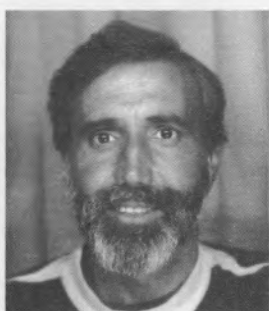


Farmacocinética

José Augusto Guimarães Morais ^a



José Augusto
Guimarães Morais

Licenciado em Farmácia pela Universidade de Lisboa em 1972.

«Master of Sciences in Pharmaceutics» pela Universidade de Michigan, 1978; «Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Chemistry» pela Universidade de Michigan, 1980, grau que foi equiparado ao de Doutor em Farmácia (Biofarmácia) pela Universidade de Lisboa em 1981. Colaborou como Professor Auxiliar convidado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa de 1981 até 1989, ano em que passou a Professor Associado em exclusividade do 3º Grupo (Ciências Farmacêuticas) daquela Faculdade. Tem sido responsável das disciplinas de Farmacoterapia I e II e Análises Biotóxicológicas. O seu interesse tem-se centrado no domínio da Farmacocinética, particularmente nas suas aplicações biofarmacêuticas e clínicas e no metabolismo de fármacos. A sua tese de doutoramento e alguns trabalhos que orienta utilizam hepatócitos isolados de rato como modelo experimental. Tem-se dedicado igualmente ao Controlo de Qualidade de Medicamentos e, pelas funções oficiais que desempenhou no Instituto Nacional de Saúde «Dr. Ricardo Jorge» (1972-1989), tem feito parte, como perito, da delegação portuguesa ao Comité de Especialidades Farmacêuticas da CEE. É consultor Técnico da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, a funcionar no âmbito da Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos.

Introdução

A acumulação de conhecimentos conduz ao alargamento da ciência em especialidades e sub-especialidades. O aparecimento destas e a sua individualização em ramos independentes estão condicionados à existência de tecnologia aplicável ao seu método experimental e a um conjunto de outros factores de natureza diversa, entre os quais avultam, também, os económicos.

Num passado não muito longínquo, antes da explosão recente das ciências da vida, o conhecimento imperfeito sobre o modo de acção dos fármacos não permitia que os Farmacologistas distinguíssem as diferentes fases envolvidas no processo que decorre entre a administração de um medicamento (substância com actividade biológica incorporada numa forma farmacêutica) e o seu efeito final: a cura ou o restabelecimento da normalidade estrutural e funcional do organismo (Figura 1).

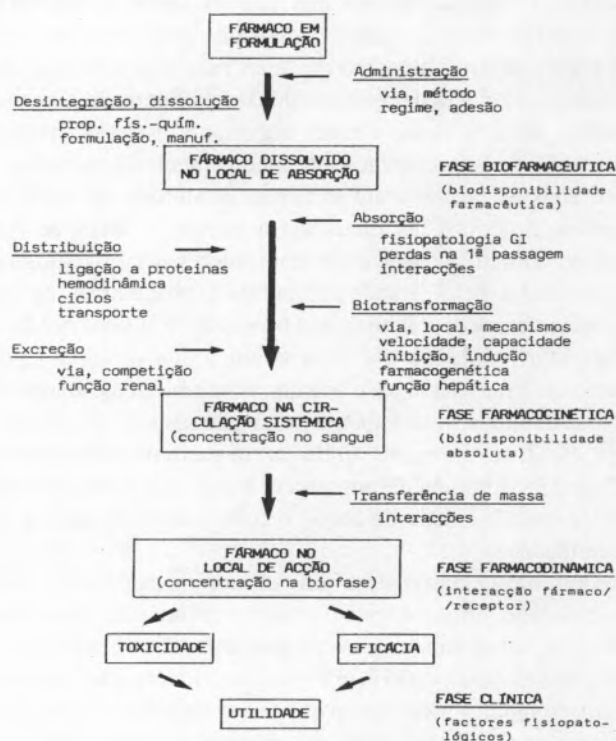


FIGURA 1

Fases do trajecto de um fármaco pelo organismo, fenómenos subjacentes e ramos das Ciências Farmacológicas que lhes correspondem.

