



UNIVERSIDADE DO MINHO

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA

Farmacologia – Exercícios Teórico práticos

Licenciatura em Optometria e Ciências da Visão

Autores: Sandra Cristina Almeida Paiva e Sofia Alexandra Ferreira Duarte
2011

Aula TP1. Cálculos farmacêuticos. Formas de expressar a concentração.

Na farmacologia, é essencial saber manipular, preparar ou administrar soluções. Para tal os alunos devem estar familiarizados com as diferentes formas nas quais as soluções podem estar expressas.

As **soluções** são definidas como misturas homogêneas de duas ou mais substâncias, cujas propriedades dependem da composição e da natureza dos seus componentes e que podem existir no estado sólido, líquido ou gasoso. Numa solução o soluto é o componente da solução que se encontra presente em menor quantidade enquanto que o solvente é o componente da solução que se encontra presente em maior quantidade. A água é um solvente extraordinariamente adequado para solutos iónicos e polares e as soluções resultantes são chamadas **soluções aquosas**. Para caracterizar a composição de uma solução é essencial determinar a quantidade relativa dos seus componentes e à qual se dá o nome de **concentração**. Esta pode ser expressa de diferentes modos, conforme o fim em vista, sendo os mais comuns:

- **Molaridade** - número de moles de soluto por litro de solução. É a unidade mais comumente usada.
 - **Percentagem** (% p/v) - gramas de soluto por 100 mL de solução
 - **Percentagem** (% v/v) - volume de soluto por 100 mL de solução
 - **Percentagem** (% p/p) – gramas de soluto por 100 gramas de solução. Esta unidade é frequentemente usada em soluções concentradas, tipicamente ácidos ou bases.
-
- N° de moles (n) = massa (g) / peso molecular (g/mol)
 - Concentração inicial (Ci) x Volume inicial (Vi) = Concentração final (Cf) x Volume final (Vf)

Conversões de unidades úteis na preparação de soluções:

$$1 \text{ cm}^3 = 1 \text{ mL}$$

$$1 \text{ dm}^3 = 1 \text{ L}$$

$$1 \text{ L} = 1000 \text{ mL}$$

$$1 \text{ dm}^3 = 1000 \text{ cm}^3$$

$$1 \text{ g} = 1000 \text{ mg}$$

Exercícios TP1

1. Quantas gramas de sulfato de sódio (Na_2SO_4) são precisas para preparar 250 ml de uma solução de concentração 0,68 M? $M(\text{Na}_2\text{SO}_4) = 142,05 \text{ g/mol}$.
2. Como preparar 500 mL de uma solução de ácido nítrico (HNO_3) com uma concentração de 1,75 M a partir de uma solução stock de 8,61 M?
3. Como preparar 100 ml de uma solução de ácido clorídrico (HCl) 3 M a partir de uma solução stock de 37% (p/p) ($\rho = 1,19 \text{ g/cm}^3$)? Qual é a molaridade inicial da solução de HCl? $M(\text{HCl}) = 36,5 \text{ g/mol}$.
4. Como preparar 500 ul de uma solução de ácido clorídrico (HCl) 0,5mM a partir de uma solução stock de 37% (p/p) ($\rho = 1,19 \text{ g/cm}^3$)? Qual é a molaridade inicial da solução de HCl? $M(\text{HCl}) = 36,5 \text{ g/mol}$.
5. Calcular a molaridade da solução obtida por adição de 20 cm^3 de uma solução 0,40 M de NaOH a 80 cm^3 de uma solução 0,20 M de NaOH.

Aula TP2. Cálculos farmacêuticos. Formas de expressar a concentração - Percentagem

A percentagem constitui uma parte essencial dos cálculos farmacêuticos. Todas as pessoas que lidam com fármacos usam muitas vezes este meio como um modo apropriado para expressar a concentração de um material activo ou inactivo numa preparação farmacêutica.

Exercícios TP2

1. Uma solução aquosa de ácido metanóico (HCOOH) ($\rho = 1,18 \text{ g/cm}^3$) tem 80% (p/p) em massa de ácido puro. Determinar o volume de solução mãe necessário para preparar 250 cm^3 de uma solução com concentração de 1 M. $M(\text{HCOOH}) = 46,03 \text{ g/mol}$.
2. Um paciente recebeu 0,5 mL de solução de lidocaína a 2% (p/v). Quantos mg de lidocaína o paciente recebeu?
3. Num hospital, foi preciso administrar a um paciente 300 mL de soro fisiológico (solução 0,9% p/v) mas lá só tinha frascos de 100 mL contendo solução de cloreto de sódio a 2% (p/v). Como se pode contornar o problema?
4. Foi necessário anestesiar com Thionembutal um paciente. Cada ampola de Thionembutal contém 1 g que deve ser diluído com 20 mL de água destilada estéril. Calcular a concentração final em % (p/v) na ampola.
5. Um paciente adquiriu numa farmácia AMOXIL que veio armazenado num frasco contendo 6 g na forma de pó. Para fazer a suspensão, adicionou 60 mL de água filtrada como sugerido pelo fabricante. A posologia recomendada pelo médico foi de 5 mL de 8 em 8 horas. Quantas mg de AMOXIL o paciente tomou a cada 8 horas? E em 10 dias de tratamento quantas gramas tomou?

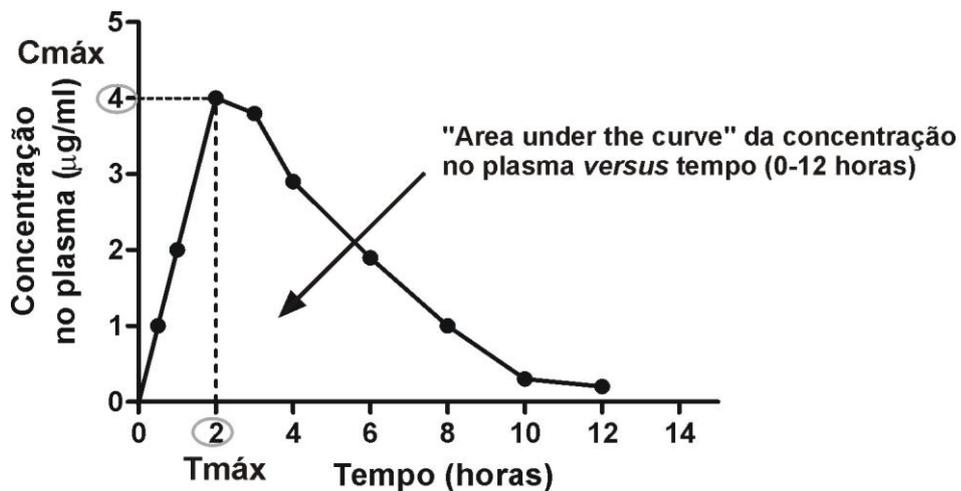
Aula TP3. Introdução à Farmacocinética – Biodisponibilidade

A farmacocinética estuda a **absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME)** dos fármacos. Antes de um fármaco poder ser absorvido por um determinado sistema biológico, tem que ser libertado da sua forma de dosagem (por exemplo um comprimido) e dissolvido nos fluidos biológicos. A disponibilidade biológica de um fármaco depende de vários factores incluindo as características físicas e químicas do fármaco, as características da forma de dosagem (por exemplo a natureza dos ingredientes adicionais que compõem a formulação farmacêutica), e o método de confecção do fármaco. A área de estudo que lida com as propriedades dos fármacos e as formas de dosagem que influenciam a libertação do fármaco para exercer actividade biológica é a **biofarmacêutica**. O termo **biodisponibilidade** refere-se à fracção da dose de fármaco administrada que entra na circulação sistémica numa forma não alterada.

Quando os estudos de dissolução ou absorção de um determinado fármaco demonstram consistentemente que apenas uma fracção de fármaco numa determinada forma de dosagem (por exemplo um comprimido) se encontra disponível para absorção biológica, o factor de biodisponibilidade do fármaco **F (percentagem decimal de fármaco disponível)** pode ser usado para determinar a fracção de fármaco biodisponível. Por exemplo, se 100 mg de um fármaco forem administrados a um paciente e apenas 70 mg atingem a circulação sistémica então F é 0,7, ou a biodisponibilidade desse fármaco 70%.

