco ocorre de forma lenta e gradual (**liberação controlada**) e evita-se o metabolismo de primeira passagem.

Algumas alternativas podem ser empregadas para **aumentar a absorção** dos fármacos pela **via transdérmica** como: suspensão da substância em veículo oleoso, fricção da preparação farmacêutica na pele, emprego de curativos oclusivos e outros. Alguns exemplos de adesivos transdérmicos disponíveis são: nicotina (tabagismo); escopolamina (cinetose); nitroglicerina (angina de peito); fentanila (analgesia).

Na administração pela **via retal**, o **metabolismo de primeira passagem é menor que a via oral**, pois apenas **parte do fármaco** (cerca de 50 %) sofrerá **efeito de primeira passagem**. Nesse caso, a **absorção é variável**, podendo ser incompleta e irregular. A administração retal é **contraindicada** para fármacos que geram **irritação da mucosa retal**.



Contudo, pode ser interessante em algumas situações como no uso de opioides empregados no cuidado paliativo.

Conforme estabelecido por **FUCHS & WANNMACHER (2017)**, as **vias de administração** são as **estruturas orgânicas** através das quais o **fármaco** entra em **contato com o organismo** (adentra) para posteriormente exercer seu efeito terapêutico. Em geral, o primeiro local de contato está distante do sítio de ação do fármaco, ressalvado os casos de ação local. Os autores destacam que a **via de administração** influencia as etapas de **absorção, distribuição e eliminação**.

A **escolha da via de administração** de determinado fármaco depende de algumas características como: **tipo de ação desejada**, a **rapidez de ação** e a **natureza do medicamento**. Ademais, devem ser consideradas a **conveniência do paciente** e a **viabilidade do serviço**, quando aplicável.

As **vias de administração** são classificadas como **enterais** e **parenterais**. As **vias enterais** são aquelas, nas quais o fármaco entre em **contato com o TGI**. Por outro lado, as **vias parenterais não utilizam o trato gastrointestinal** podendo ser denominadas como **diretas** (acessadas através de injeção) ou **indiretas** (não envolvem injeção e não ocorre rompimento das mucosas ou pele e seus anexos).

No que diz respeito à **administração enteral**, destaco as vias:

- **Oral** – mais **econômica, conveniente** e **segura** (em comparação com as demais).
- **Bucal** – **não é muito empregada**, apesar de ser largamente vascularizada e de fácil acessibilidade, em função da **dificuldade de retenção** da forma farmacêutica em contato com a **mucosa**. Algumas alternativas podem ser aplicadas para aumentar a aderência como: uso de veículos que favoreçam a adesão e de sistemas adesivos bucais (resinas selantes).
- **Sublingual** – administração **sob língua**, fármacos não podem ser deglutido e são completamente dissolvidos pela saliva. A **via sublingual** permite rápida absorção inclusive de pequenas doses, em função, da **ampla vascularização do tecido**. A principal vantagem é permitir que o **fármaco alcance a circulação** sem sofrer degradação pelos sucos digestivos e sem sofrer metabolismo de primeira passagem.
- **Dental**
- **Retal** – empregada em pacientes com **dificuldade de deglutição** (crianças), pacientes com quadro de vômitos e pacientes inconscientes. O uso dessa via pode



gerar irritação da mucosa retal e **absorção errática e incompleta** (principalmente em pacientes com motilidade intestinal aumentada). Vale ressaltar que apenas 50 % do fluxo venoso retal é encaminhado à circulação porta, portanto, apenas **parte do fármaco** administrado sofrerá **metabolismo de primeira passagem**.

A **via oral** é mais empregada, pois é de **fácil aplicação** e alcança as **concentrações plasmáticas de forma gradual** (reduzindo intensidade de efeitos adversos). Tal via pode ser utilizada para **efeitos locais** (exemplo: fármacos não absorvíveis empregados nos distúrbios gastrointestinais) ou **efeitos sistêmicos**. Todavia, **não é adequada** nas seguintes situações:

- Fármacos que apresentam **baixa absorção** na **mucosa intestinal**;
- Fármacos que são **inativados** pela **ação dos sucos digestivos**;
- Fármacos **irritantes** para **mucosa gástrica**;
- Fármacos que forma **complexos insolúveis** com **alimentos**;
- Fármacos com **sabor** ou **odor desagradáveis**;
- Fármacos que sofrem **extenso metabolismo de primeira passagem**;
- Em quadros clínicos que envolvam **êmetese** ou **impossibilidade de deglutição**.

Lembrem-se que para serem absorvidos, os fármacos precisam ser anteriormente **dissolvidos no suco gástrico**. No caso das formas farmacêuticas sólidas, essas devem primeiramente passar pelo processo de **desintegração** (posteriormente são **dissolvidas**). Em seguida, o fármaco pode ser absorvido no estômago ou no intestino (maioria dos fármacos) e alcançam a circulação porta (fígado). Perceberam as etapas até que o fármaco alcance a circulação sistêmica, tais fases perfazem o **período de latência** (período necessário para o surgimento de ação mensurável do fármaco).

A **velocidade de absorção** das substâncias pode ser influenciada por **diversos fatores** como:

- Dose;
- Formas sólida ou líquidas;
- Grau de hidratação e dissolução do fármaco;
- Estabilidade química do fármaco nos sucos digestivos;
- Esvaziamento gástrico – alguns fármacos são capazes de acelerar ou retardar o esvaziamento gástrico afetando diretamente o processo de absorção;
- Trânsito intestinal;
- Fluxo sanguíneo;
- Presença de alimentos e outros fármacos – alteração do pH do suco gástrico.





Em relação à **administração parenteral**, trouxe tabela com as **principais vias diretas e indiretas**.

Vias de Administração Parenterais	
<b>Diretas</b>	Intravenosa; Intramuscular; Subcutânea; Intradérmica; Intra-arterial; Intracardiaca; Intraperitoneal; Intrapleural; Intratecal; Peridural e Intra-articular.
<b>Indiretas</b>	Cutânea; Respiratória; Ocular; Rino e Orofaringea; Geniturinária; Vaginal; Nasal; Auricular.

Tabela 1. Vias parenterais diretas e indiretas. Fonte: FUCHS & WANNMACHER (2017).

Em seguida, vamos nos aprofundar nas principais **vias parenterais**. Primeiramente, a **via cutânea** pode ser utilizada para administração de fármacos que geram **efeitos locais** ou **sistêmicos**. Em geral, a pele na sua condição íntegra, serve como potente barreira, que torna o **processo absorptivo lento e ineficaz**. Portanto, em geral, a via cutânea é empregada para **ação local**.

Contudo, a **via cutânea** também é aplicada para **efeitos sistêmicos**. Vale ressaltar que inclusive pode estar relacionada à **toxicidade sistêmica** de exposição ocupacional. Alguns inseticidas (organofosforados) podem ser absorvidos pela via cutânea e ocasionar efeitos graves no organismo.

Algumas alternativas como o emprego de **veículos lipossolúveis**, **aumento da temperatura** e do **grau de hidratação** (adesivos e curativos oclusivos), rompimento do tegumento (abrasões, queimaduras e ulcerações) podem **umentar a taxa de absorção cutânea**. Apesar da baixa absorção, essa via pode gerar reação de **hipersensibilidade** nos indivíduos seja local ou sistêmica.



Os **adesivos cutâneos** funcionam como formas farmacêuticas de **liberação controlada** (contínua ou prolongada), dessa forma, os fármacos atravessam as diferentes camadas da pele e alcançam a circulação sanguínea. Dentre as **vantagens** desse tipo de administração, destaco a **ausência de efeito de metabolismo de primeira passagem**, obtenção de níveis semelhantes aos obtidos por infusão intravenosa contínua, alternativa viável para pacientes com incapacidade de deglutição, **redução de efeitos adversos** (associados aos picos de concentração). Contudo, podem gerar irritação cutânea e reações de hipersensibilidade (desvantagens).

A **via respiratória**, por sua vez, também gera tanto **efeitos locais** quanto **sistêmicos**. A **ampla área de absorção**, a **ampla vascularização** e o extenso fluxo sanguíneo que irriga a área contribuem para **picos séricos** semelhantes aos obtidos pela **via intravenosa**. Nesse caso, os fármacos podem ser administrados na forma de gás ou de pequenas gotículas líquidas ou sólidas em suspensão obtidas por aerossóis ou nebulização. A principal **desvantagem** é o risco de **irritação da mucosa** em contato com as substâncias.

A administração através da **via intravenosa** possibilita **efeitos imediatos** e permite a **previsibilidade** dos níveis dos fármacos que serão obtidos. Nesse caso, como já abordamos anteriormente, **não ocorre absorção** e a biodisponibilidade obtida é de 100 %. Em geral, é indicada para **situações emergenciais** nas quais é necessária obtenção rápida de concentrações terapêuticas. Além disso, trata-se de alternativa para **fármacos irritantes** (diluídos) que não podem ser administrados por outras vias ou para **grandes volumes** de infusão.

Alguns riscos e **desvantagens** são associados via IV considerada como menos segura. Dentre esses cito:

- local de administração deve ter sido submetido à **método adequado de assepsia**;
- alguns pacientes se sentem **incômodo** com injeções;
- pessoal **treinado para execução** do procedimento;
- **alto custo** das formulações injetáveis;
- **efeitos locais** indesejados (flebite, trombose, infecção);
- apenas **soluções aquosas puras**, inclusive apresenta risco de injeção de material contendo partículas ou mesmo da entrada de ar na veia podendo ser fatal;
- **injeção em bolo** – risco de soluções muito concentradas ocasionarem efeitos adversos graves (queda de pressão, respiração irregular, arritmia cardíaca).



A **via intramuscular (IM)** é considerada **rápida** e **mais segura quando comparada a via IV**. O fármaco deve ser **solúvel nos líquidos intersticiais** para impedir a precipitação no local da injeção acarretando em absorção lenta e incompleta. A **velocidade da absorção** é influenciada diretamente pelo **fluxo sanguíneo** no músculo escolhido e pode ser aumentada pela **aplicação de calor, massagem** ou **exercício**.

Nesse caso, podem ser empregadas **soluções aquosas, oleosas, suspensões** e **preparações de depósito** (absorção sustentada) sendo aplicadas por injeção profunda. A administração IM apresenta diversos **efeitos adversos** como: dor, hematoma, desconforto local, abscessos estéreis/sépticos e reações alérgicas.

A **via subcutânea (SC)** apresenta **rápida absorção**, pois o fármaco (soluções e emulsões oleosas) é administrado abaixo da pele apenas tendo que ultrapassar a camada de células endoteliais para chegar na circulação. O **fluxo sanguíneo local** é fator limitante da velocidade de absorção.

Lembrando que nesse tipo de administração a **aplicação de calor** ou **massagem** também **acelera** o processo de **absorção**. Enquanto que o uso de **vasoconstritores** produz **efeito contrário**. Apesar de não indicada para a aplicação de grandes volumes e substâncias irritantes, pode ser depositária de preparações farmacêuticas de **liberação prolongada** (suspensão e implantes). A administração SC pode gerar dor, necrose, infecções fibrose e abscessos estéreis.

A **via intradérmica** consiste da **aplicação do fármaco** (pequenas quantidades) na derme e gera **absorção mais lenta** que via SC. Atualmente é utilizada para exames de diagnósticos e vacinas.







## INDO MAIS FUNDO!

Como já abordamos, a via oral é comumente empregada na prática clínica. Entretanto, devemos ter cautela no momento da administração de medicamentos em excesso, pois isto pode acarretar quadros graves de **intoxicação**. Dessa forma, alguns procedimentos poderão ser realizados na tentativa de **reverter** esses quadros:

**Lavagem gástrica** - permite a retirada de parte do conteúdo que ainda não foi absorvido, impedindo o agravamento da intoxicação.

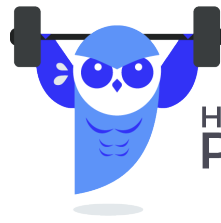
**Indução ao vômito** - existem algumas restrições nesta prática, principalmente para indivíduos sensíveis a acidez estomacal, que apresentem úlceras e/ou irritabilidade do trato gastrointestinal. Além disso, depende, a princípio, do tempo que o fármaco foi administrado. Caso tenha transcorrido longo período, pode não ser mais eficaz, pois a maior parte do fármaco já terá sido absorvida.

**Carvão ativo** - o uso do carvão ativo é uma das melhores alternativas para reduzir intoxicação. O carvão ativo é capaz de adsorver o conteúdo lipofílico do fármaco, reduzindo sua absorção e direcionando o conteúdo para ser eliminado/excretado.

**Colestiramina** - trata-se de sequestrador de ácidos biliares que vai atuar no TGI removendo os ácidos biliares e direcionado para excreção. Dessa forma, reduz a absorção e pode reverter o quadro de intoxicação.

**Antagonista** - administração de fármaco antagonista que compete pelo sítio ativo com o fármaco que gerou a intoxicação. Sendo assim, pode reduzir ou bloquear a ação do medicamento intoxicante.





HORA DE  
PRATICAR!

(IBADE - Prefeitura de Costa Marques-RO - 2022) A aplicação de medicamentos pode ser feita, basicamente, por três vias, quais sejam: oral, sublingual e parenteral. São vantagens da via de administração sublingual:

- a) biodisponibilidade variável.
- b) requer cooperação do paciente.
- c) própria para administração de pró-fármaco.
- d) não sofre efeito primeira passagem.
- e) utilizado em casos de emergência.

#### Comentários:

**A alternativa D está correta.** A via de administração sublingual não sofre efeito de primeira passagem, pois o fármaco será direcionado para a veia cava superior. Nesse caso, vale destacar que tal via não é adequada para administração de pró-fármaco, pois esse precisa ser metabolizada para dar origem ao metabólito ativo. Além disso, não é a via principal de uso em caso de emergência e sua biodisponibilidade não é tão variável quando comparada à via oral, por exemplo.

(FADENOR - Prefeitura de Dores de Guanhões-MG - 2022) A via utilizada para a administração dos fármacos no organismo leva em consideração as condições de saúde do paciente, custo benefício, segurança; toxicidade, estados de consciência; urgência de atendimento médico, entre outras. É provável que a administração de fármacos seja escolhida para atender às necessidades individuais e condições patológicas apresentadas pelo paciente para melhor resposta ao tratamento farmacológico.

ALVARENGA, Felipe Queiroz. Farmacoterapia. Vias de administração de fármaco. Aula Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica, 2019.

A seguir, são descritas algumas situações reais em que há necessidade de se administrar medicamentos para cada uma das condições de saúde apresentada, a saber:





I - Paciente traqueostomizado, com impossibilidade de deglutição, necessitando fazer administração de analgésico parenteral.

II - Paciente consciente, orientado e sem quadro de disfagia, necessitando fazer uso de medicação anti-inflamatória por via não invasiva, enteral e de baixo custo.

III - Paciente apresenta ferida em membro inferior esquerdo, necessitando fazer uso de pomada antimicrobiana na área lesionada.

Considerando as condições impostas em cada uma das situações descritas em I, II e III, as vias de administração mais recomendadas para cada um dos pacientes são, respectivamente:

- a) I – via oral; II – via intramuscular; III – via oral.
- b) I – via intravenosa II – via tópica; III – via inalatória.
- c) I – via oral; II – via sublingual; III – via transdérmica.
- d) I – via intramuscular; II – via oftálmica; III – via tópica.
- e) I – via intravenosa; II – via oral; III – via tópica.

#### Comentários:

**Situação I** – Nessa situação não existe a possibilidade de se utilizada um via enteral como a via oral. Portanto, a escolha deve considerar que é trata-se de paciente que necessita de administração por via parenteral. A mais adequada nesse caso seria a via Intravenosa, pois tem ação rápida e pode ser empregada em caso de grandes volumes.

**Situação II** – O paciente está consciente e com sua capacidade de deglutição preservada. Nesse caso, vale lembrar que a via não invasiva, enteral de baixo custo é a via oral.

**Situação III** – A pomada antimicrobiana deve ser administrada pela via tópica, tendo ação local sobre a lesão.

(FEPESE - Prefeitura de Balneário Camboriú - 2021) Existem diversas vias de administração de fármacos.

Analise as afirmativas abaixo sobre as diferentes vias:

1. Em geral, cerca de 75% de um fármaco administrado por via oral é absorvido em 1 a 3 horas, mas numerosos fatores podem alterar essa absorção, como o conteúdo intestinal, tamanho da partícula e formulação.



2. A administração sublingual de fármacos é útil quando se deseja um efeito rápido, especialmente quando o fármaco é instável no pH gástrico ou rapidamente metabolizado pelo fígado.
3. Na injeção intravenosa (IV) em bolus, a concentração máxima alcançada nos tecidos independe da velocidade da injeção.
4. Na injeção de fármacos por via subcutânea ou intramuscular a velocidade de absorção depende do local da injeção.
5. Os fármacos administrados por inalação geralmente são absorvidos parcialmente, podendo ocorrer efeitos adversos sistêmicos.

Assinale a alternativa que indica todas as afirmativas corretas.

- a) São corretas apenas as afirmativas 2 e 4.
- b) São corretas apenas as afirmativas 1 e 5.
- c) São corretas apenas as afirmativas 2, 3 e 5.
- d) São corretas apenas as afirmativas 1, 2, 4 e 5.
- e) São corretas apenas as afirmativas 1, 3, 4 e 5.

**Comentários:**

**A afirmativa 1 está correta**, pois diversos fatores (exemplos - conteúdo intestinal, tamanho da partícula e formulação) podem alterar de forma significativa a absorção. Contudo, em geral, a maior parte do fármaco administrado é absorvido entre 1 – 3 horas.

**A afirmativa 2 está correta**, pois os fármacos administrados pela via sublingual não sofrem metabolismo de primeira passagem e não entram em contato com o suco gástrico. Portanto, trata-se de via alternativa para fármacos que podem ser degradados ou apresentam instabilidade no pH ácido do suco gástrico. Além disso, é opção viável para fármacos que sofrem rápido amplo efeito de primeira passagem.

**A afirmativa 3 está incorreta**, pois a velocidade de administração do fármaco por injeção em bolus pode alterar a concentração máxima alcançada nos tecidos. A velocidade pode afetar a distribuição do fármaco, conseqüentemente a concentração que alcança determinado compartimento.

**A afirmativa 4 está correta**, pois no caso das vias parenterais IM e SC, algumas características do local da injeção podem alterar a velocidade de absorção dos fármacos. No caso da via IM, o músculo escolhido para a administração pode afetar de forma



significativa a absorção. Nesse caso, o percentual de gordura do tecido tem relevância. No contexto da administração pela via SC, a vascularização do local pode atuar como fator limitante para a velocidade de absorção.

**A afirmativa 5 está correta.** Os fármacos administrados pela via inalatória podem gerar efeitos locais ou sistêmicos e, em geral, são parcialmente absorvidos.

## Bioequivalência X Biodisponibilidade

Nesse tópico da aula, vamos estudar os conceitos de Biodisponibilidade e Bioequivalência.

Conforme estabelecido por **GOODMAN & GILMAN (2019)** a **biodisponibilidade** é o **parâmetro farmacocinético** que descreve o **percentual** da **dose** administrada do fármaco que atinge a **circulação** sistêmica (local de ação ou outro líquido biológico) para gerar a ação farmacológica. Vale destacar que diversos **fatores fisiológicos, patológicos e anatômicos** podem alterar a **biodisponibilidade** dos fármacos e durante o desenvolvimento do medicamento, a escolha da via de administração também considera tais fatores.

A **biodisponibilidade (F)** pode ser obtida através da seguinte fórmula:

$$F = \frac{\text{Quantidade de fármaco que chega à circulação sistêmica}}{\text{Quantidade de fármaco administrada}}$$

Equação 1. Cálculo da Biodisponibilidade. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

Em relação à **bioequivalência**, essa é demonstrada quando a **biodisponibilidade de dois produtos não apresenta diferença significativa** quando submetidos às **condições experimentais adequadas**. Os produtos **equivalentes farmacêuticos**, por sua vez, são aqueles que contêm os mesmos **ingredientes ativos** e são idênticos em **potência** ou **concentração, apresentação** (forma farmacêutica) e **via de administração**.

De acordo com **FUCHS & WANNMACHER (2017)**, fármacos que são **equivalentes farmacêuticos** contêm as **mesmas quantidades/concentrações** dos mesmos **princípios ativos** e **mesma forma farmacêutica** e **via de administração**. Esses **equivalentes farmacêuticos**, por sua vez, serão considerados **bioequivalentes** quando as **taxas de**



**biodisponibilidade** de ambos **não forem diferentes** (diferença significativa) nas **mesmas condições de testagem**.

Segundo esses autores, a **biodisponibilidade** (parâmetro farmacocinético) do fármaco descreve a **proporção** (porcentagem) e **velocidade de surgimento** do fármaco na **corrente sanguínea** a partir de determinada dose administrada. E como esse parâmetro é obtido? Tal dado é avaliado através das **curvas de concentração dos fármacos** obtidas em diferente tecidos ou líquidos orgânicos e que consideram o tempo.

A **biodisponibilidade** pode variar de 0 a 1, lembrando que a biodisponibilidade igual a 1 é obtida quando **100 % da dose administrada alcança a circulação sanguínea** (Via IV). Esse parâmetro farmacocinético é considerado para a obtenção das **doses necessárias para alcançar os níveis terapêuticos**. Em geral, os **estudos de biodisponibilidade** são realizados para **formas farmacêuticas sólidas** que são administradas pela via oral. Contudo, também podem ser empregados em outros tipos de preparações e vias de administração.

Vale destacar que dependendo da forma sólida, o grau de **desintegração** e **dissolução** da preparação nos **líquidos orgânicos** pode influenciar diretamente a **biodisponibilidade**. O mesmo fármaco em formas farmacêuticas distintas pode apresentar biodisponibilidade significativamente diferente. Por isso que para fármacos com doses pequenas é recomendável que se utilize produto da mesma procedência (as variações de ingredientes e métodos empregados pode alterar a biodisponibilidade).

A **biodisponibilidade** é **decrecente** em função da **forma farmacêutica** na seguinte **ordem**:

- solução
- emulsão
- suspensão
- cápsula
- comprimido
- drágea

Fiquem atentos, pois a **boa absorção** não é garantia de **boa biodisponibilidade**. Alguns fármacos passam pelo **metabolismo de primeira passagem** que pode reduzir de forma significativa a biodisponibilidade mesmo a partir de boa absorção.



Lembrem-se que **doenças hepáticas** (primárias ou secundárias – perfusão relacionada à insuficiência cardíaca) que alteram o metabolismo podem **modificar a biodisponibilidade**. Por fim, destaco que a **biodisponibilidade** afeta:

- Resposta clínica
- Vias de administração
- Escolha de doses



### Legislação Farmacêutica

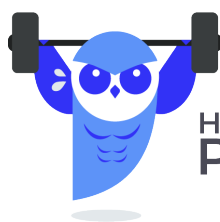
De acordo com a lei 9.787/99, a **biodisponibilidade** indica a **velocidade** e a **extensão** de **absorção** de um **princípio ativo** em uma forma de dosagem, a partir de sua **curva concentração/tempo** na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. Enquanto que a **bioequivalência** consiste na demonstração de **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.

Perceba que para serem considerados **bioequivalentes**, os medicamentos (referência e teste) devem ser considerados **equivalentes farmacêuticos** e devem apresentar **biodisponibilidade semelhante** quanto estudados sob o **mesmo desenho experimental**.

Mas como funciona esse teste de biodisponibilidade? Segundo a Resolução 1.170/06, podemos denominar tal teste de **estudo de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência**. Nesse estudo, dois grupos de voluntários irão receber os medicamentos de referência e teste, respectivamente. O estudo



será realizado por **período de tempo determinado** com **mesmo desenho experimental (mesmas condições de testagem)**, os resultados serão obtidos através da **quantificação do fármaco/metabólito ativo** no **sangue** ou na **urina** dos participantes do estudo. Os dados obtidos são empregados na construção de **curva concentração/tempo** para cada medicamento (referência e teste), através da comparação das duas curvas é possível determinar se são semelhantes baseado nos parâmetros estatísticos estabelecidos pela resolução.



HORA DE  
PRATICAR!

(VUNESP - Prefeitura de Presidente Prudente-SP - 2022) Assinale a alternativa que completa, correta e respectivamente, o texto a seguir, retirado do Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência – Volume 1. ANVISA

“Considera-se biodisponibilidade como sendo a taxa e a extensão na qual uma molécula ativa é absorvida e torna-se disponível no Considerando-se que a quantidade do fármaco contida no fluido biológico está em equilíbrio com o sítio de ação, a biodisponibilidade é determinada através da medida da concentração do princípio ativo da droga em sangue total, soro ou outro fluido biológico apropriado, em função Os principais parâmetros farmacocinéticos utilizados para a avaliação da biodisponibilidade são o pico de concentração máxima, o tempo para ocorrer o pico e a área sob a curva. Essas medidas são obtidas diretamente das curvas de concentração versus tempo, construídas no estudo. A bioequivalência entre medicamentos administrados pela mesma via extravascular pode ser avaliada pela comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade, ou seja, à quantidade absorvida e à velocidade do processo de absorção. Compara-se dois produtos, administrados por via , tendo um deles como referência.

#### Alternativas

a) sítio de ação da droga ... do tempo ... sanguínea ... extravascular





- b) sangue ... da concentração no sítio de ação da droga ... no sítio de ação da droga ... endovenosa
- c) sangue ... do tempo ... no sítio de ação da droga ... extravascular
- d) sítio de ação da droga ... do tempo ... sanguínea ... oral
- e) sangue ... da concentração no sítio de ação da droga ... sanguínea ... oral

#### Comentários:

**A alternativa A está correta.** Considera-se biodisponibilidade como sendo a taxa e a extensão na qual uma molécula ativa é absorvida e torna-se disponível no **sítio de ação da droga**. Considerando-se que a quantidade do fármaco contida no fluido biológico está em equilíbrio com o sítio de ação, a biodisponibilidade é determinada através da medida da concentração do princípio ativo da droga em sangue total, soro ou outro fluido biológico apropriado, em função **do tempo**. Os principais parâmetros farmacocinéticos utilizados para a avaliação da biodisponibilidade são o pico de concentração máxima, o tempo para ocorrer o pico e a área sob a curva. Essas medidas são obtidas diretamente das curvas de concentração **sanguínea** versus tempo, construídas no estudo. A bioequivalência entre medicamentos administrados pela mesma via extravascular pode ser avaliada pela comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade, ou seja, à quantidade absorvida e à velocidade do processo de absorção. Compara-se dois produtos, administrados por via **extravascular**, tendo um deles como referência.

(IPEFAE - Prefeitura de Águas de Prata-MG - 2021) " \_\_\_\_\_ consiste na demonstração de 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, enquanto \_\_\_\_\_ 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."

Assinale a alternativa que preenche, correta e respectivamente, as lacunas do texto:

- a) Bioimpedância e Bioequivalência.
- b) Bioequivalência e Biodisponibilidade.
- c) Biodisponibilidade e Bioimpedância.
- d) Bioequivalência e Bioimpedância.



### Comentários:

**A alternativa B está correta.** A bioequivalência consiste na demonstração de 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, enquanto 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.





## Absorção

Segundo GOODMAN & GILMAN (2019)

A **absorção** é um dos primeiros processos que ocorre na farmacocinética. A absorção é a **transferência** do **fármaco** do **local de administração** para a **circulação sanguínea** para que alcance os alvos celulares e faça o efeito farmacológico esperado. Não custa relembrar o conceito para não esquecer. ;)

A **biodisponibilidade (F)**, por sua vez, é um **parâmetro farmacocinético** que descreve o **percentual** da **dose** administrada do fármaco que atinge a **circulação** sistêmica para gerar a ação farmacológica.

$$F = \frac{\text{Quantidade de fármaco que chega à circulação sistêmica}}{\text{Quantidade de fármaco administrada}}$$

Equação 1. Cálculo da Biodisponibilidade. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

Percebam que os fatores que afetam o processo de **absorção** vão conseqüentemente alterar a **biodisponibilidade** do fármaco. Caso a administração ocorra pela **via IV**, como a substância já é injetada diretamente na **circulação sanguínea**, não ocorre absorção e a **biodisponibilidade é de 100 %** (F=1).

Nas vias de administração que a molécula do fármaco necessita transpor barreiras celulares, podem ocorrer perdas. Dessa forma, a **biodisponibilidade** poderá ser **reduzida**, pois apenas parte da dose administrada chegará na circulação sistêmica.

Vamos abordar então quais **fatores influenciam a biodisponibilidade** do fármaco:

- **Características da preparação ou formulação farmacêutica;**
- **Propriedade físico-química;**
- **Fatores inerentes ao local de absorção;**
- **Metabolismo de primeira passagem.**

No que diz respeito as **características da preparação ou formulação farmacêutica**, essa deve ser desenvolvida de forma compatível com a via de administração, **auxiliando** no **processo de absorção** do fármaco e garantindo assim sua eficácia e segurança.



Nesse contexto, outro fator que deve ser avaliado é a **velocidade de dissolução** dos fármacos nos líquidos biológicos (trato gastrointestinal). Lembrem-se que as formas farmacêuticas devem ser desenvolvidas com o objetivo de facilitar o processo de dissolução. Caso a velocidade de dissolução seja **lenta**, comprometerá o processo de absorção, **reduzindo a biodisponibilidade** do medicamento.

Como já vimos, as **propriedades físico-químicas** da molécula do fármaco, como a **lipossolubilidade, tamanho da molécula, peso molecular e grau de ionização**, são determinantes no processo de absorção. Quanto **maior** a lipossolubilidade da substância, **maior** será sua facilidade em transpor as membranas. Todavia, quanto **menor** seu tamanho e peso molecular, **maior** será a absorção. Vale destacar, que a maioria dos fármacos apresenta baixo peso molecular.

Não esqueçam que o **grau de ionização** do fármaco também é fator relevante que altera a absorção e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade. Para que as substâncias sejam absorvidas, elas devem estar na **forma não ionizada (apolar)**. Tal fato depende do **pH do meio** onde ocorrerá a absorção e do valor de **pKa da substância** em questão.

Lembrem-se que, em situações específicas, pode haver **alteração do pH** do meio e isso alterar a absorção no local. Vale destacar, que **tecidos inflamados**, por exemplo, apresentam **pH reduzido**. Além disso, a **integridade do tecido** é outro tipo de alteração local que pode modificar o perfil de absorção.

