

Disciplina: FARMACOLOGIA
Professor: EDILBERTO ANTONIO SOUZA DE OLIVEIRA
Ano: 2008

APOSTILA Nº 03

MEIA-VIDA DAS DROGAS BIODISPONIBILIDADE – BIOTRANSFORMAÇÃO EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS

MEIA-VIDA DAS DROGAS

A **meia-vida de uma droga** consiste no período de tempo, a contar do momento da administração, em que a concentração da droga fica reduzida à sua metade. Atualmente, alguns autores consideram que a contagem do tempo da meia-vida de um fármaco deve iniciar quando este medicamento alcança a corrente sanguínea, e, conceituam a meia-vida de um fármaco como o tempo necessário para que a metade da droga **absorvida** seja eliminada do organismo.

Também é denominada de **meia-vida plasmática** da droga ou **meia-vida biológica** da droga. O conhecimento da meia-vida da droga é útil para se obter a concentração máxima plasmática constante, após doses repetidas em intervalos que representem a meia-vida, com o objetivo de orientar a posologia. Tendo como exemplo o **propranolol** (utilizado no tratamento da hipertensão arterial e da cardiopatia isquêmica), que tem uma meia-vida que varia de 3,4 a 6 horas. Depois de administrado, durante algum tempo, cerca de seis meias-vidas, obtém-se uma concentração plasmática constante média (para alguns fármacos o estado constante é alcançado em quatro a cinco meias-vidas).

Se o medicamento for suspenso, 36 horas após esta suspensão não mais existirá o propranolol no organismo porque as seis meias-vidas (6 x 6 horas) da eliminação foram gastas.

A meia-vida biológica pode variar de um indivíduo para outro, por exemplo, as drogas que são eliminadas pelo rim sem serem biotransformadas dependem do estado funcional do rim, como ocorre com a **digoxina, furosemida, gentamicina**, e, o **atenolol**.

Quando se avaliam as propriedades farmacocinéticas das drogas, além da meia-vida, devem ser considerados o volume de distribuição, e, o tempo de eliminação.

Geralmente, a meia-vida tem um valor variável de acordo com as condições do paciente, por exemplo, em recém-nascido, e, em idosos as funções hepáticas e renais estão diminuídas (em relação ao adulto jovem), portanto, pode resultar em aumento da meia-vida do fármaco nestas faixas etárias.

BIODISPONIBILIDADE

A **biodisponibilidade** corresponde à fração do fármaco administrada que alcança a circulação sistêmica, incluindo a sua curva de concentração, e, de tempo na circulação sistêmica (podendo depender também da sua excreção urinária).

Por exemplo, se 100 mg de um fármaco são administrados por via oral, e, 60 mg são absorvidos inalterados, sua biodisponibilidade é de 60%.

A biodisponibilidade é determinada comparando os níveis plasmáticos do fármaco após ser usada determinada via de administração, com os níveis desse fármaco atingidos no plasma após a injeção intravenosa.

Alguns fatores interferem na biodisponibilidade, como:

Metabolismo hepático de primeira passagem – quando o medicamento é absorvido pelo trato gastrointestinal, antes de entrar na circulação sistêmica, passa pela circulação porta, assim, se o fármaco é metabolizado rapidamente pelo fígado, diminui a quantidade do

medicamento inalterado que chega a circulação sistêmica. Também chamado de metabolismo pré-sistêmico.

Solubilidade do fármaco;

Instabilidade química – o pH do ambiente gástrico pode alterar alguns fármacos, como ocorre com a **penicilina G benzatina** (*Benzetacil*), e, também destruído por enzimas digestivas. Neste último caso, ocorre com a **insulina**.

Natureza da formulação do medicamento – a forma farmacêutica da droga também pode alterar a absorção, e, conseqüentemente, a biodisponibilidade, como o tamanho das partículas, a presença de excipientes (aglutinantes ou dispersantes), polimorfismo do cristal.

Fatores individuais – variados fatores individuais podem interferir tanto na absorção quanto na biodisponibilidade, como: o peso corpóreo, a idade, o sexo, características genéticas, ansiedade, estresse, ingestão de água e pH da urina.

Quando dois fármacos apresentam eficácia (ação terapêutica) e segurança semelhantes podemos afirmar que existe a **equivalência terapêutica**.

BIOTRANSFORMAÇÃO (METABOLISMO) DAS DROGAS

O fígado é o principal órgão de biotransformação de medicamentos, embora algumas drogas sejam biotransformadas no plasma, intestino (como o **salbutamol** que é biotransformado no intestino) ou outro órgão. Atualmente, tem sido criticados por alguns autores as palavras metabolismo, metabolizado, e metabolização, referindo que devem ser substituídas por biotransformação e biotransformado.

A biotransformação (metabolismo) das drogas que ocorre no fígado envolve dois tipos de reações bioquímicas, conhecidos como **reações de fase I e de fase II (ou metabolismo I, e, metabolismo II)**. Frequentemente, elas ocorrem em seqüência, mas, não invariavelmente, e, consistem em reações enzimáticas que normalmente acontecem no fígado. O retículo endoplasmático da célula hepática é degradado em fragmentos muito pequenos.

A biotransformação realizada pelo fígado é menos importante para as drogas polares (ionizadas), tendo em vista que estas atravessam mais lentamente a membrana plasmática do hepatócito do que as não polares. Assim, as drogas polares são excretadas em maior proporção pela urina, de forma inalterada. Enquanto os fármacos lipossolúveis (ou lipofílicos ou não polares) não são excretados de modo eficiente pelo rim, pois, a maioria é reabsorvida pelo túbulo distal voltando à circulação sistêmica.