Após a administração de um medicamento, amostras sanguíneas podem ser recolhidas do paciente em intervalos de tempo específicos, e o seu conteúdo em fármaco analisado. Os dados resultantes podem ser apresentados graficamente de modo a obter um gráfico da concentração do fármaco no sangue (ou plasma) em função do tempo. Tipicamente, o eixo vertical apresenta a concentração de fármaco no sangue e o eixo horizontal os tempos para os quais foram obtidas as amostras após administração do fármaco. Quando o fármaco foi administrado (tempo zero), a concentração no sangue também deverá ser zero. Assim que um fármaco administrado oralmente passa pelo estômago e/ou intestino, é libertado da sua forma de dosagem, e dissolve-se totalmente ou parcialmente, e é absorvido. Com a continuação, as amostras de sangue revelam concentrações aumentadas de fármaco até atingirem um pico máximo de concentração ($C_{m\acute{a}x}$). Depois, os níveis sanguíneos de fármaco decrescem progressivamente e se não é administrado mais fármaco

poderá eventualmente baixar para zero. Para formas de dosagem convencionais como comprimidos e cápsulas, a $C_{m\acute{a}x}$ ocorre num único ponto de tempo referido como $T_{m\acute{a}x}$. A quantidade de fármaco é normalmente expressa em termos da sua concentração em relação a um volume específico de sangue ou plasma. A quantidade de dose administrada e a sua biodisponibilidade, dissolução e absorção influenciam a sua concentração sanguínea. A taxa ou velocidade a que um fármaco é absorvido determina o $T_{m\acute{a}x}$, o tempo de maior concentração no sangue após administração; quanto mais rápida a taxa de absorção, mais cedo será atingido o $T_{m\acute{a}x}$.



Neste exemplo, a $C_{m\acute{a}x}$ é 4 µg/mL e o $T_{m\acute{a}x}$ 2 horas.

Num gráfico da concentração de fármaco *versus* tempo, a “**area under the curve**” (área sob ou debaixo da curva da concentração *versus* tempo) ou **AUC** é considerada representativa da quantidade total de fármaco absorvido na circulação sistémica. A **biodisponibilidade (F)** de um fármaco pode ser determinada pela razão entre a AUC para uma forma de dosagem particular e a AUC para a forma intravenosa, uma vez que por definição a extensão de absorção de um fármaco administrado intravenosamente é de 100%, uma vez que todo o fármaco administrado entra em circulação.

$$F = \text{AUC outra forma dosagem} / \text{AUC forma intravenosa}$$

$$F = (\text{AUC outra forma dosagem} / \text{AUC forma intravenosa}) \times (\text{dose intravenosa} / \text{dose outra forma de dosagem})$$

Dois fármacos dizem-se **bioequivalentes** se possuem biodisponibilidades comparáveis e tempos similares para atingirem concentrações máximas no sangue. A biodisponibilidade de um fármaco pode variar quando se encontra em formas de dosagem diferentes ou na mesma forma de dosagem mas elaboradas em diferentes laboratórios. Logo pode ser necessário calcular doses equivalentes de dois produtos não equivalentes (que possuam diferentes biodisponibilidades).

Exercícios TP3

1. Os dados seguintes de dissolução foram obtidos para uma cápsula de ampicilina de 250 mg. Fazer o gráfico da concentração *versus* o tempo e determinar a percentagem aproximada de ampicilina aos 15, 30 e 45 minutos de estudo.

Período (minutos)	Ampicilina dissolvida (mg)
5	12
10	30
20	75
40	120
60	150

2. Se o factor de biodisponibilidade (F) de um determinado fármaco na sua forma de dosagem é 0,60, quantas miligramas de fármaco estarão disponíveis para absorção de um comprimido de 100 mg?
3. Se a biodisponibilidade (F) da digoxina num comprimido de 0,25 mg é 0,60 comparado com a biodisponibilidade de um elixir de digoxina (0,05 mg/mL) que é 0,75, calcular a dose de elixir equivalente ao comprimido.
4. Se a AUC de uma dose de um fármaco administrada sob a forma de comprimido oralmente é 4,5 $\mu\text{g/mL} \times \text{h}$ e a dose administrada intravenosamente é 11,2 $\mu\text{g/mL} \times \text{h}$, calcular a biodisponibilidade da dose oral do fármaco.

5. Um doente hospitalizado recebeu 50 mg de ranitidina (ZANTAC) por injeção intravenosa a cada 8 horas. Após receber alta do hospital, o médico quer que o paciente continue o tratamento com uma dose equivalente da forma líquida e que é administrada oralmente de ranitidina. Através de dados da literatura o médico verificou que a ranitidina no líquido se encontra 50% biodisponível. O produto encontra-se disponível numa concentração de 75 mg/5 mL a ser administrado duas vezes por dia. Quantos mililitros do líquido a administrar oralmente deverão ser prescritos por dia na receita médica?
6. Se o factor de biodisponibilidade F para um comprimido de 100 mg é 0,70 comparado com o factor de biodisponibilidade de 1,0 para uma injeção do mesmo fármaco, quantos mililitros de injeção contendo 40 mg/mL serão consideradas equivalentes ao comprimido?
7. Se um elixir de 5 mL contendo 2 mg/mL de um fármaco é equivalente a um comprimido de 15 mg com um factor de biodisponibilidade de 0,60, qual é o factor de biodisponibilidade (F) do elixir?
8. Se um fármaco de 500 mg é administrado oralmente e 300 mg são absorvidas, calcular o factor de biodisponibilidade.
9. Num ensaio de biodisponibilidade comparada foram administrados a 24 voluntários são 3 formulações de fluoxetina. De acordo com os dados apresentados na tabela, determine a biodisponibilidade do fármaco quando administrado sob a forma de comprimido ou sob a forma de elixir.

	Dose (mg/Kg)	AUC ₀₋₂₄ (mcg/L)/h
Elixir	2,0	7,59
Comprimido	2,0	6,55
Solução Intravenosa	0,2	0,988

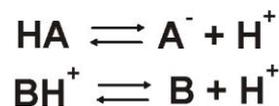
10. Doze mg de um fármaco foram administradas intravenosamente a um paciente. A AUC₀₋₁₂ foi calculada como sendo 10 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$. Noutra ocasião, 50 mg de fármaco foram administrados oralmente sob a forma de comprimido ao mesmo paciente e a AUC₀₋₁₂ calculada foi de 8 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$. Calcular a biodisponibilidade oral.

Aula TP4. Farmacocinética – Absorção de fármacos

A farmacocinética estuda a **absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME)** dos fármacos. Na maior parte dos casos, os fármacos têm que atravessar as membranas celulares para acederem aos seus locais de acção. O primeiro dos processos a entrar em jogo é a **absorção**, considerada não como o desaparecimento do fármaco mas sim a sua entrada na circulação sistémica. A facilidade com que um fármaco atravessa as membranas celulares é a chave para aceder à velocidade e extensão da absorção e distribuição do fármaco através de compartimentos múltiplos do corpo.

Existem vários factores que afectam a facilidade com que um fármaco atravessa as membranas e que influenciam a absorção: a **carga, polaridade, peso molecular e lipossolubilidade**. Dado que as membranas são compostas por uma bicamada lipídica e portanto são fortemente hidrofóbicas, são favorecidas as moléculas sem carga, apolares, de baixo peso molecular e solúveis em lípido, a atravessarem as membranas.

Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas. Em solução, os ácidos e as bases fracas ionizam-se parcialmente e existem em equilíbrio com o H^+ e A^- ou H^+ e B produzidos pela dissociação:



Logo, no início, a % de HA ou BH^+ em solução será 100, há medida que a ionização ocorre e que o equilíbrio é atingido, a % de HA ou BH^+ será igual a $100-x$ em que o x corresponderá à % de H^+ e A^- formados, para o caso dos ácidos fracos ou de H^+ e B formados, para o caso das bases fracas.

Tal como acima referido, o fármaco desloca-se mais facilmente através das membranas celulares se se encontrarem na forma sem carga, **HA** para ácidos fracos e **B** para bases fracas. Sendo assim as formas **A^-** e **BH^+** não permeiam as membranas. Deste modo, a concentração efectiva da forma permeável (**HA** ou **B**) de cada fármaco no seu local de absorção, é determinada pelas concentrações relativas das formas com carga e sem carga. A razão entre as duas formas **$[A^-] / [HA]$** ou **$[B] / [BH^+]$** , por sua vez, é determinada pelo pH no local de absorção e pela força do ácido ou base fracas que é representada pelo **pKa**. A relação entre o pKa e a razão das concentrações ácido-base e pH do local de absorção pode ser obtida usando a

equação de **Henderson - Hasselbach**: $\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{forma não protonada}]}{[\text{forma protonada}]} \right)$, logo:

- $\text{pH} = \text{pKa} + \log\left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right)$, para ácidos fracos
- $\text{pH} = \text{pKa} + \log\left(\frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}\right)$, para bases fracas

Esta equação é muito útil para determinar a quantidade de fármaco que será encontrada entre dois compartimentos que diferem no pH. A **gama de pH** dos fluidos corporais varia entre 1 e 8. Por exemplo para um fármaco ácido com $\text{pKa} = 6$, a equação de Henderson – Hasselbach permite determinar o grau de ionização no estômago ($\text{pH} = 1$) e no sangue ($\text{pH} = 7,4$):

- No **estômago**: $1 = 6 + \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right) \Leftrightarrow -5 = \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right)$
 $\Leftrightarrow 10^{-5} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \Leftrightarrow \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 0,00001$; se $[\text{HA}] = 1$, então $[\text{A}^-]$ é $0,00001$, o que significa que no estômago o fármaco se encontra muito pouco ionizado.