Em relação aos **fatores inerentes ao local de absorção**, quais são os parâmetros que alteram a absorção? **Área e espessura da membrana, fluxo sanguíneo no local**, dentre outros. O **esvaziamento gástrico**, por exemplo, influencia diretamente a absorção. O intestino possui área maior que o estômago e ainda conta com as microvilosidades que aumentam a superfície de contato.

Sendo assim, mesmo que o fármaco esteja na forma não ionizada no estômago (fármacos ácidos estariam predominantemente na sua forma não ionizada no estômago que apresenta pH 1-2), pode ser que sua **taxa de absorção** seja **maior no intestino** em função da **ampla área** de absorção do órgão. Levando em consideração tais premissas concluímos que o esvaziamento gástrico pode facilitar o processo de absorção.

Portanto, em geral, quanto **mais rápido** o **esvaziamento gástrico**, **maior** será a **taxa de absorção** de determinado fármaco. Nesse caso, o conteúdo alcançará o intestino de forma rápida. Por outro lado, caso haja retardo do esvaziamento gástrico, isso pode reduzir a



absorção da molécula do fármaco. Destaco que o **esvaziamento gástrico** pode ser alterado por diversos fatores como: volume ingerido, teor calórico dos alimentos, a temperatura e o pH do líquido ingerido, variações entre os indivíduos e o estado metabólico (se o indivíduo está em repouso ou em atividade).

Ademais, os níveis de estrogênio também podem afetar o esvaziamento gástrico. As mulheres que estão na pré-menopausa ou realizando reposição hormonal (estrogênica), em geral, apresentam esvaziamento gástrico mais lento quando comparado aos homens.

Além disso, os fármacos podem sofrer **metabolismo de primeira passagem**. Após o fármaco ser absorvido na mucosa intestinal, uma fração pode ser direcionada para o **sistema porta-hepático** e ir direto para o **fígado**, ao invés de toda a fração seguir para a circulação sistêmica. No fígado, ocorre a **metabolização** dessa fração da substância, este processo é denominado **metabolismo de primeira passagem**.

O **metabolismo de primeira passagem** vai **reduzir a biodisponibilidade**, pois reduz a dose do fármaco que irá alcançar a circulação sistêmica. Não esqueçam que as substâncias administradas pela via IV não sofrem metabolismo de primeira passagem.

Levando em consideração que a maior parte dos fármacos é absorvida no intestino, a existência de **enzimas intestinais** que podem degradar essas moléculas pode **prejudicar** o processo de **absorção**. Algumas bactérias presentes na flora intestinal também possuem a capacidade de produzir enzimas que degradam fármacos, reduzindo sua biodisponibilidade.

**FUCHS & WANNMACHER (2017)** estabelecem que a **absorção** é primeiro movimento de **aproximação do fármaco** para **alcançar o sítio de ação**, saindo do **local de administração** para a **circulação**. Sendo assim, a absorção **influencia o tempo para o início** da ação farmacológica, assim como, a **intensidade** do efeito obtido. Portanto, esse processo atua como norteador para o **estabelecimento da dose** e **escolha da via de administração** que será utilizada.

Lembrem-se que já que estudamos que o início do efeito é mais rápido quando o fármaco é administrado pela via IV, pois não ocorre absorção. Ademais, a dose administrada pela via oral deve ser maior que aquela estabelecida para as vias parenterais. Caso a absorção seja lenta e irregular, a ação terapêutica será retardada e imprevisível.

A absorção está diretamente relacionada aos **movimentos transmembrana** e esse podem ser influenciados por:



- **Características do fármaco** – tamanho, forma molecular, coeficiente de partição lipídico/água, constante de dissociação;
- **Fluxo sanguíneo** no local de absorção;
- **Extensão e espessura** da superfície de absorção;
- **Formas farmacêuticas**;
- **Vias de administração**.

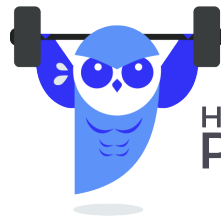
Algumas **condições fisiológicas** (menstruação e puerpério) e **patológicas** (edema, inflamação, ulceração) também podem **alterar a absorção**.

E como esses fatores alteram a absorção de fármacos? A seguir trouxe tabela detalhando a influência sofrida pela absorção.

Fatores	Maior absorção	Menor absorção
Concentração (dosagem)	Maior	Menor
Peso molecular	Pequeno	Grande
Solubilidade	Lipossolubilidade	Hidrossolubilidade
Ionização	Forma não ionizada	Forma ionizada
Forma farmacêutica	Líquida	Sólida
pH local	Ácido – ácidos fracos	Ácido – bases fracas
	Alcalino (básico) – bases fracas	Alcalino (básico) – ácidos fracos
Área absorptiva	Grande	Pequena
Espessura da membrana absorptiva	Menor	Maior
Circulação local	Grande	Pequena
Condições fisiológicas	Menstruação e puerpério	-
Condições patológicas	Inflamação, ulceração, queimaduras	Edema, choque

Tabela 2. Fatores que influenciam a absorção de fármacos. Fonte: FUCHS & WANNMACHER (2017).





HORA DE  
PRATICAR!

(CPCON - Prefeitura de Areial-PB - 2021) A respeito dos processos farmacocinéticos de absorção e distribuição de substâncias, assinale a alternativa correta.

Sobre o processo farmacocinético ABSORÇÃO, marque (V) para verdadeiro ou (F) para falso.

( ) Uma das etapas para a absorção oral do fármaco consiste em atravessar a membrana do epitélio gastrointestinal, geralmente pela via transcelular ou paracelular, acessando a circulação sistêmica por meio dos capilares sanguíneos.

( ) Para serem bem absorvidos, os fármacos devem ser lipossolúveis para se difundirem nos líquidos do organismo. Além disso, devem também apresentar certa lipossolubilidade para serem capazes de atravessar as membranas biológicas.

( ) Fármacos com ácidos fracos serão mais bem absorvidos em locais com pH mais baixo, entretanto basta uma pequena fração não dissociada para que esse fármaco possa ser absorvido de modo eficiente no intestino devido à grande superfície de absorção disponível.

( ) A velocidade e a eficiência da absorção independem da via de administração da forma farmacêutica que contém o fármaco.

O preenchimento CORRETO dos parênteses está na alternativa:

- a) V, F, V e F.
- b) F, F, V e F.
- c) V, V, F e V.
- d) V, V, F e F.
- e) V, F, F e F.



### Comentários:

**A primeira assertiva é verdadeira**, a maioria dos fármacos é transportado através das membranas celulares por transporte transmembrana (transcelular). Contudo, também podem ser absorvidos por outros mecanismos como a o transporte paracelular. Esse mecanismo de transporte está diretamente relacionado à absorção do fármaco que precisa vencer barreiras para chegar a circulação sanguínea. A principal membrana de absorção de fármacos é a do epitélio gastrointestinal, sendo absorvidos por meio de capilares sanguíneos.

**A segunda assertiva é falsa**. Na verdade, para serem bem absorvidos, os fármacos devem ser **hidrossolúveis** para se difundirem nos líquidos do organismo. Além disso, devem também apresentar certa lipossolubilidade para serem capazes de atravessar as membranas biológicas.

**A terceira assertiva é verdadeira**. Os fármacos ácidos fracos são mais bem absorvidos em locais com pH mais baixo. Contudo, mesmo pequena fração não dissociada do fármaco já é suficiente para que esse seja adequadamente absorvido no intestino devido à grande superfície de absorção disponível.

**A quarta assertiva é falsa**, a velocidade e a eficiência da absorção **dependem** da via de administração da forma farmacêutica que contém o fármaco.

**(Avança SP - Prefeitura de Amparo-SP - 2022) Sobre as propriedades que influenciam na absorção de um fármaco, assinale a alternativa correta.**

- a) O pKa, caráter hidrofóbico, coeficiente de partição e massa molar do fármaco influenciam diretamente em sua capacidade de difusão pelos tecidos.
- b) Embora o intestino delgado apresente elevada superfície de contato, o baixo grau de vascularização reduz a capacidade de absorção de fármacos.
- c) O pH do meio e o grau de vascularização dos órgãos têm pouca relação com a absorção.
- d) Os valores de pH (tipicamente superior a 8) do duodeno e da porção distal do íleo favorecem a absorção de fármacos de caráter ácido.
- e) A biodisponibilidade de um fármaco pode ser determinada pelo logaritmo natural da concentração sistêmica.

### Comentários:



**A alternativa A está correta**, pois todos os fatores citados são propriedades inerentes ao fármaco que influenciam diretamente a capacidade de difusão do mesmo pelos tecidos e consequentemente influencia a sua absorção.

**A alternativa B está incorreta**. O intestino delgado apresenta ampla área de superfície de contato e vasta vascularização, por isso é um dos órgãos mais importantes na absorção de fármacos

**A alternativa C está incorreta**. Vale ressaltar que tanto o pH do meio quanto o grau de vascularização do tecido influenciam a absorção. O pH do meio está diretamente relacionado a proporção da forma ionizada e não ionizada do fármaco.

**A alternativa D está incorreta**, pois os valores de pH (tipicamente superior a 8) do duodeno e da porção distal do íleo favorecem a absorção de fármacos de caráter básico. Os fármacos de caráter ácido tendem a se acumular em ambiente básico prejudicando a absorção na hipótese apresentada na alternativa.

**A alternativa E está incorreta**, conforme estudamos a biodisponibilidade é determinada pela proporção da dose que alcança a circulação sanguínea pela dose administrada.





## Distribuição

Conforme estudamos no item anterior, o fármaco alcança a corrente sanguínea através da absorção ou administração direta na circulação. Posteriormente, esse fármaco necessita ser **distribuído** pelo organismo para chegar até o **local de ação**.

A **distribuição** é o **processo farmacocinético** através do qual as moléculas do fármaco serão **distribuídas** aos **líquidos intersticiais** (envolvem as células) e **intracelulares**. Alguns fatores influenciam diretamente o processo de distribuição como:

- **Propriedades físico-químicas** dos fármacos;
- **Taxa de liberação/distribuição** do fármaco aos órgãos/compartimentos;
- **Capacidade interação** do fármaco com tecidos e órgãos.

Em geral, a **taxa de liberação** para os **órgãos bem perfundidos** (fígado, rins e encéfalo) é **maior**. Enquanto que a taxa de liberação para outros órgãos como músculo esquelético, pele e gordura é menor.

Como os fármacos se apresentam na circulação sanguínea? Alguns deles podem estar **ligados a proteínas plasmáticas** (exemplos: varfarina e fenobarbital). Sendo assim, o fármaco pode estar na forma de **fração livre** ou na forma de **fração ligada a proteínas plasmáticas**.

Existem duas principais classes de **proteínas plasmáticas**:

- **Albumina** – vai se ligar **principalmente** aos fármacos de **caráter ácido**
- **Glicoproteína alfa-1 ácida** – vai se ligar aos fármacos de **caráter básico**

A **ligação** das moléculas com as proteínas é **reversível**. Vale destacar que alguns fármacos se ligam às proteínas que são carreadoras de hormônios específicos (exemplos: globulina de ligação dos hormônios sexuais – estrogênio ou testosterona – e globulina de ligação da tiroxina – hormônios tireoidianos).

Algumas condições clínicas podem afetar diretamente os **níveis de proteínas de ligação**, fato que altera a **proporção da fração livre** e da **fração ligada** do fármaco. Nesse contexto, podemos citar a **hipoalbuminemia** que é caracterizada pela **redução dos níveis de albumina** que pode diminuir a fração ligada do fármaco. Por outro lado, alguns **estados patológicos** que ativam reação de fase aguda (exemplo: câncer, artrite, infarto do miocárdio



e doença de Crohn) podem **umentar os níveis da glicoproteína ácida**, conseqüentemente aumentando a fração ligada.

Em função da **afinidade pela proteína de ligação**, os fármacos podem competir pelos sítios de ligação presentes nesses carreadores. Dessa forma, a competição por esses locais também pode alterar os níveis da forma livre.

Lembrem-se que apenas a **fração livre** dos fármacos **será distribuída aos tecidos** e é **responsável pela ação**. Portanto, a ligação as proteínas plasmáticas é **fator limitante da concentração do fármaco nos tecidos** e **local de ação**. Além disso, também atua como fator limitante do processo de **filtração glomerular** (excreção) e pode atuar na redução do transporte e do metabolismo.

Conforme a **fração livre** for difundida pelos compartimentos e excretada, se estabelece novo **estado de equilíbrio** permitindo que moléculas ligadas “se soltem” e fiquem na forma de **fração livre**, tornando-se, portanto, biodisponíveis.

Como ocorre a ligação dos fármacos nos tecidos? Esses se ligam aos **componentes teciduais** como proteínas, fosfolipídeos ou proteínas. Alguns fármacos, devido a **alta taxa de afinidade**, podem se **acumular em tecidos específicos**, inclusive gerando **efeitos tóxicos**, por exemplo, a ototoxicidade causada pelos antibióticos da classe dos aminoglicosídeos.

**Distribuição** dos fármacos para alguns **tecidos** em específico:

- **SNC** – o acesso ao SNC deve ocorrer através de **transporte transmembrana**. Em função das junções compactas contínuas presentes na BHE, não existem espaços intercelulares (permitem o transporte paracelular). Sendo assim, as moléculas devem ser **lipofílicas** (presentes na forma não ionizada) para **transpor a BHE**. Além disso, os fármacos também podem ser **exportados** a partir de transportadores específicos responsáveis pelo **efluxo de substâncias xenobióticas** do SNC (exemplo: **glicoproteína P**). Em algumas situações específicas, como inflamação das meninges ocorre aumento da permeabilidade da BHE.
- **Ossos** – alguns fármacos como aqueles pertencentes à classe das **tetraciclínas** e **metais pesados** podem se acumular nos **tecidos ósseos** a partir da adsorção à superfície dos cristais ósseos. Inclusive o osso pode funcionar como **reservatório** de elementos tóxicos (chumbo e rádio). Fiquem atentos, pois esse processo de adsorção pode ser benéfico para o tratamento da osteoporose.



- Gordura – o tecido adiposo funciona como **reservatório estável** de fármacos lipossolúveis, pois apresenta **escassa irrigação sanguínea**. Vale destacar a relevância do acúmulo no tecido adiposo, especialmente, em pacientes obesos nos quais o percentual de gordura pode ser de cerca de 50 %. Os **fármacos lipofílicos** tendem a se acumular no **tecido adiposo**, que funciona como depósito e prolonga a permanência do fármaco no corpo, e, conseqüentemente, seu efeito farmacológico.
- **Placenta** – a placenta funciona como **barreira à passagem de substâncias** que podem prejudicar o feto, inclusive conta com transportadores responsáveis pelo efluxo de moléculas xenobióticas. Contudo, alguns fármacos podem atravessar a barreira e chegar ao feto. Sendo assim, algumas **precauções** devem ser tomadas durante a gestação, uma vez que, diversos fármacos não seguros para gestantes.

Outro conceito importante é o da **redistribuição**. Nesse caso, vamos abordar exemplo prático que facilitará a compreensão. O tiopental é um anestésico intravenoso, trata-se de substâncias altamente lipossolúvel, portanto, logo após sua administração diretamente na circulação sanguínea alcança o encéfalo (local de ação). Em seguida, o fármaco é redistribuído aos demais tecidos (exemplo: músculos), mecanismo que interrompe a ação anestésica do tiopental. Portanto, a redistribuição pode estar relacionada ao **encerramento do efeito do fármaco**.

A **fração ligada** das proteínas plasmáticas também é denominada **fração reserva**, uma vez que, estes fármacos ligados não vão ser distribuídos e se encontram como estoque de reserva. Quando houver necessidade, o fármaco se desprende, se torna **livre/biodisponível** e será **distribuído**.

**FUCHS & WANMACHER (2017)** estabelecem que após absorção ou administração direta na circulação sanguínea, o fármaco pode ser distribuído para **diferentes tecidos**, os quais classifica (funcionalmente) em:

- **Suscetíveis** – sofrem ação farmacológica
- **Ativos** – responsáveis pelo metabolismo dos fármacos
- **Indiferentes** – reservatórios temporários
- **Emunctorios** – responsáveis pela eliminação dos fármacos

E quais fatores influenciam a **velocidade e extensão da distribuição** de fármacos?

- **Propriedades físico-químicas do fármaco;**



- **Características de membrana;**
- **Ligação às proteínas plasmáticas e teciduais.**

Caso o fármaco tenha **capacidade de atravessar as membranas** com **facilidade**, a **velocidade de distribuição** do mesmo está relacionada à **taxa de perfusão**. Nesse cenário, se distribuindo rapidamente para tecidos altamente perfundidos e lentamente para os que apresentam baixa perfusão.

Enquanto que para os fármacos que apresentam **dificuldade** para transpor membranas, a **velocidade de distribuição** é **limitada pela taxa de difusão**. Nesse caso, sofre influência direta da ligação às proteínas plasmáticas.

Na **circulação sanguínea**, os fármacos podem ser encontrar **ligados as proteínas** plasmáticas. A ligação é **reversível** e depende da **afinidade do fármaco** pela proteína de ligação. Nesse contexto, as principais proteínas são a **albumina** a **alfa-1-glicoproteína ácida** (sítios de ligação para fármacos **básicos**), sendo que **albumina** possui sítios de ligação (receptores silenciosos – ligação não gera efeito) para fármacos **ácidos** e **básicos**.

A **albumina** é relevante no cenário da distribuição de fármacos, pois transporta várias substâncias exógenas (inclusive fármacos), sendo útil no aumento da **eficácia de fármacos** e **acúmulo de radiofármacos** (finalidade diagnóstica).

Vale destacar que algumas **condições patológicas** alteram de forma significativa a ligação dos fármacos as proteínas plasmáticas. Algumas situações geram **aumento da fração livre** como **hipoalbuminemia** (cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição grave, uremia, sangramento prolongado), **velhice** (redução da capacidade de ligação a fármacos) e **gestação** (hemodiluição).

Por outro lado, outras condições podem **umentar a ligação dos fármacos** gerando **aumento da fração ligada**. Alguns exemplos dessas situações são aqueles que aumentam os níveis de **alfa-glicoproteína ácida** que consequentemente aumentam a ligação dos fármacos básicos.

Os autores estabelecem que a **fração ligada** do fármaco é **farmacologicamente inerte**, pois a **fração livre** que exercerá **efeitos farmacológicos**. Conforme a fração livre deixa a circulação, ocorre **dissociação do complexo fármaco-proteína** (reservatório temporário do fármaco na corrente sanguínea) originando **forma livre** que por difusão vai para espaço extravascular.



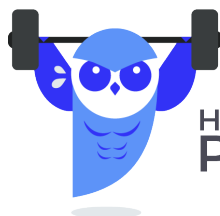
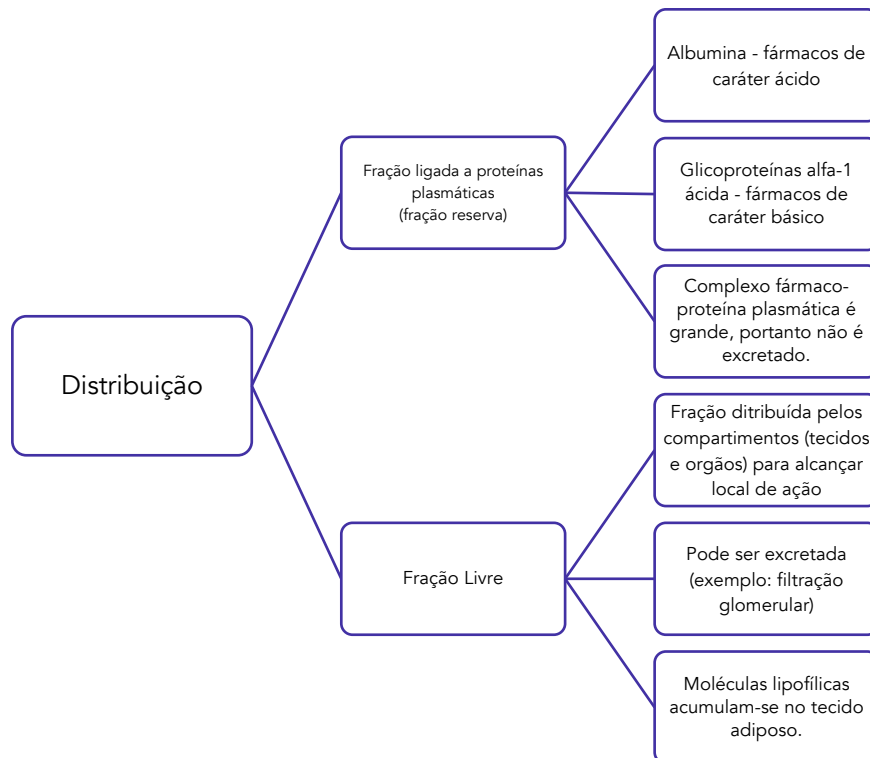
### Distribuição de fármacos a sítios especiais:

- **SNC** – em função da **BHE**, o **acesso** dos fármacos aos SNC é **limitado**. Ademais, algumas substâncias podem ser **bombeadas ativamente** para fora através da ação de **transportadores** (exemplo: **glicoproteína P**) ou serem degradadas por enzimas. Como não existem espaços intercelulares, apenas fármacos com **alta lipossolubilidade** conseguem transpor a barreiras de células endoteliais. Então os fármacos com baixo lipossolubilidade não podem ser empregados no SNC? Nesse caso, existem algumas alternativas que podem ser empregadas como: **outra via** de administração (exemplo: intratecal), administração nasal, transformar o **fármaco hidrossolúvel em lipossolúvel**.
- **Tecido adiposo** – **reservatório estável** de **fármacos lipossolúveis**. Deve ser considerado significativo em pacientes obesos que podem apresentar cerca de 50 % de gordura.
- **Tecido ósseo** – reservatório de fármacos que apresentam **propriedades quelantes na superfície cristalina do osso** (exemplo: tetraciclina, chumbo e rádio). Dessa forma, os efeitos dessas substâncias podem durar por longos períodos após o encerramento da exposição. Destaco que os **sais ferrosos em solução** (exemplo: sulfato ferroso) também podem **adsorver no esmalte dentário**.
- **Globo ocular** – a distribuição dos fármacos nos fluidos oculares não está completamente elucidada, portanto, são empregadas aplicações tópicas ou injeções subconjuntivais.
- **Testículos** – os fármacos administrados sistemicamente tem pouco acesso ao lúmen de túbulos seminíferos, pois o tecido conta com células que formam uma espécie de barreira hematotesticular e também com transportadores de efluxo.
- **Unidade materno-placentário-fetal** – os fármacos administrados na mãe podem alcançar a circulação fetal, todavia, a placenta conta com transportadores que são capazes de limitar a entrada de substâncias tóxicas.
- **Leite materno**
- **Abcesso** – a **eficácia** de fármacos (exemplo: antibióticos) em **abscessos** depende de diversos fatores como: **presença de pus, baixo pH da lesão, ligação a proteínas e degradação por enzimas bacterianas**. Sendo assim, as doses tendem a ser maiores e o esquema de dose deve ser adequado.





## RESUMINDO



## HORA DE PRATICAR!

(IDECAN - PEFOCE - 2021) A respeito dos processos farmacocinéticos de absorção e distribuição de substâncias, assinale a alternativa correta.

- a) A ligação a proteínas plasmáticas auxilia no processo de distribuição aos tecidos.
- b) A albumina e a alfa-1-glicoproteína ácida são proteínas plasmáticas carreadoras, sendo a albumina a mais abundante e com afinidade a muitas substâncias.





- c) A barreira hematoencefálica (BHE) é uma das mais seletivas e menos permeáveis do organismo, protegendo um órgão nobre. Substâncias ionizadas têm facilidade em penetrar essa via.
- d) O tecido adiposo é capaz de armazenar substâncias, desde que não sejam lipofílicas.
- e) A via intravenosa é rápida, mas a absorção por essa via tem como limitação o metabolismo de primeira passagem para que a droga fique biodisponível.

#### Comentários:

**A alternativa A está incorreta**, pois a fração livre (não a fração ligada a proteínas plasmáticas) do fármaco que se distribui facilmente por todo o organismo, incluindo tecidos e órgãos para alcançar seu local de ação.

**A alternativa B está correta**, pois a albumina e a alfa-1-glicoproteína ácida são as principais proteínas de ligação de fármaco. A albumina possui sítios de ligação para fármacos ácidos (principalmente) e básicos, ligando diversos fármacos. Enquanto que a alfa-1-glicoproteína ácida se liga a fármacos básicos.

**A alternativa C está incorreta**. De fato, a barreira hematoencefálica (BHE) é uma das mais seletivas e menos permeáveis do organismo, protegendo um órgão nobre. Nesse caso, as substâncias altamente lipossolúveis (forma não ionizada, apolares) conseguem ultrapassar a BHE. As substâncias ionizadas (polares) não têm facilidade em penetrar a BHE.

**A alternativa D está incorreta**, pois o tecido adiposo é capaz de armazenar substâncias lipofílicas. Na verdade, funciona como reservatório estável de substâncias lipossolúveis.

**A alternativa E está incorreta**. Na via intravenosa, não ocorre absorção. A absorção pela via oral que apresenta como limitação o metabolismo de primeira passagem para que a droga fique biodisponível.

**(INSTITUTO AOCP - ITEP-RN - 2021) A fração responsável pelo efeito farmacológico durante o processo de distribuição é a**

- a) fração acoplada à mitocôndria.
- b) fração acoplada à lisina.
- c) fração livre circulante.
- d) fração estática.
- e) fração acoplada ao retículo endoplasmático rugoso.

#### Comentários:





**A alternativa C está correta**, pois a fração livre circulante que é responsável pelo efeito farmacológico durante o processo de distribuição. Lembrem-se que o fármaco pode se encontrar em fração livre ou fração ligada às proteínas plasmáticas. Conforme ocorre a redução dos níveis da fração livre do fármaco pode ocorrer dissociação do complexo fármaco-proteína, que funciona como reservatório, e conseqüente aumento da fração livre que pode ser distribuída aos tecidos.

## Metabolismo/Biotransformação

Nesse tópico da aula utilizei dois termos distintos, pois, dependendo do autor, essa etapa pode ser denominada **metabolismo** (GOODMAN & GILMAN) ou **biotransformação** (FUCHS & WANNMACHER). Fiquem ligados, memorizem os dois termos.

Até aqui já estudamos a absorção e a distribuição dos fármacos. Sendo assim, o fármaco já foi absorvido e distribuído alcançando seu local de ação.

Lembram que o fármaco **apolar** é melhor absorvido? Então, só que para ser excretado na urina, o composto precisa ser **polar** (carregado eletricamente, para que não seja reabsorvido pelos túbulos renais durante a excreção). Portanto, os fármacos mais lipossolúveis precisam ser transformados antes da excreção.

A maioria dos fármacos são moléculas **apolares (lipofílicas/hidrofóbicas)** que necessitam ser **metabolizadas** para gerar compostos mais **polares (hidrofílicos)** que serão eliminados, principalmente, na urina (também pela bile). Caso essa modificação não ocorra, os fármacos não serão excretados e permanecerão retidos no organismo aumentando o risco de toxicidade. A biotransformação é relevante não só para excreção, como também para a cessação ou redução dos efeitos biológicos e farmacológicos.

O **metabolismo** de alguns fármacos pode ocorrer mesmo **antes da sua absorção**. Nesse contexto, destaco que algumas substâncias quando administradas pela via oral podem sofrer **metabolismo pelas bactérias** presente na **flora intestinal** ou pelas **enzimas metabolizadoras** presentes nas **células epiteliais do TGI**. Portanto, lembrem-se que variações desse microbioma do TGI, assim como, oscilações genéticas podem influenciar na ação de alguns fármacos.



O metabolismo não apenas é fundamental para excreção, mas também pode reduzir a atividade biológica do fármaco. Então, vejam esse exemplo.



## EXEMPLIFICANDO

A fenitoína, anticonvulsivante comumente empregado no tratamento da epilepsia, sofre metabolismo pela ação das CYP (fase I) e das enzimas UGT (fase II – adição de ácido glicurônico) que gera metabólito hidrossolúvel (pronto para eliminação) e contribui para redução da sua atividade biológica.

De forma geral, as **reações metabólicas** dos fármacos produzem **metabólitos inativos** (mais polares) a partir de **modificações estruturais**, fazendo com sejam eliminados. Nesse caso, a biotransformação é sinônimo de eliminação para esses fármacos.

Por outro lado, em determinados casos, pode-se produzir fármacos com atividade biológica mais potente ou com toxicidade elevada.

Nesse contexto, destaco os **pró-fármacos**, que são **fármacos inativos** que, ao sofrerem reação metabólicas, são convertidos em **metabólitos ativos**. Dessa forma, podem alcançar melhor **biodisponibilidade oral**, **redução da toxicidade** gastrointestinal e **prolongamento da meia-vida** de eliminação.

O processo de metabolismo dos fármacos pode ocorrer em diversos tecidos como **fígado, pulmão, rins, cérebro e trato gastrointestinal**. Nesse ponto, FUCHS & WANNMACHER também citam a pele e a placenta como órgãos que podem processar a biotransformação. Vale destacar que a biotransformação ocorre, principalmente, no **fígado**, através de **reações de fase I e fase II**.



**Principais reações de fase I (reações iniciais):** oxidação (CYPs), redução e hidrólise (reações hidrolíticas).

**Principais reações de fase II (reações sintéticas):** reações de conjugação, em geral, dos metabólitos oriundos (produtos) da fase I. Tipos de reação e substituintes empregados com frequência: glicuronidação (glicuronil), sulfatação (sulfato), metilação (metil), acetilação (acetil) e glicilação (glicil).

As **reações de fase I** podem introduzir um **grupamento químico reativo (grupo funcional)** ou alterar **grupo funcional** na molécula original. Em geral, resultando na **perda de atividade** (inativação do fármaco – metabólito inativo) ou também em possível **ampliação** desta (bioativação do fármaco – metabólito ativo). O grupamento reativo pode servir de ponto de ataque para as reações de fase II. Destaco que geralmente as reações de fase I aumentam pouco a hidrossolubilidade do fármaco, contudo, alteram de forma significativa as atividades biológicas.

No contexto das **reações de fase I**, podemos destacar as enzimas do **citocromo P450** (CYPs – superfamília de enzimas) que atuam principalmente em reações de **oxidação**. Essas enzimas fazem parte de uma superfamília de monooxigenases, que são responsáveis por reações oxidativas que introduzem 1 átomo de oxigênio na molécula do fármaco obtendo grupamento hidroxila (-OH) que torna o fármaco mais reativo e polar.