As **reações de fase I** consistem principalmente em oxidação, redução ou hidrólise, e, os produtos, com frequência, são mais reativos quimicamente, entretanto, essas reações químicas podem resultar na inativação de um fármaco. Após as reações da Fase I, alguns medicamentos também podem se tornar mais tóxicos ou carcinogênicos do que a droga original. Muitas enzimas hepáticas participam da biotransformação das drogas da fase I, incluindo o sistema citocromo P-450 que importância fundamental. Se o metabólito (produto resultante do metabolismo) não for facilmente excretado ocorre a reação da II fase subsequente.

O **sistema citocromo P-450** contém um grupo de isoenzimas contendo ferro que ativa o oxigênio molecular em uma forma capaz de interagir com substratos orgânicos, e, assim, cataliza uma quantidade diversificada de reações oxidativas envolvidas na biotransformação do medicamento que sofre redução e oxidação durante o seu ciclo catalítico (este nome P-450 corresponde ao pico do espectro em 450 nm quando este grupo de enzimas interage com o monóxido de carbono, e, tanto o citocromo P-450 como a hemoglobina são inativados pelo monóxido de carbono).

A maioria das **interações medicamentosas** que ocorrem na biotransformação está relacionadas com a estimulação (indução) ou inibição do sistema citocromo P-450 microsossomial hepático. Por exemplo, o fármaco **fenobarbital** (*Gardenal*) (medicamento anticonvulsivante) é um potente indutor (estimulador) das enzimas do citocromo P-450 hepático, o que provoca interações medicamentosas levando à redução das concentrações plasmáticas e aumento da eliminação de vários medicamentos, como do **cloranfenicol** (fármaco antibiótico), da

fenitoína (anticonvulsivante), e, de outros como os anticoncepcionais orais, e, dos corticosteróides, assim, conseqüentemente, pode reduzir os efeitos terapêuticos destes fármacos.

Enquanto a **cimetidina** (*Tagamet*) (medicamento que reduz a secreção do ácido clorídrico no estômago) pode provocar interações medicamentosas porque pode inibir enzimas (inibição do metabolismo) do sistema citocromo P-450 diminuindo a biotransformação, e, conseqüentemente, a eliminação de outros fármacos, o que pode provocar a toxicidade destes medicamentos sendo necessário o reajuste da dosagem (nestes casos, diminuir a dose), como por exemplo, da **teofilina** (*Teolong*) (medicamento usado no tratamento da asma), **nifedipina** (*Adalat*), **propranolol**, **diltiazem** (*Cardizem*) (*Balcor*), (medicamentos anti-hipertensivos), e, de medicamentos anticoagulantes.

Recomenda-se que pacientes que utilizem qualquer um dos fármacos a seguir, (que inibem as enzimas P-450), como: **Eritromicina** (um antibiótico), **ciprofloxacina** (antibiótico), **anticoncepcionais orais**, **bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina**, por exemplo), **fluconazol** (antifúngico) ou **cimetidina** deva ser considerada a possibilidade de não utilizar ou (se necessária) administrar a teofilina em doses menores devido ao alto risco de elevar os níveis sanguíneos da **teofilina** (pois, inibindo as enzimas P-450 a teofilina não é biotransformada adequadamente) podendo provocar graves efeitos cardiovasculares, e, do SNC, inclusive provocando crises convulsivas, e, as arritmias que podem ser fatais.

As reações de fase II envolvem a conjugação que, normalmente, resulta em compostos inativos, e facilmente excretáveis, embora com exceções. A glicuronidação (também chamada de glicuronização) é a reação de conjugação mais comum e a mais importante, embora possa ocorrer outra conjugação nesta fase que pode ser acetilação, sulfatação ou amidação.

Como os recém-nascidos são deficientes deste sistema de conjugação, além de suas funções renais que não estão completamente desenvolvidas, deve ser evitado o uso de alguns fármacos, como por exemplo, o **cloranfenicol** que pode se acumular no organismo provocando depressão da respiração, colapso cardiovascular, cianose e morte. Como provoca a cianose, também é denominada de *Síndrome cinzenta do recém-nascido*.

A indução enzimática que ocorre na célula hepática, de acordo com a dose administrada pode aumentar ou pode diminuir a toxicidade dos fármacos. Por exemplo, o **paracetamol** (*Dorico*) (*Tylenol*) que é um analgésico e antipirético, com baixo poder antiinflamatório, é inativado no fígado quando conjugado também ao sulfato (ou grupamento sulfidríla da glutatona formando uma substância atóxica), além do ácido glicurônico, assim, pode ser utilizado em crianças no primeiro ano de vida em doses adequadas.

Entretanto, após sofrer as reações da fase I, em caso de doses elevadas, produz metabólitos que são responsáveis por sua toxicidade. Portanto, se o paracetamol for administrado em doses tóxicas (duas a três vezes a dose terapêutica máxima) provoca hepatotoxicidade grave podendo causar necrose hepática, e, potencialmente fatal (os sinais precoces de hepatotoxicidade devido a altos níveis de paracetamol são: Náuseas, vômitos, dores abdominais, e diarreia, podendo ocorrer também sonolência, excitação e desorientação).