- No **sangue**: $7,4 = 6 + \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right) \Leftrightarrow 1,4 = \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right)$
 $\Leftrightarrow 10^{1,4} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \Leftrightarrow \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 25$; se $[\text{HA}] = 1$, então $[\text{A}^-]$ é 25 ; o que significa que o composto se encontra significativamente ionizado. Logo este fármaco encontra-se pouco ionizado no estômago mas apreciavelmente no sangue. Sendo assim, o fármaco deverá atravessar facilmente do estômago para o sangue mas dificilmente na direcção oposta.

Exercícios TP4

1. Colocar por ordem crescente de absorção de um determinado fármaco (cujo pKa é 3,5 e sabendo que se comporta como um ácido fraco) nos seguintes fluidos do organismo: urina pH = 1,6; suco gástrico pH = 1,4 e leite materno pH = 6,8.
2. Determinar a razão das fracções ionizadas do ácido valpróico (pKa = 5), em conteúdo gástrico normal (pH = 3) e em situação de acloridria (pH = 7).
3. A fracção não ionizada de um fármaco alcalino com pKa = 8, entre o pH 9 de uma formulação líquida em ampola de vidro âmbar e o pH do plasma (pH = 7,4):
 - a. Diminuirá para metade
 - b. Aumentará cerca de 5 vezes
 - c. Diminuirá cerca de 5 vezes
 - d. Aumentará para metade
4. Considere um fármaco básico com um pKa = 6,8. Sabendo que o pH do estômago é igual a 3 e que o pH do duodeno é igual a 6,9, a percentagem de fármaco dissolvido, após administração de um comprimido:
 - a. Será superior no estômago
 - b. Será superior no duodeno
 - c. É idêntica no estômago e no duodeno
 - d. Nestas condições, o fármaco não será dissolvido
5. Qual é a percentagem aproximada de um ácido fraco (pKa = 5,4) na forma não ionizada no plasma (pH de 7,4)?
6. Um fármaco cuja ionização permite a difusão do intestino (pH = 8,4) para o sangue (pH = 7,4) comporta-se como um ácido fraco (pKa = 6,4) ou como uma base fraca (pKa = 8,4)?
7. Indique se as seguintes afirmações são verdadeiras ou falsas
 - a. A aspirina (pKa = 3,5) está 90% na sua forma lipossolúvel e protonada a pH = 2,5.
 - b. O fármaco básico prometazina (pKa = 9,1) encontra-se mais ionizado a pH 7,4 do que a pH 2.

8. Atendendo às características dos seguintes fármacos: fenobarbital ($pK_a = 7$, ácido fraco); ácido acetil salicílico ($pK_a = 3$, ácido fraco) e aftamina ($pK_a = 9$, base fraca), representar graficamente a percentagem não ionizada dos mesmos em função da variação do pH.

Aula TP5. Exercícios de revisão – parte I

1. Uma solução oftálmica contém 25 $\mu\text{g}/100 \mu\text{L}$ de substância activa TPA.
 - a. Calcular a % (p/v) de TPA na solução.
 - b. Que volume de uma solução contendo TPA a 50 mg/50 mL deverá ser usado em 100 μL da solução oftálmica?

2. Uma fórmula de gotas dos olhos contém 54 mg de antipirina e 14 mg de benzocaína por cada mL de solução. Calcular a % (p/v) de cada ingrediente na fórmula.

3. Observe a seguinte prescrição farmacêutica de uma solução oftálmica:
Lactobionato de eritromicina 500 mg
Fosfato de sódio dexametasona 100 mg
Glicerina 2,5 mL
Água esterilizada perfazer até 100 mL
Qual a percentagem (p/v) de lactobionato de eritromicina na prescrição farmacêutica?

4. 100 mg de um fármaco foi dado oralmente sob a forma de um comprimido a um paciente de 6 em 6 horas. A fracção biodisponível do fármaco sob a forma de comprimido é de 50%. Qual a quantidade biodisponível em gramas tomada pelo paciente após 3 dias?

5. Considere um fármaco básico com um $\text{pK}_a = 7,8$. No momento em que a razão entre quantidade ionizada e não ionizada é a 0,666, qual é o pH do fluido em questão?

6. Qual será a razão das concentrações da forma não ionizada de um fármaco que se comporta como um ácido fraco ($\text{pK}_a = 6,4$) entre o intestino ($\text{pH} = 8,4$) e o plasma sanguíneo ($\text{pH} = 7,4$)?

Exercícios de revisão – parte II

1. Uma cápsula de um determinado fármaco contém 300 mg de fosfato de clindamicina. Se um farmacêutico dissolver o conteúdo de 8 cápsulas em 60 mL de um líquido adstringente para preparar uma solução tópica, qual será a percentagem (p/v) de fosfato de clindamicina na solução tópica?
2. Um farmacêutico adicionou 10 mL de uma solução de um fármaco a 20% (p/v) a 500 mL de uma infusão. Qual é a percentagem do fármaco na infusão?
3. Observe a seguinte prescrição farmacêutica de uma solução oftálmica:
Citrato de fentanil 20 µg/mL
Hidrocloreto de bupivacaina 0,125% (p/v)
Cloreto de sódio (0,9% - p/v) 100 mL
Qual a percentagem (p/v) de citrato de fentanil na prescrição farmacêutica?
4. Para um determinado fármaco, a AUC_{0-24} para uma dose de 200 mg administrada intravenosamente é de 20 µg.min/mL e para uma dose de 0,5 g administrada oralmente sob a forma de comprimido é 10 µg.min/mL. Calcule a biodisponibilidade do fármaco administrado sob a forma de comprimido.
5. O pH do estômago é 2,5. O pKa do pentotal de sódio (anestésico) é 7,4 e comporta-se como um ácido fraco. Se uma dose oral for administrada a um paciente, o paciente adormecerá? (O paciente adormecerá se o fármaco for completamente absorvido no estômago e entrar 100% no sangue, ou seja, se no estômago se encontrar 100% na forma não ionizada)
6. Qual será a razão das concentrações da forma não ionizada de um fármaco que se comporta como um ácido fraco (pKa = 5,0) entre o plasma sanguíneo (pH = 7,4) e o estômago (pH = 1,4)?

Aula TP6. Cálculo de parâmetros farmacocinéticos para doses únicas

A farmacocinética desempenha um papel fulcral no estabelecimento de um regime de dosagem ou no ajustamento de um regime de dosagem já estabelecido, de modo a aumentar a eficiência de um fármaco ou reduzir os sintomas de toxicidade.

Se um determinado fármaco é administrado intravenosamente e amostras de sangue são recolhidas periodicamente e a concentração em fármaco não modificado analisada, obtém-se um resultado similar ao da **Fig. 1**:

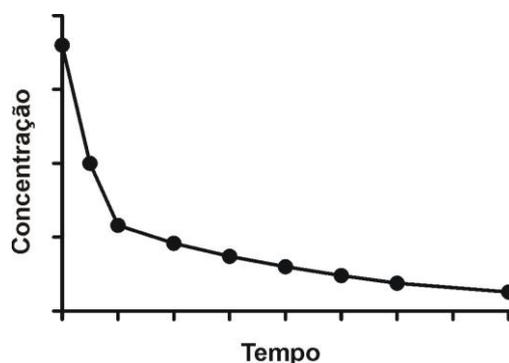


Figura 1. Gráfico da concentração de um fármaco administrado por via intravenosa ao longo do tempo.

A concentração será máxima poucos minutos após a injeção, após a distribuição do fármaco através do sistema circulatório se encontrar equilibrada. O fármaco deixa a circulação sanguínea através de vários processos: **1)** distribuição através das membranas para tecidos ou outros fluidos corporais; **2)** excreção do fármaco não alterado por vias renais ou biliares; **3)** metabolismo em outros compostos activos ou inactivos; **4)** evaporação através da via pulmonar se o fármaco for volátil.

Alguma parte do fármaco pode ligar-se a proteínas plasmáticas ou outros constituintes; ou ainda a tecidos mas em qualquer um destes casos, o equilíbrio da ligação é rapidamente atingido.

O gráfico da Fig. 1 também pode ser apresentado num formato linear se as concentrações estiverem numa escala logarítmica, com os pontos terminais numa linha recta (**Fig. 2**). A **fase α** representa a fase de distribuição na qual ocorre uma distribuição rápida do fármaco através de membranas e em regiões corporais. Na **fase β** a distribuição é ultrapassada pela eliminação que é a principal responsável pela diminuição da concentração plasmática do fármaco – **modelo de dois compartimentos**.

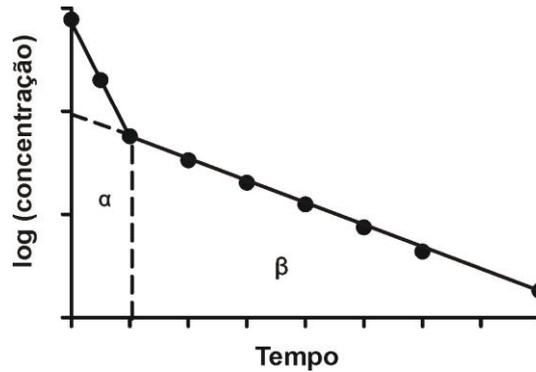


Figura 2. Gráfico do logaritmo da concentração de um fármaco administrado por via intravenosa ao longo do tempo.