Onde estão localizadas essas enzimas CYP e algumas outras de fase I e fase II (especialmente UGT)? Essas se encontram presentes no **citoplasma (citossol)** ou na **membrana do retículo endoplasmático** das células hepáticas.

As reações de oxidação podem gerar **metabólitos tóxicos** que geram danos ao DNA celular. Por esse motivo, a mesma molécula pode sofrer reação de **hidrólise** após a reação de oxidação. Portanto, lembrem-se que as **enzimas hidrolíticas** podem atuar sobre os metabólitos obtidos na oxidação visando reduzir essa possível toxicidade.

Caso os metabólitos obtidos a partir das reações de fase I ainda forem muito lipofílicos para serem excretados? Nesse caso podem sofrer **reação de fase II**.

As **reações de fase II**, são reações de **conjugação**, nas quais serão incorporados substratos endógenos (grupos substituintes) as moléculas do fármaco. Assim, obtém-se metabólitos, que na sua maioria são **biologicamente inativos** e **hidrossolúveis**, e podem ser excretados do organismo através da urina ou bile.



Entretanto, as **reações de fase II** podem gerar metabólitos ativos. Dentre as **exceções**, podemos citar o pró-fármaco **minoxidil**, que após a reação de sulfatação, produz eficaz **vasodilatador**. Além disso, temos a **morfina**, que após reação glicuronidação, produz metabólito ativo (**glicuronato-6-morfina**), que é mais **potente** que a morfina.

Nem todos os fármacos irão sofrer metabolismo, tem aqueles que serão **eliminados** na sua forma **inalterada**. Outros podem sofrer **apenas** reações de fase II, por exemplo, fármacos que já possuem em sua estrutura molecular grupamentos específicos (-OH; -NH<sub>2</sub>; -COOH) sofrem diretamente **reação de fase II** sem previamente passar por reação de fase I.

Por outro lado, fármacos como a isoniazida serão primeiramente conjugados (reação de fase II) e posteriormente os metabólitos obtidos serão hidrolisados (reação de fase I). Portanto, lembrem-se que as reações **não** ocorrem, necessariamente, sempre na **ordem de reação tipo I** e em **seguida** reação do **tipo II**. Por fim, nem todos os fármacos sofrem metabolismo ou sofrem os dois tipos de reação.

No caso dos fármacos acetilados, como a isoniazida, a velocidade da acetilação está relacionada ao "fenótipo acetilador". Em geral, a ação terapêutica dos fármacos acetilados não terá diferença entre acetiladores rápidos ou lentos, mas a toxicidade (especialmente a hepática) será maior no caso de acetiladores lentos.

### Circulação entero-hepática

Outro fenômeno que pode ser observado no metabolismo de fármacos é aquele que ocorre na **circulação entero-hepática** através de diversas etapas. Primeiro, ocorre absorção pelo intestino delgado. Em seguida, o fármaco é direcionado para o fígado para ser metabolizado e posteriormente vai para a bile. Na bile, o fármaco apresenta-se conjugado (contendo porções hidrofílicas), pois sofreu reação do tipo II. Em seguida, é novamente lançado no intestino. Pela segunda vez no intestino, esse sofre o processo de hidrólise, sendo reabsorvido e novamente metabolizado, recomeçando o ciclo.





## EXEMPLIFICANDO

O paracetamol é metabolizado no fígado pelas CYPs e gera **metabólito tóxico** (N-acetil-o-benzoquinonaimina – NAPBQI). Em doses terapêuticas, o metabólito tóxico é conjugado pela **glutathiona hepática**, sendo neutralizado e depois excretado. Porém, em casos de **superdosagem** do paracetamol, os estoques de glutathiona não são suficientes e se esgotam. Sendo assim, ocorre **acúmulo** do **metabólito tóxico** que se liga aos hepatócitos causando necrose e consequente dano hepático que pode gerar quadro de **hepatite** e **falência hepática**.

Vale lembrar que a ingestão de **álcool** também **consome** o estoque do substrato **glutathiona** por isso é importante evitar a administração de altas doses de paracetamol associadas ao consumo alcoólico.

Nessas **reações enzimáticas**, a principal classe de enzimas responsáveis são as **CYPs-450**. Diferentes subtipos são verificados e as principais são: CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2E1, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Dentre essas, a **CYP3A4** é mais abundante no organismo e está envolvida na biotransformação de 50 % dos fármacos utilizados.

Em função da relevância das CYPs, fica evidente que qualquer tipo de alteração no funcionamento dessas enzimas pode **afetar/influenciar** o metabolismo de alguns fármacos. Caso o fármaco atue **induzindo** a expressão dos genes que codificam a enzima ou ativando sua transcrição, teremos o processo de **indução enzimática**.

Por outro lado, caso a substância atue **inibindo/reduzindo** a atividade da enzima teremos **inibição enzimática**. Sendo assim, as enzimas do citocromo P450 estão relacionadas a muitas **interações medicamentosas farmacocinéticas** (etapa do metabolismo/biotransformação).

Alguns fármacos e substâncias denominados **indutores (estimuladores)** hepáticos atuam aumentando a síntese de algumas enzimas CYP. Sendo assim, aumentam a biotransformação das moléculas metabolizadas por essas enzimas. Nesse caso teremos algumas possíveis consequências:



- O metabolismo é **acelerado**, gerando **redução** da **intensidade** e da **duração** da resposta ao fármaco. Ocorre **redução** da concentração plasmática do fármaco (caso o metabólito obtido seja **inativo**). Conseqüentemente redução do efeito terapêutico do fármaco e aumento da excreção.
- **Aumento** do efeito do fármaco caso metabólito seja **ativo**. No caso de pró-fármaco temos o aumento da atividade e no caso de metabólito tóxico aumenta-se o risco de efeitos adversos.

Quais as possíveis conseqüências associadas aos inibidores enzimáticos? Nesse caso, ocorrerá **acúmulo** do **fármaco** ou **pró-fármaco** no organismo. Portanto, teremos aumento da concentração da molécula do **fármaco** que pode acarretar em **reações adversas** e/ou **aumento da toxicidade**. Enquanto que o **pró-fármaco**, que precisa do metabolismo para ser ativado, terá seu efeito **terapêutico reduzido**.

Vale destacar que algumas **condições específicas** ou mesmo outros medicamentos podem alterar a capacidade do metabolismo/biotransformação. Conforme estabelecido por **FUCHS** tais condições são:

- **Situações fisiológicas** – período neonatal, gestação e velhice. Em geral, após o nascimento, a capacidade hepática ainda é baixa, portanto, fármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem devem ser monitorados com cautela até os 2 meses de idade. Destaco que nos idosos também pode haver comprometimento da capacidade hepática.
- **Situações patológicas** – cirrose, hepatite, insuficiência cardíaca, desnutrição e alcoolismo.
- **Medicamentos** – o uso crônico de alguns antidepressivos pode levar ao comprometimento hepático, alterando o metabolismo de fármacos.

Outro aspecto que devemos estudar quando abordamos o processo de biotransformação é a **cinética** do metabolismo do fármaco. A cinética pode ser de **primeira ordem** (ou de não-saturação) ou **ordem zero** (de saturação).

A cinética de metabolismo é de **primeira ordem ou de não-saturação** quando fração do fármaco removida por metabolismo é constante e a quantidade do fármaco que sofre **metabolismo** (por unidade de tempo) é **proporcional** à sua **concentração plasmática**. Essa é a regra válida para a **maioria** dos fármacos.



Portanto, a maioria dos fármacos cujo metabolismo segue cinética de primeira ordem, apresenta **tempo de meia-vida constante**.



**Tempo de meia-vida** – é o tempo necessário para que a quantidade original do fármaco no organismo reduza a metade.

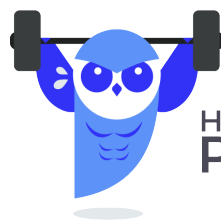
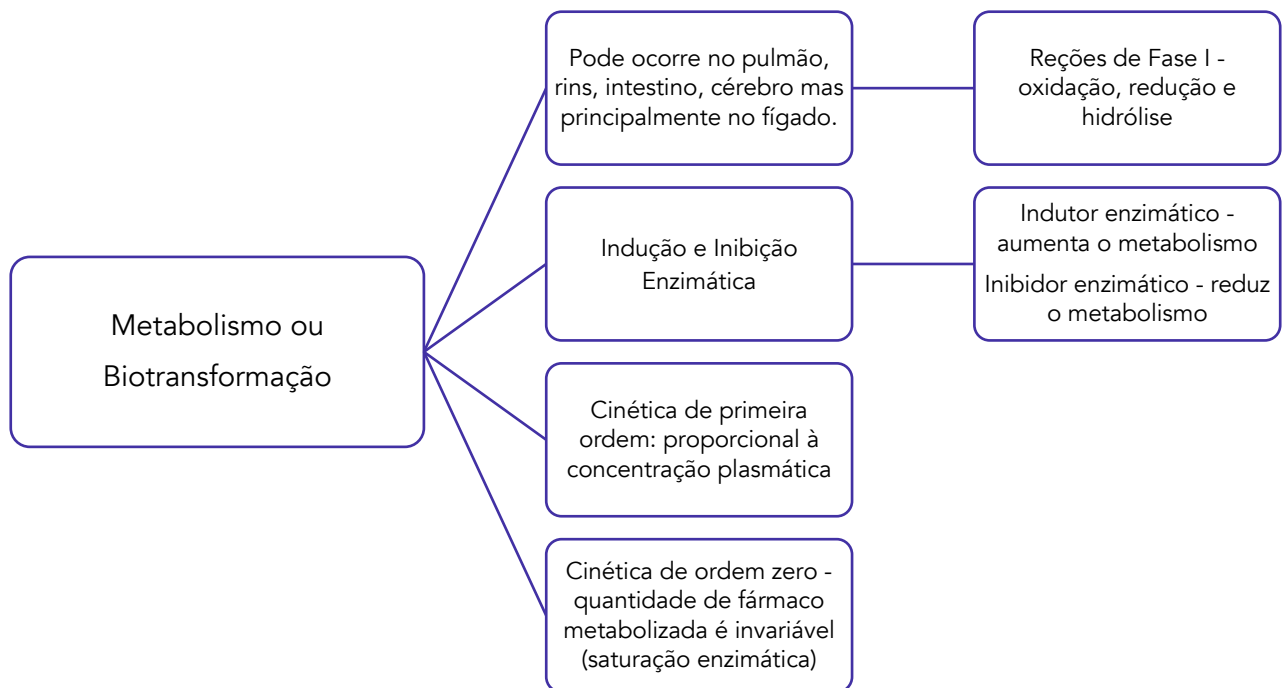
Por outro lado, no caso da cinética de **ordem zero ou de saturação**, a capacidade metabólica é **saturada** (atinge ordem zero) ao alcançar concentrações terapêuticas do fármaco. Dessa forma, quantidade **constante e invariável** do fármaco é metabolizada por unidade de tempo após a saturação.

Nesse tipo de cinética, em caso de **aumento** da concentração do fármaco, o metabolismo não aumenta, permanecendo **constante**, devido a saturação das vias de metabolismo. Dessa forma, pode-se observar aumento desproporcional do efeito obtido a partir de pequeno aumento da concentração do fármaco.

Algumas substâncias como etanol, fenitoína e ácido acetil salicílico seguem esse tipo de cinética de ordem zero. Dessa forma, ocorre acúmulo dessas moléculas no organismo.







HORA DE PRATICAR!

(CESPE/CEBRASPE - POLITEC-RO - 2022) Assinale a opção correta a respeito do metabolismo hepático dos fármacos.

- a) Na cinética de primeira ordem, o quantitativo de fármaco metabolizado é constante pela unidade de tempo.
- b) Na cinética de ordem zero, a fração de fármaco removido do sangue é constante.
- c) Esse metabolismo pode ser afetado pela betaglicuronidase microbiana, o que leva à recirculação êntero-hepática.
- d) As reações de fase 1 produzem metabólitos mais apolares e menos tóxicos.
- e) As reações de fase 2 têm como característica comum a produção de compostos de menor peso molecular que o original.

Comentários:



**A alternativa A está incorreta.** Na cinética de primeira ordem, a velocidade de metabolismo é proporcional à concentração do fármaco. Portanto, o quantitativo de fármaco metabolizado por unidade de tempo é proporcional à concentração plasmática.

**A alternativa B está incorreta,** pois na cinética de ordem zero, a quantidade do fármaco removido do sangue será constante quando ocorre saturação enzimática.

**A alternativa C está correta.** Conforme estudamos algumas enzimas microbianas podem atuar sobre os fármacos gerando recirculação entero-hepática.

**A alternativa D está incorreta.** As reações de fase I produzem metabólitos mais polares, podendo produzir metabólitos mais tóxicos ou menos tóxicos.

**A alternativa E está incorreta.** As reações de fase 2 têm como característica comum a produção de compostos de maior peso molecular que o original. Não esqueçam que as reações de fase II envolvem reações de conjugação que aumentam o peso molecular, gerando metabólitos mais polares.

**(INSTITUTO AOCP - ITEP-RN - 2021) Durante o processo de metabolismo dos fármacos, as isoformas do citocromo 450 (CYP450) podem sofrer inibição ou indução. Diante disso, caso ocorra a inibição da isoforma responsável por metabolizar um fármaco "X", o que pode ocorrer?**

- a) Uma diminuição da ação do fármaco X pela inibição das isoformas do CYP450.
- b) Uma estabilização da ação do fármaco X pela inibição das isoformas do CYP450.
- c) Um aumento da ação do fármaco X pela inibição das isoformas do CYP450.
- d) Um redirecionamento da ação do fármaco X pela inibição das isoformas do CYP450.
- e) Um aumento da eliminação do fármaco X pela inibição das isoformas do CYP450

**Comentários:**

**A alternativa C está correta.** A inibição da isoforma responsável por metabolizar um fármaco "X", gera aumento da ação do fármaco X pela inibição das isoformas do CYP450. Lembrem-se que os inibidores reduzem o metabolismo dos fármacos, portanto, em geral, aumentam os níveis sanguíneos desses. Dessa forma, aumentam a ação do fármaco.



## Excreção

A **excreção** de fármacos é a última etapa farmacocinética.

Recapitulando o fármaco foi absorvido alcançando a circulação sistêmica depois foi distribuído para os tecidos e órgãos. Em seguida, com o objetivo de obter moléculas mais polares ou hidrossolúveis, facilitando assim a eliminação das moléculas do fármaco, esse fármaco pode sofrer metabolismo, principalmente no fígado, produzindo metabólito inativo ou ativo (pró-fármaco). Por fim, o fármaco é excretado do organismo.

Como já abordamos anteriormente, existem fármacos que serão excretados na sua forma **inalterada**, ou seja, não são metabolizados e aqueles eliminados como metabólitos. A eliminação **renal** é o **principal** mecanismo de excreção de fármacos, sendo que cerca de 25 a 30 % dos fármacos empregados na clínica são eliminados na sua forma inalterada pela **urina**.

As substâncias excretadas pelas **fezes** são, em sua maioria, aquelas administradas pela **via oral** que **não** foram **absorvidas**. Além disso, aqueles metabólitos excretados pela **bile** ou secretados diretamente no **trato intestinal**, que não são reabsorvidos, também são eliminados nas fezes.

Os fármacos hidrossolúveis, carregados ionicamente serão eliminados, principalmente, na **urina**. Entretanto, o rim não é o único órgão envolvido na fase de excreção. Algumas moléculas, como anestésicos inalatórios, são eliminadas pelo **pulmão**. Vale salientar que a **eliminação pulmonar** ocorre em padrão excepcional, pois nesse caso os fármacos altamente **lipossolúveis (apolares)** são excretados.

Os fármacos podem ainda ser excretados por outros sítios de excreção (ou emunctórios) como **suor, saliva, lágrimas**, mas em quantidades muito pequenas, que são consideradas **desprezíveis**.

Vale destacar que algumas substâncias também podem ser eliminadas no **leite materno**. Em geral, as concentrações são bem **pequenas**, mas podem oferecer **riscos** ao bebê. O pH do leite materno é mais **ácido** que o pH do plasma, por isso tende a acumular moléculas **básicas, metais pesados** e moléculas na **forma ionizada**. Portanto, lactantes devem ter cuidado na administração de medicamentos.



Os fármacos e seus respectivos metabólitos são eliminados na **urina** por **três mecanismos** bem definidos: **filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva.**



- ↪ Filtração Glomerular
- ↪ Secreção tubular ativa
- ↪ Reabsorção tubular passiva

- **Filtração Glomerular** – o fármaco chega até o rim através das artérias renais. Na filtração glomerular, os fármacos, na forma livre, se difundem pelas fendas dos **capilares da cápsula de Bowman** e farão parte do **filtrado glomerular**, que será encaminhado para túbulo renal. Nesse processo nem os fármacos ligados a **proteínas plasmáticas** (**albumina** principalmente), em razão do seu **alto peso molecular**, e nem moléculas muito grandes **serão filtradas**. Além disso, outro fator que influencia a filtração glomerular é a **taxa de filtração glomerular** que está relacionada à velocidade da filtração e o **fluxo sanguíneo** renal. Resumindo os fatores que influenciam a filtração glomerular são: **fração livre** do fármaco, **taxa de filtração glomerular** e **fluxo plasmático** renal.
- **Secreção tubular ativa** – a secreção tubular ativa é o **principal** e mais **efetivo** mecanismo de eliminação de fármacos. Os fármacos que não foram transferidos para o filtrado permanecem na circulação sanguínea e seguem para vasos ao redor do túbulo proximal. No túbulo proximal, existem dois mecanismos de **transporte mediado por carreadores independentes**, que serão responsáveis por transportar fármacos (ácidos e bases) para **luz tubular**. Com isso, nesta etapa, pode ocorrer a **saturação e competição entre ácidos ou bases pelos sítios de ligação nos transportadores**. Como exemplo de saturação de transportadores que ocorre a nível de secreção tubular, temos a **penicilina**, fármaco ácido administrado com a **probenecida** também ácida. A probenecida é administrada a fim de obter alta concentração, levando a saturação das proteínas do túbulo, competindo pelo sítio de ligação com a penicilina. Sendo assim é **eliminada** primeiramente, mantendo a penicilina no organismo por mais tempo. Os principais fatores que



influenciam a secreção tubular ativa são:  **saturação**  e  **competição pelos transportadores** .

- **Reabsorção tubular passiva - última etapa**  do processo de eliminação do fármaco. O fármaco presente no lúmen tubular pode ser  **reabsorvido (seguimento distal)** , sendo direcionado de volta à corrente sanguínea. O epitélio tubular tem constituição lipoprotéica, portanto, os fármacos  **lipossolúveis**  têm maior facilidade de serem reabsorvidos pelo túbulo por difusão passiva (bidirecional). Dessa forma, reduzindo a excreção renal, lembrando que as formas não-ionizadas são mais lipossolúveis. Os fármacos  **polares**  são mais facilmente excretados, pois esses possuem  **baixa permeabilidade tubular** , não sendo reabsorvidos, sendo facilmente excretados pela urina. Destaco que as  **propriedades físico-químicas**  do fármaco, assim como o  **pH da urina**  e a  **perfusão tecidual**  influenciam diretamente a  **reabsorção tubular passiva** .

Conforme já estudamos, o fármaco ácido em meio básico estará predominantemente na sua forma ionizada, hidrossolúvel, dificultando a passagem da molécula pelos túbulos, favorecendo, assim, a eliminação do fármaco. Por outro lado, fármaco básico em meio ácido, formará íons beneficiando a excreção do mesmo.



## EXEMPLIFICANDO

### Intoxicação causada por barbitúrico (fármaco ácido)

Nesse caso para aumentar a eliminação do barbitúrico, pode-se administrar composto básico como bicarbonato de sódio (alcalinização da urina). Dessa forma, ocorrerá a formação de íons (pH básico) e o barbitúrico será excretado reduzindo seus níveis no organismo e consequente os efeitos tóxicos.

### Intoxicação por anfetamina, fármaco básico

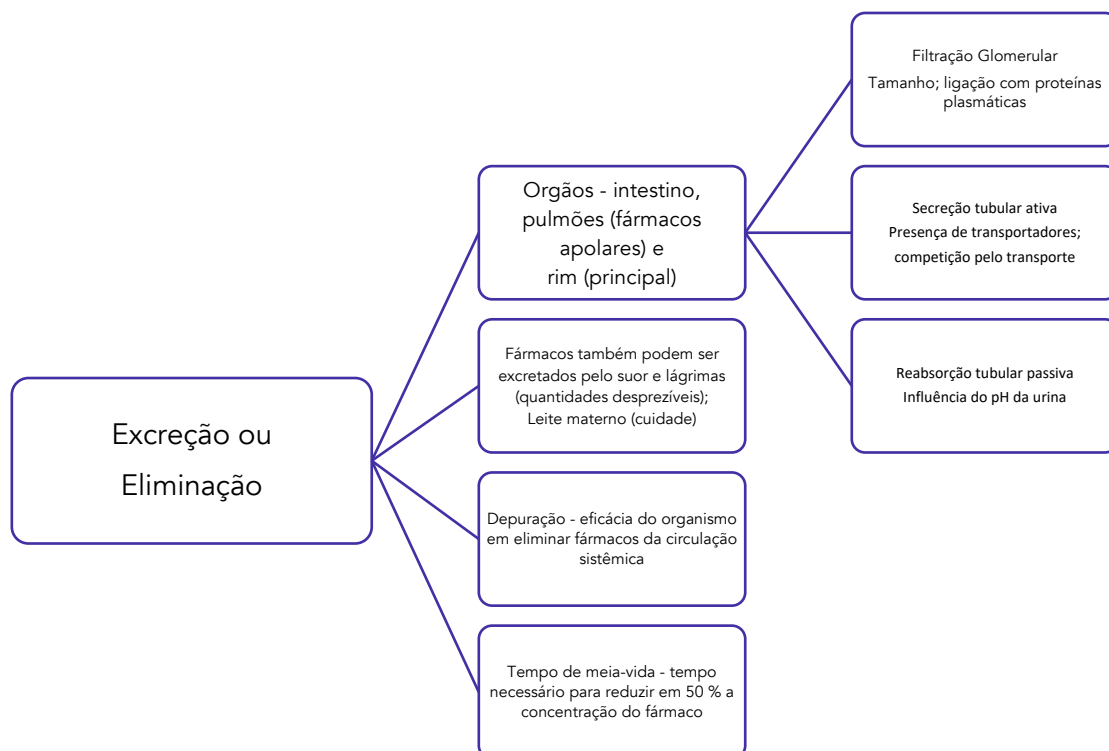
Para aumentar sua excreção, evitar sua reabsorção, pode-se administrar cloreto de amônio (acidificação da urina). Sendo assim, ocorrerá a formação de íons (pH ácido) e a anfetamina será eliminada, reduzindo assim a intoxicação pela mesma.

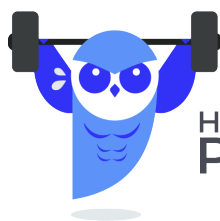


Perceberam a importância da função renal para a excreção de fármacos? Sendo assim, as variações da função renal relacionadas aos **fatores patológicos** ou **fisiológicos** são relevantes, pois podem alterar de forma significativa o processo de excreção.

Nesse contexto, destaco os **neonatos e prematuros** que apresentam **redução de cerca de 30 a 40 % da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal** em comparação com adultos. Os valores apenas serão semelhantes aos estabelecidos para adultos quando o bebê alcançar três meses de vida.

Por outro lado, os **idosos** também apresentam, **redução da função renal**, fator que **aumenta o risco de toxicidade** de alguns medicamentos (excreção reduzida).





HORA DE  
PRATICAR!

(CESPE/CEBRASPE – POLITEC-RO – 2022) São fatores que interferem na taxa de depuração sistêmica de um fármaco:

- I concentração plasmática do fármaco;
- II ligação a proteína;
- III taxa de extração;
- IV taxa de apresentação do fármaco para o órgão de excreção.

Assinale a opção correta

- a) Apenas os itens I, II e III estão certos.
- b) Apenas os itens I, II e IV estão certos.
- c) Apenas os itens I, III e IV estão certos.
- d) Apenas os itens II, III e IV estão certos.
- e) Todos os itens estão certos.

**Comentários:**

**A alternativa E está correta.** A depuração sistêmica do fármaco é um parâmetro farmacocinético relacionado à excreção. Sendo assim, é influenciado pela concentração plasmática do fármaco, taxa de ligação a proteínas plasmáticas (fator limitante da filtração glomerular), taxa de extração e taxa de apresentação do fármaco para o órgão de excreção (relacionada à quantidade do fármaco que chega no órgão responsável pela excreção).

(CESPE/CEBRASPE – POLITEC-RO – 2022) São vias cuja taxa de excreção é clinicamente relevante:





I a biliar;

II a fecal;

III a pulmonar;

IV a renal.

**Assinale a opção correta.**

- a) Apenas os itens I, II e III estão certos.
- b) Apenas os itens I, II e IV estão certos.
- c) Apenas os itens I, III e IV estão certos.
- d) Apenas os itens II, III e IV estão certos.
- e) Todos os itens estão certos.

**Comentários:**

**A alternativa E está correta.** As vias de excreção biliar, fecal, pulmonar e renal são clinicamente relevantes no contexto de excreção de fármacos. Algumas outras vias que envolvem a eliminação pelo suor, saliva e lágrimas que são consideradas irrelevantes por alguns autores, pois as quantidades excretadas são consideradas desprezíveis.



## Farmacocinética Clínica

A **farmacocinética clínica** relaciona a **concentração de determinado fármaco** em **compartimento específico** (exemplo: plasma sanguíneo) com os seus **efeitos farmacológicos**.

Dentre os principais **objetivos da farmacocinética clínica** podemos destacar:

- **Relação quantitativa** – dose x efeito
- Estrutura básica – permite **interpretar a quantificação** dos fármacos nos líquidos biológicos e **possibilitar ajuste de dose** benéfico para os pacientes.

Os principais parâmetros farmacocinéticos são:

- ↪ **Biodisponibilidade - já abordamos ;)**
- ↪ **Volume de distribuição**
- ↪ **Depuração ou Clearance**
- ↪ **Tempo de meia-vida**

### Volume de Distribuição

Vamos iniciar nosso estudo pelo **volume de distribuição**. Como parâmetro farmacocinético básico relacionado à distribuição.

O **volume de distribuição (Vd)** é o parâmetro que relaciona a quantidade do fármaco presente no organismo com sua concentração plasmática. O Vd indica o **volume aparente** (hipotético) necessário para conter a **quantidade total** do fármaco que foi distribuído aos tecidos na mesma **concentração** presente no **plasma sanguíneo**.

$$Vd = \frac{\text{dose}}{\text{concentração plasmática}}$$

Equação 2. Cálculo Volume de distribuição modelo unicompartimentar. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

Percebam que, segundo a fórmula, o Vd é inversamente proporcional a concentração plasmática do fármaco. Sendo assim, fármacos com **concentração plasmática baixa** (alta taxa de distribuição) terão **volume de distribuição alto**.



O volume de distribuição pode, inclusive, exceder o volume corporal, pois trata-se de um volume "aparente" necessário para conter a quantidade total do fármaco. Vale destacar que se trata apenas de um indicativo da **taxa de distribuição** que mostra que a quantidade de fármaco nos tecidos é muito maior que na compartimento vascular (sangue).

A equação apresentada anteriormente para o cálculo do Vd se aplica ao modelo unicompartimentar (modelo de um compartimento). Nesse caso, o organismo é considerado como compartimento único e homogêneo. Sendo assim, o fármaco é administrado no compartimento central e depois sofre distribuição instantânea para todo volume do organismo.

Modelo unicompartimentar (modelo de um compartimento) – nesse modelo o organismo é considerado como compartimento único e homogêneo. Sendo assim, o fármaco é administrado diretamente no compartimento central e é distribuído de forma imediata (instantânea). Portanto, não são consideradas diferenças anatômicas ou fisiológicas. Esse é o modelo empregado para maioria dos fármacos.

Modelo multicompartmentar (modelo de dois compartimentos) – nesse modelo o organismo é subdividido em dois compartimentos: central e periférico (tecidual). Vale destacar que o compartimento central engloba sangue e os tecidos de alta perfusão como: cérebro, rins, pulmões, coração e outros. O compartimento periférico, por sua vez, compreende os tecidos de baixa perfusão como: tecido adiposo, pele e músculo esquelético. Nesse modelo, os fármacos são primeiramente distribuídos ao compartimento central logo após a administração e posteriormente são distribuídos aos tecidos do compartimento periférico. Esse último processo pode cessar/encerrar o efeito sobre os tecidos do compartimento central.



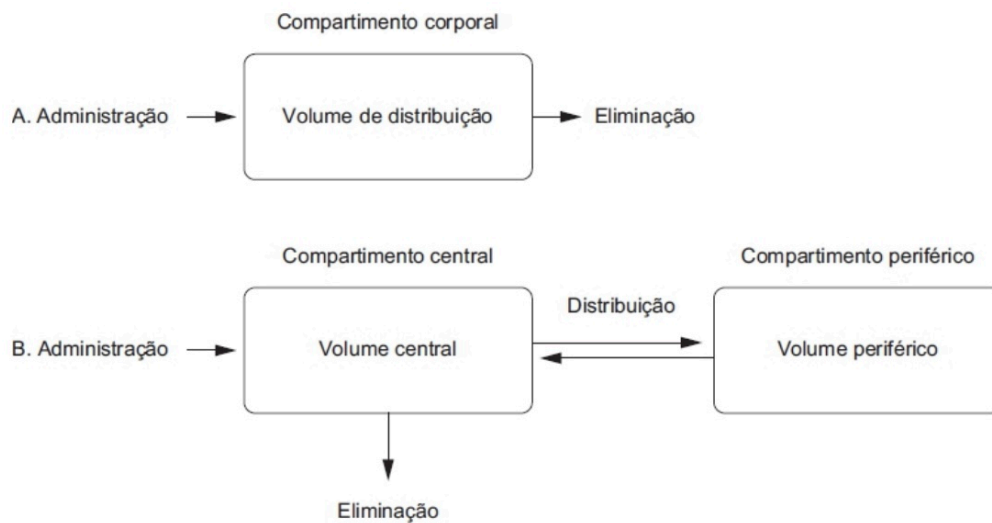


Figura 3. Representação esquemática da cinética dos modelos de um compartimento e de dois compartimentos. Fonte: FUCHS & WANNMACHER (2017).