Portanto, o metabolismo pode alterar qualitativamente as ações farmacológicas de um fármaco. Por exemplo, o **enalapril**, (utilizado no tratamento da hipertensão arterial, inibindo a enzima conversora de angiotensina), tem que ser hidrolisado para a sua forma ativa, o enalaprilat. A **aspirina**, que inibe algumas funções plaquetárias e possui atividade antiinflamatória, tem a sua função farmacológica alterada quando é hidrolisado para o ácido salicílico que, embora possua atividade antiinflamatória, não tem atividade antiplaquetária.

Interação do etanol com os fármacos

O uso de bebidas alcóolicas em pacientes que estão em tratamento com algum fármaco pode provocar diferentes efeitos adversos, e, em alguns casos fatais.

O fígado é o principal responsável pela oxidação do álcool etílico ou etanol (a palavra álcool é derivada do árabe *alkhol* que significa “essência sutil”), produzindo a enzima álcool-

desidrogenase ou desidrogenase alcoólica, que transforma o etanol em acetaldeído, que é convertido em acetato através da enzima aldeído-desidrogenase. Quando o acetaldeído eleva-se muito na corrente sanguínea, provoca vasodilatação com rubor facial, fogacho, taquicardia, hipotensão, hiperventilação, e, grau considerável de pânico e angústia. O acetaldeído em níveis elevados pode causar lesões no fígado, cérebro e outros tecidos do organismo.

O **etanol** embora tenha efeitos ansiolíticos e sedativos, o potencial tóxico é superior aos benefícios **não sendo recomendado como medicamento ansiolítico ou sedativo**, e, como constitui um tóxico legal, ou seja, é comercializado livremente (freqüentemente com consumo abusivo, e, ainda com propaganda pela mídia), entretanto, o abuso tem provocado, além de doenças que afetam, principalmente, o cérebro e o fígado e outros órgãos, incluindo o próprio alcoolismo crônico. **O abuso de bebidas alcoólicas também tem sido uma importante causa de graves acidentes automobilísticos, aumento da agressividade e violência (principalmente em final de festas), estímulo do sexo sem proteção contra o vírus da AIDS, e, a gravidez inoportuna.**

O tratamento melhor sucedido do alcoólatra crônico, geralmente, exige a participação ativa de membros da família, amigos e colegas, com melhor prognóstico para os alcoólatras que ingressam no programa de tratamento antes do início dos distúrbios.

Em alguns casos, pode ser necessária, sob orientação médica e dosagem adequada, no tratamento do alcoolismo crônico, a administração da droga **dissulfiram** que tem a capacidade de inibir a enzima aldeído desidrogenase, produzida pelo fígado, que converte o acetaldeído em cetona. O aumento do nível sanguíneo do acetaldeído provoca a vasodilatação, rubor facial, palpitações, fogachos, e, e, em doses mais altas, pode levar a depressão respiratória, perda de consciência e morte.

O termo **efeito dissulfiram** é utilizado também com outros fármacos que, embora não sejam indicados para o tratamento do alcoolismo crônico, como o **cloranfenicol**, a **furazolidona**, **metronidazol**, **clorpropamida** e outras sulfoniluréias ou outros medicamentos, também tem a capacidade de inibir a enzima aldeído desidrogenase, produzida pelo fígado que converte o acetaldeído em cetona, aumentando o nível sanguíneo do acetaldeído provocando os referidos sinais e sintomas no individuo que ingere o etanol, de modo semelhante ou com leve ação.

A associação de sedativos (como o **diazepam** e outros) com bebidas alcóolicas pode ser fatal porque potencializa o efeito depressor sobre o SNC, principalmente provocando a depressão respiratória grave.

Com outros grupos de fármacos, como os antiinflamatórios não esteróides (como a aspirina, o diclofenaco e outros), a bebida alcóolica agrava o efeito adverso da lesão à mucosa gástrica podendo levar à gastrite ou ulceração com hemorragia.

A associação do etanol com outros medicamentos também pode provocar aumento da toxicidade hepática pelo fármaco usado, como por exemplo, o paracetamol que aumenta o potencial tóxico, pois, tanto o álcool etílico como o paracetamol são inativados por enzimas hepáticas do citocromo P-450, prejudicando o metabolismo do medicamento.

De acordo com o fármaco utilizado, portanto, podem ocorrer diferentes efeitos adversos com pacientes que estão em tratamento médico e usam etanol, desde do aumento da excreção do medicamento administrado, causando menor nível sanguíneo deste, e, conseqüente diminuição da ação terapêutica, lesões em diferentes órgãos e até a morte.

O etanol é utilizado como antídoto do metanol, pois, como o metanol é biotransformado através da enzima desidrogenase alcoólica em produtos altamente tóxicos como o formaldeído, e, o ácido fórmico, sendo que com a administração de etanol (em paciente intoxicado pelo metanol) torna-se útil porque o etanol possui alta afinidade pela enzima desidrogenase alcoólica, reduzindo, assim, a biotransformação do metanol (os sintomas mais freqüentes da intoxicação aguda com metanol consistem em cefaléia, vômito, dores abdominais, vertigem, dispnéia, e, visão turva). A alcalinização da urina também é útil, pois, reduz a acidose metabólica, enquanto a terapia com ácido ascórbico agrava a acidose.

