

# Eliminação de fármacos

## Introdução

- **Eliminação**
  - Perda irreversível de substâncias;
- Ocorre por 2 processos:
  - Metabolismo
  - Excreção

## Principais vias de eliminação

- As principais vias de eliminação são:
  - Rins;
  - Sistema hepato-biliar
  - Pulmões (importantes para anestésicos voláteis/gasosos)
- Algumas substâncias também são excretadas em secreções como o leite (importante para os lactentes) e suor.

$$dC/dt = -k_e \cdot (C)^1 \Rightarrow dC/C = -k_e \cdot dt$$

$$\int dC/C = \int -k_e \cdot dt \quad (\text{com } t \geq 0)$$

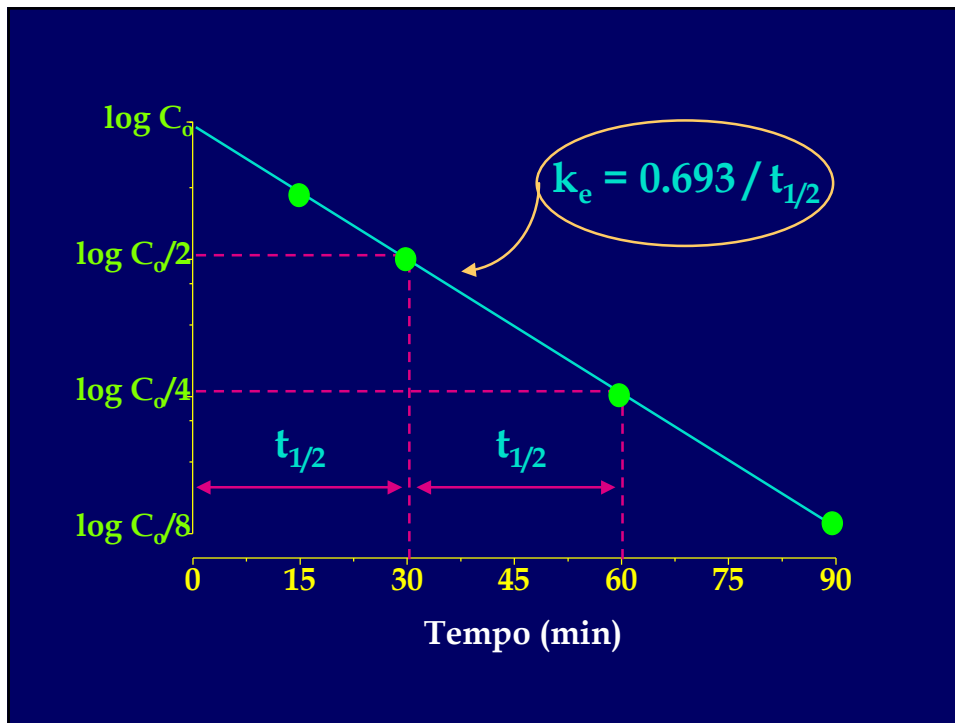
$$\ln (C_2/C_1) = -k_e \cdot (t_2 - t_1) \Rightarrow C_2/C_1 = e^{-k_e \cdot (t_2 - t_1)}$$

$$C_2 = C_1 \cdot e^{-k_e \cdot (t_2 - t_1)}$$

$$\text{Em particular, } C_2 = 1/2 C_1 \Rightarrow (t_2 - t_1) = t_{1/2}$$

$$-\ln (2) = \ln (1/2) = -k_e \cdot t_{1/2}$$

$$\Rightarrow k_e = \ln (2) / t_{1/2}$$



## Características químicas

- Substâncias hidrofílicas:
  - São facilmente eliminadas pelos rins;
  - Praticamente não requerem metabolização.
  
- Substâncias lipofílicas:
  - Não são suficientemente eliminadas pelos rins;
  - São portanto, metabolizadas à produtos mais polares, que são então excretados na urina.

# Biotransformação dos Fármacos

## Metabolismo e Biotransformação

- **Metabolismo** – utilizado para substâncias endógenas;
- **Biotransformação** – utilizado para fármacos;
- Conversão enzimática de uma entidade química em outra;
- Os fármacos são geralmente transformados em metabólitos de **polaridade crescente**, até que possam ser excretados pelos rins.