## Depuração

A **depuração** ou **clearance** é a medida que reflete a **eficácia** do organismo em **eliminar** o fármaco da circulação sanguínea, ou seja, corresponde ao volume plasmático que é depurado por unidade de tempo. A depuração é um parâmetro farmacocinético relevante considerado para o planejamento do esquema terapêutico visando manter as concentrações do fármaco dentro da janela terapêutica durante a administração prolongada.

Fármacos com cinética de primeira ordem – a taxa de absoluta de eliminação é função linear de concentração plasmática. Nesse caso, fração constante do fármaco é eliminado por unidade de tempo.

Fármacos com cinética de ordem zero – capacidade de eliminação é saturável, portanto, o organismo excreta quantidade constante do fármaco.

O valor do **clearance total (depuração sistêmica)** será obtido a partir do **somatório** do clearance de cada órgão que contribui de alguma forma para excreção daquele fármaco.



## Meia-vida

A **meia-vida** ( $t^{1/2}$ ) do fármaco é o tempo necessário para que a sua **concentração plasmática** seja reduzida em **50 %**. O **tempo de meia-vida** é um parâmetro farmacocinético importante para determinação do **intervalo** entre as **doses de fármacos** (posologia) que são administrados em doses repetidas ou de forma contínua. No tratamento farmacológico, o objetivo é atingir a **concentração de equilíbrio**, aquela na qual a velocidade de eliminação do fármaco é proporcional a sua taxa de absorção. Dessa forma, o estado de equilíbrio é alcançado.

O **Volume de distribuição (Vd)** é um parâmetro farmacocinético relevante que reflete a medida do volume aparente para conter o fármaco baseado na quantidade administrada e na concentração plasmática.

Como o Vd ele se relaciona com o tempo de meia-vida? Então, já estudamos que o fármaco é distribuído para outros tecidos e sabemos que, quanto **maior o Vd, maior** será a **proporção do fármaco** que difundiu para outros **tecidos**. Sendo assim, podemos afirmar que, quanto **maior o Vd, maior será o  $t^{1/2}$**  do fármaco em questão.

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{\text{Depuração (CL)}}$$

Equação 3. Cálculo do  $t^{1/2}$  de eliminação. Fonte: FUCHS & WANNMACHER (2017).



Após o processo de absorção, o fármaco atinge um **pico de concentração plasmática** e, em seguida, ocorre **declínio**, pois a velocidade de eliminação supera a velocidade de absorção. Em casos de fármacos de doses repetidas ou uso contínuo, é necessário considerar **o  $t^{1/2}$**  do fármaco para estabelecer **intervalo entre as doses** que permita que a concentração permaneça dentro da janela terapêutica sem prejudicar o tratamento. Sendo assim, nova administração será realizada quando houver declínio da concentração.





**Janela Terapêutica** é o intervalo entre a **concentração mínima eficaz** e a **concentração máxima aceitável**. Destaco que em valores menores que a concentração mínima eficaz não há efeito terapêutico e acima da concentração máxima aceitável há ocorrência de efeitos tóxicos relacionados ao fármaco.

O que são fármacos de **baixo índice terapêutico** ou de **janela terapêutica estreita**? São fármacos cujas dose efetiva e tóxica são próximas. Portanto, requerem controle maior sobre uso desses fármacos.

Vamos analisar o gráfico abaixo para compreender melhor o alcance do estado de equilíbrio a partir da administração de doses repetidas do fármaco.

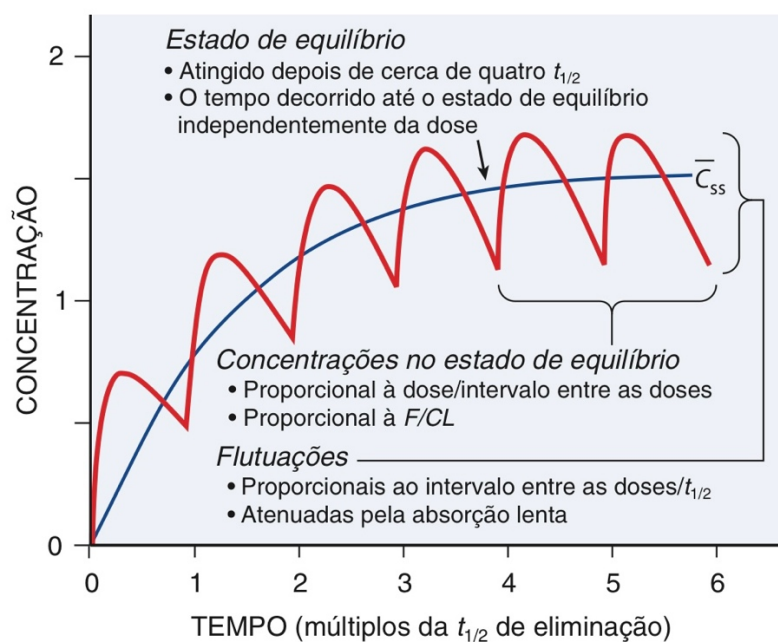


Figura 4. Relações farmacocinéticas na administração de doses repetidas de fármacos. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).



Percebam que as relações descritas no gráfico são válidas para fármacos com cinética de **primeira ordem**. No caso de fármacos que tem **cinética de ordem zero**, na qual ocorre saturação de enzimas de metabolismo, a concentração plasmática **aumentará** de forma **desproporcional** em relação a dose administrada. O problema nesse caso é o aumento ultrapassar a dose máxima e gerar efeitos tóxicos.

## Fatores que influenciam os Parâmetros Farmacocinéticos

Conforme estudamos diversos fatores podem influenciar as etapas farmacocinéticas. Inclusive, abordamos alguns durante nosso estudo sobre cada etapa farmacocinética, mas nesse tópico da nossa aula abordaremos mais detalhadamente.

Vamos analisar quais fatores relacionados ao fármaco, ao organismo e a forma farmacêutica podem influenciar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

### Fatores relacionados ao fármaco

- **Lipossolubilidade** – a lipossolubilidade do fármaco pode influenciar diretamente na fase de **absorção**. Lembrem-se que quanto **maior** a lipossolubilidade **maior** será a absorção, pois o fármaco conseguirá se dissolver na membrana plasmática transpondo a barreira.
- **Propriedade físico-químicas** – propriedades como **tamanho da molécula, peso molecular e grau de ionização** também influenciam na etapa da **absorção**. Os fármacos **menores** e de baixo peso molecular (maioria dos fármacos) atravessam a membrana com **maior facilidade** aumentando assim sua absorção. Vale lembrar, inclusive, que tais fatores são relevantes no contexto do tipo de transporte transmembranar. O grau de ionização está diretamente relacionado à proporção do fármaco que está na forma ionizada (polar) e na forma não ionizada (apolar).
- **pKa** – o valor de pKa do fármaco também é importante na fase **absorção**, pois sua relação com **pH do meio** determina a **fração do fármaco na forma não ionizada e ionizada**. Como já estudamos, o fármaco na sua forma **não ionizada (apolar)** consegue atravessar a membrana. Enquanto que na forma ionizada, tende a ficar retido de um lado da membrana. Tal fator também influencia na reabsorção tubular passiva, mecanismo de excreção de fármacos.
- **Biodisponibilidade** – a biodisponibilidade está relacionada a fração do fármaco que alcança a circulação sistêmica. Entretanto, alguns fármacos em função da via de administração podem sofrer **metabolismo de primeira passagem** que reduz a concentração plasmática. Lembrando que fármacos administrados pela **via intravenosa**





não sofrem absorção e tem **biodisponibilidade de 100 % (F = 1)**. Por outro lado, os fármacos administrados pela via oral, em geral, sofrem redução significativa da biodisponibilidade sendo necessária dose maior que pela via IV.

- **Indução ou inibição enzimática** – fármacos que atuam sobre enzimas como as CYPs podem interferir no metabolismo de outros fármacos. Em geral, estão relacionados às **interações medicamentosas farmacocinéticas**. O fármaco indutor pode acelerar a eliminação do fármaco reduzindo seus efeitos terapêuticos ou o contrário (pró-fármaco), enquanto os fármacos inibidores reduzem o metabolismo das moléculas, aumentando seus efeitos e, conseqüentemente, aumentando risco de efeitos adversos/toxicidade.

## Fatores relacionados ao organismo

- **Integridade dos tecidos** – tecidos com a **integridade comprometida** podem influenciar os processos farmacocinéticos. Caso tenha ocorrido uma **lesão** na pele, por exemplo, que tenha exposto as camadas mais internas, inclusive os vasos sanguíneos, isso pode **aumentar** a **absorção** de certos fármacos. Além disso, já abordamos que **tecidos inflamados** apresentam **pH mais ácido**, o que pode favorecer a absorção de **moléculas ácidas** que estarão predominantemente na forma não ionizada no pH ácido do tecido.
- **Fluxo sanguíneo esplâncnico** – alguns indivíduos podem apresentar **redução de fluxo sanguíneo esplâncnico** devido a doenças, fato que prejudica o processo de absorção de fármacos. Sendo assim, nessas situações específicas o fluxo sanguíneo será menor em órgãos como **estômago, intestino delgado e grosso**, onde ocorre absorção, e, conseqüentemente, a **absorção** será **menor**.
- **Motilidade gastrointestinal** – o processo de **estase gástrica** (retardo do esvaziamento gástrico) retarda o **processo de absorção**. Em contrapartida, fármacos que atuam **acelerando a motilidade gástrica** (aceleram esvaziamento gástrico) **aumentam a absorção** das moléculas. Entretanto, fiquem atentos, pois o aumento da motilidade não pode ser excessivo, por exemplo, os eventos diarreicos comprometem a absorção, não apenas de fármacos, mas de vitaminas e nutrientes.
- **Hipoproteinemia** – trata-se de condição de **deficiência de proteínas plasmáticas**. Destaco que alguns fármacos tem alta afinidade de ligação com proteínas plasmática (exemplo: varfarina) e isso influencia diretamente na sua **fração livre** que estará aumentada. Sendo assim, o fármaco vai ser **distribuído** para mais tecidos, **aumentando** seu **efeito terapêutico** o que pode gerar efeitos adversos. Por outro lado, o aumento da fração livre também favorece os processos de metabolismo e excreção, **reduzindo** o **tempo de ação**.



- **Insuficiência Hepática** – o **fígado** é o principal órgão que metaboliza os fármacos então em caso de **comprometimento** funcional do órgão, as moléculas **não serão metabolizadas** e irão acumular no organismo. Com objetivo de evitar a ocorrência de efeitos adversos ou reações tóxicas, os pacientes com insuficiência renal devem realizar **ajuste de dose**. Não esqueçam que o fígado ainda pode participar da excreção de fármacos, processo que também pode estar prejudicado em indivíduos com insuficiência. Alguns fármacos ou substâncias podem ser **hepatotóxicos**, por isso seu uso contínuo ou concomitante com outros medicamentos deve ser acompanhado para evitar danos hepáticos.
- **Insuficiência renal** – a maioria dos fármacos é excretada pela **urina**, corroborando a relevância do **rim** para o processo. Portanto, paciente com insuficiência renal pode ter a capacidade de **eliminação** de fármacos **reduzida**, o que gera acúmulo do composto no organismo. Sendo assim, pode acarretar efeitos adversos ou toxicidade. Nesse caso, portanto, também deve ser realizado o ajuste de doses. Alguns fármacos ou substâncias podem ser **nefrotóxicos**, por isso seu uso contínuo ou concomitante com outros medicamentos deve ser acompanhado para evitar danos renais.

## Fatores relacionados à forma farmacêutica

- **Incompatibilidades** – na mesma forma farmacêutica, pode existir **associação de fármacos** que prejudiquem a sua **absorção**. Além disso, a escolha dos excipientes também é **fator limitante** da absorção, que pode reduzir a concentração plasmática dos fármacos.
- **Tamanho da partícula** – já vimos que o tamanho do fármaco pode prejudicar a absorção. Porém, o **tamanho da partícula** também influencia a absorção, uma vez que, a **dissolução** adequada da forma farmacêutica precede e limita o processo absorptivo. A velocidade de dissolução quando é muito **lenta** interfere na biodisponibilidade do fármaco, pois dificulta a **absorção**. Lembrando que partículas grandes retardam a dissolução, já as partículas pequenas se dissolvem mais rápido facilitando a absorção. A viscosidade é o outro fator que limita a absorção, quanto **maior a viscosidade mais lenta será a absorção**.
- **Tipo de liberação** – formas farmacêuticas de **liberação controlada** apresentam absorção mais lenta. Tal abordagem é adotada visando reduzir o número de administrações, mantendo a concentração plasmática do fármaco dentro da janela terapêutica.
- **Excipientes** – a escolha de excipientes **adequados** para cada tipo de formulação é de extrema importância no contexto da farmacocinética. Algumas substâncias como



agentes desintegrantes, lubrificantes, diluentes, tensoativos podem melhorar o perfil de dissolução e desintegração da forma farmacêutica auxiliando no processo de absorção.



## FARMACODINÂMICA

A **farmacodinâmica** é a parte da farmacologia que estuda o que **o fármaco faz com o organismo (efeitos do fármaco no indivíduo)**. Sendo assim, descreve os **efeitos bioquímicos e fisiológicos**, bem como seus respectivos **mecanismos de ação**.

Lembram que abordamos a interação do fármaco com seu alvo farmacológico? Então a partir da interação do fármaco com alvo farmacológico, esse pode exercer o efeito terapêutico.

Dessa forma, podemos fazer a relação desses efeitos a partir da interação dos fármacos com os **componentes macromoleculares** do organismo. Assim, basta pensarmos que, para o fármaco exercer seu efeito, ele depende do fator essencial que são os **alvos farmacológicos**, principalmente receptores.

O **receptor** é a macromolécula com a qual o fármaco é capaz de se ligar e desencadear cascata de eventos, efeitos e **repostas celulares**. A maioria desses receptores estão presentes nas **superfícies celulares**. Porém, alguns estão localizados em **compartimentos intracelulares**, como no próprio núcleo da célula. Além disso, podem ser encontrados no compartimento extracelular (exemplo: mediadores inflamatórios).

Outro exemplo são os **aceptores (ou receptores silenciosos)**, quando os fármacos interagem com compostos que podem alterar a farmacocinética em vez de gerar reação fisiológica ou bioquímica (exemplo: albumina).

A maioria dos **receptores farmacológicos** são de **origem proteica** e atuam como receptores de ligantes endógenos. Com isso, concluímos que o fármaco pode atuar mimetizando ou não **molécula endógena** e gerar efeito celular.

Entretanto, os **alvos farmacológicos** também podem ser **enzimas, canais iônicos, transportadores** e outros. Como fármaco interage com esses alvos? Para que isso ocorra, o fármaco necessita chegar ao **local de ação** e, através de **interação química**, desencadear o **efeito farmacológico**.

A molécula do fármaco não precisa necessariamente ser absorvida para desempenhar sua ação terapêutica. Em casos de **efeito local**, os medicamentos irão desempenhar sua



atividade biológica nos locais onde foram administrados. Todavia, pode ocorrer a **absorção de pequenas concentrações** de alguns fármacos a partir do uso contínuo. Por exemplo, uma pomada de corticoide (tratamento de lesões de pele) de uso contínuo e/ou prolongado pode levar a absorção de pequenas doses para a circulação plasmática que, acumuladas, podem gerar efeitos adversos.

Mas como os fármacos são direcionados para seu **local de ação**?

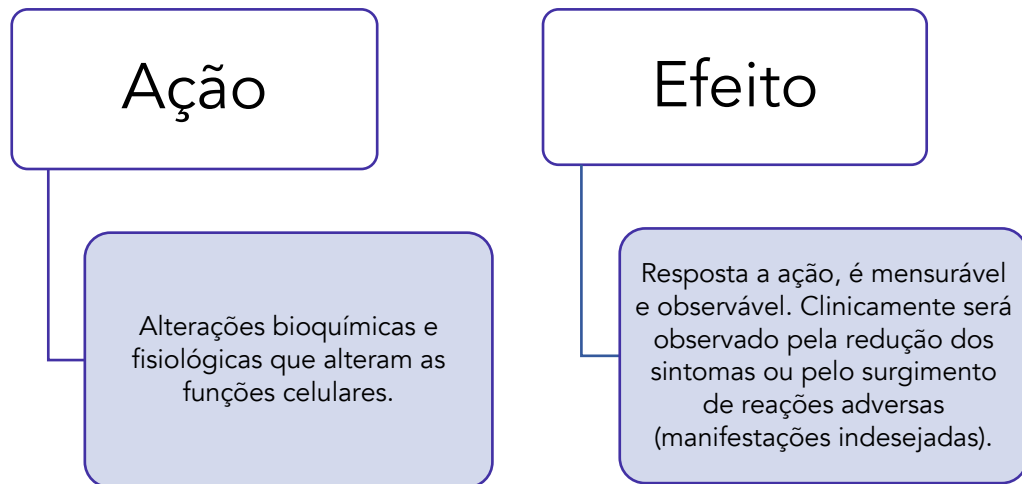
Os fármacos apresentam **afinidade específica** para determinados tecidos ou órgão, portanto, serão distribuídos de forma desigual entre os tecidos, se concentrando mais naqueles tecidos que tem afinidade. Todavia, nenhum fármaco será completamente específico, podendo afetar **outros tecidos** e gerar **reações adversas e efeitos tóxicos**.

Os fármacos **antineoplásicos/quimioterápicos** são exemplos de como os fármacos não são completamente específicos. Nesse caso, o efeito esperado da classe é combater a proliferação celular de neoplasias malignas. Entretanto, vários efeitos adversos e toxicidades são relacionados ao uso dos antineoplásicos, pois os que agem sobre a proliferação celular acabam atuando sobre outras células que estão em proliferação e não apenas nas células cancerígenas.

Na presente aula, abordaremos somente os **conceitos gerais da farmacodinâmica**, os **mecanismos de ação** dos fármacos que atuam em cada sistema são abordados com maiores detalhes nas aulas específicas da Farmacologia de cada sistema.

Vale destacar que **FUCHS & WANMACHER (2017)** trazem definições distintas para ação e efeitos do fármaco.





(UFJF - MG - 2015) A farmacologia é a ciência que estuda o processo de interação dos fármacos com o organismo, a qual está dividida em farmacocinética e farmacodinâmica. O farmacêutico, lendo a bula de um determinado medicamento, pode encontrar nas informações farmacodinâmicas o seguinte conteúdo descrito:

- a) metabolização do fármaco pelo citocromo P450.
- b) transferência do fármaco através das membranas.
- c) ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.
- d) ligação do fármaco ao receptor, gerando um potencial de ação.
- e) filtração glomerular do fármaco.

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta.** A metabolização dos fármacos pelo citocromo P450 está relacionada a etapa de biotransformação, que é um processo farmacocinético e não farmacodinâmico.



**A alternativa B está incorreta.** A transferência do fármaco através da membrana está relacionada a ao processo farmacocinético de absorção.

**A alternativa C está incorreta.** A ligação dos fármacos a proteínas plasmática é um dos fatores que influencia a distribuição e eliminação de fármacos, informações farmacocinéticas.

**A alternativa D está correta.** A Farmacodinâmica estuda os efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos no organismo incluindo a ligação com receptores, gerando potencial de ação.

**A alternativa E está incorreta.** A filtração glomerular é um dos processos relacionados a excreção de fármacos, portanto, informação farmacocinética.





## Alvos Farmacológicos

Conforme abordamos anteriormente, os **alvos farmacológicos** são estruturas celulares com as quais os **fármacos** interagem para desencadear **resposta** no organismo. Lembrando que as moléculas dos fármacos, em geral, apresentam **especificidade** por esses alvos.

O tipo principal de alvo são os **receptores**, **estruturas proteicas** localizadas nas **membranas** celulares que reconhecem compostos endógenos e, quando ativados, desencadeiam **cascata de sinalização, resposta ou efeito**. Vale destacar que existem receptores que são tidos como “**constitutivamente ativos**”. Nesse caso, não necessitam da ligação de substâncias para exercer seus efeitos.

Nesse contexto da ligação do fármaco com seu receptor, retornamos ao conceito de afinidade. A **afinidade** pode ser definida pela força de **interação reversível** entre o **fármaco** e seu **receptor**. A afinidade é medida pela **constante de dissociação**, que por sua vez, está relacionada a chance do fármaco se desligar (dissociar) do complexo fármaco-receptor. Precisamos entender que, quanto **maior** a constante de dissociação, **menor** será a afinidade no fármaco pelo receptor, já que será mais fácil para ele se desligar do receptor.

A **constante de dissociação** pode ser influenciada pela **estrutura química da molécula**. Vale lembrar que, dentro do processo de desenvolvimento de novos fármacos, as estruturas moleculares dos candidatos a fármacos são desenhadas para que apresentem **especificidade** pelos alvos farmacológicos. Sendo assim, algumas vezes tem como base a estrutura de moléculas endógenas que interagem com o alvo ou com moléculas cuja interação com o alvo já foi descrita.

A partir dessa estrutura base, são realizadas modificações estruturais que podem envolver a modificação ou inserção de grupamentos funcionais visando a obtenção de fármacos específicos e que sejam eficazes. Fiquem tranquilos, que abordaremos o conceito de **afinidade, eficácia e potência**.

Outro ponto que é relevante na pesquisa por novas moléculas com potencial terapêutico é a **especificidade** delas pelo alvo. Caso o fármaco não seja específico, acaba interagindo com outros alvos aumentando a chance de ocorrência de **reações adversas** e **toxicidade**.

Então basta apenas o fármaco se ligar no receptor e gerar o efeito? Nesse caso, a **eficácia** do fármaco também deve ser considerada. A eficácia é a **tendência** do fármaco, uma vez ligado



ao receptor, dar início a alterações que provoquem o **efeito**. Portanto, a eficácia envolve a **capacidade** do fármaco de ativar o receptor e desencadear **efeitos (reações celulares)** após se ligar ao alvo.

Mas existe a possibilidade da molécula do fármaco se ligar ao alvo e não produzir efeito? Sim, inclusive vamos ver que a **eficácia** pode ser **negativa**. A partir da interação fármaco-receptor, o resultado pode ser a **ativação** ou **não ativação** do mesmo. Quando o receptor é ativado, ocorrem alterações que resultam na resposta celular.

O fármaco com capacidade de produzir **efeitos máximos** a partir da interação com o receptor, apresenta **alta eficácia**. Por outro lado, um fármaco que não alcance a resposta máxima, obtendo **efeitos submáximos**, tem **menor eficácia**.

Por último, vamos estudar o conceito de **potência**. O que significa dizer que um fármaco é mais potente que outro? Nesse caso, significa dizer que o fármaco mais potente produz efeito máximo com dose menor quando comparado ao menos potente. A **potência** de um fármaco depende da sua **afinidade** e **eficácia**.

Sugiro que memorizem a definição de cada conceito, pois os três conceitos são importantes na farmacodinâmica: **afinidade, eficácia e potência**.

Vamos analisar os gráficos para compreender melhor a comparação da eficácia e potência entre fármacos distintos. Fiquem atentos, pois esse tipo de gráfico (curva de dose-resposta) costuma aparecer nas provas.



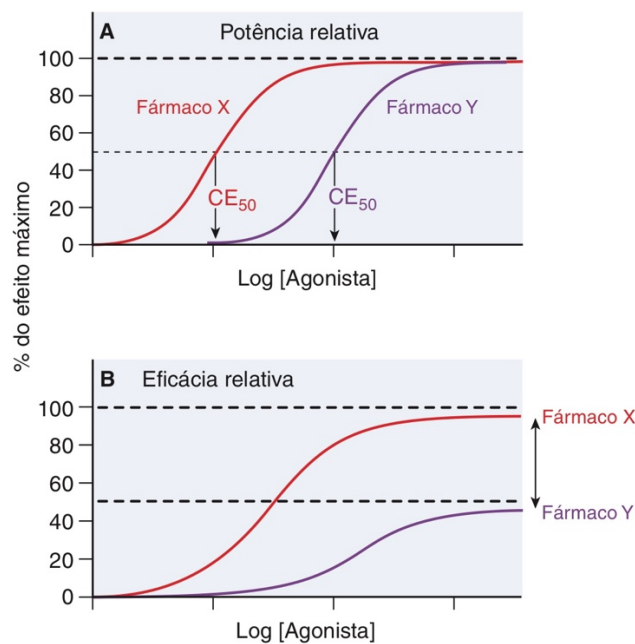
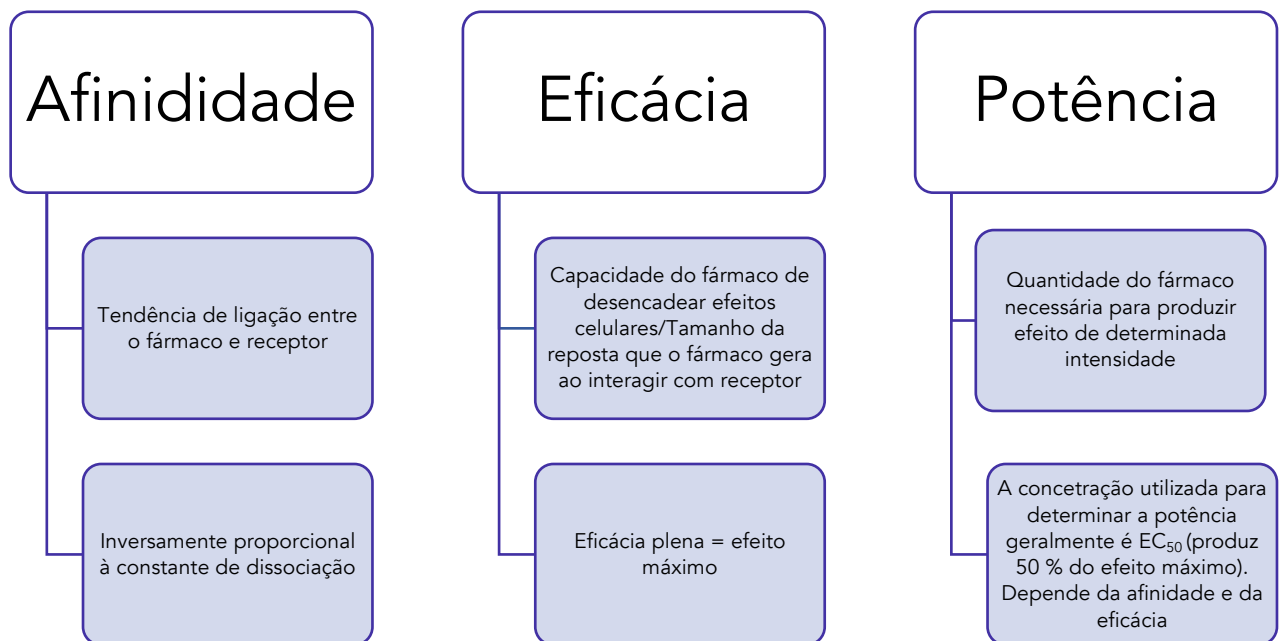


Figura 5. Gráficos de comparação da potência e eficácia relativas de dois fármacos agonistas X e Y. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

No **gráfico A** temos a **comparação da potência** (função mista de afinidade e eficácia) dos **fármacos X e Y**, sendo que ambos alcançam efeito máximo (eficácia máxima), ou seja, possuem a **mesma capacidade de gerar efeito**. Todavia, a concentração necessária para alcançar 50 % ( $CE_{50}$ ) do efeito máximo do **fármaco X** é **menor** que do **fármaco Y**. Sendo assim, podemos afirmar que o **fármaco X é mais potente que o fármaco Y**. Nesse caso, a curva do fármaco X (mais potente) está **deslocada para a esquerda** em relação a curva dose-resposta do fármaco Y. No exemplo estamos abordando a potência relativa de dois fármacos agonistas, pois estamos comparando a potência de (X) com a de (Y).

O **gráfico B**, por sua vez, **compara a eficácia dos fármacos X e Y**, sendo que pela representação gráfica fica claro que o **fármaco X alcança efeito máximo** ( $E_{m\acute{a}x}=100\%$  - eficácia plena) **superior ao do fármaco Y** ( $E_{m\acute{a}x}=50\%$ ). Dessa forma, podemos afirmar que o **fármaco X é mais eficaz que o fármaco Y**.





**FUCHS & WANNMACHER** destacam que a ligação entre **fármaco-receptor**, em geral, é resultado da combinação de diversos tipos de forças de ligação que formam o **complexo fármaco-receptor**. Como já vimos anteriormente, trata-se de ligação caracterizada pela **reversibilidade**, portanto, **raramente** envolve **ligações covalentes (irreversíveis)**. Contudo, caso englobe esse tipo de ligação, forma-se **complexo inativo** (fármaco-receptor).

Mas quando ocorre a formação desse complexo inativo, como fica a atividade da célula? Nesse caso, a célula pode  **sintetizar novo receptor**  que substitui aquele que foi inativado. Destaco que os fármacos que tem essa capacidade de formar complexo inativo com seus receptores, geralmente enzimas, são chamados de  **substratos suicidas** .

Para esses autores, a  **magnitude da resposta**  está  **diretamente relacionada**  à  **quantidade de receptores ocupados**  pelo fármaco, além de ser consequência do  **aumento**



**da concentração do fármaco** ou **ligante**. Sendo assim, quando todos os receptores estão ocupados, é observada a **resposta máxima**.

Nesse contexto, as **curvas dose-resposta**, que representam a relação entre a dose (concentração) do fármaco e a resposta no organismo, refletem a **interação fármaco-receptor**. Mas lembrem-se que o tempo que o fármaco leva para gerar resposta também é um fator relevante nessa relação dose-resposta.

Vou destacar alguns conceitos abordados pelos autores que se relacionam com a **curva dose-resposta**:

- **Dose limiar** – dose capaz de gerar **concentração mínima efetiva (CME)** no sítio de ação;
- **Doses subliminares (inferiores)** – doses **inferiores à dose limiar** e que não são capazes de gerar respostas detectáveis;
- **Efeito máximo** – alcance do **platô da curva dose-resposta**, a partir desse ponto mesmo que sejam adicionadas doses superiores a máxima (supramáximas) não ocorre modificação na curva dose-resposta;
- **Relação dose-resposta** – pode ser **gradual**, sendo aquela estabelece o **efeito de várias doses sobre um único indivíduo**. Enquanto a **quantal** estabelece o **efeito de várias doses sobre uma população de indivíduos**;
- **Potência ( $EC_{50}$ )** – concentração do fármaco na qual o **fármaco produz 50 % da resposta máxima**. Destaco que a potência, em geral, não é empregada como critério para escolha de fármacos, pois só é inconveniente caso seja inviável a administração da dose necessária ou que essa seja alta e produza efeitos adversos intoleráveis;
- **Eficácia ( $E_{máx}$ )** – **resposta máxima** gerada pelo fármaco;
- **Constante de afinidade** – **capacidade/habilidade** do fármaco de se **ligar aos receptores**;
- **Constante de dissociação ( $K_d$ )** – relacionada à **afinidade do fármaco pelo receptor**, quanto maior a afinidade menos será a  $K_d$  (inversamente proporcionais). Sendo assim, quanto mais próxima a curva estiver do eixo das ordenadas maior a afinidade e menor o  $K_d$ . Ademais, como a potência de determinado fármaco é diretamente proporcional à sua afinidade, curvas mais a esquerda indicam fármacos relativamente (comparado a outro fármaco) mais potentes;
- **Segurança** – conceito relacionado com as doses **capazes de gerar efeitos adversos intoleráveis**. A **inclinação da curva dose-resposta** reflete a **segurança**



**do fármaco.** Dessa forma, **curvas íngremes** estão relacionadas à **menor segurança** quando comparadas as curvas achatadas.