De modo semelhante, **o etanol é utilizado no tratamento de paciente intoxicado pelo etilenoglicol** (solvente industrial e usado como anticongelante), pois, o etilenoglicol é biotransformado em ácido oxálico (que causa nefrotoxicidade) e outros produtos tóxicos através da enzima desidrogenase alcoólica. Assim, administrando o etanol neste paciente, ocorre a ligação do etanol com esta enzima evitando a biotransformação do etilenoglicol, o que levaria a formação e deposição de cristais de oxalato nos rins, e, a produção de outros produtos tóxicos.

EXCREÇÃO DAS DROGAS

A remoção de um fármaco do organismo humano pode ocorrer através de várias vias: renal, biliar, intestinal, pulmonar, além do suor, saliva, secreção nasal, e, leite em mães que amamentam. A via renal é a mais importante, mas, alguns fármacos são excretados predominantemente através da bile e das fezes.

A excreção não tem o mesmo significado do termo eliminação, pois, além da excreção, os processos do metabolismo e redistribuição da droga nos tecidos também fazem parte da eliminação do fármaco.

Excreção renal das drogas

Os fármacos penetram nos rins através das artérias renais, sendo que estas se dividem para formar o plexo capilar glomerular. Na excreção renal ocorrem três processos básicos:

- filtração glomerular;
- secreção em túbulos proximais ou secreção ou reabsorção tubular ativa;
- reabsorção tubular distal ou difusão passiva através do epitélio tubular.

Filtração glomerular

A lipossolubilidade, a ionização, a não-ionização, inclusive o pH não influenciam a passagem dos fármacos para o filtrado glomerular. Os capilares glomerulares permitem a difusão de moléculas de drogas de peso molecular inferior a 20.000 no filtrado glomerular. Como a albumina plasmática possui o peso molecular 68.000, esta é quase totalmente retida, enquanto os fármacos livres (com peso inferior a 20.000) atravessam a rede capilar para o espaço de Bowman, como parte do filtrado glomerular. Cerca de apenas 20% do fluxo plasmático renal são filtrados através do glomérulo.

Secreção em túbulos proximais ou secreção ou reabsorção tubular ativa

Neste processo, que é o mais eficaz para a eliminação da droga pelo rim, o fármaco que não foi transferido para o filtrado glomerular deixa o glomérulo através das artérias, que se dividem e formam o plexo capilar em volta da luz do néfron no túbulo proximal. A secreção ocorre inicialmente nos túbulos proximais, quando as moléculas da droga são transferidas para a luz tubular através de dois sistemas transportadores independentes. Cerca de 80% do fármaco que chega ao rim são apresentados ao transportador. Os dois sistemas de transporte são ativos e dependentes de energia. Um dos sistemas transporta drogas ácidas (incluindo vários ácidos endógenos, como por exemplo, o ácido úrico), enquanto o outro sistema transporta bases orgânicas. Ambos os sistemas podem efetuar uma depuração máxima do fármaco mesmo que este esteja ligado às proteínas plasmáticas.

O transporte ativo também leva de volta ao plasma muitas substâncias que sofreram a filtração glomerular, como a **glicose** e **aminoácidos**.

A **penicilina**, por exemplo, que apresenta cerca de 80% ligada às proteínas, enquanto é depurada lentamente por filtração glomerular, é quase totalmente removida por secreção tubular proximal com taxa global de eliminação muito alta.

Pode ocorrer competição entre os fármacos pelo mesmo sistema de transporte, provocando interações farmacológicas, o que pode ser desenvolvido para retardar a excreção de um dos fármacos. Por exemplo, foi desenvolvida a **probenecida** ou **probenecide** com o objetivo de competir com o mesmo transportador da **penicilina**, e, conseqüentemente, retardar a excreção da penicilina.

Reabsorção tubular distal ou difusão passiva através do epitélio tubular

O epitélio tubular tem constituição lipoprotéica, portanto, os fármacos lipossolúveis têm maior facilidade de serem reabsorvidos pelo túbulo, diminuindo a excreção renal, inclusive as formas não-ionizadas são mais lipossolúveis e menos hidrossolúveis.

Os fármacos polares são mais facilmente excretados porque estes possuem baixa permeabilidade tubular, não são lipossolúveis, assim, não sendo reabsorvidos, sendo facilmente eliminados pela urina, inclusive pode chegar a ter 100 vezes mais concentração do fármaco na urina do que no plasma. Com esta finalidade de facilitar a excreção, as fases I e/ou II da metabolização modificam os fármacos para se tornarem mais polares (geralmente, os fármacos conjugados são ionizados).

Em relação aos ácidos fracos, como, por exemplo, a **aspirina** e o **fenobarbital** (*Gardenal*) podem ter sua excreção aumentada ou bloqueada, de acordo com o pH da urina. O pH final da urina varia de 4,5 a 8,0, sendo a urina normal mais ácida do que o plasma devido a secreção de H⁺ no túbulo distal. Assim, na urina normal que é ácida, estes fármacos têm aumentado a parte da forma não-ionizada, conseqüentemente, a lipossolubilidade, sendo reabsorvida através do túbulo renal, diminuindo a excreção renal.

A **penicilina** depois de secretada pelos túbulos, apresenta-se altamente ionizada na urina tubular, por este motivo é quase totalmente excretada, pois, sofre uma reabsorção mínima.

Entretanto, se ocorrer a alcalinização da urina, por exemplo, através do uso do **bicarbonato de sódio**, (aumentando a quantidade de HCO₃⁻ na urina) estes ácidos fracos se tornam mais ionizados, tornando-se mais hidrossolúveis, e, menos lipossolúveis, portanto, não sofrendo reabsorção tubular, sendo excretados pela urina.