No caso de um fármaco que é administrado oralmente o gráfico da concentração *versus* o tempo é diferente do gráfico para um fármaco administrado intravenosamente apenas durante a fase de absorção (**Fig. 3**). Os dois gráficos (dose oral e dose intravenosa) tornam-se similares para as fases pós-absorção ou fase de eliminação.

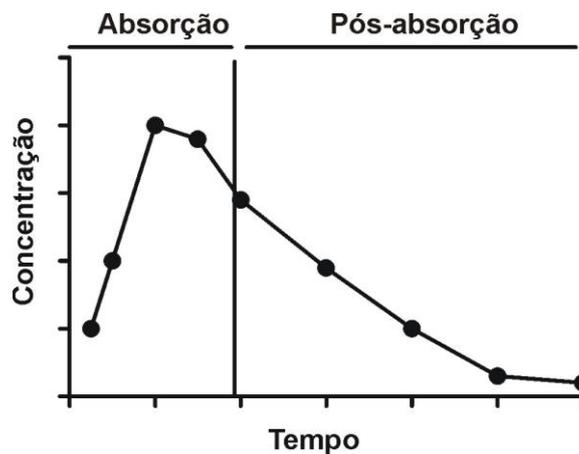


Figura 3. Gráfico da concentração de um fármaco administrado por via oral ao longo do tempo.

Para um fármaco que é administrado oralmente, inicialmente não existe fármaco no plasma uma vez que a preparação tem que ser ingerida, dissolvida e absorvida, no estômago ou intestino, para a circulação sistémica.

Geralmente, os fármacos são eliminados através de uma **cinética de primeira ordem**, na qual uma fracção constante de fármaco é eliminada por unidade de tempo e para este tipo de cinéticas, o gráfico da concentração *versus* o tempo segue uma exponencial negativa e o gráfico resultante do logaritmo da concentração *versus* o tempo é uma linha recta. Numa cinética de primeira ordem a taxa de eliminação aumenta directamente com o aumento da concentração de fármaco no sangue.

Cálculo de parâmetros farmacocinéticos

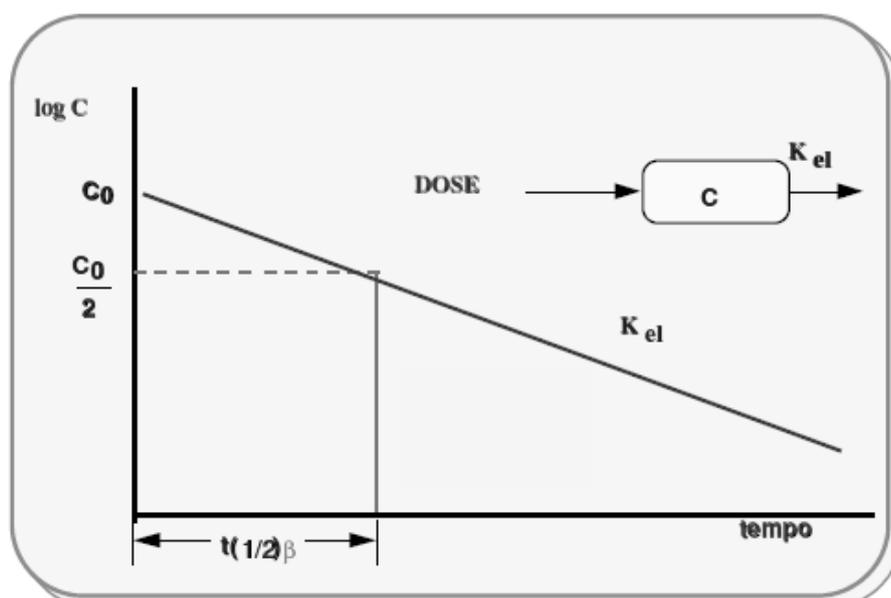
Experimentalmente, a informação derivada dos perfis da concentração de fármaco *versus* o tempo a partir da fase β permitem obter parâmetros farmacocinéticos importantes – **volume de distribuição**, **tempo de meia-vida** e **clearance** ou **depuração**. Estes parâmetros são usados para determinar regimes de dosagem.

O **volume aparente de distribuição (Vd)** é um volume hipotético de fluido corporal (extra ou intracelular) no qual o fármaco está dissolvido e é distribuído, uma vez que o volume real no qual as moléculas de fármaco são distribuídas não pode ser determinado. É obtido através da razão entre a concentração de fármaco administrada intravenosamente (dose administrada - **D**) e a concentração de fármaco no sangue ou plasma (**C_p**): $Vd = D / C_p$. O volume de distribuição pode ser expresso como um simples volume ou como percentagem do peso corporal.

Dados experimentais para a maioria dos fármacos indicam que as taxas de eliminação, absorção e distribuição são geralmente directamente proporcionais à concentração seguindo uma **cinética de primeira ordem** já descrita na secção anterior. A **constante de eliminação (kel)** corresponde à fracção de fármaco eliminada por unidade de tempo e equivale ao declive da recta do gráfico do logaritmo da concentração do fármaco *versus* o tempo. Pode ser determinada através da seguinte equação: $kel = 0,693 / t_{1/2}$, em que **t_{1/2}** é o tempo de meia vida do fármaco. O **tempo de meia vida (t_{1/2})** é o tempo que demora a que a concentração plasmática do fármaco seja reduzida para metade da concentração inicial (50%).

A **clearance (CL)** é definida como o volume de plasma do qual o fármaco é completamente removido por unidade de tempo (unidades volume por tempo). A clearance total de um fármaco é igual à soma das clearances efectuadas por cada órgão envolvido na eliminação (fígado, rim, entre outros). Conhecendo o tempo de meia vida e o volume de distribuição a clearance pode ser determinada da seguinte forma: $CL = 0,693 \times Vd / t_{1/2}$.

Resumindo, calculando o declive da recta do gráfico da concentração *versus* o tempo, que nos dá a constante de eliminação **kel**, é possível calcular o tempo de meia vida **t_{1/2}**, a clearance **CL** e o volume de distribuição **Vd**.



Adaptado de <http://pt.scribd.com/doc/58769117/Farmacocinetica-Aula13Setembro>

- ✓ Volume de distribuição: $V_d = D / C_p$
- ✓ Constante de eliminação: $k_{el} = 0,693 / t_{1/2}$
- ✓ Clearance ou depuração: $CL = 0,693 \times V_d / t_{1/2}$

Exercícios TP6

1. Um paciente recebeu uma dose intravenosa de 300 mg de um fármaco que produziu uma concentração imediata no sangue de 8,2 $\mu\text{g/mL}$. Calcule o volume de distribuição aparente.
2. Após 4 horas da administração intravenosa de um fármaco a um paciente pesando 70 Kg, a concentração sanguínea foi de 10 $\mu\text{g/mL}$. Assumindo que o volume de distribuição aparente é 10% do peso corporal, calcule a quantidade de fármaco total em miligramas administrada.
3. Um paciente recebeu uma dose intravenosa de um fármaco de 10 mg. Uma amostra sanguínea foi recolhida e continha 40 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$. Calcular o volume aparente de distribuição do fármaco.
4. Um paciente recebeu 12 mg de um fármaco intravenosamente e amostras de sangue foram analisadas em intervalos de tempo específicos tal como indicado na tabela abaixo. Desenhe o gráfico em escala logarítmica e determine a constante de eliminação do fármaco e o seu tempo de meia vida.

Tempo (horas)	Concentração plasmática de fármaco ($\mu\text{g/mL}$)
1	26,5
2	17,5
3	11,5
4	7,6
5	5,0
6	3,3

5. Em adultos normais, o sangue constitui aproximadamente 7% do peso corporal.
 - a. Calcule o volume aproximado de sangue em litros para um homem que pese 70 Kg.
 - b. Se o fármaco ZANTAC atingiu um pico de 500 ng/mL no sangue, 2 a 3 horas após administração de uma dose oral, calcule a quantidade total de fármaco em miligramas no sangue no paciente descrito em a) quando o pico foi atingido.

6. Após administração intravenosa de uma dose de 12 mg de um determinado fármaco, a concentração plasmática pouco tempo após a administração foi de 300 ng/mL. Quatro horas depois, a concentração plasmática foi determinada como sendo 75 ng/mL. Assumindo uma cinética de primeira ordem, determine o tempo de meia vida do fármaco.
7. Apresente graficamente os seguintes dados em escala logarítmica e determine a constante de eliminação do fármaco e o seu tempo de meia vida.