- **Dose efetiva média (DE<sub>50</sub>)** – dose na qual **50 % dos indivíduos** testados (amostra) **mostram resposta**;
- **Dose letal média (DL<sub>50</sub>)** e **Dose tóxica média (DT<sub>50</sub>)** – geralmente obtidas a partir de **experimentação animal** para **estabelecer a segurança do fármaco**. Vale ressaltar que a **dose letal** está relacionada à **letalidade**, enquanto, a dose tóxica se relaciona aos **efeitos adversos**;
- **Índice Terapêutico (IT)** – é a relação entre a **DT<sub>50</sub>** e a **DE<sub>50</sub>**. Tal parâmetro reflete a **segurança do fármaco**. Percebam que quanto o **menor o índice terapêutico mais próxima a dose eficaz está da dose tóxica**, apresentando pequena margem (faixa de doses do fármaco que produz resposta terapêutica sem gerar efeitos adversos inaceitáveis – janela terapêutica) de segurança. Os fármacos de **baixo índice terapêutico** (exemplos: digoxina e lítio) precisam de **monitoramento estreito** dos níveis plasmáticos, para reduzir o risco de intoxicação.
- **Latência** – tempo entre a **formação do complexo fármaco-receptor** e o **surgimento da resposta celular**. Esse tempo de latência pode ser **menor para fármacos que interagem com receptores ionotrópicos** ou **maior** para alguns **receptores hormonais**.

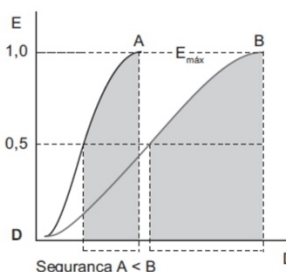
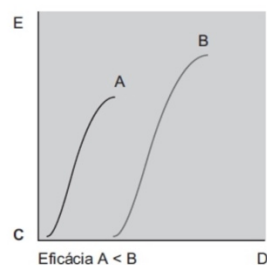
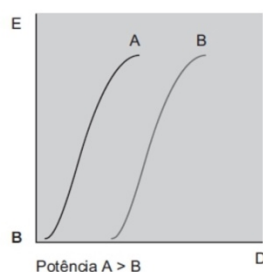
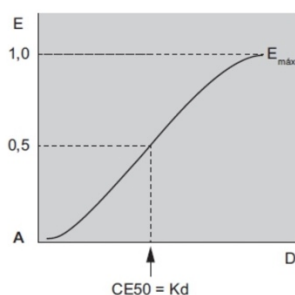


Figura 6. Curvas dose-resposta de agonistas. Em A, temos a representação do Efeito máximo ( $E_{m\acute{a}x}$ ) e do  $K_d$  que em valores numéricos se iguala a  $EC_{50}$  (concentração em que o fármaco produz 50 % da sua resposta máxima, nesse ponto metade dos receptores está ocupada e a outra metade está livre). Em B, temos a representação da potência relativa de dois agonistas com diferentes potências, sendo A mais potente que B. Lembrem-se da curva mais deslocada para esquerda – fármaco mais potente. Em C, temos os efeitos de dois agonistas com eficácias distintas, sendo B mais eficaz que A. Lembrem-se do platô mais alto. Em D, duas curvas com características de inclinação diferentes. Fiquem atentos, pois quanto mais íngreme for a curva, menos seguro é o fármaco. Sendo assim, nesse caso, B é mais seguro que A. Fonte: FUCHS & WANNMACHER (2017).





## Classificação da ligação Fármaco-Alvo Farmacológicos

Nesse tópico, vamos estudar como são classificados os fármacos de acordo com o tipo de efeito/atividade que exercem sobre os receptores e a resposta que provocam. Fiquem atentos, pois esses conceitos já foram abordados em prova, inclusive com gráficos semelhantes ao que iremos estudar mais a frente.

### Agonistas

Os **agonistas** são fármacos que **ativam** os receptores e são capazes de gerar **respostas biológicas**, mimetizando a ação do **ligante (regulador) endógeno**. O agonista apresenta afinidade pelo receptor e estabiliza o receptor em sua **conformação ativa**.

Vale destacar que o **agonista** pode ser **primário** (se liga no **mesmo local** do agonista endógeno) ou **alostérico** (se liga em **local/região diferente – alostérica**).

Além disso, o **agonista** pode ser classificado como **pleno, parcial ou inverso** considerando a **magnitude da resposta gerada**.

Os **agonistas plenos ou totais** se ligam aos receptores e produzem **efeito máximo**, apresentam **eficácia máxima**. Nesse caso, a **atividade intrínseca** é **igual a 1**.

Os **agonistas parciais**, por outro lado, ligam-se aos receptores produzindo efeitos, mas não conseguem gerar a resposta máxima, mesmo ocupando todos os receptores. Sendo assim, geram **efeito submáximo**, tendo **eficácia menor** comparado aos agonistas plenos. Nesse caso, a **atividade intrínseca**  $> 0$  e  $< 1$ .

A **eficácia parcial** gerada é **independente da concentração empregada**. A falta de capacidade para gerar resposta máxima **não está relacionada com falta de afinidade** e sim com características do próprio agonista parcial que não consegue gerar resposta máxima. Portanto, percebam, que **não adianta aumentar a concentração do agonista**, pois esse não alcançará resposta máxima.

Memorizem que ambos os **agonistas (plenos ou parciais)** apresentam afinidade pelo receptor, produzem **efeitos** tendo **eficácia positiva**. Nesse caso, a diferença entre ambos está na **magnitude da resposta**, pois a resposta atribuída aos agonistas parciais é menor que a dos agonistas plenos.





**FUCHS & WANNMACHER (2017)** estabelecem que os **agonistas parciais** também podem ser denominados de **s parciais** ou **agonistas inversos** em situações específicas. Que situações seriam essas?

Quando o agonista pleno é empregado em combinação com o agonista parcial, como ambos ligam-se no mesmo sítio do receptor, o segundo pode reduzir a resposta induzida pelo primeiro (agonista pleno). Nesse caso, o agonista parcial atua bloqueando a ligação do agonista pleno.

Vamos relembrar os receptores "**constitutivamente ativos**" que são aqueles que produzem efeito sem a necessidade da ligação do agonista. Em geral, a maioria dos receptores encontram-se no **estado inativo** e a partir da ligação do agonista endógeno desencadeiam a resposta.

Contudo, os **receptores de ativação constitutiva** realizam a **conversão espontânea da conformação inativa para ativa**. Vale ressaltar que algumas condições específicas, como algumas doenças, podem levar a **ativação exacerbada** desses receptores "constitutivamente ativos", o que prejudica o funcionamento do organismo. Nesse caso, podem ser empregados **agonistas inversos** que vão reduzir sua ativação constitutiva.

Os **agonistas inversos** atuam de forma **contrária aos agonistas**, pois estabilizam o receptor na sua **forma inativa**. Nesse caso, a **atividade intrínseca é  $< 0$**  tendo **eficácia negativa**.

Mas a eficácia pode ser negativa? Sim, lembrem-se que a eficácia está relacionada à capacidade de produzir resposta e à magnitude da resposta obtida. Levando em consideração que os agonistas inversos **reduzem a produção de resposta** do receptor de ativação constitutiva sua **eficácia é negativa**.



Vamos analisar as representações abaixo para compreender melhor as diferenças existentes entre o agonista pleno, parcial e inverso. Destaco que ambas as representações indicam também o antagonismo competitivo (não gera resposta na ausência do agonista e não altera o estado de equilíbrio conformacional do receptor) que estudaremos no próximo subitem.

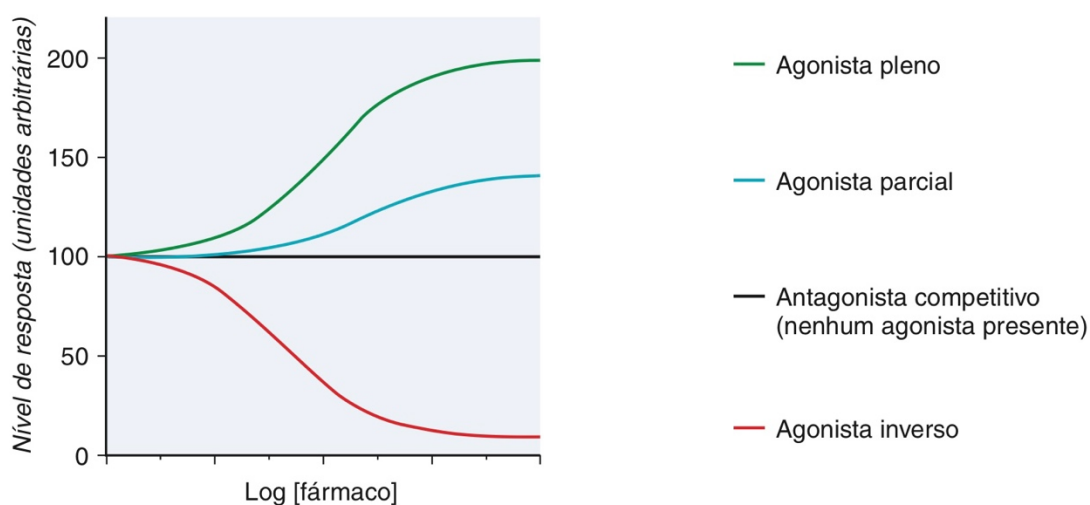
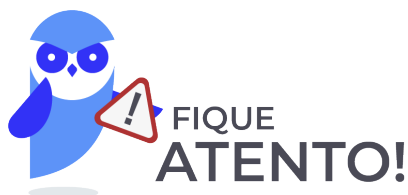


Figura 7. Representação gráfica da comparação do nível de resposta obtido com agonista pleno, parcial, inverso e antagonista competitivo. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).



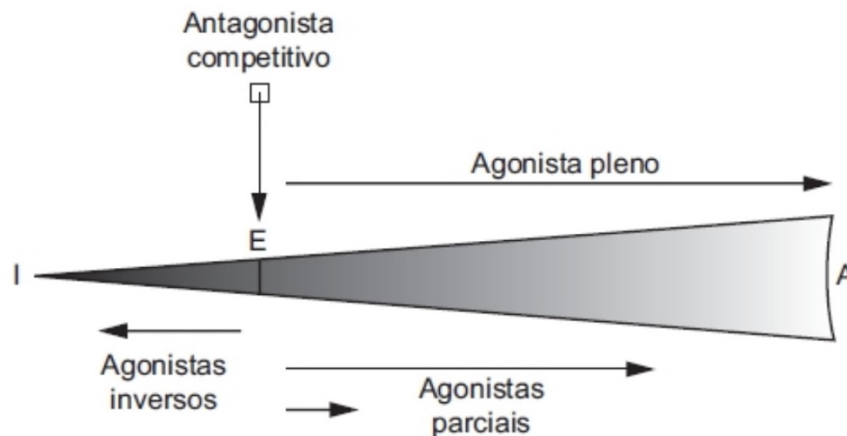


Figura 8. Representação esquemática dos estados de atividade do receptor a partir de interações com agonista pleno, parcial, inverso e antagonista competitivo. Nesse esquema, A – estado de ativação máxima; I – estado de inatividade e E – Estado de equilíbrio. Fonte: FUCHS & WANNMACHER (2017).

## Antagonistas

Os **antagonistas** são fármacos que apresentam **afinidade** pelo receptor, mas **não ativam** o receptor. Não geram atividade na ausência do agonista (sem eficácia intrínseca), mas podem **reduzir/bloquear o efeito do agonista** na presença do mesmo.

Destaco que existem diversos tipos de antagonismos, dentre esses o **antagonismo competitivo**. Nesse tipo de antagonismo, o fármaco antagonista **compete** com o agonista pelo seu local de **ligação no receptor**. O antagonista ocupa o lugar do agonista no receptor, impedindo sua ligação e consequente ativação do receptor.

Conforme descrito por **FUCHS & WANNMACHER (2017)**, os antagonistas podem se ligar no sítio de ligação do agonista (ortostérico) ou em outro sítio distinto (alostérico). Nesse último exemplo, ocorre **alteração da constante de dissociação** para a ligação do fármaco agonista ou bloqueio da mudança conformacional necessária para a ativação do receptor.

O emprego de fármaco antagonista visa a **redução** da resposta gerada pelo agonista, seja esse endógeno ou exógeno, ou mesmo o **bloqueio** completo dos seus efeitos. No **antagonismo competitivo** ocorre competição pela ligação ao receptor.



A ligação do **antagonista competitivo** (Figura 9A) com o receptor é **reversível**, ou seja, esse pode se **desconectar do receptor**. Dessa forma, inibe reversivelmente a ligação e o efeito do agonista. Contudo, **altas concentrações do agonista** podem **reverter** o efeito do antagonista. No antagonismo competitivo ocorre **redução da potência do agonista**, portanto, ocorre **deslocamento da curva dose-resposta para direita** (sem alteração da resposta máxima). Vale destacar que tal desvio está diretamente relacionado com a **afinidade do antagonista pelo receptor** e com a **concentração do antagonista**.

Conforme estabelecido por GOODMAN & GILMAN, o **antagonismo irreversível** ou **pseudo-irreversível** classificado como **antagonismo não competitivo** (Figura 9B) ocorre quando o antagonista se liga ao **mesmo sítio de ligação do agonista** de **forma irreversível**, em geral envolve **ligação covalente**, ou **pseudo-irreversível** (quando a dissociação do complexo antagonista-receptor é lenta, mas não envolve ligação covalente). Nesse exemplo de antagonista irreversível, é possível observar **deslocamento da curva dose-resposta para a direita** e **redução progressiva da resposta máxima** proporcional ao aumento da concentração do antagonista.

Em seguida, os autores descrevem outro tipo de **antagonismo** que é o **alostérico**, aquele no qual a molécula do **antagonista** se liga em **sítio de ligação distinto do agonista**. Dessa forma, atua **reduzindo a afinidade do receptor** pelo agonista. Nesse caso também ocorre desvio da **curva dose-resposta para a direita** com **achatamento da curva**. Por último, destaque que o **antagonismo alostérico** (Figura 9C) também é classificado como **antagonismo não competitivo**.

Mas será que os ligantes que atuam em local alostérico apenas atuam reduzindo a afinidade do receptor pelo agonista? Na verdade, não, pois **os ligantes também potencializar a resposta do agonista** aumentando a afinidade do receptor pelo mesmo, por exemplo. Sendo assim, ocorre **deslocamento da curva dose-resposta para esquerda** (Figura 9D).

Fiquem atentos, pois o efeito alostérico é limitado pela ocupação total dos sítios (saturável). Não confundam **agonista inverso** com **antagonistas**. O **agonista inverso** possui **eficácia negativa**, pois reduz os efeitos dos receptores de ativação constitutiva. Enquanto, os **antagonistas** possuem **eficácia zero/nula**, pois não produzem efeitos.





## ACORDE!

O **antagonismo competitivo** altera **potência do agonista**. No gráfico da curva concentração x resposta é possível visualizar o **deslocamento da curva para a direita**. Sendo assim, o **EC<sub>50</sub> do agonista é maior** na presença do **antagonista competitivo reversível**.

O **antagonismo não competitivo** altera a **eficácia do agonista**. No gráfico da curva concentração x resposta é possível visualizar o **deslocamento do pico da curva para baixo (achatamento da curva)**. Sendo assim, o **E<sub>máx</sub> do agonista é menor** na presença do **antagonista não competitivo irreversível**.

Em seguida, vamos analisar as representações gráficas abaixo para compreender melhor as diferenças existentes entre o **antagonismo competitivo**, **antagonismo não competitivo** e **potencialização**.

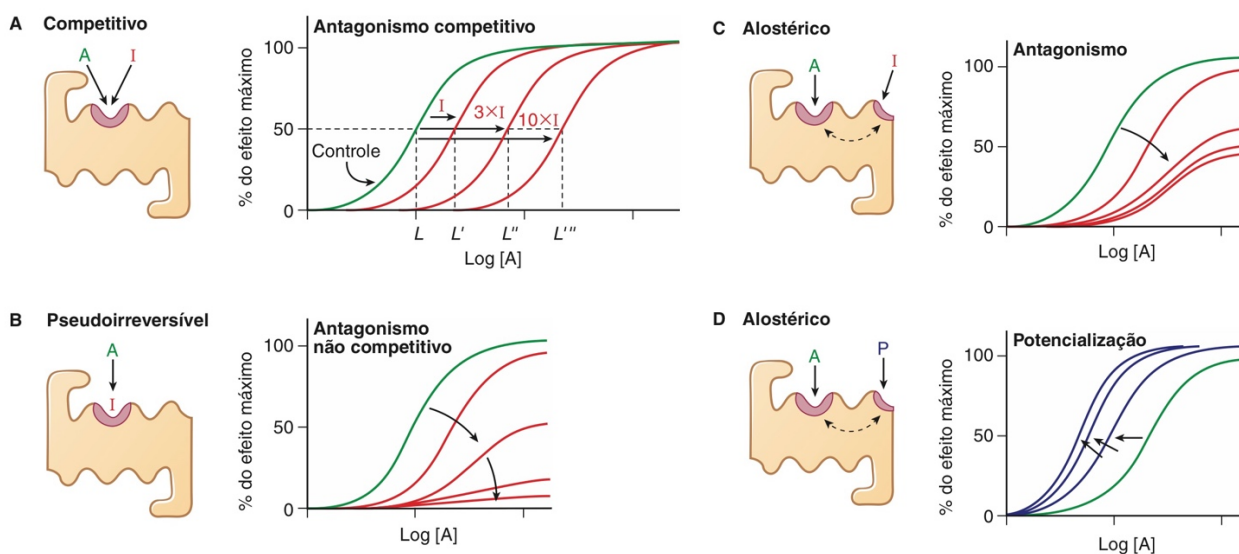




Figura 9. Representação gráfica da comparação das curvas dose resposta do antagonista competitivo (A), antagonismo não competitivo (B), antagonismo alostérico (C) e potencialização (D). Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

## Outros tipos de antagonismo

Além dos tipos que estudamos ainda existem **outros tipos de antagonismo**.

- **Antagonismo químico** – não existe ligação fármaco-receptor. Ocorre **a ligação química entre duas substâncias** levando a **indisponibilidade** de uma delas em atuar nos receptores e gerar um efeito. Exemplo: Uso de agente quelante que se liga a metais pesados, por exemplo, sendo empregado em quadro de intoxicação por esses compostos.
- **Antagonismo farmacocinético** – ocorre **redução da concentração do fármaco** no local de ação gerada por outro fármaco. Nesse caso, o antagonismo pode ocorrer em **fases farmacocinéticas** distintas e de várias maneiras. Exemplo: Indutores enzimáticos que atuam acelerando o metabolismo dos substratos, reduzindo seu efeito.
- **Antagonismo fisiológico ou funcional** – ocorre quando o **antagonista** atua em receptor diferente do agonista produzindo **efeito fisiológico oposto** ao do agonista. Exemplo: Emprego da epinefrina para reverter efeitos da histamina no choque anafilático. Nesse caso, a epinefrina pode ser inclusive mais eficaz do que o uso dos anti-histamínicos.

**FUCHS & WANMACHER (2017)**, citam os **antagonistas sem receptores** que são aqueles que apesar de **não se conectarem ao receptor do agonista**, são capazes de **bloqueiam a capacidade do agonista** de iniciar a **resposta**. Os antagonistas sem receptores, por sua vez, podem ser classificados como: **antagonistas químicos** (sequestram o agonista, evitando sua ligação com receptor) e **fisiológicos** (geram resposta fisiológica oposta)

O antagonismo também pode ser denominado como **sinergismo negativo**, referindo-se ao efeito dos antagonistas de bloquear, reduzir ou inibir a ação do agonista.

Existem também os exemplos de **sinergismo positivo**, que pode ser dividido em sinergismo por adição e sinergismo por potenciação. O **sinergismo por adição**, ocorre quando dois fármacos são utilizados em associação e o efeito de um soma-se ao do outro.





Por outro lado, o **sinergismo de potenciação** ocorre quando o efeito final obtido é maior que a soma dos efeitos dos fármacos quando utilizados isoladamente.



(CESPE/CEBRASPE - POLITEC-RO - 2022) Um fármaco que se liga a um local diferente daquele ocupado pelo agonista e aumenta a afinidade do receptor por esse mesmo agonista é chamado de

- a) antagonista não competitivo.
- b) agonista inverso.
- c) coagonista alostérico.
- d) antagonista alotópico.
- e) agonista parcial.

#### Comentários:

**A alternativa A está incorreta.** O antagonista não competitivo pode se ligar de forma irreversível ou pseudo irreversível no mesmo sítio de ligação do agonista ou se ligar ao sítio alostérico reduzindo a afinidade do receptor pelo agonista. Nesse caso, ocorre deslocamento da curva dose-resposta para direita com achatamento da curva.

**A alternativa B está incorreta.** O agonista inverso possui eficácia negativa e estabiliza o receptor na forma inativa. Esse tipo de agonista bloqueia ativação constitutiva dos receptores.

**A alternativa C está correta.** O coagonista alostérico ou modulador alostérico aumenta a afinidade do receptor pelo agonista.

**A alternativa D está incorreta.** O antagonista alostérico é aquele que se liga em sítio de ligação diferente do agonista e reduz a afinidade do receptor pelo agonista. Esse tipo de antagonismo é considerado não competitivo por GOODMAN & GILMAN.

**A alternativa E está incorreta.** O agonista parcial não alcança efeito máximo, apenas efeitos submáximos, apresentando eficácia submáxima. Nesse caso, o aumento da concentração



do agonista não permite o alcance do feito máximo, pois a limitação não está relacionada à concentração e sim a reposta gerada.

**(OMINI - Prefeitura de Peritiba-SC - 2021) Antagonista é uma molécula que inibe a ação de um agonista, mas que não exerce nenhum efeito na ausência do agonista. Sobre antagonista competitivo e CORRETO afirmar:**

- a) Liga-se ao sítio ativo, sítio de ligação do agonista ou a um sítio alostérico de um receptor, o impede a ligação do agonista ao receptor.
- b) Liga-se reversivelmente ao sítio de um receptor, não estabiliza a conformação necessária para a ativação do receptor.
- c) Não se liga ao receptor do agonista, inibe a capacidade do agonista de iniciar uma resposta, em nível molecular, essa inibição pode ocorrer através da inibição direta do agonista.
- d) Inativam o agonista antes de ele ter a oportunidade de produzir um efeito fisiológico oposto àquele induzido pelo agonista.

#### Comentários:

**A alternativa A está incorreta.** O antagonista não competitivo (e não o competitivo) que se liga de forma ao sítio alostérico reduzindo a afinidade do receptor pelo agonista. Nesse caso, ocorre deslocamento da curva dose-resposta para direita com achatamento da curva.

**A alternativa B está correta.** O agonista competitivo liga-se reversivelmente ao sítio de um receptor, não estabiliza a conformação necessária para a ativação do receptor.

**A alternativa C está incorreta.** O antagonista competitivo se liga ao receptor do agonista.

**A alternativa D está incorreta.** No antagonismo químico ocorre inativação do agonista antes desse produzir efeito sobre o receptor.



## Interação Fármaco-Receptor

Nesse tópico iremos estudar a **interação do fármaco com os receptores**, bem como os tipos de receptores e suas atividades específicas. A primeira etapa da ação dos fármacos sobre os receptores consiste na formação do **complexo reversível fármaco-receptor**, que já abordamos anteriormente.

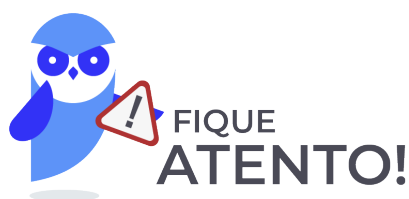
As células do organismo apresentam diversos tipos de receptores cada qual tendo um tipo de agonista específico com resposta única. Os receptores existem em pelo menos dois estados: **inativo e ativo, que estão em equilíbrio**. Em geral, o equilíbrio encontra-se deslocado para o estado inativo. A ligação do agonista desloca o equilíbrio para o **estado ativo**.

A formação **do complexo fármaco-receptor** é influenciada pela **afinidade do fármaco** pelo seu **alvo farmacológico**. Lembrem-se que a afinidade está relacionada a força de interação reversível que existe entre fármaco e receptor.

Tal interação pode ocorrer através de diversos tipos de **interações químicas** distintas como: **força de Wan der Waals, ligação iônica, ligação de hidrogênio e ligação covalente**.

Após a formação do complexo fármaco-receptor, os agonistas ativam o receptor desencadeando a resposta. O tipo de **resposta** depende do **tipo de receptor** por isso vamos abordar os principais tipos de receptores para depois detalhar seu mecanismo de ação.

Os principais tipos de receptores podem se dividir em **receptores de membrana (superfície celular) e receptores intracelulares**.



**Receptores de membrana:** canais iônicos; acoplados à proteína G; enzimáticos;

**Receptores intracelulares:** nucleares



Os principais tipos de **receptores celulares** são:

- **Canais iônicos** – para a manutenção celular é necessário que existam **gradientes eletroquímicos** fundamentais para a conservação do potencial de membrana. Portanto, todas as células contam com **transportadores iônicos**, podendo ser de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ . A bomba de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase é um exemplo desse tipo de transportador, com gasto de ATP, tira  $\text{Na}^+$  e coloca  $\text{K}^+$  para o meio intracelular. Os fluxos iônicos passivos obtidos pelo gradiente eletroquímico das células são regulados por canais iônicos presentes na membrana celular. Os canais podem ser subdivididos em: canais regulados/ativados por voltagem, ativados por ligante, ativados por estiramento e ativados por temperatura.
  - **Canais iônicos regulados/ativados por ligantes** – também podem ser denominados receptores **ionotrópicos**. Os canais iônicos são proteínas de membrana formadas por quatro a cinco subunidades transmembrana localizada de maneira circular ao redor de canal aquoso central. Em sua alça extracelular apresenta região de ligação (sítio de ligação) para o ligante. A ativação do receptor a partir da interação com fármaco ou substância endógena permite a **abertura do canal** com conseqüente **influxo (entrada)** de **íons para o meio intracelular**. A entrada dos íons ocorre muito rapidamente em questão de **milissegundos**, portanto, a resposta é bem rápida. Os receptores  $\text{GABA}_A$  são exemplos de canais iônicos regulados por ligantes e são alvos farmacológicos dos benzodiazepínicos (BZD) e barbitúricos. Nesse caso, a partir da interação do BZD ocorre abertura dos canais, com influxo de íons  $\text{Cl}^-$  aumentando a atividade inibitória.
  - **Canais iônicos regulados/ativados por voltagem** – alguns autores não consideram como receptores, pois não precisam da **ligação de fármaco** ou substância para serem ativados e desencadearem a resposta. Nesse caso, ocorre o **transporte de íons** através da membrana para dentro (influxo) e para fora da célula (efluxo). Tal transporte pode ocorrer a favor ou contra o gradiente de concentração, conseqüente dependente ou não do gasto de energia (ATP). Os canais de cálcio controlados por voltagem do tipo L presentes nas células do músculo liso vascular são exemplos de canais iônicos regulados por voltagem. Nesse caso, quando ativados a partir da despolarização da membrana, geram influxo de cálcio.
- **Receptores acoplados a proteína G** – também podem ser denominados receptores **metabotrópicos**. O receptor acoplado a proteína G é transmembranar formado por sete  $\alpha$ -hélice, sendo que uma delas é maior que as outras permitindo a interação com a proteína G. A proteína G possui três subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , a subunidade  $\alpha$  que é



responsável pela atividade enzimática e converte GTP em GDP. A partir da ligação do agonista ao receptor, ocorre a divisão das subunidades da proteína G em subunidade  $\beta\gamma$  e a outra subunidade  $\alpha + \text{GTP}$ . Vale destacar que ambos os conjuntos formados podem atuar na regulação da atividade enzimática. Após a hidrólise do GTP a GDP (perda de um fosfato inorgânico, a sinalização é cessada, voltando a conformação inicial da proteína (estado inativo). Nesse caso, os efeitos desencadeados ocorrem em fração de segundos. Os receptores muscarínicos e adrenérgicos são exemplos de receptores acoplados a proteína G. Observem a figura 10 para compreender melhor ativação dos receptores acoplados a proteína G.

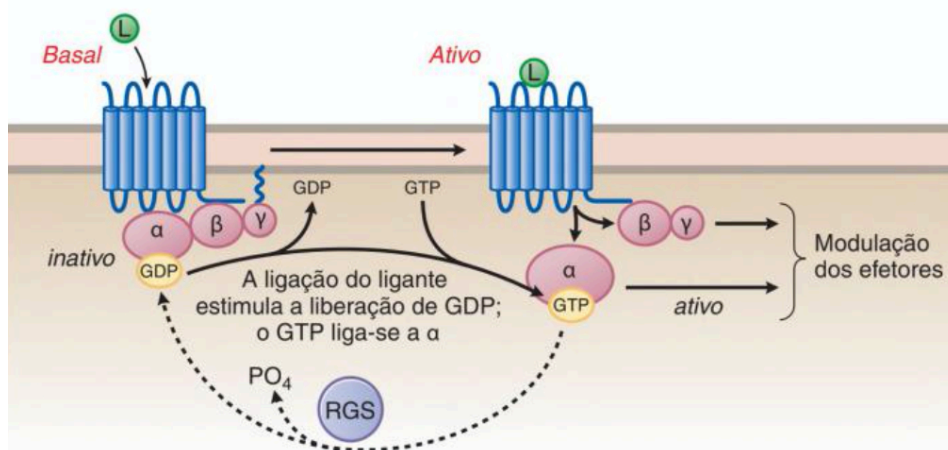


Figura 10. Ativação dos receptores acoplados a proteína G. Fonte: GOODMAN & GILMAN (2019).