Por exemplo, em caso intoxicação por **aspirina**, a alcalinização da urina com o bicarbonato de sódio aumenta a forma ionizada da aspirina (e conseqüentemente, menor reabsorção tubular) aumentando a excreção através da urina, e, menor nível sanguíneo da aspirina (os principais sintomas do uso excessivo da aspirina consistem em confusão, zumbido, pulso acelerado, e, respiração aumentada).

A droga básica é mais rapidamente excretada na urina ácida, pois, o pH baixo no interior do túbulo favorece a ionização, portanto, inibindo a reabsorção (a ionização torna o fármaco hidrossolúvel, e, não lipossolúvel).

Os fármacos mais usados que acidificam a urina são: **Fosfato de potássio e ácido ascórbico** (Vitamina C).

A acidificação da urina leva ao aumento de prótons do fármaco (no caso, base fraca), e, conseqüentemente, à ionização e a excreção renal. Por exemplo, na prevenção e tratamento da litíase urinária provocada pelo excesso de **ácido úrico** na circulação sanguínea, provocando a alcalinização da urina com a administração de **citrato de potássio** (*Litocit*), ocorre a ionização do ácido úrico, conseqüentemente, torna a droga menos lipossolúvel, o que dificulta a reabsorção do ácido no túbulo distal, aumentando a excreção renal o que evita a formação a litíase (cálculo renal) provocada pelo excesso de ácido úrico. Quanto maior a excreção renal, menor a concentração da respectiva droga na circulação sanguínea, e, pode-se afirmar que a concentração plasmática reflete a taxa de excreção do fármaco.

Como exemplos de bases orgânicas, temos a **anfetamina**, e, a **morfina** que tem a excreção renal aumentadas com a acidificação da urina, pois, aumenta as formas ionizadas destas drogas, portanto, reduzindo os níveis sanguíneos.

Depuração ou **clearance** (ou renal clearance) **significa a remoção completa pelo rim de determinado soluto ou substancia de um volume específico de sangue na unidade de tempo** (alguns autores afirmam que deve ser utilizada apenas a palavra depuração).

Sendo calculada a partir da concentração plasmática, da concentração urinária, e, da velocidade do fluxo de urina. Assim, os principais determinantes são representados pela taxa de secreção tubular ativa e taxa de reabsorção passiva. A depuração deve ser considerada para um pequeno grupo de fármacos, porém importante, que não são inativados pelo metabolismo, sendo a taxa de eliminação renal o principal fator que determina a duração de sua ação.

Como a droga pode ser excretada sem modificações ou parcialmente metabolizada sob a forma de metabólitos, a depuração de uma droga pode ter o mesmo significado de eliminação, ou seja, envolve o metabolismo e a excreção.

Denominamos de **depuração corpórea total** a soma das depurações dos vários órgãos biotransformadores e eliminadores, sendo o rim, o principal órgão de excreção. O fígado também contribui para a diminuição do fármaco organismo através da biotransformação (metabolismo) e/ou da excreção para a bile.

A **creatina** (composto nitrogenado, que consiste no ácido metil-guanidinacético) é um aminoácido que ocorre, principalmente no metabolismo muscular, combina-se com o ácido fosfórico formando a creatina fosforilada ou fosfocreatina, que é uma forma importante de fosfato rico em energia.

A **creatinina**, produto final do metabolismo da fosfocreatina (também substancia nitrogenada endógena) sofre filtração glomerular completa, e, sua secreção e reabsorção tubulares são mínimas, constitui um índice da função renal a depuração renal desta substancia endógena, sendo utilizado para se comparar com a depuração das drogas que pode ser maior ou menor do que a depuração da creatinina que é de 120 ml por minuto, inclusive corresponde à mesma do antibiótico **gentamicina**.

A medida da depuração plasmática de creatinina é utilizada para avaliar o ritmo de filtração glomerular renal.

O material clínico que deve ser coletado para a realização da medida da depuração plasmática de creatinina corresponde ao sangue, e, a urina.

Enquanto a depuração do etanol é de 1 ml/min, e, o do sulfato é de 10 ml/min, a **penicilina G** apresenta a depuração renal de 550-900 ml/min.

O pH urinário é o fator que tem maior influência na depuração renal das drogas, inclusive mesmo em pessoas com função renal normal, a mesma droga pode variar de um paciente para outro, dependendo, assim, principalmente, do pH urinário, e, em menor escala, da ligação com proteína plasmática e do fluxo sanguíneo normal. Por exemplo, na variação do pH urinário, pois, pode variar de 5 a 8, a depuração renal do salicilato pode variar de até vinte vezes.

A depuração total de uma droga é inversamente proporcional à meia-vida. Podemos calcular a depuração total (DT), multiplicando a constante numérica que resulta da transformação logarítmica requerida na derivação matemática que tem o valor 0,693, pelo volume aparente de distribuição (Vd) ,e, em seguida, dividindo o produto pela meia-vida biológica da droga ($t_{1/2}$) $(DT) = 0,693 \times Vd : (t_{1/2})$.

Comparando-se a concentração do fármaco no plasma desde o início da artéria aferente renal, até a concentração deste fármaco na saída venosa do rim, temos um declínio do respectivo fármaco, que denominamos de **razão de extração**.