Tempo (horas)	Concentração plasmática de fármaco ($\mu\text{g/mL}$)
0,5	8,5
1	6,8
1,5	5,4
2	4,0
2,5	3,2
3	2,5

8. Após administração de uma dose de 30 mg de um fármaco intravenosamente foram obtidos os seguintes resultados:

Tempo (horas)	Concentração plasmática de fármaco (mg/L)
1	0,0736
3	0,0100

Assumindo uma cinética de primeira ordem, calcule a constante de eliminação do fármaco e o seu tempo de meia-vida.

Aula TP7. Cálculo de parâmetros farmacocinéticos para doses múltiplas – Infusão intravenosa contínua

A maioria dos fármacos são administrados durante um longo período de tempo para obter o efeito terapêutico desejável. Os dois modos principais de administração usados para obter um efeito prolongado são: **1)** infusão intravenosa contínua e **2)** doses múltiplas discretas segundo um determinado esquema de dosagem. O objectivo de cada um destes modos de administração de fármacos é aumentar a concentração plasmática de fármaco até uma concentração no equilíbrio (**C_e**) ser atingida, que irá produzir o efeito terapêutico desejado sem provocar toxicidade. Esta concentração no equilíbrio deverá ser mantida durante minutos, horas, dias ou mesmo durante mais tempo, consoante o requerido pela situação clínica.

Infusão intravenosa contínua

Numa infusão intravenosa contínua, o fármaco é administrado a uma taxa fixa (dose de manutenção). A concentração plasmática do fármaco aumenta gradualmente e depois atinge um “plateau”, a concentração no equilíbrio (**C_e**), para a qual a taxa de infusão iguala a taxa de eliminação (**Fig. 1**). Logo, no equilíbrio: $C_e = R_0 / (K_e \times V_d)$, em que **R₀** é a taxa de infusão (ex. mg/min), **K_e** a constante de eliminação e **V_d** o volume de distribuição, ou $C_e = R_0 / CL_{total}$ ou $C_e = R_0 / (0,693 \times V_d / t_{1/2})$, em que **CL_{total}** é a clearance total e **t_{1/2}** é o tempo de meia vida do fármaco.

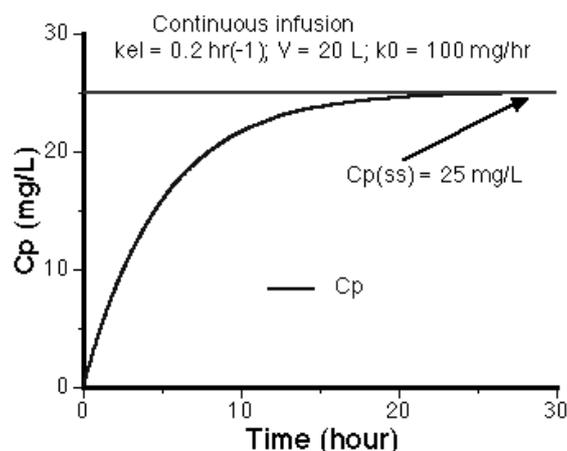
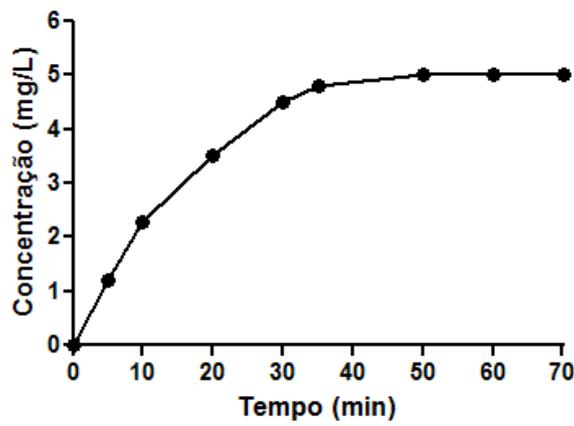


Figura 1. Perfil típico da variação da concentração plasmática (**C_p**) de um fármaco ao longo do tempo para uma injeção intravenosa contínua a uma taxa de infusão constante. A **C_{p(ss)}** é a concentração no “plateau” ou no equilíbrio (**C_e**), onde a taxa de infusão iguala à taxa de desaparecimento do fármaco. Adaptado de <http://www.boomer.org/c/p3/ja/Fig24/Fig24.html>

Exercícios TP7

1. Qual a clearance total (CL) de um fármaco administrado por via endovenosa a uma taxa (R0) de 4 mg/min e que produz uma concentração no equilíbrio (Ce) de 6 mg/L no plasma?
2. A seguinte figura representa a variação da concentração de um fármaco ao longo de 70 minutos de administração de uma infusão contínua a uma taxa de 3 mg/min.



- a. Calcule a constante de eliminação (K_e), a clearance (CL) e o volume de distribuição do fármaco (V_d).
 - b. Qual a taxa de infusão e a dose a administrar de modo a obter uma concentração no equilíbrio de fármaco de 7 mg/L?
3. Sabendo que a taxa de infusão para um determinado fármaco é 300 $\mu\text{g}/\text{min}$; o tempo de meia vida 15 horas e o volume de distribuição 40 L, qual é a concentração no equilíbrio?
 4. Administrando um determinado fármaco a uma taxa de infusão de 150 $\mu\text{g}/\text{min}$ e sabendo que a constante de eliminação é igual a 0,046/h e o volume de distribuição a 40 L, qual é o tempo de meia vida, a concentração no equilíbrio e a clearance do fármaco?
 5. Sabendo que a taxa de infusão para um determinado fármaco é de 300 $\mu\text{g}/\text{min}$, o tempo de meia-vida 15 horas, a constante de eliminação 0,046/h e o volume de distribuição 40 L, quanto tempo demorará a atingir 50% da concentração no equilíbrio?

6. Qual será a taxa de infusão de um determinado fármaco necessária para atingir uma concentração no equilíbrio de 25 $\mu\text{g/mL}$? O tempo de meia-vida é 15 horas e o volume de distribuição 40 L.
7. Para um determinado fármaco sabe-se que a concentração no equilíbrio é 0,3 mg/L, o volume de distribuição 0,4 L/Kg e o tempo de meia vida 1,5 horas.
- Determine qual a dose inicial e a dose de manutenção (taxa de infusão) a administrar intravenosamente, para atingir a concentração no estado de equilíbrio num paciente com 71 Kg.
 - Sabendo que a concentração no equilíbrio será alcançada após 5 meias vidas qual será o tempo necessário para a atingir?
8. Após administração de 6 mg/Kg de teofilina por via intravenosa num paciente de 60 Kg, encontrou-se uma meia-vida plasmática de 8 h e uma concentração máxima inicial (C_p) equivalente a 20 mg/L.
- Calcule o volume de distribuição da teofilina neste paciente.
 - Calcule a clearance total da teofilina.
 - Após cessação do tratamento no quarto dia, qual será a dose de manutenção (taxa de infusão) pela via endovenosa necessária para obter, neste paciente, uma concentração plasmática de 15 mg/L?

Aula TP8. Cálculo de parâmetros farmacocinéticos para doses múltiplas – regime de dosagem

Regime de dosagem

Na dosagem múltipla discreta, o tamanho da dose e o tempo entre doses (T) são fixos. Duas considerações são importantes na selecção de T . Intervalos menores resultam em flutuações mínimas da concentração de fármaco no plasma, no entanto o intervalo deverá ser um número de horas “standardizado” de modo a assegurar o acompanhamento adequado pelo paciente. Os intervalos de dosagem de 6, 8, 12 ou 24 horas são os mais usados. Adicionalmente, para a dosagem oral, as miligramas por dose devem ser compatíveis com as existentes sob a forma de comprimidos ou de outras preparações farmacêuticas.

O T também é seleccionado de modo a que todo o fármaco da dose anterior desapareça antes da administração da dose seguinte. Sendo assim não há acumulação de fármaco e não será atingido nenhum “plateau” ou estado de equilíbrio (Fig. 1).

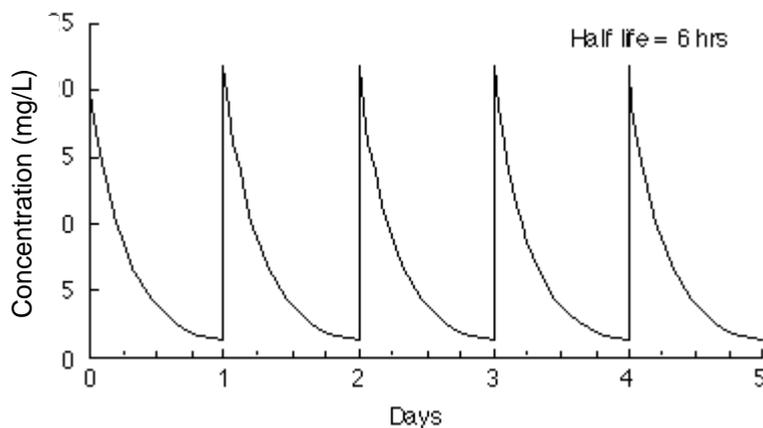


Figura 1. Perfil típico da variação da concentração plasmática de um fármaco administrado num esquema de dosagem múltipla. O intervalo de tempo (T) entre a administração das doses, é longo o suficiente de tal modo que cada dose administrada desaparece completamente antes da administração da dose seguinte. Adaptado de *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*, 3rd edition.