- **Receptores enzimáticos** – classe de receptores com atividades enzimáticas intrínsecas, ou seja, cuja cadeia polipeptídica do receptor possui um domínio de localização citosólica com atividade enzimática. Além disso, receptores com atividade enzimática extrínseca, onde a atividade enzimática encontra-se em proteína periférica associada ao receptor pelo lado citosólico da membrana. Podem ser de vários tipos: **receptores de tirosina quinase (RTKs), serina/treonina quinase e receptores de citocinas**. São formados por uma grande região extracelular de ligação ao agonista e, quando ativados, ocorre: ativação de mediadores endógenos, ativação de enzimas que **ativam a transcrição gênica**. Os receptores de citocinas, fatores de crescimento, hormônios são exemplos desse tipo de receptor.
- **Receptores nucleares** – receptores **intracelulares** que podem estar localizados no **citoplasma ou núcleo da célula**. A partir da interação da molécula do agonista ativam ou modificam a **transcrição gênica** sendo capazes de regular a expressão dos genes que



controlam vários processos fisiológicos. Os receptores de hormônios estrogênicos e androgênicos são exemplos desse tipo de receptor.

## Mecanismo de Resposta Celular

Nesse tópico, vamos abordar os **mecanismos de resposta celular** que estão relacionados aos principais tipos de receptores estudados anteriormente.

### Canais Iônicos

A abertura dos canais iônicos permite a entrada ou saída íons do meio intracelular. Tal fluxo íons tem capacidade de alterar determinada função dentro da célula. No caso dos canais de cálcio controlados por voltagem, esses permitem a entrada de cálcio, ocorrendo aumento de cálcio intracelular, que desencadeia diversas atividades, inclusive a contração muscular.

- **Canais iônicos controlados por ligantes** – são canais acoplados a **receptores**, após ativação (interação com a agonista endógenos ou exógeno) ocorre **fluxo de íons** através da membrana. O efeito é imediato, pois **não existem segundos mensageiros** envolvidos na resposta celular. Sendo assim, trata-se de uma **resposta muito rápida** que ocorre em milissegundos. Nesse caso, o tipo de resposta está diretamente relacionado ao **íon transportado**. Canais de potássio ativados por cálcio, são ativados a partir do aumento da concentração de cálcio intracelular, levando a entrada a de potássio na célula. O aumento de potássio intracelular hiperpolariza a membrana, impedindo que outro fenômeno de despolarização ative os canais de cálcio voltagem dependentes, aumentando o influxo de cálcio.
- **Canais iônicos controlados por voltagem** – a regulação desses canais ocorre através do **potencial de membrana celular**. São importantes no contexto da transmissão de impulsos nervosos no Sistema Nervoso Central e Periférico e também promovem rápida resposta.

### Receptores acoplados à Proteína G

O mecanismo de resposta celular dos **receptores acoplados a proteína G**, depende do tipo de proteína, pois existem **diferentes tipos de proteínas** que irão desencadear resposta distintas. Em geral, são dois tipos principais de **reações celulares específicas** em função do





tipo de proteína G. A resposta a partir da interação com **receptor estimulatório** que **produz o efeito** e a interação com **receptor inibitório** que **impede o efeito**.

As **principais vias** de geração de efeito através da **proteína G** são:

- **Adenilil-ciclase/AMPC** – enzima responsável pela produção de **adenosina monofosfato cíclico (AMPC)**. A partir da ativação da adenilil-ciclase, ocorre aumento da síntese de AMPC. O AMPC tem capacidade de ativar diversas **proteínas quinases** responsáveis pela regulação de diferentes **funções celulares**, como: reações metabólicas, transporte de íons, divisão e diferenciação celular, dentre outras. A interação do fármaco com a proteína pode tanto estimular (**proteína G<sub>s</sub>**), quanto **inibir (proteína G<sub>i</sub>)** a adenilil-ciclase. Dessa forma, a interação pode resultar em aumento ou redução das atividades reguladas pelo AMPC.
- **Fosfolipase C/IP<sub>3</sub> e DAG** – a interação do fármaco com a **proteína G<sub>q</sub>** ativa a **fosfolipase C** que vai catalisar a reação de **quebra da molécula de fosfatidilinositol difosfato (PIP<sub>2</sub>) em diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>)**, que funcionam como segundo mensageiros. Cada segundo mensageiro desencadeia repostas diferente.
  - **IP<sub>3</sub>** – o inositol trifosfato é liberado no citoplasma celular se difunde até alcançar seu receptor específico (**receptor de IP<sub>3</sub>**) na membrana do retículo endoplasmático. A interação do IP<sub>3</sub> no receptor gera liberação de cálcio do estoque do retículo para citoplasma, uma vez que, trata-se de um canal de cálcio controlado por ligante. O **aumento da concentração de cálcio intracelular** é responsável por diversas **ações celulares** como contração, ativação enzimática dentre outras.
  - **DAG** – a partir da formação vai ativar a **proteína quinase C (PKC)**, que é responsável por catalisar a **fosforilação de diversas proteínas**. A fosforilação de proteínas pela PKC está relacionada com várias **funções celulares**. Vale destacar que a PKC pode atuar através de efeito cascata ativando mais de uma proteína em sequência, culminado em determinada resposta.
- **Canais iônicos controlados por proteína G** – a partir da ativação, temos a **abertura de canais controlados por proteína G**. Nesse caso, é **subunidade βγ** que é responsável pela abertura do canal e **não há segundos mensageiros**.

## Receptores enzimáticos (ligados à Quinases)

A ativação dos **receptores ligados a quinases** desencadeia a **fosforilação de resíduos de tirosina** na porção intracelular do receptor e a ativação de mediadores endógenos ou de





enzimas em cascatas, que por fim levam à ativação da transcrição gênica. Nesse caso, a **resposta não é rápida** e pode demorar horas para ocorrer.

A **fosforilação** é um dos principais mecanismos de controle da **função das proteínas**. Sendo assim, a cadeia de respostas que é originada através de receptor ligado à quinase ocorre através de fosforilação de proteínas.

A resposta intracelular de ativação de receptores de quinases segue **duas vias distintas** que podem ser acionadas pela **ligação de citocinas ou de fatores de crescimento**. De forma independente da via ativada, ocorre a dimerização do receptor, que permite a autofosforilação dos resíduos de tirosina intracelulares.

E porque os resíduos são fosforilados? Para que possam funcionar como local para ancoragem de grupamentos SH<sub>2</sub> de diversas proteínas ou enzimas intracelulares. A proteína que participará do processo é específica para cada ligante (cada fator de crescimento ou cada citocina promovem acoplamento de determinada proteína com grupamento SH<sub>2</sub> no resíduo de tirosina que foi fosforilado).

## Receptores nucleares

Os **receptores nucleares** estão presentes no **citoplasma** ou **núcleo da célula** e sua ativação leva alterações na **transcrição gênica**.

Existem duas **classes** de **receptores nucleares**:

- **Receptores classe I** – são aqueles que estão presentes no **citoplasma** celular, após a interação com agonista formam homodímeros, que migram, após adquirir mobilidade, até o núcleo, para exercer efeito sobre a transcrição gênica.
- **Receptores classe II** – são aqueles que estão presentes no **núcleo da célula**. Percebam que nesse caso, o agonista precisa ultrapassar não só a membrana plasmática, mas a **membrana nuclear** para interagir com o receptor. Sendo assim, deve ser ligante com alta lipossolubilidade. Após ativação pelo ligante, o complexo ligante-receptor se liga ao receptor (RXR), atuando como heterodímero que ativa a transcrição gênica.

Nesse caso, a **resposta também será lenta**, assim como nos receptores ligados a quinase, pois envolve a transcrição gênica que é um processo demorado, podendo durar horas para o efeito da interação do ligante com receptor gerar resposta.



## Considerações Finais



Turma, com isso finalizamos a nossa aula! Preparem-se para fazer as questões propostas que irão auxiliar na fixação do conteúdo estudado na aula de hoje. Sugiro que vocês façam as questões e anotem seus erros. Após revisão do conteúdo, refaçam as questões, pois praticar nunca é demais e também auxilia na fixação para que você esteja preparado. Aproveitei para adicionar algumas questões que trazem aprofundamento dos temas abordados. Além disso, também adicionei algumas questões que vão nos auxiliar a revisar o conteúdo. Para os que tem dificuldade com a farmacologia, sugiro que façam muitas questões e revisem sempre as aulas pois são muitos detalhes relevantes. ;)

Aguardo vocês na próxima aula de farmacologia. Até lá!

Rafaela Gomes.

Instagram: @profrafaelagomes



## LISTA DE QUESTÕES

**1. (UFSC - SC - Farmacêutico - 2019) Assinale a alternativa correta a respeito da absorção segundo Rang e Dale (2011).**

- a) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, sem nenhuma exceção.
- b) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino delgado.
- c) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa.
- d) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino grosso.
- e) A injeção intravenosa não é considerada confiável para a administração de fármacos, pois a absorção demora excessivamente.

**2. (Prefeitura do Rio de Janeiro - RJ - Farmacêutico - 2019) Na distribuição de um fármaco, o determinante mais importante do fracionamento entre o sangue e os tecidos e que limita a concentração de fármaco livre é:**

- a) a ligação às proteínas plasmáticas
- b) o gradiente de pH transmembranar
- c) a lipossolubilidade do fármaco
- d) o pKa do fármaco

**3. (UFPA - PA - Farmacêutico - 2019) Após a ingestão de medicamentos por via oral, a alta taxa de absorção de medicamentos hidrossolúveis no trato intestinal permite que o primeiro órgão interno a iniciar o metabolismo seja a(o):**

- a) vesícula biliar.
- b) pâncreas.
- c) fígado.
- d) baço.
- e) rim



**4. (Prefeitura do Rio de Janeiro - RJ - Farmacêutico - 2019) A excreção dos fármacos e metabólitos na urina inclui três processos independentes: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. A quantidade de fármaco que chega ao lúmen tubular por filtração glomerular depende da:**

- a) taxa de filtração glomerular e da taxa de transporte através de carreadores de solutos
- b) variação de transportadores carreadores de solutos e do pH da urina
- c) taxa de filtração glomerular e da extensão da ligação plasmática do fármaco
- d) extensão da ligação plasmática e da taxa de transporte através de carreadores

**5. (UFRN - RN - Farmacêutico - 2018) A 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 de sua excreção na urina. A clorpromazina, antipsicótico de amplo uso, apresenta uma biodisponibilidade em torno de 30%. Outras características farmacocinéticas deste fármaco são a elevada metabolização (inclusive de primeira passagem), 90% de ligação a proteínas plasmáticas e elevado volume de distribuição (VD). Comparando a dose máxima administrada pela via oral (VO) e pela via intramuscular (IM) da clorpromazina, é correto afirmar que:**

- a) a dose IM é maior devido ao metabolismo de primeira passagem.
- b) a dose VO é maior devido à forte ligação com proteínas plasmáticas.
- c) a dose IM é maior devido ao elevado volume de distribuição.
- d) a dose VO é maior devido à diminuída biodisponibilidade.

**6. (Prefeitura de Andradas - MG - Farmacêutico - 2019) A Hemodiluição com redução de proteínas plasmáticas é um tipo de interação farmacocinética na:**

- a) Absorção.
- b) Distribuição.
- c) Biotransformação.
- d) Excreção.

**7. (Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico - 2018) Os fármacos são eliminados por várias vias. Entretanto, uma das mais importantes é a via renal. Por essa via, os fármacos podem ser excretados por diversos mecanismos. Quando se tem a formação do**



ultrafiltrado, esse fluido ainda pode receber fármacos por transportadores específicos que compõem o néfron. Nesse caso, estamos falando de:

- a) eliminação por filtração glomerular.
- b) difusão passiva pelo epitélio tubular.
- c) secreção tubular ativa.
- d) reabsorção glomerular ativa.

**8. (IESES - Prefeitura de São José do Cerrito - SC - Bioquímico Farmacêutico - 2017) A absorção consiste na transferência do fármaco desde seu local de aplicação até a corrente circulatória. É o processo que influencia o início e a magnitude de efeito dos fármacos, sendo um dos determinantes da escolha de vias de administração e doses. Existem várias formas de absorção, uma delas pode ser errática ou incompleta, especialmente em pacientes com motilidade intestinal aumentada. Referimos-nos à absorção:**

- a) Retal.
- b) Intraperitoneal.
- c) Cutânea.
- d) Intramuscular.

**9. (COPEVE-UFAL - UFAL - Farmacêutico - 2018) As vias de administração de medicamentos têm velocidades variadas para início da ação do fármaco. Da ação mais rápida para a mais lenta, qual a única ordem correta?**

- a) Intravenosa, Intramuscular, Oral, Transdérmica.
- b) Sublingual, Oral, Intramuscular, Transdérmica.
- c) Intravenosa, Sublingual, Oral, Intramuscular.
- d) Intravenosa, Intramuscular, Sublingual, Oral.
- e) Transdérmica, Oral, Sublingual, Intravenosa.

**10. (CONSULPLAN - Prefeitura de Cascavel - PR - Farmacêutico - 2016) Correlacionando a farmacocinética com a farmacodinâmica, pode-se afirmar que:**

- a) O metabolismo não interfere na eficácia farmacológica.
- b) A biodisponibilidade não possui relação com a farmacodinâmica.



- c) Quanto maior o tempo de meia-vida de um fármaco, menos tempo o fármaco irá atuar no organismo.
- d) No metabolismo de primeira passagem, levando em consideração um metabólito ativo, irá reduzir a eficácia farmacológica.
- e) Pessoas com hepatite viral podem ser intoxicadas pelos medicamentos devido ao aumento do tempo de ação farmacológica, sendo o metabólito em questão inativo.

**11. (Aprender - Prefeitura de Luzerna - SC - Farmacêutico - 2016) Alguns fármacos podem ter sua ação prolongada, pois podem ser transferidos a partir do fígado através de transporte envolvendo a bile, esse transporte ocorre através:**

- a) Circulação entero-hepática
- b) Difusão através do Túbulo renal
- c) Secreção tubular
- d) Filtração glomerular

**12. (UFLA - MG - Farmacêutico Bioquímico - 2018) A interação entre fármaco e receptor pode ser descrita em termos de afinidade e eficácia. Fonte: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. São Paulo: Artmed, 2012. Dessa forma, é CORRETO afirmar que:**

- a) Um agonista pleno possui afinidade e eficácia.
- b) Um antagonista não possui afinidade, nem eficácia.
- c) Um antagonista não possui afinidade pelo receptor, mas possui eficácia.
- d) Um agonista possui afinidade, mas não possui eficácia.

**13. (IADES - Fundação Hemocentro Brasília - DF - Farmácia - 2017) Em relação aos aspectos quantitativos associados à interação fármaco-receptor, assinale a alternativa correta.**

- a) A afinidade de um fármaco com o receptor é determinada pela intensidade das interações eletrostáticas, pela concentração do fármaco e pela disponibilidade de receptores.
- b) A potência, a eficácia e a afinidade são parâmetros empregados para estimar a interação entre fármaco e receptor.
- c) A eficácia refere-se à capacidade de um fármaco de ativar diferentes receptores ao mesmo tempo, a fim de potencializar a resposta celular.



d) A concentração eficaz de um fármaco capaz de produzir 50% da respectiva resposta máxima (EC50) é um parâmetro utilizado na definição da eficácia e da afinidade de um fármaco; no entanto, ela não se aplica na determinação da potência dele.

e) Os fármacos ditos potentes necessitam de concentrações plasmáticas altas para a produção dos efeitos terapêuticos.

**14. (AOCF - Prefeitura de João Pessoa - PB - Farmacêutico - 2018) Grosso modo, farmacocinética é "o que o organismo faz com o fármaco", e isso a distingue da farmacodinâmica, que é "o que o fármaco faz com o organismo". Em relação ao assunto, analise as alternativas e assinale a alternativa que aponta a(s) correta(s).**

I. A absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma e pode ser influenciada por fatores inerentes ao medicamento, por exemplo, a qualidade da formulação e o pH.

II. Fármacos agonistas possuem afinidade e atividade intrínseca (=1) pelo receptor; fármacos antagonistas não possuem afinidade nem atividade intrínseca pelo receptor.

III. A biotransformação compreende duas fases, sendo a primeira catabólica, e a segunda, anabólica.

IV. Enzimas e canais iônicos podem ser alvos moleculares para a ação de drogas.

a) Apenas I e II.

b) Apenas I, III e IV.

c) Apenas III e IV.

d) Apenas II e III.

**15. (IBFC - EBSEH - Farmacêutico (HUGG – UNIRIO) - 2017) As células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas sintetizam insulina a partir de um precursor de 110 aminoácidos de cadeia simples, denominado pré-pró-insulina. A insulina liga-se às superfícies localizadas nas regiões N terminal e C terminal da subunidade  $\alpha$  do receptor. Sobre o receptor da insulina, assinale a alternativa correta:**

a) Receptores do tipo canais iônicos controlados por ligantes.

b) Receptores acoplados à Proteína G.

c) Receptores ligados à quinase e receptores correlatos.

d) Receptores nucleares.





e) Receptores citoplasmáticos do tipo balsas lipídicas.

**16. (Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico - 2018) Os fármacos lipossolúveis conseguem atravessar com bastante facilidade a membrana celular e chegar aos seus sítios de ação. Os receptores desses tipos de fármacos:**

a) são acoplados à proteína G.

b) podem ser nucleares ou citoplasmáticos.

c) modificam funções celulares rapidamente por agirem diretamente dentro da célula.

d) não alteram funções celulares importantes por serem de difícil acesso.

**17. (IBFC - EBSEH - Farmacêutico (HUAP – UFF) - 2016) Um dos princípios básicos da farmacologia afirma que, as moléculas dos fármacos precisam exercer alguma influência química sobre um ou mais constituintes das células, para produzir uma resposta farmacológica. Sobre os fármacos e seus alvos farmacológicos, assinale a alternativa correta:**

a) A ocupação de um receptor, por uma molécula de um fármaco, deve sempre resultar na ativação desse receptor. Esse efeito ocorre porque ele é decorrente da obrigatoriedade de que todo o fármaco, que se liga a esse receptor, deve apresentar especificidade (afinidade pelo sítio de ligação) e atividade intrínseca (capacidade de desencadear uma resposta).

b) Ao interpretar uma curva de concentração, versus efeito, é preciso lembrar que, a concentração do fármaco junto aos receptores na solução que banha a preparação é, invariavelmente, equitativa à concentração do fármaco na corrente sanguínea do indivíduo, após administração endovenosa.

c) Receptores ligados à proteína G possuem um domínio intracelular que liga e ativa quinases citosólicas, quando o receptor é ocupado. Todos os receptores ligados à proteína G compartilham uma arquitetura comum, que consiste em um grande domínio extracelular de ligação ao ligante, conectado ao domínio intracelular através de uma única hélice transmembrana.

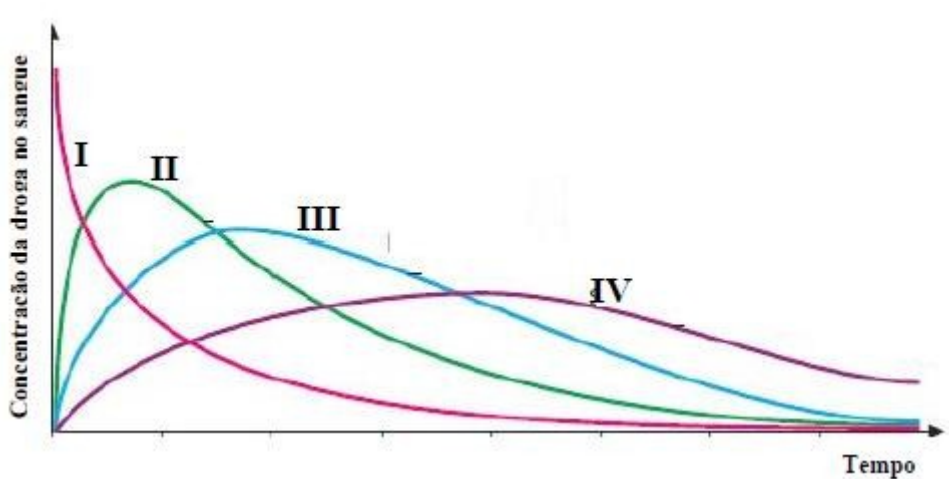
d) Os receptores nucleares podem ser do tipo que estão presentes no citoplasma e formam homodímeros na presença de seus ligantes, migrando até o núcleo; seus ligantes são principalmente de natureza endócrina, como, por exemplo, os hormônios esteroidais.

e) Os receptores do tipo canais iônicos compreendem estruturas transmembranas complexas, constituídas por sete  $\alpha$ -hélices que atravessam a membrana e, normalmente, estão ligadas a uma alça intracelular maior do que as demais. O principal representante



dessa classe é o receptor muscarínico da acetilcolina, o primeiro receptor a ser descrito no final da década de 1960.

18. (COTEC - Prefeitura de Lagoa Grande - MG - Farmacêutico Bioquímico - 2019) A figura a seguir mostra variações da concentração de uma mesma droga na corrente sanguínea. Analise-a.

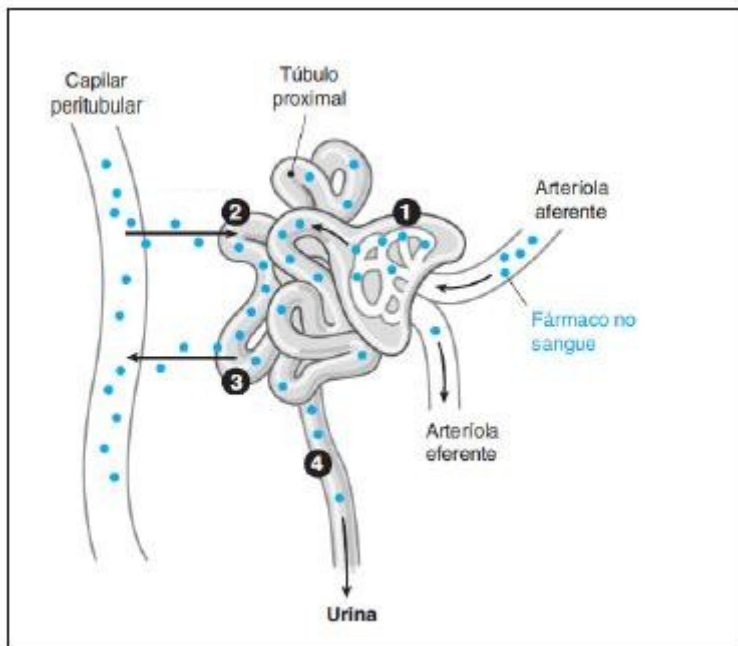


Considerando a figura e o assunto abordado, analise as alternativas abaixo e assinale a via de administração correspondente à curva IV.

- a) Via intravenosa.
- b) Via intramuscular.
- c) Via subcutânea.
- d) Via oral.



19. (COTEC - Prefeitura de Lagoa Grande - MG - Farmacêutico Bioquímico - 2019) A figura abaixo está relacionada a uma farmacocinética de um determinado fármaco.



Analisando a figura e o processo apresentado, assinale a alternativa correspondente ao número 3 da figura.

- a) Secreção tubular.
- b) Filtração glomerular.
- c) Reabsorção tubular.
- d) Excreção.

20. (Instituto Excelência - Prefeitura de Rio Novo - MG - Farmacêutico - 2019)

Leia o texto a seguir:

Nos casos em que dois ou mais fármacos administrados conjuntamente têm o mesmo efeito farmacológico. Por exemplo, a administração de trimetoprima e sulfametoxazol tem efeito benéfico pela atuação dos fármacos em etapas diferentes do metabolismo bacteriano cujo resultado é o aumento do espectro bacteriano e o aumento na atividade antimicrobiana, que passa de bacteriostática para bactericida.

Essa informação refere-se a:

- a) Sinergismo.



- b) Interação droga receptor.
- c) Mensageiro secundário.
- d) Nenhuma das alternativas.

**21. (NC-UFPR - PR - Farmacêutico - 2017) A absorção é um processo definido como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma e, com exceção da via intravenosa, é importante em todas as vias de administração. Em relação à absorção de fármacos administrados por via oral, é correto afirmar:**

- a) De forma geral, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos em 1-3 horas.
- b) A absorção é fortemente determinada pela ionização das moléculas dos fármacos, sendo que ácidos e bases fortes são melhor absorvidos que ácidos e bases fracos.
- c) A motilidade gastrointestinal tem grande efeito sobre a absorção de fármacos e, apesar de haver exceções, de modo geral o movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal facilita a absorção.
- d) Em sua maioria, os fármacos que são administrados pela boca e deglutidos são quase que totalmente absorvidos no estômago.
- e) Estudos comprovam que o tamanho da partícula e a formulação exercem pouco ou nenhum efeito sobre a absorção quando feita por via oral, facilitando a intercambialidade.

**22. (IBFC - SESACRE - Farmacêutico - 2019) Os fármacos \_\_\_\_\_ agem sobre receptores dando origem a alterações no funcionamento celular, que podem produzir efeitos de vários tipos. Assinale a alternativa que preencha corretamente a lacuna.**

- a) agonistas
- b) bioequivalentes
- c) antagonistas
- d) eficazes

**23. (COMPERVE - SESAP-RN - Farmacêutico - 2018) A 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. Alendronato sódico, amplamente empregado no tratamento da osteoporose, apresenta uma biodisponibilidade inferior a 1% quando administrado pela via oral. Não é metabolizado de forma significativa no organismo, apresenta taxa de ligação a**



proteínas plasmáticas elevada ( $\approx 80\%$ ) e é excretado pela via urinária. Destaca-se um elevado tempo de meia-vida de eliminação, aproximadamente 10 anos. A baixa biodisponibilidade oral do alendronato se deve à

- a) afinidade pela matriz óssea elevada.
- b) absorção gastrointestinal ineficaz.
- c) metabolização hepática deficiente.
- d) ligação à albumina sérica eficaz.

**24. (IPEFAE - Prefeitura de Águas da Prata - SP - Farmacêutico - 2020) A Farmacodinâmica estuda os efeitos das drogas ou fármacos nos organismos, seus mecanismos de ação e a relação entre a dose do fármaco e efeito. Assinale a alternativa cujo conteúdo se refere à farmacodinâmica:**

- a) Liberação do fármaco de sua forma farmacêutica.
- b) Absorção e distribuição.
- c) Interação do fármaco com o receptor.
- d) Metabolismo e excreção.

**25. (IPEFAE - Prefeitura de Águas da Prata - SP - Farmacêutico - 2020) A farmacocinética é a área da farmacologia que estuda os processos cinéticos dos fármacos, isto é, o movimento do fármaco pelo organismo, que compreende as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação.**

Existem diversos fatores que podem alterar/regular cada etapa da farmacocinética. A ligação a proteínas plasmáticas está relacionada com qual dessas etapas?

- a) Absorção
- b) Distribuição
- c) Biotransformação
- d) Eliminação

**26. (UNESC - Prefeitura de Maracajá - SC - Farmacêutico - 2020) Pacientes com comprometimento hepático e renal podem apresentar complicações em quais das etapas farmacocinéticas?**

- a) Absorção e excreção



- b) Absorção e metabolização
- c) Metabolização e excreção
- d) Distribuição e excreção

27. (FACET - Prefeitura de Capim - PB - Farmacêutico - 2020) A farmacocinética é o caminho percorrido pelo fármaco desde do seu local de administração até a sua excreção. Com relação a etapa da absorção julgue as sentenças como verdadeiras (V) ou falsas (F).

( ) A absorção é a passagem do fármaco do seu local de administração para a corrente sanguínea. ( ) Fármacos lipossolúveis atravessam mais facilmente a bicamada lipídica das membranas biológicas. ( ) Os fármacos, dependendo de suas propriedades químicas, podem ser absorvidos no Trato Gastrointestinal (TGI) por difusão simples, difusão facilitada ou transporte ativo. ( ) O grau de ionização do fármaco não interfere na sua absorção.

Marque a alternativa correta.

- a) F; F; V; V.
- b) F; V; F; F.
- c) V; F; F; V.
- d) V; V; V; F.
- e) F; F; F; V.

28. (IBADE - Prefeitura de Santa Luzia D'Oeste - Farmacêutico Bioquímico - 2020) A maioria das drogas são metabolizadas antes de serem absorvidas pelo organismo. As principais reações de metabolização das drogas são - oxidação, redução, hidrólise e conjugação. Em relação à oxidação, considere as seguintes afirmações:

I- a grande parte do metabolismo oxidativo das drogas é catalisada pelos citocromos P-450; II- os citocromos P450 são encontradas principalmente no retículo endoplasmático hepático; III- em sua forma reduzida (ferrosa), liga-se ao monóxido de carbono para formar um complexo que absorve a luz de forma máxima em 1450 nm.

Das afirmações anteriores:

- a) apenas I está correta.
- b) apenas I e II estão corretas.



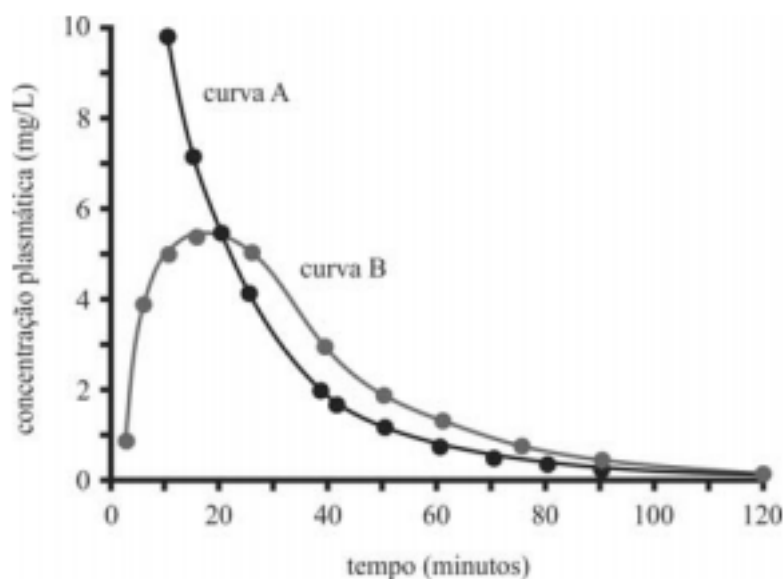


- c) apenas I e III estão corretas.
- d) apenas II e III estão corretas.
- e) apenas II está correta.