Aumento da meia-vida das drogas devido a situações clínicas

A meia-vida da droga pode ser aumentada nas seguintes em quatro situações clínicas:

- quando ocorre diminuição do fluxo plasmático renal, como pode ocorrer no choque cardiogênico, insuficiência cardíaca, e, em hemorragias;
- quando se adiciona um segundo fármaco que possa deslocar o primeiro de sua ligação à albumina, conseqüentemente, aumentando o volume de distribuição do fármaco;

- diminuição da razão de extração, como ocorre nas doenças renais;
- diminuição do metabolismo devido a inibição da biotransformação por outro fármaco, por exemplo, na insuficiência hepática, que pode ser devido a cirrose. A hepatopatia que provoque a redução da massa celular hepática e/ou funcionamento do fígado pode reduzir a velocidade da biotransformação do medicamento provocando grande aumento da biodisponibilidade, principalmente, quando o fármaco é administrado por via oral.

Portanto, como vários fármacos são removidos predominantemente por excreção renal, e, tendem a causar toxicidade em indivíduos idosos e em pacientes com doença renal, os ajustes posológicos são importantes nestes pacientes.

Excreção biliar

Em um adulto normal, a taxa de fluxo sanguíneo que passa pelo fígado é de 1,5 litro/minuto. A droga que tiver total biotransformação hepática será removida do sangue em passagem pelo fígado, e, se a citada droga for administrada por via oral sua biodisponibilidade sistêmica será zero, tendo em vista o metabolismo de primeira passagem (ou pré-sistêmico).

O fígado e o intestino, para muitas drogas criam um “reservatório” do fármaco circulante que pode atingir cerca de 20% do fármaco total do corpo, além de prolongar sua ação, constituindo a **circulação êntero-hepática** (ou reservatório fígado-intestino) do seguinte modo: O fármaco, após penetração no fígado é excretado pela bile até o trato gastrointestinal. Posteriormente, este mesmo fármaco é absorvido pela corrente sanguínea (pois, a bile é reabsorvida no curso da digestão), e, volta ao fígado sendo excretado novamente pela bile, repetindo-se o ciclo (isto ocorre com o fármaco que não é inicialmente ou posteriormente alterado pelo fígado ou que geram metabólitos ativos). Clinicamente, o ciclo êntero-hepático resulta em um aumento no período de tempo da ação do fármaco.

As células hepáticas transferem diversas substâncias, incluindo as drogas, do plasma para a bile através de sistemas de transporte semelhantes àqueles do túbulo renal e que também envolvem a glicoproteína P. Assim, vários conjugados de fármacos concentram-se na bile e são levados até o intestino, sendo reabsorvidos pelo intestino, repetindo-se o ciclo.

Ocorrendo patologia hepática e/ou estase biliar, o metabolismo e a eliminação das drogas podem ser alterados, inclusive modificações do débito cardíaco também podem limitar o fluxo sanguíneo hepático, alterando o clearance hepático de alguns fármacos freqüentemente utilizados na prática médica.

Existem substâncias que são inibidores (ou indutores) enzimáticos do fígado, provocando alterações na depuração (clearance) total das drogas, como o **fumo** e alguns pesticidas. Assim, estas drogas-tóxicas inibindo as enzimas que levam a biotransformação de algum fármaco utilizado retarda a depuração total do medicamento biotransformado no fígado.

RESUMO SOBRE EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO - ACIDOSE METABÓLICA - BICARBONATO - SISTEMA TAMPÃO

O **equilíbrio ácido-básico** corresponde a um conjunto de mecanismos pelos quais é mantido um equilíbrio entre acidez e alcalinidade dos meios internos do organismo. Nestas condições, o pH do sangue é mantido entre 7,35 e 7,45 por ação do sistema tampão do sangue, aparelho respiratório e rins. A regulação do equilíbrio ácido-básico corresponde, portanto, à regulação do íon hidrogênio nos líquidos corporais. Assim, quando a concentração desse íon estiver muito aumentada temos a **acidose**; lembrando que **ácido** é a substância que possui grande número de íons hidrogênio livres (H^+) quando dissolvidos em água.

Enquanto a **base** constitui a substância que contém grande número de íons hidroxila (OH^-), sendo também chamada de **álcali** (do árabe, *al-kali* significando potassa, uma das primeiras

bases conhecidas, e, constituindo um grupo de compostos de potássio, como o carbonato e o hidróxido).

Quando existem quantidades proporcionalmente iguais de substâncias ácidas, e, de substâncias básicas nos líquidos corporais, os íons hidrogênio dos ácidos (H^+), e, os íons hidroxila das bases (OH^-) quase que se neutralizam completamente (ácido + base = sal + água), combinando-se para formar a água, tornando o respectivo líquido neutro. No organismo humano, os líquidos corporais são quase neutros, embora ligeiramente do lado básico.

O índice que indica a acidez, neutralidade ou alcalinidade de um meio qualquer, ou seja, o potencial hidrogênio iônico de um líquido ou substância é conhecido como **pH**.

Assim, a concentração de hidrogênio iônico em uma solução é medida a partir de uma escala logarítmica inversa, conhecida como **escala de pH**, que varia de zero a 14, sendo o pH 7,0 considerado neutro. Os valores menores que sete classificam a solução medida como ácida e os maiores que sete, como alcalinos (bases)

Esse índice varia nos líquidos corporais como, por exemplo, no sangue arterial o pH corresponde a 7,40, enquanto no sangue venoso situa-se em 7,35. No líquido intracelular, o pH varia entre 6,0 a 7,40. Na urina, a variação do pH ocorre entre 4,5 a 8,0.

Para fins de esclarecimento, não confundir **alcalino** com a palavra **alcalóide**.