^a Faculdade de Farmácia, Av. das Forças Armadas - 1600 LISBOA

Entre as diferentes fases deste processo há que distinguir sobretudo a farmacocinética – conjunto de processos a que o fármaco fica submetido no seu trajecto pelo organismo – e a farmacodinâmica – conjunto de processos biológicos desencadeados pelo fármaco na sequência da sua ligação a um receptor.

Na sua formulação mais simples, a Farmacocinética ocupa-se do estudo da *absorção* – entrada do fármaco na circulação sistémica por diferentes vias – da *distribuição* do fármaco pelos diferentes órgãos e tecidos e da sua *eliminação* por biotransformação e/ou excreção, estas também por diferentes vias e mecanismos. Mas como a cinética se ocupa da descrição, interpretação e previsão de ocorrência de fenómenos ao longo do tempo, também os fenómenos que tradicionalmente são objecto da Farmacodinâmica (a ligação ao receptor e as modificações fisiológicas daí decorrentes) podem ser objecto de uma abordagem cinética.

Antecedentes

É indiscutível a importância que os medicamentos adquiriram para a sociedade actual, sobretudo a partir do 1º quartel deste século. A disponibilidade em medicamentos para o tratamento e alívio da maior parte das doenças tem como base o grande desenvolvimento das ciências farmacológicas no fim do século XIX com Schmiedeberg, Abel e Ehrlich, este responsável pelo início da quimioterapia e pela teoria dos receptores, base da Farmacologia moderna. No entanto, a Farmacocinética só se desenvolve como ciência independente a partir dos anos 60, apesar de, na sequência dos trabalhos de Widmark, Gehlen, Dominguez e Teorell nos anos 30, ter surgido no final dos anos 40 o primeiro texto e o primeiro emprego do termo, ambos da autoria de Dost.

O grande desenvolvimento dos anos 60 e a proliferação de trabalhos de cinética nos anos 70/80 tem origem em diversas causas, entre as quais a mais importante está associada à produção e comercialização de medicamentos genéricos.

Nos anos 60 proliferaram as firmas produtoras de medicamentos genéricos, as quais aproveitaram o facto de um grande número de moléculas com interesse farmacológico (sintetizadas pelas grandes empresas farmacêuticas na sequência do esforço industrial subsequente à II Guerra Mundial) irem perdendo por essa altura a sua protecção por patentes. Estão nesse caso hormonas, antibióticos, analgésicos, sulfamidas, anti-diabéticos orais, antipsicóticos, diuréticos, etc. Estes fármacos ainda fazem parte do arsenal terapêutico moderno ou deram origem a análogos estruturais de maior especificidade de acção e com menor incidência de toxicidade.

Predominava então o princípio químico-mecanicista de que a actividade farmacológica e o uso terapêutico de diferentes formulações de um mesmo componente activo eram idênticos. De facto assim não é, uma vez que a incorporação de um fármaco numa forma farmacêutica vai introduzir alterações às suas características cinéticas, particularmente no que diz respeito à velocidade de absorção, o que pode ter reflexos na fracção de uma dose de fármaco que atinge a circulação sanguínea e, consequentemente, a biofase ou região circunvizinha do local de acção. Este facto constitui a base do conceito de biodisponibilidade, cuja determinação por meio

de estudos apropriados *in vivo* e previsibilidade por ensaios *in vitro*, mais simples, é obrigatória para novos medicamentos contendo uma substância activa cuja produção tenha caído no domínio público. A demonstração de bioequivalência, assim exigida, passa por estudos baseados na comparação da cinética de concentrações sanguíneas de fármacos administrados sob diferentes formulações galénicas (Figura 2).