## Local da biotransformação

- Ocorre predominantemente no fígado (sistema do citocromo P450);
- Entretanto existem outros locais de metabolismo como:
  - Intestinos (tiramina)
  - Cérebro (aminas simpatomiméticas)
  - Rins
  - Pulmões (prostanóides)
  - Plasma (hidrólise do suxametônio pela colinesterase plasmática)

## Estereosseletividade

- Muitos fármacos consistem na mistura de estereoisômeros cujos componentes diferem na sua atividade farmacodinâmica e no seu metabolismo;
- Diversas interações farmacológicas envolvem a inibição estereoespecífica do metabolismo de uma substância;
- Em alguns casos, a toxicidade de uma substância parece estar ligada principalmente a um dos estereoisômeros.

## A biotransformação é afetada por:

### a) Fatores internos:

- *Sexo;*
- *Idade;*
- *Peso;*
- *Estado nutricional;*
- *Atividade;*
- *Microbiota intestinal;*
- *Gestação;*
- *Outros agentes químicos presentes;*
- *Hidratação;*
- *Composição genética;*
- *Estados de atividade enzimática*

### b) Fatores inerentes à administração do fármaco:

- *Via de administração;*
- *Local de administração;*
- *Volume administrado;*
- *Composição do veículo;*
- *Número de doses;*
- *Duração do tratamento;*
- *Frequência da medicação;*

### c) Fatores ambientais (externos):

- *Luz;*
- *Outras radiações;*
- *Som;*
- *Estação do ano;*
- *Hora do dia;*
- *Presença de animais;*
- *Substâncias químicas;*

## Reações de biotransformação

- Envolvem 2 tipos de reações:
  - *Reações de Fase I*
  - *Reações de Fase II*

## Reações de Fase I

- Os fármacos apolares são em geral inativados (ou ativados) pela formação de grupos polares;
- grupo relativamente reativo (p.e.: OH<sup>-</sup>) é introduzido: **funcionalização**;
- em muitos casos, preparam as moléculas para as reações de Fase II;

## Reações de Fase I

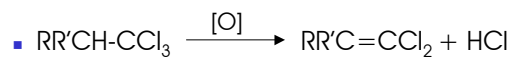
- São reações catabólicas e podem ser divididas em:
  - Oxidação (+ comuns – realizadas pelo CYP450);
  - Redução;
  - Hidrólise.



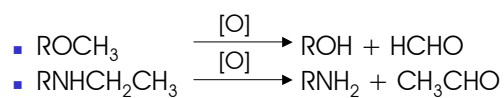
## Oxidação

- As reações de oxidação podem ser divididas em:

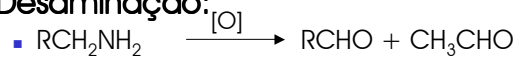
- Desalogenação:



- Desalquilação:

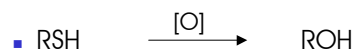


- Desaminação:

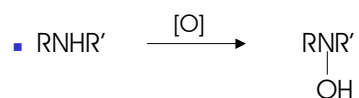


## Oxidação

- Dessulfurilação:

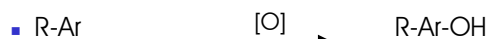
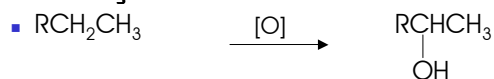


- Formação de óxido:

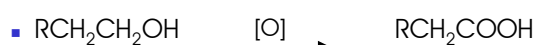


## Oxidação

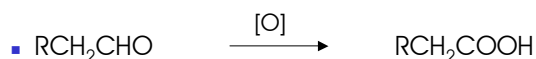
### ■ Hidroxilação:



### ■ Oxidação alcoólica:



### ■ Oxidação aldeídica:



## Citocromo P450

- As enzimas do citocromo P450 são hemoproteínas com peso molecular de 45-60 kDa;
- A família de enzima CYP monooxigenase é o maior catalizador de drogas e oxidação de compostos endógenos no fígado, rim TGI, pele e pulmões
- Formam uma grande família (superfamília) de enzimas relacionadas designadas pela abreviatura CYP, seguida de um conjunto de número e letra para sua definição;

## Citocromo P450

- A origem do nome da família de enzimas, surgiu em 1961, e deve-se ao fato do CO ligar-se ao  $\text{Fe}^{2+}$  (reduzido), formando um composto rosado (P = pigmento) que tem picos de absorção a 450 nm (faixa de 447-472 nm);
- A purificação das enzimas P450 e a clonagem do cDNA formam a base do sistema atual de classificação, que se baseia na semelhança na sequência de aminoácidos

## Nomenclatura das CYP

- Famílias - CYP + numeral arábico (> 40% homologia da sequência de aminoácidos, p.e.: CYP1)
  - Subfamília - 40-55% de homologia da sequência de aminoácidos, p.e.: CYP1A
    - Sub-subfamília - numeral arábico adicional quando mais que uma subfamília tiver sido identificada; p.e.: CYP1A2
- O itálico indica o gene (*CYP1A2*) - fonte regular para a enzima.