Alcalino significa qualquer substância de caráter básico (com pH acima de 7). **Alcalóide** (do árabe, *al-kali* significando potassa, associado à terminação do grego *eidos* o que significa semelhante) corresponde a um grupo de substâncias orgânicas nitrogenadas com atividade alcalina, e, que são obtidas exclusivamente de vegetais, tendo a propriedade também de reagir com ácidos formando sais. Como exemplos de alcalóides, temos as drogas morfina, codeína, atropina, estriquina, e, curare (utilizado pelos índios nas pontas das flechas para a caça de animais, tendo como princípio ativo a tubocurarina, um bloqueador neuromuscular encontrado em planta da família Menispermaceae)

Portanto, todo alcalóide é uma substância alcalina, mas, nem toda substância alcalina é alcalóide.

O **sistema renal** é muito importante na manutenção do equilíbrio ácido-básico, pois é responsável pela manutenção dos níveis plasmáticos de bicarbonato e pela excreção de ácidos não voláteis. Esses são tamponados pelo sistema bicarbonato e expelido pelos rins. O bicarbonato é reabsorvido com finalidade de dar continuidade ao sistema

O grau de acidez é uma propriedade química importante do sangue e de outros líquidos corpóreos. A acidez é expressa na escala de pH, na qual 7,0 é o valor neutro, acima de 7,0 é básico (alcalino) e abaixo de 7,0 é ácido. Um ácido forte possui um pH muito baixo (próximo de 1,0), enquanto uma base forte possui um pH muito alto (próximo de 14,0). Normalmente, o sangue é discretamente alcalino, com um pH situado na faixa de 7,35 a 7,45. O equilíbrio ácido-básico é controlado com precisão porque mesmo um pequeno desvio da faixa normal pode afetar gravemente muitos órgãos.

Os **bicarbonatos** são sais inorgânicos que contêm o radical $-HCO_3^-$, e, têm um papel importante na determinação do pH sanguíneo, sendo a concentração dos íons bicarbonatos regulada pelo rim. Seus níveis sanguíneos são índices de reserva alcalina, e, capacidade de tamponamento.

Tampão - Em química, designa toda mistura que quando em contato com outra torna estável seu pH.

Uma **solução-tampão** consiste de um par ácido fraco/base conjugada que resiste a variações no pH quando pequenas quantidades de ácidos ou bases lhe são adicionadas ou quando ocorre diluição. Os químicos utilizam tampões toda vez que necessitam manter o pH de uma solução em um nível constante e pré-determinado. Os bioquímicos são particularmente interessados em tampões, pois, o funcionamento dos sistemas biológicos é criticamente dependente do pH. Os principais sistemas-tampão que agem no corpo são as proteínas (por causa de alguns aminoácidos), o fosfato, e, o bicarbonato.

O organismo utiliza três mecanismos para controlar o equilíbrio ácido-básico do sangue:

1 – O excesso de ácido é excretado pelos rins, principalmente sob a forma de amônia. (NH₃).

Os rins possuem certa capacidade de alterar a quantidade de ácido ou de base que é excretada, mas, geralmente, esse processo demora vários dias.

2 - O corpo utiliza soluções tampão do sangue para se defender contra alterações súbitas da acidez. Um tampão atua quimicamente para minimizar as alterações do pH de uma solução. O tampão mais importante do sangue utiliza o bicarbonato (um composto básico) que se encontra em equilíbrio com o dióxido de carbono (um composto ácido). À medida que mais ácido ingressa na corrente sanguínea, mais bicarbonato e menos dióxido de carbono são produzidos.

À medida que mais base entra na corrente sanguínea, mais dióxido de carbono e menos bicarbonato são produzidos. Em ambos os casos, o efeito sobre o pH é minimizado.

3 – Outro mecanismo de controle do pH do sangue envolve a excreção do dióxido de carbono. O dióxido de carbono é um subproduto importante do metabolismo do oxigênio e, conseqüentemente, é produzido constantemente pelas células. O sangue transporta o dióxido de carbono até os pulmões, onde ele é expirado. Os centros de controle respiratório localizados no cérebro regulam a quantidade de dióxido de carbono que é expirado através do controle da velocidade e profundidade da respiração.

Quando a respiração aumenta, a concentração sérica de dióxido de carbono diminui e o sangue torna-se mais básico. Quando a respiração diminui, a concentração sérica de dióxido de carbono aumenta e o sangue torna-se mais ácido. Através do ajuste da velocidade e da profundidade da respiração, os centros de controle respiratório e os pulmões são capazes de regular o pH sanguíneo minuto a minuto. Uma alteração em um ou mais desses mecanismos de controle do pH pode produzir uma das principais alterações do equilíbrio ácido-básico: a acidose ou a alcalose. A acidose é uma condição na qual o sangue apresenta um excesso de ácido (ou uma falta de base), acarretando freqüentemente uma redução do pH sanguíneo.

A **acidose metabólica** é a acidez excessiva do sangue caracterizada por uma concentração anormalmente baixa de bicarbonato no sangue. Quando um aumento do ácido supera o sistema tampão do pH do corpo, o sangue pode tornar-se realmente ácido. Quando o pH sanguíneo cai, a respiração torna-se mais profunda e rápida à medida que o organismo tenta livrar o sangue do excesso de ácido reduzindo a quantidade de dióxido de carbono. Finalmente, os rins também tentam compensar excretando mais ácido na urina. No entanto, ambos os mecanismos podem ser superados quando o corpo continua a produzir ácido em demasia, o que acarreta uma acidose grave e, em última instância, o coma.