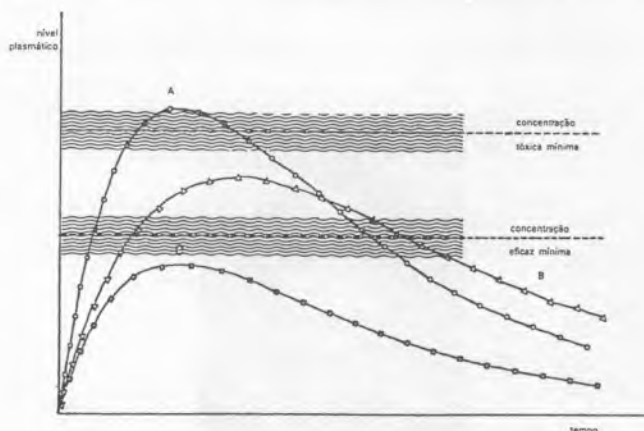


FIGURA 2

Níveis plasmáticos de três formulações do mesmo componente activo, com diferentes biodisponibilidades, e sua relação com a zona de segurança terapêutica cujos limites são propositadamente representados de forma difusa a fim de ilustrar a variabilidade intra e inter-individual na resposta a uma mesma concentração no local de acção.

O controlo de qualidade que decorre desta prática exige a interpretação quantitativa dos fenómenos biológicos que presidem ao destino dos fármacos no organismo, que são o objecto de estudo da Farmacocinética. Os enormes interesses económicos em jogo na comercialização de novos produtos e a sua protecção por patentes e a tentativa de manutenção da exclusividade de comercialização após a sua caducidade, levou a indústria farmacêutica a apoiar o desenvolvimento destes estudos.

Por outro lado, contribuíram também para o desenvolvimento da Farmacocinética a evolução das ciências farmacológicas em geral e a necessidade de proteger os doentes dos efeitos adversos de medicamentos cada vez mais potentes e com menor margem de segurança, através da determinação de níveis plasmáticos dos fármacos administrados que permita corrigir a variabilidade intra e inter-individual inerente à natureza biológica dos processos de ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção). Por exemplo, a posologia de um aminoglicosídeo (gentamicina, estreptomicina), grupo de fármacos com elevada prevalência de nefro e ototoxicidade e estreita margem terapêutica é, em geral, ajustada de acordo com os valores das suas concentrações no soro sanguíneo dos doentes a quem é administrada, uma vez que estas estão dependentes da funcionalidade renal, única via de eliminação destes fármacos.

Finalmente, a evolução recente no campo da química analítica instrumental permitiu a aplicação de métodos de elevada sensibilidade e selectividade à determinação de fármacos em quantidades reduzidas (da ordem de nanogramas ou picogramas) em matrizes biológicas complexas (sangue ou urina) na presença de inúmeros interferentes.

Conceitos

A introdução de um fármaco no organismo tem por objectivo fazer com que chegue ao local de acção em concentração suficiente para produzir um efeito terapêutico sem causar efeitos indesejáveis, e isto durante o tempo necessário para a cura completa. Com excepção da via intra-venosa ou da aplicação directa no local de acção por via tópica (p. ex., colírio para uma infecção ocular), esta introdução envolve a passagem de uma ou mais barreiras biológicas, em geral membranas ou epitélios (absorção). Uma vez na circulação, o fármaco vai distribuir-se pelos diferentes órgãos, tecidos ou outros compartimentos fisiológicos de acordo com a afinidade mútua e a velocidade de irrigação daqueles. Por esse facto o fármaco fica sujeito ao destino das substâncias endógenas: participar nas diversas vias de biotransformação e excreção. No final, apenas uma fracção da dose administrada sobrevive a estes processos e eventualmente atinge o seu local de acção, mais ou menos acessível de acordo com a sua localização. São evidentes a dependência desta quantidade com o tempo e a analogia com alguns princípios da mecânica de fluidos que fizeram com que as primeiras descrições da cinética de fármacos considerasse o organismo como uma série de compartimentos entre os quais se processam fenómenos de transferência de massa. Estes fenómenos são regidos por equações que traduzem a dependência de concentrações nos diversos compartimentos com o tempo. A existência de correlações entre essas concentrações e os efeitos farmacológicos é um pressuposto à validade desta abordagem, o que é confirmado na prática. Este modelo compartimental, do qual a forma mais simples é a que consiste em considerar todo o organismo como um único compartimento, permite condensar a informação contida em curvas de concentração em função do tempo num pequeno número de parâmetros que caracterizam o comportamento de um fármaco na sua interacção com um sistema biológico (Figura 3).