Se é desejável uma concentração de equilíbrio, o T deverá ser diminuído de modo a que o fármaco da dose anterior se encontre ainda presente quando a dose seguinte é administrada. Desta forma, a concentração plasmática aumenta

gradualmente até que o fármaco perdido por eliminação durante T seja igual à dose de fármaco adicionado no início de T. Quando esta equitabilidade é alcançada, a concentração média para T é **Ce** (Fig. 2).

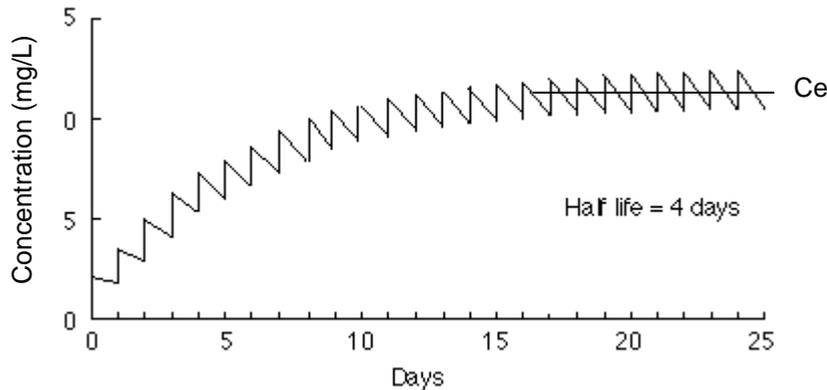


Figura 2. Perfil típico da variação da concentração plasmática de um fármaco administrado num esquema de dosagem múltipla. O T é muito mais pequeno de tal modo que a dose da última administração ainda se encontra presente aquando da administração da dose seguinte. Isto resulta numa acumulação do fármaco com a **Ce** a representar a concentração média do fármaco no “plateau”, no qual a taxa média de entrada do fármaco iguala a taxa média de desaparecimento do fármaco para cada T. Adaptado de *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*, 3rd edition.

A taxa média (sobre o intervalo da dose) de entrada de fármaco é constante para **D/T**. A taxa de desaparecimento do fármaco é muito pequena durante o primeiro T mas aumenta com a concentração de fármaco durante os intervalos seguintes até que a taxa média de desaparecimento seja igual à taxa média de entrada de fármaco. Para uma acumulação significativa de fármaco, o T deverá ser pelo menos tão pequeno como a meia vida e de preferência ainda menor. Deste modo:

Ce = (D/T) / CL, sendo **D/T** a taxa de entrada de fármaco e **CL** a clearance. Através desta equação é evidente que o tamanho da dose e a duração de T pode ser alterada de modo a modificar a concentração no equilíbrio. Para uma dose oral:

Ce = (F x D/T) / CL, em que **F** é a biodisponibilidade.

Exercícios TP8

1. Um paciente de 59 anos e com 70 Kg necessitou de fazer ampicilina durante 10 dias. Se se administrar uma dose oral de 1 g de 8 em 8 horas, e se $t_{1/2} = 1,2$ h; $V_d = 0,28$ L/Kg e $F = 0,4$, reflecta sobre a seguinte afirmação: “Estará a ser administrada uma dose adequada se pretendermos uma concentração no equilíbrio (C_e) de $11 \mu\text{g/mL}$.”
2. Para um determinado fármaco sabe-se que a concentração no equilíbrio é igual a $0,3$ mg/L, o V_d $0,4$ L/Kg e o $t_{1/2}$ $1,5$ horas. Sabendo que esse mesmo fármaco possui uma biodisponibilidade oral de 23%, calcule a dose a administrar e a dose de manutenção por via oral num regime de 6/6 h, 8/8h e 12/12 horas a um paciente de 71 Kg.
3. Um paciente com 60 Kg, com asma, começou um regime oral de aminofilina. Sabendo que: F (biodisponibilidade) = 1; $V_d = 0,5$ L/Kg; $CL = 40$ mL/hr/Kg e que uma dose de 100 mg do fármaco está a ser administrado de 8 em 8 horas, calcule a sua concentração no equilíbrio.
4. Uma dose de 100 mg de um fármaco está a ser administrada oralmente a um paciente com 70 Kg, a cada 6 horas. A fracção biodisponível é de 50%. O fármaco é eliminado por uma cinética de primeira ordem, com uma meia vida de 6 horas. O volume de distribuição é $0,7$ L/Kg. Qual a concentração no equilíbrio?
5. Se desejar atingir a concentração no equilíbrio do exercício anterior intravenosamente, que dose administraria?
6. A um paciente foi administrado o antibiótico gentamicina a cada 8 horas. Após o equilíbrio ter sido atingido foi determinada uma concentração plasmática de $6,8$ mg/mL. A concentração, 7 horas após ter sido atingido o equilíbrio, foi de $1,7$ mg/mL. Determine a constante de eliminação da gentamicina neste paciente.
7. A dose normal de administração de um determinado fármaco é de 5 g/dia. Sabendo que a clearance para este fármaco é de $12,5$ mL/min., qual será a sua concentração no equilíbrio?

8. Um novo antibiótico (5 mg/Kg) foi administrado por via intravenosa ao longo de 30 minutos a um voluntário com 70 Kg. A concentração plasmática do fármaco foi medida em vários tempos após a administração, como indicado na tabela abaixo.

Tempo após administração (h)	Concentração plasmática do fármaco (mg/mL)
0	18
0,5	10
1	5,8
2	4,6
3	3,7
4	3,0
5	2,4
6	1,9
8	1,3

- a. Desenhe o gráfico da concentração de fármaco em função do tempo para este antibiótico.
- b. Determine a constante de eliminação, o tempo de meia vida e a clearance total do antibiótico neste paciente.

Aula TP9. Distribuição e eliminação de fármacos

A **distribuição** de fármacos é o processo através do qual o fármaco deixa de uma forma reversível a corrente sanguínea e entra no fluído extracelular e/ou nas células dos tecidos. A passagem de um fármaco para o interstício depende do fluxo sanguíneo, da permeabilidade dos capilares, do grau de ligação a proteínas plasmáticas e da hidrofobicidade relativa do fármaco.

Após entrada na circulação sistémica, uma porção da concentração total de fármaco absorvido (C_T) liga-se a proteínas plasmáticas, usualmente a albumina (C_B), enquanto que uma porção de fármaco absorvido mantém-se não ligada ou livre. É a forma livre ou não ligada (C_U) que se encontra disponível para transporte posterior ao seu local de acção no corpo. A razão entre a concentração de fármaco não ligada no plasma e a concentração de fármaco plasmática total (ligada + não ligada) é denominada por **alfa** (α): $\alpha = C_U / (C_U + C_B) = C_U / C_T$.

A **eliminação** é o processo através do qual ocorre a perda irreversível de fármaco do plasma. Os dois processos envolvidos na eliminação de fármaco são o **metabolismo**, através do qual o fármaco é convertido em outra espécie química e a **excreção**, na qual ocorre perda de fármaco na sua forma química não alterada. Os dois órgãos principais envolvidos na eliminação de fármacos são o fígado e o rim. O fígado encontra-se principalmente relacionado com o metabolismo de fármacos, desempenhando um papel minoritário na excreção. Já o rim, encontra-se maioritariamente envolvido na excreção.

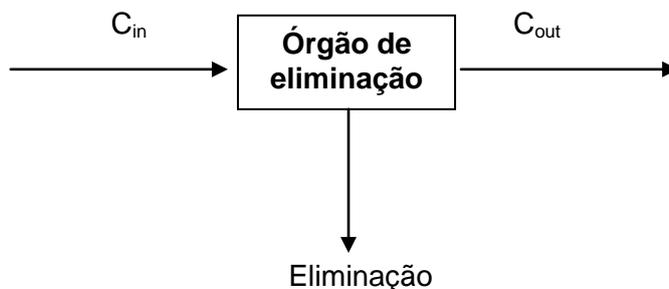
A forma mais vulgar usada para determinar a importância relativa das duas vias de eliminação de fármacos, é através da administração de uma dose intravenosa do fármaco e recolha de urina durante 5 meias-vidas, na qual se mede a quantidade de fármaco não alterado (o resto é assumido ter sido metabolizado) e esta quantidade é expressa como uma fracção da dose. Esta é denominada por fracção excretada não alterada e pode variar entre <5% (quase todo o fármaco foi metabolizado) a >90% (quase nenhuma quantidade de fármaco foi metabolizada). A fracção de dose metabolizada é a diferença entre 1 e a fracção excretada na forma não alterada.

A **clearance** ou depuração corporal total de um fármaco corresponde à soma das clearances que ocorrem nos diferentes órgãos de eliminação de fármacos, usualmente, sendo os mais comuns o fígado e o rim. A clearance é o parâmetro farmacocinético mais importante uma vez que controla a concentração no equilíbrio.