Em uma acidose metabólica, observa-se aumento na reabsorção renal de bicarbonato.

As causas da acidose metabólica podem ser agrupadas em três categorias principais.

1 - A quantidade de ácido no organismo pode ser aumentada pela ingestão de um ácido ou de uma substância que, ao ser biotransformada (metabolizada), transforma-se em um ácido. A maioria das substâncias que causam acidose quando ingeridas são consideradas tóxicas. Os exemplos incluem o álcool de madeira (metanol) e os anticongelantes (etileno glicol). Entretanto, mesmo uma dose muito elevada de aspirina (ácido acetilsalicílico) pode produzir acidose metabólica.

2 - O corpo pode produzir quantidades maiores de ácido através do metabolismo. O corpo pode produzir um excesso de ácido em decorrência de várias doenças. Uma das mais importantes é o diabetes mellitus do tipo I. Quando o diabetes é mal controlado, o corpo degrada as gorduras e produz ácidos denominados cetonas. Além disso, o corpo produz ácido em excesso nas fases avançadas do choque, quando ocorre formação de ácido láctico através do metabolismo do açúcar. A **acidose** pode deprimir a atividade mental, e, nos casos graves causar coma, e, óbito.

3 - A acidose metabólica pode ocorrer em conseqüência da incapacidade dos rins de excretar uma quantidade suficiente de ácido. Mesmo a produção de quantidades normais de ácido pode acarretar a acidose quando os rins não estão funcionando normalmente. Esse tipo de disfunção

renal é denominado **acidose tubular renal**, e, pode ocorrer nos indivíduos com insuficiência renal ou com alterações que afetam a capacidade dos rins de excretar ácido.

A **alcalose** é uma condição na qual o sangue apresenta um excesso de base (ou uma falta de ácido), acarretando ocasionalmente um aumento do pH sanguíneo. A acidose e a alcalose não são doenças e sim conseqüências de vários distúrbios. A alcalose pode causar a hiperexcitabilidade do sistema nervoso provocando contrações tetânicas nos músculos, crises convulsivas, e, levar ao óbito.

A acidose, e, a alcalose podem ser classificadas como metabólicas ou respiratórias, de acordo com a sua causa primária.

A acidose **metabólica**, e, a alcalose **metabólica** são causadas por um desequilíbrio na produção, e, na excreção de ácidos ou bases pelos rins, enquanto a acidose **respiratória** e a alcalose **respiratória** são causadas principalmente por distúrbios pulmonares ou respiratórios.

RESUMO SOBRE A CLASSIFICAÇÃO DAS SOLUÇÕES

Em relação ao plasma sanguíneo, e, a outros líquidos do organismo humano, uma solução pode ser classificada em: Isotônica, hipertônica, e, hipotônica.

A **solução isotônica** é a que tem a mesma pressão osmótica do líquido intracelular, portanto, mantém os gradientes de concentração inalterados (assim, as células mantidas em solução isotônica manterão seus volumes constantes).

Por exemplo, o soro glicosado a 5% (significa que para cada 100 ml da solução existem 5 gramas de glicose); o soro fisiológico a 0,9 % (significando que contém 0,9 gramas de cloreto de sódio em 100 ml da solução); e, o soro glicofisiológico (contendo em 100 ml da solução 5 gramas de glicose, e, 0,9 gramas de cloreto de sódio).

A **solução hipertônica** é a solução que tem a concentração molecular maior do que a do plasma humano, produzindo a osmose de dentro para fora da célula (assim, as células mantidas em solução hipertônica sofrem desidratação, reduzindo seus volumes).

Por exemplo, o soro glicosado a 10, 25 e 50% (contendo, respectivamente, 10, 25 e 50 gramas de glicose para cada 100 ml da solução), e, todas estas concentrações de glicose são consideradas soluções ácidas. Outro exemplo é a solução de cloreto de sódio que apresentar concentração superior a 0,9% passando a ser denominada de solução salina hipertônica podendo ser utilizada a 3, 5, e, 7,5% que se utiliza na hiponatremia (diminuição do sódio no plasma) grave, e, até concentrações maiores, como a 20% para a administração intra-amniótica para abortar gravidez de segundo trimestre. A solução salina hipertônica 7,5%, por exemplo, é utilizada como expansor plasmático em situações como em pacientes com queimaduras extensas (na fase hipovolêmica), no choque hipovolêmico, na ressuscitação, permitindo restabelecer de modo rápido os parâmetros hemodinâmicos, inclusive com menor quantidade de infusão de volume do que com outras soluções convencionais (para preparar esta solução, basta adicionar 65 ml de soro fisiológico 0,9% juntamente com 35 ml de solução de cloreto de sódio a 20% totalizando 100 ml da solução salina hipertônica 7,5%, pois, esta concentração ainda não se encontra disponível em formulação comercial).

A **solução hipotônica** corresponde à solução com concentração molecular menor do que a do plasma produzindo a osmose de fora para dentro da célula (assim, as células mantidas em solução hipotônica têm seus volumes aumentados devido à entrada do líquido para o interior das células, podendo levar à lise das células).

Por exemplo, a solução fisiológica, geralmente, utilizada variando de 0,11 a 0,45% (mais utilizada com dextrose) é administrada para o tratamento de pacientes que não podem ingerir fluido e nutrientes durante um a três dias.

Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site (www.easo.com.br)