## Famílias CYP

- Foram descritas 74 famílias de genes CYP;
- Dessas 3 são principais (CYP1, CYP2, CYP3);
- A subfamília CYP1A2 é uma das principais;
- CYP3A4 é muito comum para o metabolismo de muitas drogas;
  - sua presença no TGI é responsável pela pobre disponibilidade oral de muitas drogas.
- Frequentemente, duas ou mais enzimas podem catalizar o mesmo tipo de oxidação, indicando redundante e extensa especificidade pelo substrato.

## Famílias CYP

Enzima CYP	Nível (%total)	Grau de variabilidade
<b>CYP 1A2</b>	<b>~ 13</b>	<b>~40 vezes</b>
CYP 1B1	<1	
CYP 2A6	~4	~30 – 100 vezes
CYP 2B6	<1	~50 vezes
<b>CYP 2C</b>	<b>~18</b>	<b>25-100 vezes</b>
CYP 2D6	Acima de 2.5	>1000 vezes
CYP 2E1	Acima de 7	~20 vezes
CYP 2F1		
CYP 2J2		
<b>CYP 3A4</b>	<b>Acima de 28</b>	<b>~20 vezes</b>
CYP 4A, 4B		

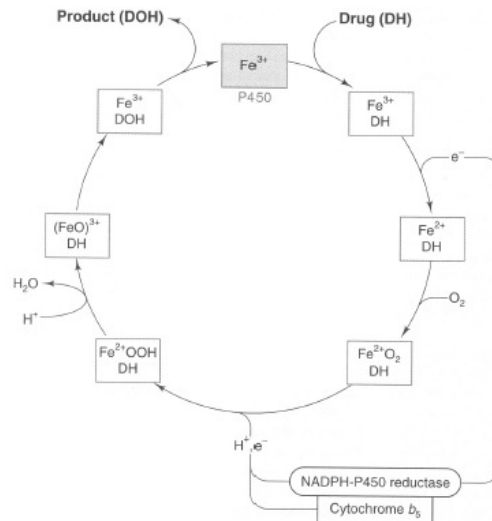
## Reações das CYP

- As reações oxidativas requerem a presença:
  - Fármaco;
  - Heme proteína CYP;
  - NADPH;
  - O<sub>2</sub>;
  - NADPH-P450 redutase;
  - Fosfatidilcolina.

## Reações das CYP

- As CYPs estão no retículo endoplasmático liso (por isso denominadas enzimas microsomais) em associação com a NADPH-P450 redutase numa proporção de 10/1;
- A NADPH-P450 redutase serve como a origem de elétrons para a reação oxidativa cíclica.

## Reações das CYP



## Fatores que influenciam a atividade e o nível da CYP

Nutrição	1A1; <b>1A2; 2E1; 3A3; 3A4,5</b>
Fumo	1A1; <b>1A2</b>
Álcool	<b>2E1</b>
Drogas	1A1, 1A2; 2A6; 2B6; <b>2C; 2D6; 3A3, 3A4,5</b>
Ambiente	1A1, <b>1A2</b> ; 2A6; 1B; <b>2E1; 3A3, 3A4,5</b>
Polimorfismo genético	1A; 2A6; <b>2C9,19; 2D6</b> ; 2E1

**Em vermelho:** enzimas importantes no metabolismo de drogas

## CYPs localizadas nos tecidos extra-hepáticos

Enzima CYP	Tecido
CYP 1A1	Pulmão, rim, TGI, pele, placenta, outros
CYP 1B1	Pele, rim, próstata, mamas, outros
CYP 2A6	Pulmão, membrana nasal, outros
CYP 2B6	TGI, pulmão
<b>CYP 2C</b>	<b>TGI (pequena mucosa intestinal) laringe, pulmão</b>
<b>CYP 2D6</b>	<b>TGI</b>

## CYPs localizadas nos tecidos extra-hepáticos

Enzima CYP	Tecido
<b>CYP 2E1</b>	<b>Pulmão, placenta, outros</b>
CYP 2F1	Pulmão, placenta
CYP 2J2	Coração
<b>CYP 3A</b>	<b>TGI, pulmão, placenta, feto, útero, rim</b>
CYP 4B1	Pulmão, placenta
CYP 4A11	Rim