29. (IBADE - Prefeitura de Santa Luzia D'Oeste - Farmacêutico Bioquímico - 2020) A farmacocinética pode ser definida como o estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos ou dos seus metabólitos. Em relação à biodisponibilidade de um fármaco, é correto afirmar que:

- a) é a quantidade de fármacos introduzida no organismo.
- b) é a alteração sofrida por um fármaco após a sua administração.
- c) a via de administração que garante maior biodisponibilidade é a sublingual.
- d) é a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica.
- e) é a compatibilidade de um fármaco com o sistema biológico.

30. (CESPE / CEBRASPE - Prefeitura de Barra dos Coqueiros - Farmacêutico - 2020)



O gráfico anterior ilustra as curvas A e B, que representam, respectivamente, a concentração plasmática, em função do tempo, de um fármaco administrado pelas vias

- a) oral tópica e cutânea.
- b) intravenosa e oral.





- c) sublingual e oral.
- d) intramuscular e intravenosa.
- e) subcutânea e tópica cutânea.

**31. (VUNESP - Prefeitura de Morro Agudo - Farmacêutico - 2020) Em relação à biodisponibilidade de um fármaco, é correto afirmar que**

- a) 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.
- b) consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa, mas não necessariamente quantitativa de princípio(s) ativo(s).
- c) pode ser entendida como extensão e velocidade de eliminação.
- d) em indivíduos saudáveis, ela indica a equivalência de formulações e apenas isso. Não há razões científicas para supor que as diferenças interindividuais distingam a proveniência farmacêutica das moléculas de princípio ativo.
- e) para a maioria dos fármacos, um produto genérico deve apresentar 95-100% de intervalo de confiança em relação ao produto original, para que seja aceito como bioequivalentes.

**32. (VUNESP - Prefeitura de Morro Agudo - Farmacêutico - 2020) "Volume de líquido necessário para conter a quantidade total de um fármaco no organismo na mesma concentração presente no plasma" é a definição de Volume de**

- a) compartimento.
- b) distribuição aparente.
- c) depuração.
- d) eliminação.
- e) contensão.

**33. (VUNESP - Prefeitura de Morro Agudo - Farmacêutico - 2020) Em relação aos movimentos de fármacos através das barreiras celulares, é correto afirmar que**

- a) os fármacos atravessam as membranas lipídicas unicamente usando transportadores específicos.



- b) o peso molecular de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas; a lipossolubilidade é menos importante.
- c) muitos fármacos são ácidos e bases fortes, portanto seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Schild.
- d) a partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente baixo, enquanto as bases fracas fazem o oposto.
- e) com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas celulares; isso acarreta a partição pelo pH.

**34. (IBADE - Prefeitura de São Felipe D'Oeste - RO - Farmacêutico Generalista - 2020) A passagem de um fármaco do local de administração, atravessando as membranas biológicas, com destino a corrente sanguínea, onde o grau de hidrossolubilidade, pH e massa molar podem influenciar diretamente no processo. Esta definição está relacionada à/ao:**

- a) absorção.
- b) eliminação.
- c) volume de Distribuição.
- d) distribuição.
- e) biotransformação.

**35. (IBADE - IAPEN - AC - Farmacêutico - 2020) Qual é o termo utilizado para indicar "o tempo necessário para que a quantidade do fármaco se reduza à metade durante a eliminação"?**

- a) Depuração
- b) Meia vida
- c) Volume de distribuição
- d) Biodisponibilidade
- e) Bioequivalência

**36. (IBADE - VIVA COMUNIDADE-VIVA RIO - Farmacêutico - 2021) O processo pelo qual ocorre uma mudança estrutural em determinada molécula para torná-la mais susceptível**



a excreção, e que começa na mucosa intestinal, tendo grande e importante participação do fígado é denominado:

- a) metabolismo.
- b) excreção.
- c) distribuição.
- d) biodisponibilidade.
- e) absorção.



# GABARITO



## GABARITO

- |       |       |
|-------|-------|
| 1. C  | 21. A |
| 2. A  | 22. A |
| 3. C  | 23. B |
| 4. C  | 24. C |
| 5. D  | 25. B |
| 6. B  | 26. C |
| 7. C  | 27. D |
| 8. A  | 28. B |
| 9. A  | 29. D |
| 10. E | 30. B |
| 11. A | 31. A |
| 12. A | 32. B |
| 13. B | 33. E |
| 14. C | 34. A |
| 15. C | 35. B |
| 16. B | 36. A |
| 17. D |       |
| 18. D |       |
| 19. C |       |
| 20. A |       |



## QUESTÕES COMENTADAS

1. (UFSC - SC - Farmacêutico - 2019) Assinale a alternativa correta a respeito da absorção segundo Rang e Dale (2011).

- a) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, sem nenhuma exceção.
- b) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino delgado.
- c) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa.
- d) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino grosso.
- e) A injeção intravenosa não é considerada confiável para a administração de fármacos, pois a absorção demora excessivamente.

### Comentários:

**A alternativa A está incorreta.** O conceito apresentado na alternativa está correto. Como estudamos, a absorção é a passagem da molécula do fármaco do local de administração para circulação sistêmica. O erro da alternativa está no fato de afirmar que a absorção é um processo farmacocinético importante para todas as vias de administração, sem exceção. Vale lembrar que, quando o fármaco é administrado pela via intravenosa (IV), não sofre absorção. Nesse caso, a substância já é administrada diretamente na circulação sanguínea.

**A alternativa B está incorreta.** Lembrem-se que na administração oral, a absorção ocorre majoritariamente no intestino.

**A alternativa C está correta.** Exatamente o que analisamos na alternativa A. A absorção ocorre em toda as vias de administração, menos na intravenosa, na qual a biodisponibilidade é de 100% ( $F=1$ ).

**A alternativa D está incorreta.** A absorção dos fármacos administrados pela via oral ocorre majoritariamente no intestino delgado, porém ainda pode sofrer algum tipo de reabsorção a nível de intestino grosso.

**A alternativa E está incorreta.** Não ocorre absorção na administração pela via IV.



2. (Prefeitura do Rio de Janeiro - RJ - Farmacêutico - 2019) Na distribuição de um fármaco, o determinante mais importante do fracionamento entre o sangue e os tecidos e que limita a concentração de fármaco livre é:

- a) a ligação às proteínas plasmáticas
- b) o gradiente de pH transmembranar
- c) a lipossolubilidade do fármaco
- d) o pKa do fármaco

**Comentários:**

**A alternativa A está correta.** Para que o fármaco seja distribuído aos tecidos, esse deve estar na sua forma livre. A fração do fármaco que se encontra ligada a proteínas plasmáticas não sofre distribuição. Portanto, podemos concluir que é um determinante importante do fracionamento entre circulação sanguínea e compartimentos (tecidos e órgãos) e limita a concentração do fármaco livre. Percebam que, nas demais alternativas, temos fatores/parâmetros que influenciam outros processos farmacocinéticos. O gradiente de concentração transmembranar pode influenciar a etapa de absorção ou reabsorção de fármacos. Por outro lado, a lipossolubilidade e o pKa de fármacos ácidos influenciam diretamente na absorção. Lembrando que, quanto maior a lipossolubilidade, maior a absorção. Por sua vez, o valor de pKa está relacionado com o grau de ionização das moléculas ionizáveis. Não esqueçam que na forma não ionizada os fármacos ultrapassam as membranas.

3. (UFPA - PA - Farmacêutico - 2019) Após a ingestão de medicamentos por via oral, a alta taxa de absorção de medicamentos hidrossolúveis no trato intestinal permite que o primeiro órgão interno a iniciar o metabolismo seja a(o):

- a) vesícula biliar.
- b) pâncreas.
- c) fígado.
- d) baço.
- e) rim

**Comentários:**

**A alternativa C está correta.** Lembrem-se que, sempre que a questão mencionar o metabolismo ou biotransformação de medicamentos, devemos pensar no fígado. O



metabolismo pode ocorrer em outros órgãos como pulmão, rins e intestino, mas o fígado é principal órgão responsável pelo metabolismo de substâncias. Nele se encontram as CYPs da família citocromo 450, que são responsáveis por algumas reações (reações de fase I e fase II. As reações de fase I envolvem oxidação, redução ou hidrólise. Enquanto, as reações de fase II envolvem reação de conjugação.

**4. (Prefeitura do Rio de Janeiro - RJ - Farmacêutico - 2019) A excreção dos fármacos e metabólitos na urina inclui três processos independentes: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. A quantidade de fármaco que chega ao lúmen tubular por filtração glomerular depende da:**

- a) taxa de filtração glomerular e da taxa de transporte através de carreadores de solutos
- b) variação de transportadores carreadores de solutos e do pH da urina
- c) taxa de filtração glomerular e da extensão da ligação plasmática do fármaco
- d) extensão da ligação plasmática e da taxa de transporte através de carreadores

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta.** O transporte através de carreadores ocorre após a filtração glomerular. Portanto, não pode estar relacionado com esse processo. Lembrando que o transporte com auxílio de carreadores influencia a excreção de fármacos, mas em etapa posterior (secreção tubular ativa)

**A alternativa B está incorreta.** Como disposto na explicação anterior, transportadores carreadores de soluto influenciam a etapa de secreção tubular ativa. O pH da urina, por sua vez, também vai influenciar na eliminação de fármacos, mas na etapa reabsorção tubular passiva.

**A alternativa C está correta.** A taxa de filtração glomerular influencia diretamente o processo de filtração glomerular. Em alguns casos de insuficiência renal, por exemplo, a taxa pode estar reduzida, comprometendo a eliminação dos fármacos. No que diz respeito a extensão da ligação plasmática do fármaco, lembrem-se que apenas os fármacos na forma livre serão filtrados devido ao tamanho do complexo fármaco-proteína plasmática, que não passa pelos capilares da cápsula de Bowman.

**A alternativa E está incorreta.** Explicação semelhante à da alternativa A.

**5. (UFRN - RN - Farmacêutico - 2018) A 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 de sua excreção na urina. A**





clorpromazina, antipsicótico de amplo uso, apresenta uma biodisponibilidade em torno de 30%. Outras características farmacocinéticas deste fármaco são a elevada metabolização (inclusive de primeira passagem), 90% de ligação a proteínas plasmáticas e elevado volume de distribuição (VD). Comparando a dose máxima administrada pela via oral (VO) e pela via intramuscular (IM) da clorpromazina, é correto afirmar que:

- a) a dose IM é maior devido ao metabolismo de primeira passagem.
- b) a dose VO é maior devido à forte ligação com proteínas plasmáticas.
- c) a dose IM é maior devido ao elevado volume de distribuição.
- d) a dose VO é maior devido à diminuída biodisponibilidade.

#### Comentários:

**A alternativa D está correta.** Percebam que a questão compara duas vias de administração: a intramuscular e oral.

De acordo com parâmetros fisiológicos como: metabolismo de primeira passagem e associados as propriedades físico-químicas do fármaco, a absorção pela via oral é inferior a intramuscular. Sendo assim, na via oral, a concentração do fármaco livre é menor na corrente sanguínea. Desta forma, a via oral necessita de uma maior dose devido à reduzida biodisponibilidade em comparação a via intramuscular.

**6. (Prefeitura de Andradas - MG - Farmacêutico - 2019) A Hemodiluição com redução de proteínas plasmáticas é um tipo de interação farmacocinética na:**

- a) Absorção.
- b) Distribuição.
- c) Biotransformação.
- d) Excreção.

#### Comentários

**A alternativa B está correta.** A presença de proteínas plasmáticas presentes na corrente sanguínea está relacionada com a ligação aos fármacos. Dessa forma, temos uma parcela ligada e outra livre, sendo essa fração livre disponível para ser distribuída pela corrente sanguínea chegando aos órgãos alvos. Logo, a hemodiluição se relaciona especificamente com a distribuição de fármacos.

**7. (Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico - 2018) Os fármacos são eliminados por várias vias. Entretanto, uma das mais importantes é a via renal. Por essa via, os fármacos**



podem ser excretados por diversos mecanismos. Quando se tem a formação do ultrafiltrado, esse fluido ainda pode receber fármacos por transportadores específicos que compõem o néfron. Nesse caso, estamos falando de:

- a) eliminação por filtração glomerular.
- b) difusão passiva pelo epitélio tubular.
- c) secreção tubular ativa.
- d) reabsorção glomerular ativa.

#### Comentários:

**A alternativa A está incorreta.** A eliminação que ocorre na filtração glomerular não está relacionada a transportadores específicos e sim com passagem das moléculas pelos capilares.

**A alternativa B está incorreta.** Lembrem-se do conceito de difusão passiva que abordamos no início da nossa aula. Na difusão passiva ou simples, o transporte transmembrana ocorre sem gasto de energia e a favor do gradiente de concentração. Nesse caso, não é necessário transportador específico.

**A alternativa C está correta.** A secreção tubular ativa é um dos processos de excreção de fármacos e ocorre quando transportadores específicos da membrana do túbulo renal secretam para dentro do lúmen moléculas que não foram filtradas na etapa anterior.

**A alternativa D está incorreta.** Não existe etapa de reabsorção glomerular ativa, o correto seria reabsorção tubular passiva que, por ser passiva, não envolve transportadores específicos de membrana.

**8. (IESES - Prefeitura de São José do Cerrito - SC - Bioquímico Farmacêutico - 2017) A absorção consiste na transferência do fármaco desde seu local de aplicação até a corrente circulatória. É o processo que influencia o início e a magnitude de efeito dos fármacos, sendo um dos determinantes da escolha de vias de administração e doses. Existem várias formas de absorção, uma delas pode ser errática ou incompleta, especialmente em pacientes com motilidade intestinal aumentada. Referimos-nos à absorção:**

- a) Retal.
- b) Intraperitoneal.
- c) Cutânea.



d) Intramuscular.

#### Comentários:

**A alternativa A está correta.** A via retal é uma via de administração errática e incompleta, sujeita as variações da motilidade gastrointestinal que pode estar alterada dificultando seu uso. Vale destacar que na via retal cerca de 50% da dose administrada vai sofrer metabolismo de primeira passagem ao chegar no fígado através da circulação porta.

**A alternativa B está incorreta.** A via intraperitoneal não é muito empregada na clínica mas sua absorção não é errática e incompleta como na via retal.

**A alternativa C está incorreta.** Na via subcutânea pode haver absorção em função da lipossolubilidade do fármaco, concentração e outros fatores.

**A alternativa D está incorreta.** A absorção da via intramuscular é regular e alta devido a vascularização rica do tecido.

**9. (COPEVE-UFAL - UFAL - Farmacêutico - 2018) As vias de administração de medicamentos têm velocidades variadas para início da ação do fármaco. Da ação mais rápida para a mais lenta, qual a única ordem correta?**

a) Intravenosa, Intramuscular, Oral, Transdérmica.

b) Sublingual, Oral, Intramuscular, Transdérmica.

c) Intravenosa, Sublingual, Oral, Intramuscular.

d) Intravenosa, Intramuscular, Sublingual, Oral.

e) Transdérmica, Oral, Sublingual, Intravenosa.

#### Comentários:

**A alternativa A está correta.** (Ordem de velocidade de absorção está correta: 1º, 2º, 3º, 4º)

**A alternativa B está incorreta.** Nesse caso vale lembrar que a via intramuscular é mais rápida que a via oral. (Ordem: 1º, 3º, 2º, 4º)

**A alternativa C está incorreta.** Novamente, a via intramuscular veio após a oral, sendo que a via intramuscular é mais rápida que a oral. (Ordem: 1º, 2º, 4º, 3º)

**A alternativa D está incorreta.** Nesse caso, temos que lembrar que a via sublingual é mais rápida que a via intramuscular. (Ordem: 1º, 3º, 2º, 4º)

**A alternativa E está incorreta.** A ordem de velocidade de absorção está completamente invertida nessa alternativa. (Ordem: 4º, 3º, 2º, 1º)



**10. (CONSULPLAN - Prefeitura de Cascavel - PR - Farmacêutico - 2016) Correlacionando a farmacocinética com a farmacodinâmica, pode-se afirmar que:**

- a) O metabolismo não interfere na eficácia farmacológica.
- b) A biodisponibilidade não possui relação com a farmacodinâmica.
- c) Quanto maior o tempo de meia-vida de um fármaco, menos tempo o fármaco irá atuar no organismo.
- d) No metabolismo de primeira passagem, levando em consideração um metabólito ativo, irá reduzir a eficácia farmacológica.
- e) Pessoas com hepatite viral podem ser intoxicadas pelos medicamentos devido ao aumento do tempo de ação farmacológica, sendo o metabólito em questão inativo.

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta.** O metabolismo/ biotransformação pode sim interferir na eficácia farmacológica. No caso do uso de fármacos que atuem como inibidores ou indutores hepáticos, o metabolismo do fármaco afetado pode alterar a concentração plasmática do mesmo ou do seu metabólito ativo interferindo diretamente na eficácia.

**A alternativa B está incorreta.** A biodisponibilidade está relacionada a concentração do fármaco que atinge a circulação sistêmica e estará disponível para agir no alvo farmacológico. A Farmacodinâmica estuda essas interações do fármaco com seu alvo, então existe relação.

**A alternativa C está incorreta.** Nesse caso, a alternativa trouxe o conceito ao contrário. Quanto maior o tempo de meia-vida, mais tempo o fármaco permanecerá no organismo, tanto na forma ligada a proteínas plasmáticas, como na forma livre que pode ser distribuída aos tecidos. Lembrando que fármacos com alto volume de distribuição tem maior tempo de meia-vida.

**A alternativa D está incorreta.** Considerando um metabólito ativo, o metabolismo de primeira passagem vai aumentar a eficácia e não reduzi-la.

**A alternativa E está correta.** O quadro da hepatite pode comprometer o funcionamento hepático inclusive no que diz respeito as enzimas hepáticas. Dessa forma, pacientes com hepatite viral podem ter o processo de metabolismo/biotransformação de fármacos comprometido levando ao acúmulo do fármaco no organismo que pode suscitar o aparecimento de reações adversas ou toxicidade.



11. (Aprender - Prefeitura de Luzerna - SC - Farmacêutico - 2016) Alguns fármacos podem ter sua ação prolongada, pois podem ser transferidos a partir do fígado através de transporte envolvendo a bile, esse transporte ocorre através:

- a) Circulação entero-hepática
- b) Difusão através do Túbulo renal
- c) Secreção tubular
- d) Filtração glomerular

**Comentários:**

**A alternativa A está correta.** Esse conceito é o que descrevemos para circulação entero-hepática. O fármaco é absorvido no intestino e eliminado na bile, depois se for lipossolúvel pode ser reabsorvido e voltar a circulação sistêmica prolongando sua ação.

12. (UFLA - MG - Farmacêutico Bioquímico - 2018) A interação entre fármaco e receptor pode ser descrita em termos de afinidade e eficácia. Fonte: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. São Paulo: Artmed, 2012. Dessa forma, é CORRETO afirmar que:

- a) Um agonista pleno possui afinidade e eficácia.
- b) Um antagonista não possui afinidade, nem eficácia.
- c) Um antagonista não possui afinidade pelo receptor, mas possui eficácia.
- d) Um agonista possui afinidade, mas não possui eficácia.

**Comentários:**

**A alternativa A está correta.** O Agonista pleno possui alta afinidade pelo receptor e eficácia máxima. Lembrando que o que mudará em relação ao agonista parcial é justamente a eficácia que será menor.

**A alternativa B está incorreta.** Os antagonistas possuem afinidade pelos receptores para interação fármaco-receptor, mas não tem eficácia. A eficácia pode ser considerada zero ou nula.

**A alternativa C está incorreta.** Nessa alternativa, os conceitos vieram invertidos. Como já abordamos na explicação da alternativa anterior, os antagonistas possuem afinidade e não possuem eficácia.



**A alternativa D está incorreta.** Lembrando que todo os tipos de agonistas possuem eficácia, a diferença é a magnitude dessa eficácia. O agonista pleno possui eficácia máxima, o agonista parcial possui eficácia parcial e o agonista inverso possui eficácia negativa.

**13. (IADES - Fundação Hemocentro Brasília - DF - Farmácia - 2017) Em relação aos aspectos quantitativos associados à interação fármaco-receptor, assinale a alternativa correta.**

- a) A afinidade de um fármaco com o receptor é determinada pela intensidade das interações eletrostáticas, pela concentração do fármaco e pela disponibilidade de receptores.
- b) A potência, a eficácia e a afinidade são parâmetros empregados para estimar a interação entre fármaco e receptor.
- c) A eficácia refere-se à capacidade de um fármaco de ativar diferentes receptores ao mesmo tempo, a fim de potencializar a resposta celular.
- d) A concentração eficaz de um fármaco capaz de produzir 50% da respectiva resposta máxima (EC<sub>50</sub>) é um parâmetro utilizado na definição da eficácia e da afinidade de um fármaco; no entanto, ela não se aplica na determinação da potência dele.
- e) Os fármacos ditos potentes necessitam de concentrações plasmáticas altas para a produção dos efeitos terapêuticos.

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta.** A afinidade é determinada pela intensidade das interações eletrostáticas. Além disso, quanto maior a afinidade do fármaco pelo receptor menor será a concentração necessária para obter resposta. Entretanto, a disponibilidade de receptores não influencia a afinidade daquela molécula pelo seu alvo.

**A alternativa B está correta.** A potência, a eficácia e a afinidade são parâmetros empregados para estimar a interação entre fármaco e receptor. Lembrando que a potência reflete a concentração do fármaco necessária para desencadear uma resposta de magnitude definida, enquanto a eficácia indica a capacidade daquele fármaco gerar a resposta no receptor. Por último, a afinidade está relacionada a interação fármaco-receptor e a constante de dissociação.

**A alternativa C está incorreta.** A eficácia não está relacionada a capacidade do fármaco de ativar diferentes receptores. Essa capacidade está associada a afinidade do fármaco pelo receptor e pode gerar a ocorrência de efeitos adversos.

**A alternativa D está incorreta.** O valor de EC<sub>50</sub> aplica-se na determinação da potência do fármaco.





**A alternativa E está incorreta.** A relação é justamente contrária, ou seja, os fármacos considerados mais potentes necessitam de concentração plasmáticas mais baixas para desempenhar os efeitos terapêuticos.

14. (AOCF - Prefeitura de João Pessoa - PB - Farmacêutico - 2018) Grosso modo, farmacocinética é "o que o organismo faz com o fármaco", e isso a distingue da farmacodinâmica, que é "o que o fármaco faz com o organismo". Em relação ao assunto, analise as alternativas e assinale a alternativa que aponta a(s) correta(s).

I. A absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma e pode ser influenciada por fatores inerentes ao medicamento, por exemplo, a qualidade da formulação e o pH.

II. Fármacos agonistas possuem afinidade e atividade intrínseca (=1) pelo receptor; fármacos antagonistas não possuem afinidade nem atividade intrínseca pelo receptor.

III. A biotransformação compreende duas fases, sendo a primeira catabólica, e a segunda, anabólica.

IV. Enzimas e canais iônicos podem ser alvos moleculares para a ação de drogas.

- a) Apenas I e II.
- b) Apenas I, III e IV.
- c) Apenas III e IV.
- d) Apenas II e III.

#### Comentários:

**A alternativa I está incorreta.** O conceito de absorção está correto, mas essa etapa farmacocinética não é necessariamente influenciada pela qualidade da formulação. A qualidade da formulação deve seguir padrões estabelecidos na regulamentação, mas isso pode não alterar sua absorção. O valor do pH é um parâmetro que influencia a absorção como abordamos na aula, entretanto, é um fator inerente ao meio. A alternativa I afirma que o valor de pH é um fator inerente ao medicamento, portanto está incorreta.

**A alternativa II está incorreta.** O erro da alternativa está em afirmar que antagonistas não possuem afinidade pelo receptor. Lembrem que para interagir com o receptor, o fármaco antagonista deve ter afinidade pelo mesmo.

**A alternativa III está correta.** O metabolismo/biotransformação de fármaco possui duas fases. As reações de fase I que incluem oxidação, redução e hidrólise fazem parte da fase





catabólica onde ocorre quebra, degradação. Por outro lado, as reações do tipo II que compreendem reações de conjugação fazem parte da fase anabólica que significa formação, produção.

**A alternativa IV está correta.** Os alvos farmacológicos podem ser canais iônicos e enzimas.

**Gabarito – Alternativa C.**

**15. (IBFC - EBSEH - Farmacêutico (HUGG – UNIRIO) - 2017) As células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas sintetizam insulina a partir de um precursor de 110 aminoácidos de cadeia simples, denominado pré-pró-insulina. A insulina liga-se às superfícies localizadas nas regiões N terminal e C terminal da subunidade  $\alpha$  do receptor. Sobre o receptor da insulina, assinale a alternativa correta:**

- a) Receptores do tipo canais iônicos controlados por ligantes.
- b) Receptores acoplados à Proteína G.
- c) Receptores ligados à quinase e receptores correlatos.
- d) Receptores nucleares.
- e) Receptores citoplasmáticos do tipo balsas lipídicas.

**Comentários:**

**A alternativa C está correta.** A insulina é exemplo de hormônio que vai interagir com receptores ligados à quinase, especificamente receptores de fatores de crescimento com atividade tirosina quinase intrínseca.

**16. (Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico - 2018) Os fármacos lipossolúveis conseguem atravessar com bastante facilidade a membrana celular e chegar aos seus sítios de ação. Os receptores desses tipos de fármacos:**

- a) são acoplados à proteína G.
- b) podem ser nucleares ou citoplasmáticos.
- c) modificam funções celulares rapidamente por agirem diretamente dentro da célula.
- d) não alteram funções celulares importantes por serem de difícil acesso.

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta.** Os receptores acoplados a proteínas G estão presentes na membrana celular, portanto, não há necessidade de atravessar a membrana para alcançar o sítio ativo.



**A alternativa B está correta.** Os receptores nucleares ou citoplasmáticos, por sua vez, estão presentes no citoplasma ou núcleo celular. Sendo assim, os fármacos necessitam ser lipossolúveis para que consigam atravessar a membrana celular e nuclear.

**A alternativa C está incorreta.** Apenas os receptores que não atuam dentro da célula possuem capacidade de agir rapidamente, como os canais iônicos, enquanto que os receptores nucleares modificam as funções mais lentamente.

**A alternativa D está incorreta.** Os receptores nucleares atuam sobre a transcrição gênica, alterando funções celulares.

**17. (IBFC - EBSEH - Farmacêutico (HUAP – UFF) - 2016) Um dos princípios básicos da farmacologia afirma que, as moléculas dos fármacos precisam exercer alguma influência química sobre um ou mais constituintes das células, para produzir uma resposta farmacológica. Sobre os fármacos e seus alvos farmacológicos, assinale a alternativa correta:**

a) A ocupação de um receptor, por uma molécula de um fármaco, deve sempre resultar na ativação desse receptor. Esse efeito ocorre porque ele é decorrente da obrigatoriedade de que todo o fármaco, que se liga a esse receptor, deve apresentar especificidade (afinidade pelo sítio de ligação) e atividade intrínseca (capacidade de desencadear uma resposta).

b) Ao interpretar uma curva de concentração, versus efeito, é preciso lembrar que, a concentração do fármaco junto aos receptores na solução que banha a preparação é, invariavelmente, equitativa à concentração do fármaco na corrente sanguínea do indivíduo, após administração endovenosa.

c) Receptores ligados à proteína G possuem um domínio intracelular que liga e ativa quinases citosólicas, quando o receptor é ocupado. Todos os receptores ligados à proteína G compartilham uma arquitetura comum, que consiste em um grande domínio extracelular de ligação ao ligante, conectado ao domínio intracelular através de uma única hélice transmembrana.

d) Os receptores nucleares podem ser do tipo que estão presentes no citoplasma e formam homodímeros na presença de seus ligantes, migrando até o núcleo; seus ligantes são principalmente de natureza endócrina, como, por exemplo, os hormônios esteroidais.

e) Os receptores do tipo canais iônicos compreendem estruturas transmembranas complexas, constituídas por sete  $\alpha$ -hélices que atravessam a membrana e, normalmente, estão ligadas a uma alça intracelular maior do que as demais. O principal representante dessa classe é o receptor muscarínico da acetilcolina, o primeiro receptor a ser descrito no final da década de 1960.



### Comentários:

**A alternativa A está incorreta.** Os fármacos devem apresentar especificidade (afinidade) pelos receptores, mas não necessariamente precisam possuir atividade intrínseca. Os fármacos antagonistas têm eficácia zero ou nula.

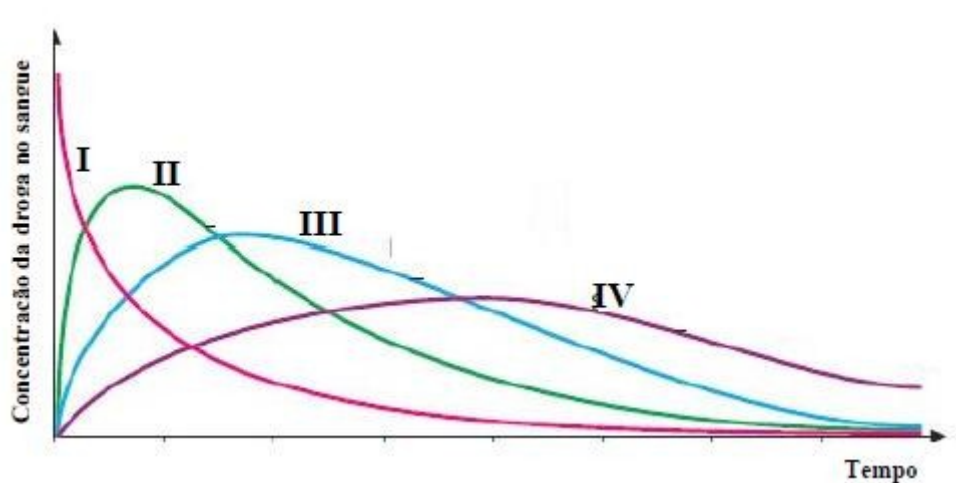
**A alternativa B está incorreta.** Após a administração intravenosa, a biodisponibilidade do fármaco é de 100%, pois não ocorre absorção. Entretanto, a concentração não é igual a sanguínea, devido ao fenômeno de distribuição do fármaco para os tecidos e órgãos.

**A alternativa C está incorreta.** Os receptores acoplados à proteína G ativam as proteínas G e não quinases citosólicas.