As clearances individuais são aditivas logo: **clearance total = clearance renal + clearance hepática + ... (outros)**. A **clearance renal** pode ser calculada multiplicando a fracção excretada pela via renal pela clearance total; logo a **clearance não renal** (usualmente a hepática), é a diferença entre a clearance total e a clearance renal:

- **CLrenal = CLtotal x fracção de fármaco que é eliminado pela via renal**
- **CLhepática = CLtotal x fracção de fármaco que é eliminado pela via hepática** ou **CLhepática = CLtotal - CLrenal**

A clearance de um fármaco por um qualquer órgão de eliminação é função da taxa de fluxo sanguíneo através desse órgão (taxa de entrada - **Q**) e da razão de extracção (eficiência da remoção de fármaco - **E**): **CL = Q x E**. Por exemplo, para o fígado, a clearance hepática é igual ao produto entre a taxa de fluxo sanguíneo através do fígado (**Qh**) e a razão de extracção hepática (**Eh**). **E** pode variar entre 0 (sem extracção) e 1 (extracção completa). A clearance de qualquer fármaco não poderá exceder a taxa de fluxo sanguíneo através do órgão envolvido na sua eliminação. Para fármacos metabolizados através do fígado, o valor máximo de clearance hepática é 1,5 L/min enquanto para o rim é de 1,2 L/min (fluxo sanguíneo renal).



C_{in} e C_{out} são as concentrações de fármaco que entram e deixam o órgão de eliminação, respectivamente.

- Taxa de entrada = $Q \times C_{in}$, em que Q é o fluxo sanguíneo no órgão de eliminação
- Taxa de saída = $Q \times C_{out}$
- Taxa de eliminação = $Q \times (C_{in} - C_{out})$

Exercícios TP9

1. Se o valor de α para o fármaco digoxina é 0,70 qual deverá ser a concentração de fármaco livre (C_U) se a concentração no plasma total é 0,7 mg/L?
2. O valor de α para um determinado fármaco no sangue é 0,90 e a concentração de fármaco livre é 0,55 ng/mL. Qual é a concentração de fármaco total (C_T) no corpo?
3. Se no equilíbrio, dois terços da quantidade de um fármaco no sangue estão ligados a proteínas, qual será o valor α do fármaco?
4. Um fármaco é eliminado quase exclusivamente através de metabolismo hepático, enquanto que a excreção renal e biliar de fármaco não alterado contribuem para menos do que 1% da eliminação de fármaco total. Uma via de metabolismo é a glucuronidação, com a excreção de todo o glucuronido através da bÍlis (o fluxo sanguíneo é 50 mL/h), a uma concentração 110 vezes superior à de fármaco no sangue. O V_d e o $t_{1/2}$ são 100 L e 9 h, respectivamente. A glucuronidação é a principal via de eliminação?
5. Uma dose de 12 mg de um fármaco foi administrada intravenosamente a um paciente com 60 Kg. Sabendo que $t_{1/2} = 4$ h, $V_d = 40$ L, e que na urina recolhida após 24 h existiam 2% da dose inicial de fármaco, determine a clearance total, a clearance renal e a clearance hepática.

6. O acebutolol é um fármaco usado no tratamento da hipertensão. Sabendo que $Q_{\text{renal}} = 72 \text{ L/h}$ e $Q_{\text{hepático}} = 90 \text{ L/h}$, complete a seguinte tabela:

Parâmetro	Resultado
Dose (mg)	200
F	0,4
f_u	0,867
Vd (L)	
K_e (h^{-1})	
$T_{1/2}$ (h)	5,5
%CLrenal	40
%CLnão renal	60
CLtotal (L/h)	20,2
CLhepática (L/h)	
CLrenal (L/h)	
Ehepática	
Erenal	

7. A fração de ácido valpróico excretada na urina sob a forma de metabolitos é de 90% num paciente com 70 Kg. Sabendo que a clearance total do fármaco é 10 mL/hr/Kg , qual será a clearance hepática?
8. Um paciente é tratado com o fármaco A que possui uma elevada afinidade pela albumina e é administrado em quantidades que não excedem a capacidade de ligação da albumina. Um segundo fármaco B é adicionado ao regime de tratamento. O fármaco B também possui uma afinidade elevada para a albumina mas é administrado em quantidades que são 100 vezes superiores à capacidade de ligação da albumina. Qual das seguintes situações ocorre após administração do fármaco B? Justifique.
- Um aumento das concentrações nos tecidos do fármaco A.
 - Uma diminuição das concentrações nos tecidos do fármaco A.
 - A adição de mais fármaco A altera significativamente a concentração plasmática de fármaco B não ligado.

Aula TP10. Farmacodinâmica

A **farmacodinâmica** estuda as acções farmacológicas e os seus mecanismos, resumindo, o que o fármaco faz ao organismo. As respostas farmacológicas são iniciadas pelas interacções moleculares dos fármacos com as células, tecidos ou outros constituintes do corpo.

Receptores de fármacos

Um receptor de um fármaco é uma macromolécula alvo especializada, presente na superfície celular ou intracelularmente, que se liga ao fármaco e medeia a sua acção farmacológica. Os fármacos podem interagir com enzimas, ácidos nucleicos ou receptores de membrana. Em qualquer um dos casos, a formação de um complexo fármaco-receptor conduz à resposta biológica e a magnitude da resposta é proporcional ao número de complexos fármaco-receptor:



Curvas dose-resposta

A magnitude do efeito de um fármaco depende da sua concentração no local do receptor, que por sua vez é determinada pela dose de fármaco administrada e por factores característicos do fármaco, como a taxa de absorção, a sua distribuição e o seu metabolismo. O efeito de um fármaco é mais facilmente analisado traçando o gráfico da resposta *versus* a dose de fármaco (**Fig. 1**).

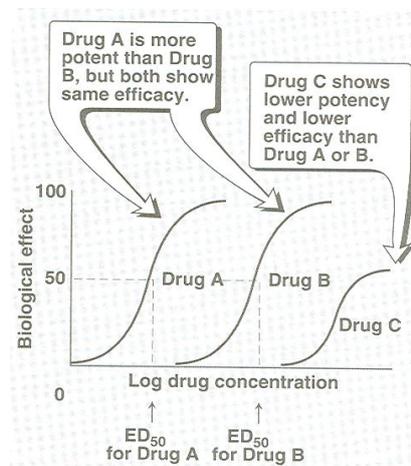


Figura 1. Curvas típicas do efeito de um fármaco (resposta) *versus* a sua concentração para fármacos com diferenças na potência e na eficácia. ED₅₀ = dose de fármaco que origina

50% de resposta máxima. Adaptado de *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*, 2nd edition.

A **eficácia** corresponde à resposta máxima produzida por um fármaco. Depende do número de complexos fármaco-receptor formados e da eficiência com a qual o receptor activado produz uma acção celular.

A **afinidade** traduz-se como a capacidade de ligação e expressa-se pelo coeficiente de dissociação **Kd**, que é a concentração de fármaco para a qual se obtém 50% da ligação máxima ao receptor. Afinidade e potência são, na prática, sinónimos pois, nos casos em que o agonista total necessite de ocupar todos os receptores para provocar a resposta máxima teremos **Kd = ED₅₀**.

A **potência** também denominada por concentração de dose efectiva é uma medida da quantidade de fármaco requerida para desencadear uma determinada resposta. Quanto menor a dose requerida para desencadear uma determinada resposta, mais potente será esse fármaco. A potência é expressa frequentemente como a dose de fármaco que origina 50% na resposta máxima, **ED₅₀**. Um fármaco com um ED₅₀ baixo é mais potente que um fármaco com um ED₅₀ elevado. Na figura 1, ambos os fármacos A e B são capazes de induzir a resposta máxima, ou seja, possuem a mesma eficácia, mas o fármaco A é mais potente que o fármaco B, uma vez que para conseguir a resposta máxima necessita de uma concentração menor. Já o fármaco C, é menos potente e menos eficaz que os fármacos A e B.

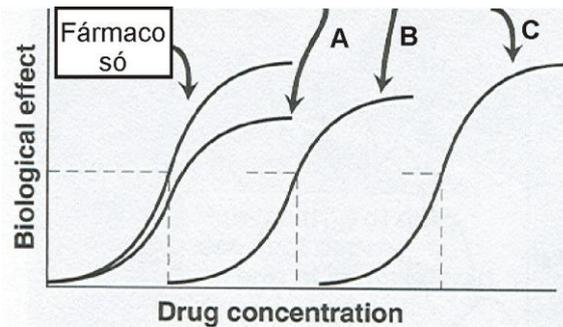
Os **agonistas** e os **antagonistas** permitem caracterizar melhor a ligação do fármaco ao seu receptor, permitindo conhecer melhor as características da ligação. Um **agonista** total é um fármaco que é capaz de produzir num órgão a resposta máxima que esse órgão pode dar como consequência da activação de um determinado sistema de receptores por um ligando endógeno. Ou seja, esse fármaco tem uma eficácia de 100%. Quando um fármaco produz apenas um efeito submáximo no órgão (ou seja, a sua eficácia é superior a zero mas inferior a 100%) esse fármaco é um **agonista parcial** (a resposta é inferior à da provocada pelo agonista por completo). Um **antagonista** é um fármaco que apenas ocupa os receptores (apenas possui afinidade), não produzindo qualquer efeito no órgão, isto é, não o activando. A sua eficácia é portanto zero. Estes fármacos, ao ocuparem os receptores, impedem que os agonistas actuem no órgão. Os **antagonistas competitivos**, são fármacos que interagem com os receptores no mesmo local do agonista, competindo pela mesma ligação que este. Um antagonista competitivo desloca a curva de dose-resposta do agonista para a direita, fazendo com que o fármaco se comporte como se fosse menos

potente. Os **antagonistas não competitivos** impedem a ligação do agonista ou impedem a activação do receptor por este. Um antagonista não competitivo diminui a resposta máxima.