### Participação das enzimas CYP na biotransformação de alguns fármacos clinicamente importantes

Enzima CYP	Participação na biotransformação (%)	Exemplos de Substratos
CYP 1B1		17 $\beta$ -Estradiol
CYP 2F1	~1.3	Ipomeanol
CYP 4A		Prostaglandinas
CYP 1A1	2.5	(R)-Warfarina
CYP 2A6	2.5	Ciclofosfamida, Halotano Zidovudina (AZT)
CYP 2B6	3.4	Ciclofosfamida, Testosterona
CYP 2E1	4.1	Paracetamol, Cloroxazona Dapsona, Halotano
CYP 1A2	8.2	Paracetamol, Cafeína Fenacetina, (R)-Warfarina

### Participação das enzimas CYP na biotransformação de alguns fármacos clinicamente importantes

Enzima CYP	Participação na biotransformação (%)	Exemplos de Substratos
CYP 2C8,9	15.8	Tolbutamida, Diclofenaco (S)-Warfarin, Fenitoína Hexobarbital
CYP 2C18, 19	8.3	Diazepam, Omeprazol (S)-Mefenitoína
CYP 2D6	18.8	Codeína, Debrisoquina Dextrometorfano "Ecstasy", Bufuralol, Esparteína
CYP 3A4,5	34.1	Carbamazepina, Cortisol Dapsona, Diazepam Eritromicina, Midazolam Nifedipina, Omeprazol Testosterona



## Inibição do P450

- Os inibidores do P450 diferem na sua seletividade para as diferentes isoformas da enzima e são classificados com base no seu mecanismo de ação;
- Algumas substâncias competem pelo sítio ativo, mas não são substratos do CYP (p.e.: quinidina – **inibidor competitivo** da CYP2D6);

## Inibição do P450

- Existem **inibidores não-competitivos** (ex., cetoconazol: forma um complexo firme com a forma  $Fe^{3+}$  do grupo heme da CYP3A4);
- Os denominados **inibidores baseados no mecanismo**: oxidação por uma enzima P450 (ex.: gestodeeno - CYP3A4, dietilcarbarnato - CYP2E1, furalina - CYP1A2), e o produto de oxidação liga-se de modo covalente à enzima que em seguida se auto-destrói ("inibição por suicídio").

## Drogas que inibem o metabolismo por formar complexos com CYPs

- Anfetamina
- Cimetidina
- Dapsona
- 2,5-Dimetoxi-4-metilanfetamina
- Difenilhidramina
- Eritromicina
- Fenfluramina
- Itraconazol
- Cetoconazol
- Metadona
- Metanfetamina
- SKF 525A
- Sulfanilamida
- Nortriptilina

## Substâncias não-nitrogenadas que têm efeito no metabolismo dos fármacos por formar complexos com CYPs

- **Suco de toronja (grapefruit)** – Inibidor do CYP 3A4; efeitos altamente variáveis; constituintes desconhecidos;
- **Isosafrol, safrol** - Inibidor do CYP1A1, CYP1A2; encontrado na cerveja, perfumes;
- **Piperonil butóxido e álcool** – Indutor do CYP1A1, CYP1A2; constituinte dos inseticidas.

## Outras reações de Fase I

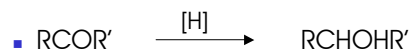
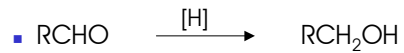
- Nem todas as reações de oxidação envolvem o CYP.
- Exemplos:
  - Etanol (Álcool desidrogenase; além da CYP2E1)
  - 6-mercaptopurina (xantina oxidase)
  - Aminas biologicamente ativas – NE, 5-HT, tiramina, etc. (MAO)

## Redução

- As reações de redução (p.e.: warfarina pela CYP2A6) são menos comuns do que as de oxidação
- As reações de redução podem ser divididas em:
  - Azorredução:
    - $RN=NR' \xrightarrow{[H]} RNH_2 + R'NH_2$
  - Nitrorredução:
    - $RNO_2 \xrightarrow{[H]} RNH_2$

## Redução

- Redução aldeídica ou cetônica:

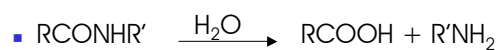


## Hidrólise

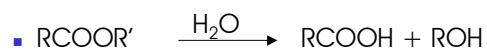
- As reações hidrolíticas não envolvem enzimas microssomais hepáticas, porém ocorrem no plasma e muitos tecidos.