**A alternativa D está correta.** Receptores nucleares podem ser do tipo que estão presentes no citoplasma e formam homodímeros na presença de seus ligantes, migrando até o núcleo; seus ligantes são principalmente de natureza endócrina, como, por exemplo, os hormônios esteroidais.

**A alternativa E está incorreta.** A alternativa trouxe o conceito de receptor acoplado à proteína G, porém denominou de canal iônico.

**18. (COTEC - Prefeitura de Lagoa Grande - MG - Farmacêutico Bioquímico - 2019) A figura a seguir mostra variações da concentração de uma mesma droga na corrente sanguínea. Analise-a.**



Considerando a figura e o assunto abordado, analise as alternativas abaixo e assinale a via de administração correspondente à curva IV.

- a) Via intravenosa.
- b) Via intramuscular.



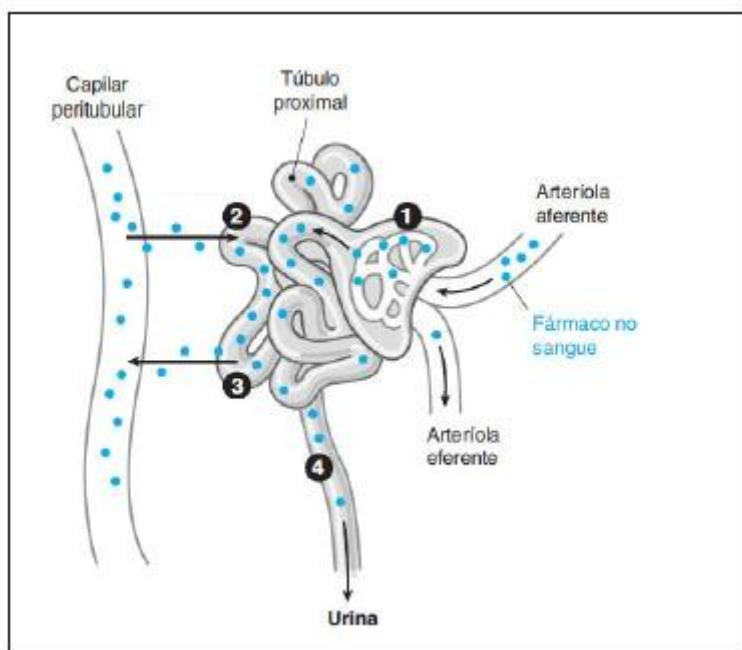
c) Via subcutânea.

d) Via oral.

### Comentários:

**A alternativa D está correta.** Percebam que a curva I já parte de uma concentração alta de fármaco no sangue, portanto, trata-se da via intravenosa, cuja biodisponibilidade é de 100%, pois não sofre absorção. A curva II está relacionada a via intramuscular que alcança mais rapidamente o pico de concentração plasmática em comparação com a curva III (via subcutânea), pois o tecido muscular é mais vascularizado, propiciando absorção mais rápida do fármaco para circulação sistêmica. A terceira curva (III), por sua vez, representa a via de administração subcutânea, que apresenta tecido com menor vascularização e contendo tecido adiposo, que torna a absorção um processo mais lento em relação a via IM. A última curva (IV) refere-se a via oral que sofre impacto significativo do processo de absorção além do metabolismo de primeira passagem, que reduzem consideravelmente sua biodisponibilidade.

**19. (COTEC - Prefeitura de Lagoa Grande - MG - Farmacêutico Bioquímico - 2019) A figura abaixo está relacionada a uma farmacocinética de um determinado fármaco.**



**Analise-a Considerando a figura e o processo apresentado, assinale a alternativa correspondente ao número 3 da figura.**

a) Secreção tubular.

- b) Filtração glomerular.
- c) Reabsorção tubular.
- d) Excreção.

#### Comentários:

**A alternativa C está correta.** A figura representa os processos envolvidos no processo de excreção renal de fármacos. O número 1 representa processo que ocorre na cápsula de Bowman, onde ocorre a filtração glomerular. Já o número 2 indica o filtrado, sendo encaminhado para o túbulo contorcido proximal e lá vai ocorrer a secreção tubular ativa, onde carreadores irão transportar substâncias da circulação sanguínea para luz do túbulo. Por último, o número 3 corresponde ao processo de reabsorção tubular passiva. Nessa etapa, os fármacos podem ser reabsorvidos pela corrente sanguínea. Para que isso ocorra devem estar na forma não ionizada, válido para ácidos e bases fracos pois terão capacidade de atravessar a membrana.

#### 20. (Instituto Excelência - Prefeitura de Rio Novo - MG - Farmacêutico - 2019)

Leia o texto a seguir:

Nos casos em que dois ou mais fármacos administrados conjuntamente têm o mesmo efeito farmacológico. Por exemplo, a administração de trimetoprima e sulfametoxazol tem efeito benéfico pela atuação dos fármacos em etapas diferentes do metabolismo bacteriano cujo resultado é o aumento do espectro bacteriano e o aumento na atividade antimicrobiana, que passa de bacteriostática para bactericida.

Essa informação refere-se a:

- a) Sinergismo.
- b) Interação droga receptor.
- c) Mensageiro secundário.
- d) Nenhuma das alternativas.

#### Comentários:

**A alternativa A está correta.** O sinergismo de ação se configura pela soma do efeito de dois fármacos distintos. Esse tipo sinergismo pode ser de adição ou potenciação/potencialização. No caso sinergismo de adição, o efeito final é a soma dos dois efeitos individuais. Enquanto, no sinergismo de potencialização, o efeito final é maior que a soma dos dois efeitos separadamente. No exemplo citado no enunciado da questão da



trimetoprima e sulfametoxazol, temos um exemplo de sinergismo de dois fármacos que atuam com mecanismo de ação diferente e se somam para impedir a replicação bacteriana.

**A alternativa C está incorreta.** A interação droga receptor é a interação entre fármaco e receptor gerando ou não resposta celular. No caso, os agonistas geram efeitos celulares, enquanto que os antagonistas não geram efeito, mas se ligam aos receptores.

**A alternativa C está incorreta.** O mensageiro secundário ou segundo mensageiro é uma molécula intermediária, que faz parte da cadeia de sinalização das alterações celulares e irão desencadear a resposta da interação fármaco- receptor.

**A alternativa D está incorreta.** Como alternativa A está correta, a alternativa D está errada.

**21. (NC-UFPR - PR - Farmacêutico - 2017) A absorção é um processo definido como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma e, com exceção da via intravenosa, é importante em todas as vias de administração. Em relação à absorção de fármacos administrados por via oral, é correto afirmar:**

- a) De forma geral, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos em 1-3 horas.
- b) A absorção é fortemente determinada pela ionização das moléculas dos fármacos, sendo que ácidos e bases fortes são melhor absorvidos que ácidos e bases fracos.
- c) A motilidade gastrointestinal tem grande efeito sobre a absorção de fármacos e, apesar de haver exceções, de modo geral o movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal facilita a absorção.
- d) Em sua maioria, os fármacos que são administrados pela boca e deglutidos são quase que totalmente absorvidos no estômago.
- e) Estudos comprovam que o tamanho da partícula e a formulação exercem pouco ou nenhum efeito sobre a absorção quando feita por via oral, facilitando a intercambialidade.

#### **Comentários:**

**A alternativa A está correta.** A via oral permite uma biodisponibilidade do fármaco entre 5 e < 100%. Ela é influenciada por diversos parâmetros, incluindo a velocidade de dissolução do fármaco; características da formulação, como tamanho da partícula; integridade e motilidade do TGI etc. Via de regra, fármacos administrados por via oral, em formulações que permitam sua liberação normal ou imediata, têm biodisponibilidade de cerca de 75%, com pico entre 1 a 3 horas após a administração.





**A alternativa B está incorreta.** O equívoco da alternativa é afirmar que ácidos e bases fortes são mais bem absorvidos que os ácidos e bases fracos, sendo que os ácidos e fortes são ionizados com maior facilidade dificultando a absorção.

**A alternativa C está incorreta.** O aumento da motilidade gastrointestinal (acelerar o esvaziamento gástrico) favorece a absorção de fármacos. Entretanto, a motilidade excessivamente aumentada, prejudica a absorção devido à passagem muito rápida do fármaco pelo trato gastrointestinal, sendo excretados nas fezes.

**A alternativa D está incorreta.** Em sua maioria, os fármacos que são administrados pela boca e deglutidos são quase que totalmente absorvidos no intestino devido a sua ampla área de absorção.

**A alternativa E está incorreta.** O tamanho da partícula é uma característica que influencia diretamente na absorção de fármacos: quanto menor o tamanho, mais facilmente ocorrerá a dissolução, etapa anterior e necessária à absorção, na qual o fármaco dissolve nos fluidos biológicos que circundam as células. Existem outras características da formulação que influenciam na absorção do fármaco também, como a viscosidade.

**22. (IBFC - SESACRE - Farmacêutico - 2019) Os fármacos \_\_\_\_ agem sobre receptores dando origem a alterações no funcionamento celular, que podem produzir efeitos de vários tipos. Assinale a alternativa que preencha corretamente a lacuna.**

- a) agonistas
- b) bioequivalentes
- c) antagonistas
- d) eficazes

#### **Comentários:**

**A alternativa A está correta.** Trata-se da definição de fármacos, lembrando que os fármacos antagonistas não produzem efeitos apenas se ligam receptores impedindo a ligação do agonista. Por outro lado, o conceito de eficácia está relacionado a capacidade gerar de efeito e a magnitude do mesmo. O conceito de fármacos bioequivalentes se aplica no contexto de categorias de medicamentos quando abordamos medicamentos de referência, similares e genéricos.

**23. (COMPERVE - SESAP-RN - Farmacêutico - 2018) A 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. Alendronato sódico, amplamente empregado no tratamento da osteoporose, apresenta uma biodisponibilidade inferior a 1% quando administrado pela via oral. Não é metabolizado de forma significativa no organismo, apresenta taxa de ligação a proteínas plasmáticas elevada ( $\approx 80\%$ ) e é excretado pela via urinária. Destaca-se um elevado tempo de meia-vida de eliminação, aproximadamente 10 anos. A baixa biodisponibilidade oral do alendronato se deve à

- a) afinidade pela matriz óssea elevada.
- b) absorção gastrointestinal ineficaz.
- c) metabolização hepática deficiente.
- d) ligação à albumina sérica eficaz.

#### Comentários:

**A alternativa B está correta.** Dentre as opções de gabarito apresentadas, a única que influencia a biodisponibilidade é a absorção gastrointestinal ineficaz. Lembrando que a biodisponibilidade indica a quantidade do fármaco que chegou a corrente sistêmica após a absorção.

**24. (IPEFAE - Prefeitura de Águas da Prata - SP - Farmacêutico - 2020) A Farmacodinâmica estuda os efeitos das drogas ou fármacos nos organismos, seus mecanismos de ação e a relação entre a dose do fármaco e efeito. Assinale a alternativa cujo conteúdo se refere à farmacodinâmica:**

- a) Liberação do fármaco de sua forma farmacêutica.
- b) Absorção e distribuição.
- c) Interação do fármaco com o receptor.
- d) Metabolismo e excreção.

#### Comentários:

Questão bem tranquila ;)

**A alternativa A está incorreta.** A liberação do fármaco da sua forma farmacêutica está relacionada a farmacotécnica. A farmacotécnica é a ciência que trata das formas farmacêuticas e formas de liberação.

**A alternativa B está incorreta.** A absorção e a distribuição, como abordamos na nossa aula, são etapas da farmacocinética. Lembrem-se que a farmacocinética estuda o que o



organismo faz com o fármaco, os movimentos do fármaco pelo organismo e processos cinéticos que este sofre.

**A alternativa C está correta.** A interação entre o fármaco e o receptor faz parte do contexto da Farmacodinâmica.

**A alternativa D está incorreta.** O metabolismo e a excreção também são etapas da farmacocinética.

**25. (IPEFAE - Prefeitura de Águas da Prata - SP - Farmacêutico - 2020) A farmacocinética é a área da farmacologia que estuda os processos cinéticos dos fármacos, isto é, o movimento do fármaco pelo organismo, que compreende as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação.**

**Existem diversos fatores que podem alterar/regular cada etapa da farmacocinética. A ligação a proteínas plasmáticas está relacionada com qual dessas etapas?**

- a) Absorção
- b) Distribuição
- c) Biotransformação
- d) Eliminação

**Comentários:**

**A alternativa B está correta.** Em nossa aula estudamos os diversos fatores que podem alterar ou influenciar as etapas farmacocinéticas. A ligação a proteínas plasmáticas é um fator que regula a etapa da distribuição. Vale ressaltar que a fração livre dos fármacos que exerce a ação farmacológica. A fração ligada a proteínas plasmáticas se encontra em equilíbrio com a fração livre e serve como estoque de reserva. Em caso de baixos níveis da fração livre na circulação sanguínea pode ocorrer deslocamento do equilíbrio no sentido de obtenção da forma livre. Por último, destaco que as principais proteínas plasmáticas de ligação são albumina (fármaco de caráter ácido) e glicoproteína alfa-1 ácida (fármaco de caráter básico).

**26. (UNESC - Prefeitura de Maracajá - SC - Farmacêutico - 2020) Pacientes com comprometimento hepático e renal podem apresentar complicações em quais das etapas farmacocinéticas?**

- a) Absorção e excreção
- b) Absorção e metabolização
- c) Metabolização e excreção



d) Distribuição e excreção

### Comentários:

**A alternativa C está correta.** Na resolução desta questão é necessário lembrar em quais etapas farmacocinéticas temos o envolvimento hepático e renal. Lembrem-se que a função hepática é importante para o metabolismo dos fármacos, pois a maioria das moléculas sofrem metabolismo hepático. O metabolismo pode ocorrer em duas fases (fase I – hidrólise, redução, oxidação) e fase II (conjugação). Vale ressaltar que o metabolismo torna a molécula do fármaco mais polar (hidrossolúvel). Sendo que cerca de 50% dos fármacos são metabolizadas pelas enzimas da família do citocromo P450, muito relevante no contexto das interações medicamentosas farmacocinéticas. Portanto, o comprometimento da função hepática pode gerar complicações no metabolismo.

Por outro lado, o rim é um dos principais órgãos responsáveis pela excreção dos fármacos. Sendo assim, o comprometimento renal, pode complicar a etapa da excreção. Fiquem atentos, pois a excreção renal, não é o único mecanismo de eliminação. A excreção pode ocorrer pelo pulmão, por exemplo. Contudo, destaco na eliminação renal temos três processos principais que são: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva.

**27. (FACET - Prefeitura de Capim - PB - Farmacêutico - 2020) A farmacocinética é o caminho percorrido pelo fármaco desde do seu local de administração até a sua excreção. Com relação a etapa da absorção julgue as sentenças como verdadeiras (V) ou falsas (F).**

( ) A absorção é a passagem do fármaco do seu local de administração para a corrente sanguínea. ( ) Fármacos lipossolúveis atravessam mais facilmente a bicamada lipídica das membranas biológicas. ( ) Os fármacos, dependendo de suas propriedades químicas, podem ser absorvidos no Trato Gastrointestinal (TGI) por difusão simples, difusão facilitada ou transporte ativo. ( ) O grau de ionização do fármaco não interfere na sua absorção.

**Marque a alternativa correta.**

- a) F; F; V; V.
- b) F; V; F; F.
- c) V; F; F; V.
- d) V; V; V; F.



e) F; F; F; V.

### Comentários:

Vamos analisar cada sentença.

**A primeira sentença é verdadeira.** A absorção é a passagem do fármaco do seu local de absorção para a corrente sanguínea. A biodisponibilidade é o parâmetro farmacocinético que está relacionado a absorção, pois representa a fração do fármaco (forma inalterada) que alcança a circulação sistêmica. Vale destacar que quando o fármaco é administrado pela via intravenosa, não ocorre absorção (fármaco é administrado direto na corrente sanguínea), portanto, a biodisponibilidade é 100 %. ( $F = 1$ )

**A segunda sentença é verdadeira.** Como estudamos, a lipossolubilidade é um dos fatores que influencia o transporte de moléculas através da membrana. Neste caso, fármacos lipossolúveis atravessam com maior facilidade a bicamada lipídica das membranas biológicas.

**A terceira sentença é verdadeira.** O TGI é o principal órgão de absorção de fármacos e a absorção pode ocorrer por difusão simples, difusão facilitada e transporte ativo.

**A quarta sentença é falsa.** O grau de ionização dos fármacos interfere na absorção. A maioria dos fármacos são ácidos e bases fracas que estão presentes em equilíbrio das formas ionizada e não ionizada. De acordo com a variação do pH do meio, o fármaco pode se apresentar predominantemente em uma das formas. Vale lembrar que a forma não ionizada (apolar) tem maior facilidade em atravessar as membranas biológicas. Enquanto, a forma ionizada (polar), não atravessa a bicamada lipídica da membrana.

Portanto, temos a sequência V, V, V e F. A **alternativa correta é a letra D.**

**28. (IBADE - Prefeitura de Santa Luzia D'Oeste - Farmacêutico Bioquímico - 2020) A maioria das drogas são metabolizadas antes de serem absorvidas pelo organismo. As principais reações de metabolização das drogas são - oxidação, redução, hidrólise e conjugação. Em relação à oxidação, considere as seguintes afirmações:**

I- a grande parte do metabolismo oxidativo das drogas é catalisada pelos citocromos P-450; II- os citocromos P450 são encontradas principalmente no retículo endoplasmático hepático; III- em sua forma reduzida (ferrosa), liga-se ao monóxido de carbono para formar um complexo que absorve a luz de forma máxima em 1450 nm.

**Das afirmações anteriores:**

a) apenas I está correta.



- b) apenas I e II estão corretas.
- c) apenas I e III estão corretas.
- d) apenas II e III estão corretas.
- e) apenas II está correta.

#### Comentários:

**A primeira afirmativa está correta.** As reações de oxidação da fase I do metabolismo hepático são, em sua maioria, catalisadas por enzimas da família citocromo P450. Vale ressaltar que cerca de 50 % são metabolizados por estas enzimas.

**A segunda afirmativa está correta.** Os citocromos P450 são encontradas principalmente no retículo endoplasmático hepático. Sendo assim, o comprometimento da função hepática pode alterar o processo do metabolismo.

**A terceira afirmativa está incorreta.** A denominação citocromo P450 está relacionada ao fato de que na forma reduzida, a enzima se liga ao monóxido de carbono (CO) e forma complexo que produz espectro de absorção característico de pico de cerca de 450 nm. Sendo assim, o termo se refere ao pigmento de absorbância em 450nm.

Portanto, a **alternativa correta é a letra B.**

**29. (IBADE - Prefeitura de Santa Luzia D'Oeste - Farmacêutico Bioquímico - 2020) A farmacocinética pode ser definida como o estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos ou dos seus metabólitos. Em relação à biodisponibilidade de um fármaco, é correto afirmar que:**

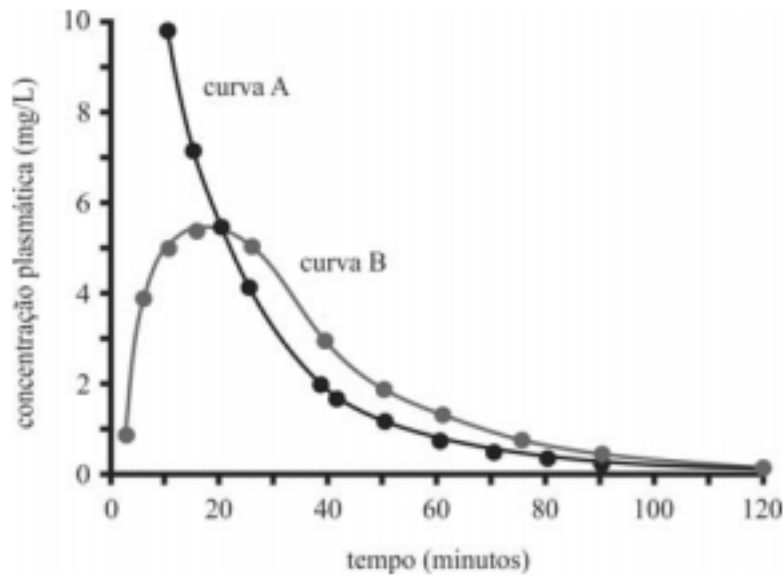
- a) é a quantidade de fármacos introduzida no organismo.
- b) é a alteração sofrida por um fármaco após a sua administração.
- c) a via de administração que garante maior biodisponibilidade é a sublingual.
- d) é a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica.
- e) é a compatibilidade de um fármaco com o sistema biológico.

#### Comentários:

**A alternativa D está correta.** A biodisponibilidade é a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica. Vale destacar que a via de administração intravenosa apresenta 100 % de biodisponibilidade, pois o fármaco já é administrado diretamente na circulação sanguínea.



30. (CESPE / CEBRASPE - Prefeitura de Barra dos Coqueiros - Farmacêutico - 2020)



O gráfico anterior ilustra as curvas A e B, que representam, respectivamente, a concentração plasmática, em função do tempo, de um fármaco administrado pelas vias

- a) oral tópica e cutânea.
- b) intravenosa e oral.
- c) sublingual e oral.
- d) intramuscular e intravenosa.
- e) subcutânea e tópica cutânea.

**Comentários:**

**A alternativa B está correta.** Pessoal, sei que as questões com gráficos assustam. Mas na maioria das vezes são tranquilas e intuitivas.

Nesta questão, podemos e cara perceber que a curva A representa a curva de um fármaco administrado pela via intravenosa. A concentração plasmática já começa no pico máximo. Lembrem-se que nesse caso, o fármaco é administrado diretamente na circulação sistêmica e não sofre absorção, apresentando 100 % de biodisponibilidade. Em função do tempo ocorre metabolismo e eliminação do fármaco levando a queda da concentração plasmática.

A curva B, por outro lado, começa com concentração plasmática baixa que vai aumentando em função do tempo. O fármaco administrado pela via oral é absorvido até alcançar seu





pico máximo e depois ser excretado do organismo levando a queda da concentração em função do tempo.

**31. (VUNESP - Prefeitura de Morro Agudo - Farmacêutico - 2020) Em relação à biodisponibilidade de um fármaco, é correto afirmar que**

a) 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.

b) consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa, mas não necessariamente quantitativa de princípio(s) ativo(s).

c) pode ser entendida como extensão e velocidade de eliminação.

d) em indivíduos saudáveis, ela indica a equivalência de formulações e apenas isso. Não há razões científicas para supor que as diferenças interindividuais distingam a proveniência farmacêutica das moléculas de princípio ativo.

e) para a maioria dos fármacos, um produto genérico deve apresentar 95-100% de intervalo de confiança em relação ao produto original, para que seja aceito como bioequivalentes.

**Comentários:**

**A alternativa A está correta.** De acordo com a legislação vigente a 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.

**A alternativa B está incorreta.** A alternativa trouxe parte do conceito de bioequivalência de forma equivocada, pois os produtos tem que apresentar idêntica composição qualitativa e quantitativa. A bioequivalência farmacêutica consiste na demonstração de 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.

**A alternativa C está incorreta.** A biodisponibilidade está relacionada com a velocidade e extensão da absorção e não da eliminação, que pode ser obtida a partir curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

**A alternativa D está incorreta.** A biodisponibilidade não indica equivalência farmacêutica de formulações.





**A alternativa E está incorreta.** Para que dois fármacos sejam considerados bioequivalentes devem demonstrar biodisponibilidades equivalentes entre si, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

**32. (VUNESP - Prefeitura de Morro Agudo - Farmacêutico - 2020) "Volume de líquido necessário para conter a quantidade total de um fármaco no organismo na mesma concentração presente no plasma" é a definição de Volume de**

- a) compartimento.
- b) distribuição aparente.
- c) depuração.
- d) eliminação.
- e) contensão.

**Comentário:**

Questão bem tranquila.

**A alternativa B está correta.** O volume de distribuição aparente é o volume de líquido necessário para conter a quantidade total de um fármaco no organismo na mesma concentração presente no plasma.

**33. (VUNESP - Prefeitura de Morro Agudo - Farmacêutico - 2020) Em relação aos movimentos de fármacos através das barreiras celulares, é correto afirmar que**

- a) os fármacos atravessam as membranas lipídicas unicamente usando transportadores específicos.
- b) o peso molecular de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas; a lipossolubilidade é menos importante.
- c) muitos fármacos são ácidos e bases fortes, portanto seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Schild.
- d) a partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente baixo, enquanto as bases fracas fazem o oposto.
- e) com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas celulares; isso acarreta a partição pelo pH.



### Comentários:

**A alternativa A está incorreta.** Os fármacos podem atravessar a bicamada lipídica das membranas biológicas através de diversos tipos de transporte como: difusão passiva, difusão facilitada, transporte ativo dentre outros. Na difusão passiva, por exemplo, não tem necessidade de transportador específico.

**A alternativa B está incorreta.** Na verdade, o principal fator que determina a taxa de difusão passiva é a lipossolubilidade do fármaco. Entretanto, o peso molecular também influencia o processo de difusão passiva.

**A alternativa C está incorreta.** A maioria dos fármacos são ácidos e bases fracas, portanto o estado de ionização varia de acordo com pH do meio, conforme a equação de Henderson Hasselback. O grau de ionização é um dos fatores que influencia a absorção, lembrando que a fração não ionizada do fármaco (apolar) tem maior facilidade de atravessar a membrana.

**A alternativa D está incorreta.** Os ácidos fracos tendem acumular em pH relativamente alto, pois acumulam em pH básico. Enquanto as bases fracas tendem a acumular em pH relativamente baixo, permanecendo retidas em pH ácido. Nestas condições, os fármacos encontram predominantemente na sua forma ionizada, portanto, não atravessam a membrana.

**A alternativa E está correta.** No caso de ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas celulares acarretando a partição pelo pH. As formas não protonadas ou não ionizadas são apolares, portanto, atravessam a membrana.

**34. (IBADE - Prefeitura de São Felipe D'Oeste - RO - Farmacêutico Generalista - 2020) A passagem de um fármaco do local de administração, atravessando as membranas biológicas, com destino a corrente sanguínea, onde o grau de hidrossolubilidade, pH e massa molar podem influenciar diretamente no processo. Esta definição está relacionada à/ao:**

- a) absorção.
- b) eliminação.
- c) volume de Distribuição.
- d) distribuição.
- e) biotransformação.

### Comentários:



**A alternativa A está correta.** A absorção é a passagem de um fármaco do local de administração, atravessando as membranas biológicas, com destino a corrente sanguínea, onde o grau de hidrossolubilidade, pH e massa molar podem influenciar diretamente no processo.

**A alternativa B está incorreta.** A eliminação está relacionada a excreção do fármaco do organismo, podendo ocorrer no rim.

**A alternativa C está incorreta.** O volume de distribuição aparente é o volume de líquido necessário para conter a quantidade total de um fármaco no organismo na mesma concentração presente no plasma.

**A alternativa D está incorreta.** A distribuição é a etapa da farmacocinética relacionada a distribuição do fármaco pelos tecidos e órgãos, alcançando seu local de ação. A forma livre do fármaco é responsável pela ação farmacológica.

**A alternativa E está incorreta.** A biotransformação é a etapa na qual ocorre o metabolismo dos fármacos para obtenção de moléculas que serão direcionadas para eliminação. O metabolismo hepático é o principal tipo de metabolismo de fármacos.

**35. (IBADE - IAPEN - AC - Farmacêutico - 2020) Qual é o termo utilizado para indicar “o tempo necessário para que a quantidade do fármaco se reduza à metade durante a eliminação”?**

- a) Depuração
- b) Meia vida
- c) Volume de distribuição
- d) Biodisponibilidade
- e) Bioequivalência

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta.** A depuração é um termo relacionado a capacidade dos rins em retirar/eliminar substâncias da corrente sanguínea/plasma.

**A alternativa B está correta.** O tempo de meia vida é o tempo necessário para que a quantidade do fármaco se reduza à metade durante a eliminação.

**A alternativa C está incorreta.** O volume de distribuição aparente é o volume de líquido necessário para conter a quantidade total de um fármaco no organismo na mesma concentração presente no plasma.



**A alternativa D está incorreta.** A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo que alcança a corrente sanguínea.

**A alternativa E está incorreta.** A bioequivalência consiste na demonstração de 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.

**36. (IBADE - VIVA COMUNIDADE-VIVA RIO - Farmacêutico - 2021) O processo pelo qual ocorre uma mudança estrutural em determinada molécula para torná-la mais susceptível a excreção, e que começa na mucosa intestinal, tendo grande e importante participação do fígado é denominado:**

- a) metabolismo.
- b) excreção.
- c) distribuição.
- d) biodisponibilidade.
- e) absorção.

**Comentários:**

**A alternativa A está correta.** O metabolismo ou biotransformação é uma das etapas farmacocinética que gera mudança estrutural em determinada molécula para torná-la mais susceptível a excreção, e que se inicia na mucosa do TGI. Além disso, destaco que o principal órgão responsável pelo metabolismo é o fígado.



# ESSA LEI TODO MUNDO CONHECE: PIRATARIA É CRIME.

Mas é sempre bom revisar o porquê e como você pode ser prejudicado com essa prática.



**1** Professor investe seu tempo para elaborar os cursos e o site os coloca à venda.



**2** Pirata divulga ilicitamente (grupos de rateio), utilizando-se do anonimato, nomes falsos ou laranjas (geralmente o pirata se anuncia como formador de "grupos solidários" de rateio que não visam lucro).



**3** Pirata cria alunos fake praticando falsidade ideológica, comprando cursos do site em nome de pessoas aleatórias (usando nome, CPF, endereço e telefone de terceiros sem autorização).



**4** Pirata compra, muitas vezes, clonando cartões de crédito (por vezes o sistema anti-fraude não consegue identificar o golpe a tempo).



**5** Pirata fere os Termos de Uso, adultera as aulas e retira a identificação dos arquivos PDF (justamente porque a atividade é ilegal e ele não quer que seus fakes sejam identificados).



**6** Pirata revende as aulas protegidas por direitos autorais, praticando concorrência desleal e em flagrante desrespeito à Lei de Direitos Autorais (Lei 9.610/98).



**7** Concurseiro(a) desinformado participa de rateio, achando que nada disso está acontecendo e esperando se tornar servidor público para exigir o cumprimento das leis.



**8** O professor que elaborou o curso não ganha nada, o site não recebe nada, e a pessoa que praticou todos os ilícitos anteriores (pirata) fica com o lucro.



Deixando de lado esse mar de sujeira, aproveitamos para agradecer a todos que adquirem os cursos honestamente e permitem que o site continue existindo.