Exercícios TP10

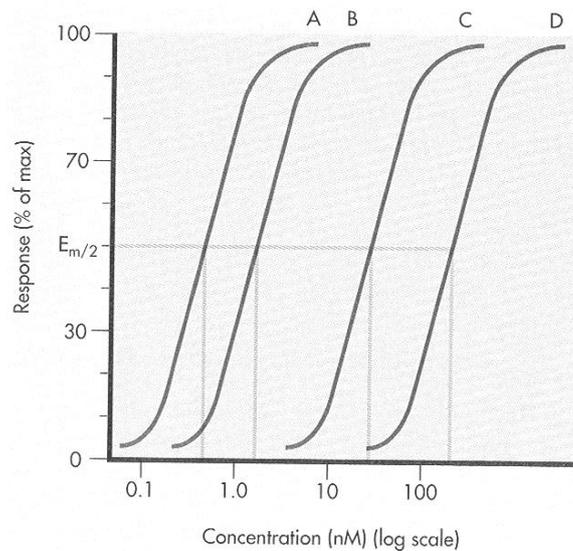
1. Indique, justificando, se as seguintes afirmações são verdadeiras ou falsas:
 - a. Se 10 mg do fármaco A produz a mesma resposta de 100 mg do fármaco B, então o fármaco A é mais eficaz que o fármaco B.
 - b. Quanto maior a eficácia, maior a potência de um fármaco.
 - c. Na selecção de um fármaco, a potência é mais importante que a eficácia.
 - d. Um antagonista competitivo aumenta ED_{50} .

2. Observe a seguinte figura:



Adaptado de *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*, 2nd edition.

- a. Coloque por ordem crescente de eficácia os fármacos A, B e C.
 - b. Coloque por ordem crescente de potência os fármacos A, B e C.
 - c. Se A e C representarem curvas do mesmo agonista da curva mais à esquerda na presença de um antagonista, de que tipo de antagonismo se trata?
3. As curvas abaixo representam as respostas para uma série de fármacos (A, B, C e D) que se ligam ao mesmo receptor.



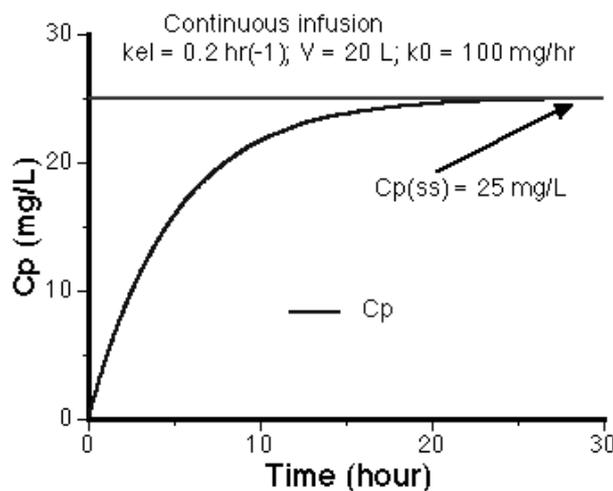
Adaptado de *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*, 3rd edition.

Com base na figura, indique justificando:

- a. O fármaco que tem maior afinidade.
 - b. O fármaco menos eficaz.
 - c. O fármaco mais potente.
4. Uma paciente com 73 anos, com insuficiência cardíaca congestiva e edemas vai iniciar um tratamento com um diurético (fármaco que promove a excreção renal de sódio e água). Os fármacos X e Y têm o mesmo mecanismo de acção diurética. O fármaco X na concentração de 1nM produz a mesma magnitude de efeito diurético que 10 nM do fármaco Y. Selecciona, justificando, as opções correctas:
- a. O fármaco X é mais eficaz que o fármaco Y.
 - b. O fármaco X tem uma afinidade 10 vezes superior à do fármaco Y.
 - c. O fármaco X é mais potente que o fármaco Y.

Aula TP11. Exercícios de revisão

1. Sabendo que a taxa de infusão para um determinado fármaco é 150 µg/min; o tempo de meia vida 15 horas e o volume de distribuição 40 L, determine:
 - a. A concentração no equilíbrio. ($C_e = 4,87$ mg/L)
 - b. A clearance total. ($CL_{total} = 1,85$ L/h)
 - c. A clearance hepática e renal, sabendo que 30% do fármaco é excretado na urina na forma de metabolitos. ($CL_{hepática} = 0,55$ L/h; $CL_{renal} = 1,30$ L/h)
2. Para o fármaco fenitoína, que é usado no tratamento da epilepsia, a dose a administrar é de 200 mg uma vez por dia. Sabendo que o tempo de meia vida do fármaco é 15 horas, a biodisponibilidade 60% e o volume de distribuição 40 L, determine a sua concentração no equilíbrio. ($C_e = 2,71$ mg/L)
3. Considere um fármaco com uma clearance renal igual a 97 mL/min e um volume de distribuição de 115 L. Sabendo que a clearance renal é 60% da clearance total determine o tempo de meia vida e a constante de eliminação do fármaco. ($T_{1/2} = 8,2$ h; $K_{el} = 0,084$ h⁻¹)
4. Observe a seguinte figura da variação da concentração plasmática ao longo do tempo para um fármaco administrado intravenosamente por infusão contínua:

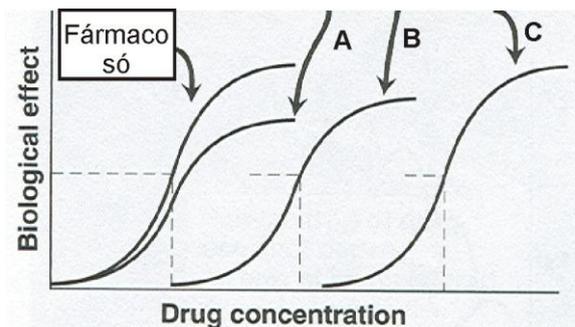


Adaptado de <http://www.boomer.org/c/p3/ja/fig24/fig24.html>

- Determine o tempo de meia vida e a clearance total do fármaco. ($T_{1/2} = 3,46$ h; $CL_{total} = 4,0$ L/h)

5. Considere dois fármacos, em que o fármaco A eleva a pressão arterial e o fármaco B baixa-a. Se for adicionado um antagonista não competitivo de A, o que acontecerá à pressão arterial como resultado final da interação A + antagonista de A + B?

6. Observe a seguinte figura e indique justificando:



Adaptado de *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*, 2nd edition.

- a. O fármaco mais potente.
- b. O fármaco mais eficaz.

Formulário:

$$Vd = D / Cp$$

$$T_{1/2} = 0,693 / K_{el}$$

$$C_e = R_0 / CL$$

$$C_e = (F \times D/T) / CL$$

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

$$CL = Q \times E$$

$$\alpha = CU / CT$$

Referências bibliográficas

Human Pharmacology: Molecular to Clinical, 3rd edition. Editado por Theodore M. Brody, Joseph Larner e Kenneth P Minneman. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1998.

Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 2nd Edition. Editado por Richard A. Harvey and Pamela C. Champe. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.

Pharmaceutical calculations, 12th Edition. Editado por Howard C. Ansel e Mitchell J. Stoklosa. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.

Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, 4^a edição. Editado por W. Osswald e S. Guimarães. Porto Editora, Porto, 2001.

Alguns sites úteis

<http://pages.towson.edu/ladon/concas.html>

<http://www.pharmacology2000.com/General/Pharmacokinetics/kinobj1.htm>

http://www.medonline.com.br/med_ed/med2/drogas.htm

<http://pt.scribd.com/doc/58769117/Farmacocinetica-Aula13Setembro>

<http://www.uiowa.edu/~c046138/tut-CLh.htm>

<http://www.raell.demon.co.uk/chem/logp/logppka.htm>

<http://www.pharmacology2000.com/General/Pharmacodynamics/Dynobj1.htm>

http://www.rxkinetics.com/pktutorial/1_4.html

<http://www.4um.com/tutorial/science/pharmak.htm>

<http://www.uiowa.edu/~c046138/CLh2.htm>

<http://www.boomer.org/>