- As reações de hidrólise podem ser divididas em:

- Desamidação:



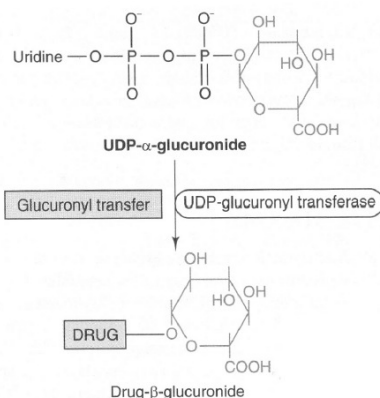
- Desesterificação:





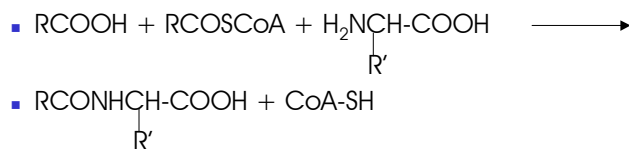
## Reações de Fase II

- Conjugação com o ácido glicurônico:

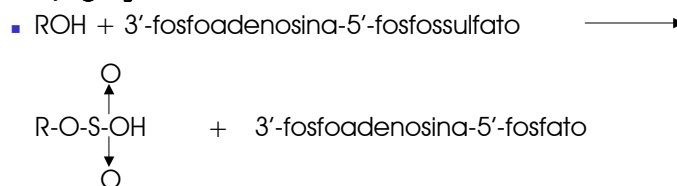


## Reações de Fase II

- Conjugação com aminoácidos:



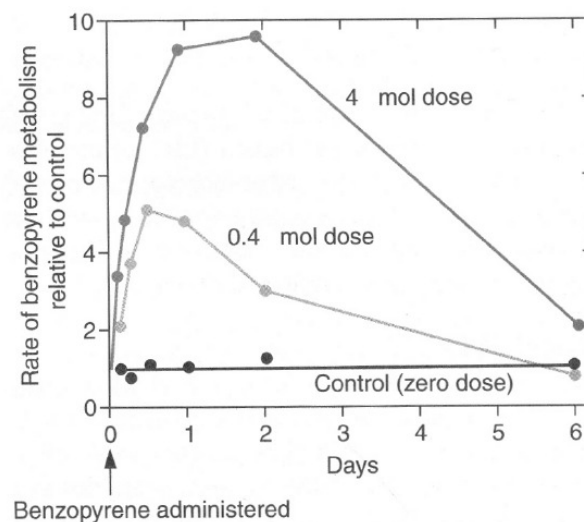
- Conjugação com sulfatos:

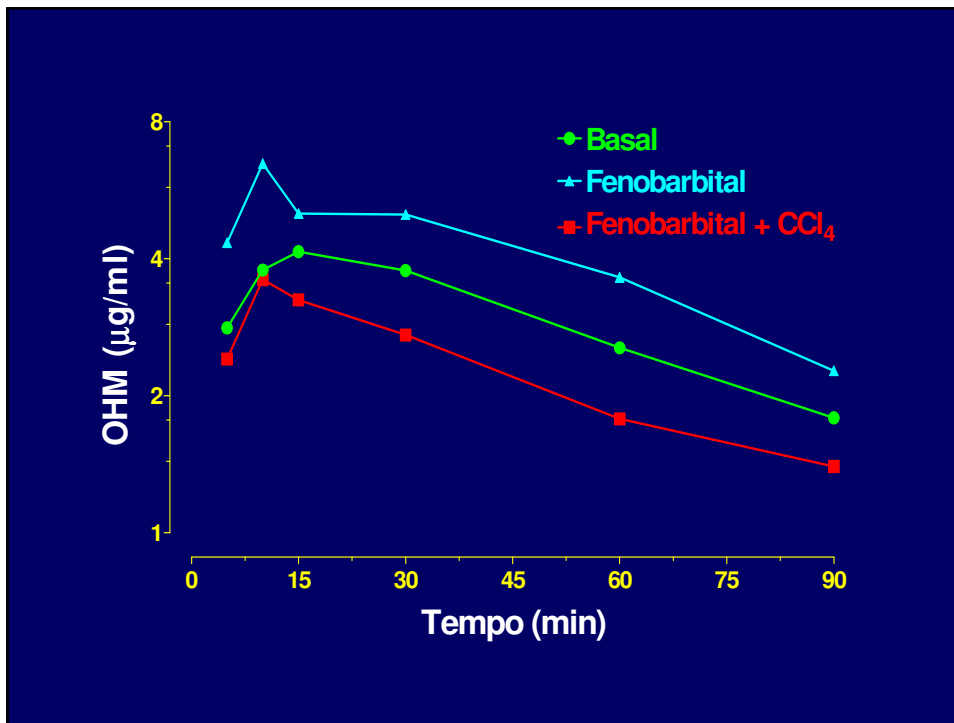


## Indução das Enzimas Microsossomais

- **Indução** - aumento da atividade dos sistemas microsossomais de oxidase e conjugação
- Diversas substâncias (como a **rifampicina**, o **etanol**, a **carbamazepina** etc.) e algumas substâncias carcinogênicas (como o **benzopireno**, **3-metilcolantreno** etc.) causam esse efeito quando administradas repetidamente;
- O mecanismo de indução não está bem esclarecido, mas parece haver:
  - Aumento da transcrição (p.e.: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos);
  - Estabilização do mRNA (p.e.: álcool);
  - Estabilização da proteína P450.

## Indução das enzimas microsossomais





## Metabolismo de 1ª passagem

- Alta (eficiente) taxa de metabolismo de algumas substâncias pelo fígado (e/ou a parede intestinal)
  - ⇒ baixas quantidade chegam à circulação sistêmica (muito menos do que a quantidade absorvida)
  - ⇒ baixa biodisponibilidade.



## Exemplos:

- Aspirina;
- Trinitrato de glicerina;
- Dinitrato de isossorbida;
- Levodopa;
- Lidocaína;
- Metoprolol;
- Morfina;
- Propranolol;
- Salbutamol;
- Verapamil.

## Inconveniências do metabolismo de 1ª passagem:

- Torna necessária uma dose muito > do fármaco quando administrado V.O.;
- Alta variabilidade interindividual (situações imprevisíveis).

## Metabólitos farmacologicamente ativos

- **Pró-fármacos:** são fármacos que necessitam de biotransformação para tornarem-se ativos, visto que a molécula inicial tem pouca ou nenhuma atividade farmacológica;
- Assim, a biotransformação pode formar um metabólito:
  - Mais ativo;
  - Menos ativo ou inativo;
  - Com atividade semelhante ou diferente.

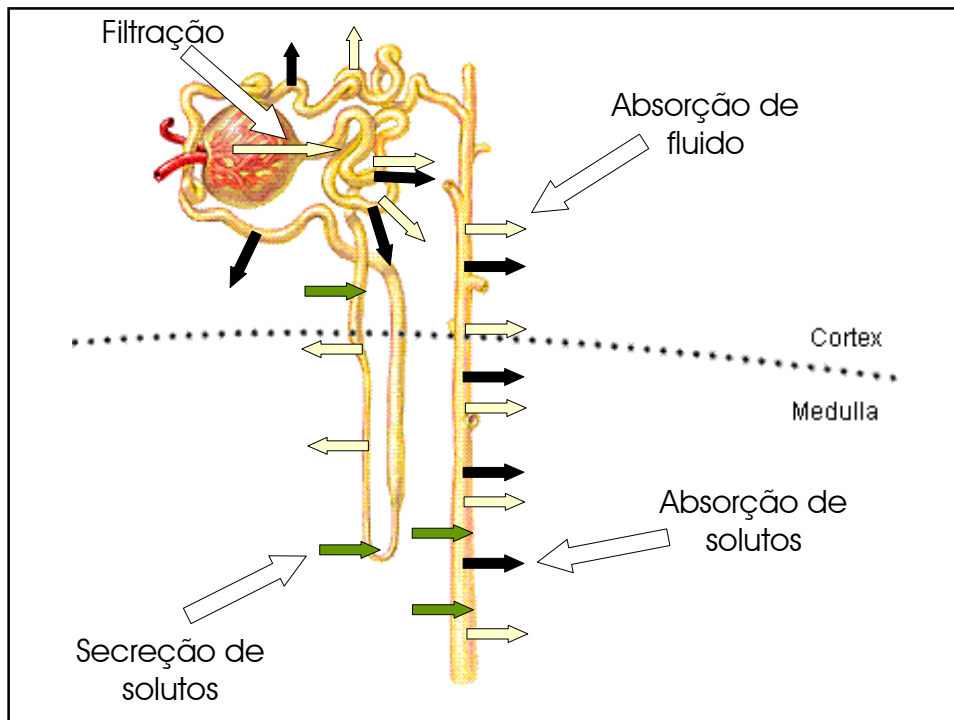
## Metabólitos farmacologicamente ativos

Inativos (pró-fármaco)	Fármaco ativo	Metabólito ativo	Metabólito tóxico
Azatioprina	→	Mercaptopurina	
Cortisona	→	Hidro cortisona	
Prednisona	→	Prednisolona	
Enalapril	→	Enalaprilato	
Zidovudina	→	Trifosfato de zidovudina	
Ciclofosfamida	→	Mostarda de fosforamida	→ Acroleína
	Diazepam →	Nordiazepam →	Oxazepam
	Morfina →	Morfina 6-glucuronídeo	
	Halotano →		Ác. trifluoracético
	Metoxifluorano →		Fluoreto
	Paracetamol →		N-acetil-p-benzoquinona amina

## Excreção dos Fármacos

### Excreção Renal de Fármacos

- Eliminação do corpo da substância quimicamente inalterada ou biotransformada
- 3 processos renais são fundamentais pela excreção renal:
  - Filtração glomerular;
  - Secreção tubular ativa;
  - Difusão passiva através do epitélio tubular



## Filtração Glomerular

- 20% do fluxo plasmático renal são filtrados pelo glomérulo
- Capilares glomerulares
  - Difusão de moléculas com PM < 20000;
  - Albumina – quase totalmente retida (PM= 68000)
- A maioria das substâncias (exceto heparina) atravessa a barreira livremente;
- Quando os fármacos se ligam à albumina plasmática, sua [ ] no filtrado será bem menor do que a [ ] plasmática total.

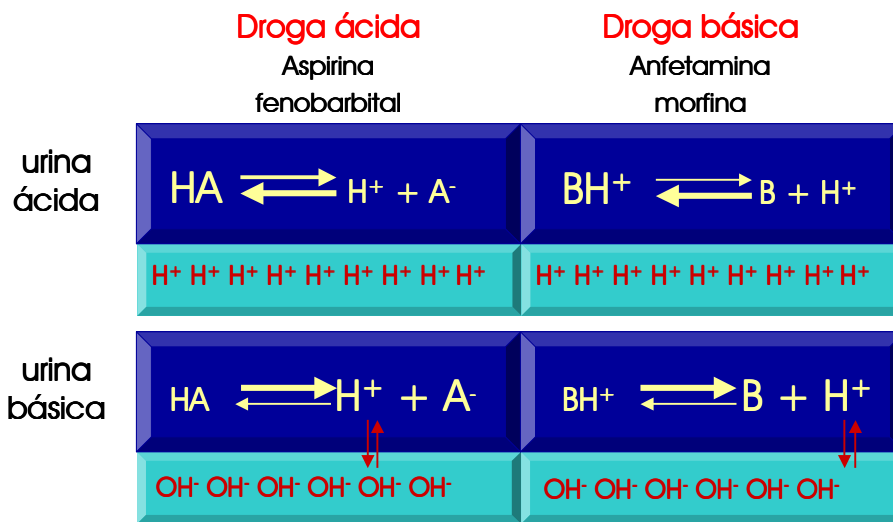
## Secreção Tubular

- Constitui o mecanismo mais efetivo para a eliminação renal dos fármacos;
- 80 % dos fármacos que chegam ao rim são apresentados aos carreadores:
  - Para substâncias ácidas;
  - Para substâncias básicas.

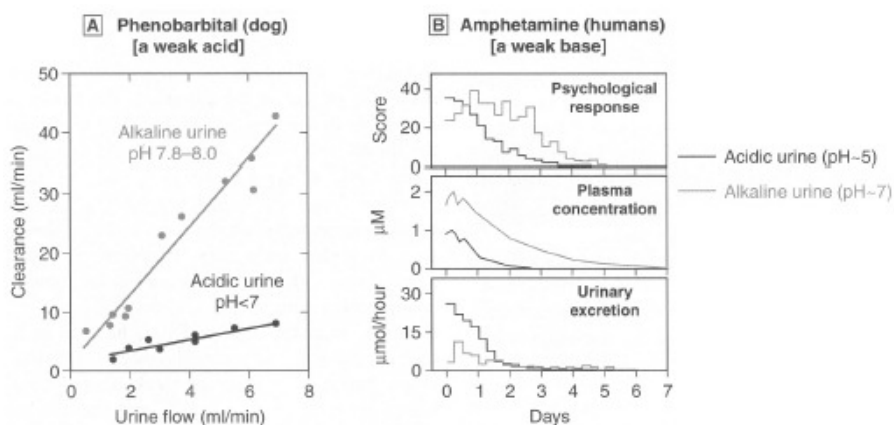
## Difusão através do Túbulo Renal

- O fármaco que se encontra na luz tubular pode voltar ao sangue por difusão passiva;
- Substâncias com alta lipossolubilidade (elevada permeabilidade tubular) são excretadas lentamente;
- As substâncias altamente polares (baixa permeabilidade tubular) irão permanecer no túbulo e a concentração aumentará até ficar cerca de 100 vezes mais alta na urina do que no plasma.

## Influência do pH na excreção renal



## Influência do pH na excreção renal



## Eliminação das substâncias expressas como depuração

- Depuração (*clearance*) renal

- Volume de plasma que contém a quantidade da substância que é removida pelo rim na unidade de tempo;

- Calculada pela fórmula:

- $Cl_r = C_u V_u / C_p$

Onde:

$C_u$  = concentração urinária;

$V_u$  = velocidade do fluxo da urina;

$C_p$  = concentração plasmática.

$$Cl = \frac{dQ/dt}{C}$$

Na prática:  $Cl = \frac{\Delta Q}{\Delta t \cdot C}$

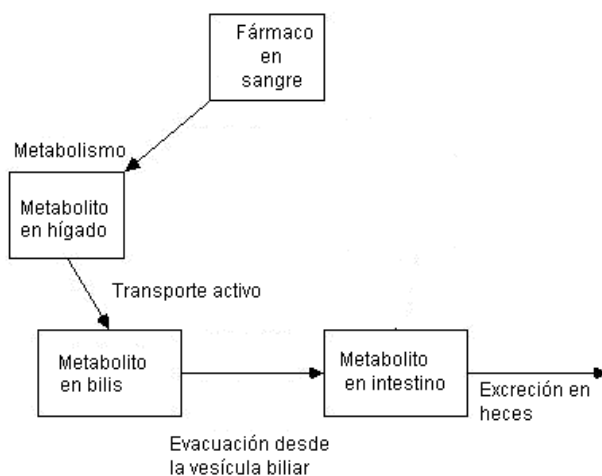
$$Cl_r = \frac{C_u \times V_u}{t \times C_p}$$

$$Cl_T = Cl_r + Cl_h + \dots = \frac{0.693 \cdot V_d}{t_{1/2}} = \frac{Dose}{AUC}$$

## Excreção biliar e circulação êntero-hepática

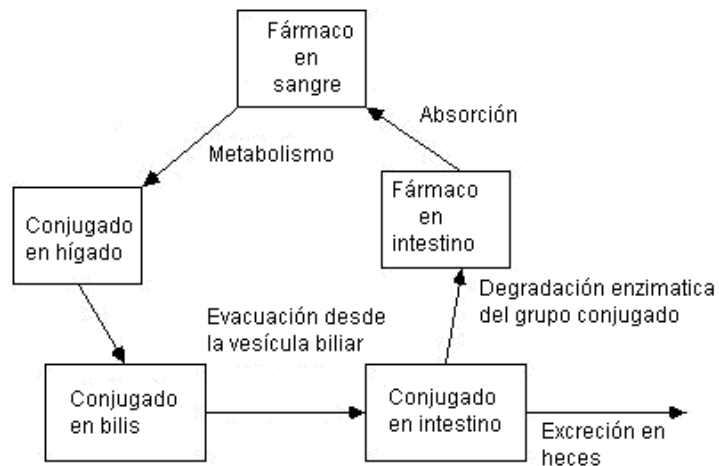
- As células hepáticas transferem diversas substâncias (incluindo fármacos) do plasma para a bile através de sistemas de transporte que se assemelham aos do túbulo renal e que envolvem a glicoproteína P.
- Vários conjugados de substâncias hidrofílicas (particularmente glicuronídeos) concentram-se na bile e são transportados até o intestino, onde o glicuronídeo é habitualmente hidrolisado, liberando mais uma vez a substância ativa;
- O efeito desse processo consiste em criar um "reservatório" de substância recirculante, que pode atingir cerca de 20 % da substância total no corpo, além de prolongar a sua ação.

## Excreção biliar





## Circulação êntero-hepática



## Substâncias que sofrem circulação êntero-hepática

- Morfina;
- Vencurônio (inalterado);
- Rifampicina (inalterada e desacetilada, forma esta que não é reabsorvida);
- Etc.

## Excreção pelas glândulas mamárias

- Difusão passiva.
  - Importante pelos efeitos do fármaco no lactente = a conc. fármaco no leite é pequena.
- pH leite ligeiramente mais ácido que o pH plasma:
  - Possibilidade de que os fármacos básicos sejam seqüestrados.
- Ligação a proteínas ou lipídeos do leite