Estes parâmetros reflectem o comportamento em relação à distribuição (volume de distribuição, conceito intuitivo, mas cuja definição rigorosa encontra dificuldades interpretativas) e a eliminação (constante de velocidade de eliminação, semi-vida e tempo médio de residência). A depuração ou a «clearance» reflecte simultaneamente o volume e constante de eliminação. Quanto à absorção, uma vez que depende da via de administração e da manipulação galénica a que as formas farmacêuticas estão sujeitas, o seu parâmetro definidor – constante de velocidade de absorção, por exemplo – não é considerado intrínseco ao sistema fármaco/organismo. A abordagem compartimental, embora mais utilizada, tem limitações de rigor descritivo para as quais têm sido apontadas formulações alternativas: modelos fisiológicos, modelos não compartimentais e modelos estocásticos, entre outros. A disponibilidade de computadores permite uma grande sofisticação na determinação rigorosa dos parâmetros significativos para cada tipo de modelo.

Aplicações

Pelo exposto, torna-se evidente que a caracterização do comportamento de um novo fármaco no organismo humano, apoiada em estudos pré-clínicos e clínicos durante as diferentes fases de desenvolvimento, constitui informação indispensável ao seu ulterior uso terapêutico. Essa caracterização inclui estudos durante os quais, além das diferentes vias e mecanismos de ADME específicos do fármaco, são estudados os modelos e respectivos parâmetros farmacocinéticos mais adequados. Com base nesta aplicação fundamental, desenvolvem-se as recomendações de uso do fármaco, particularmente no que diz respeito à posologia, i.e., o estabelecimento da dose e do intervalo de administração em relação com os valores de concentração plasmática para os quais se observa o início da actividade terapêutica ou de toxicidade indesejável. Estas

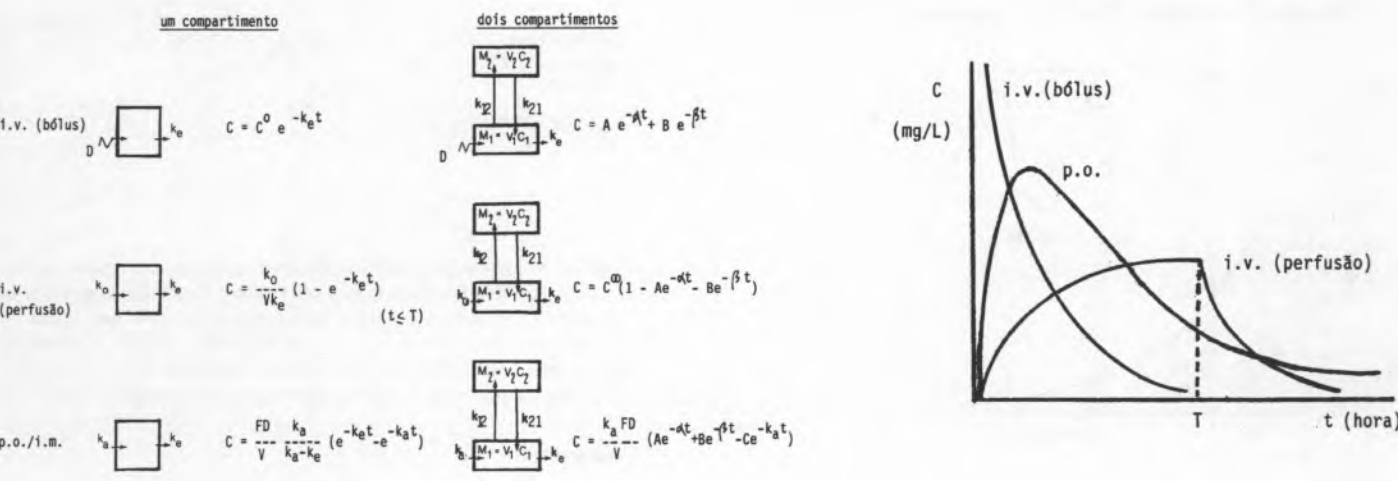


FIGURA 3
Esquemas, equações e curvas dos modelos de 1 e 2 compartimentos quando a dose é administrada uma só vez (dose única) por vias intravenosa (bólus e perfusão i.v.) e oral ou intra-muscular (p.o. e i.m.).

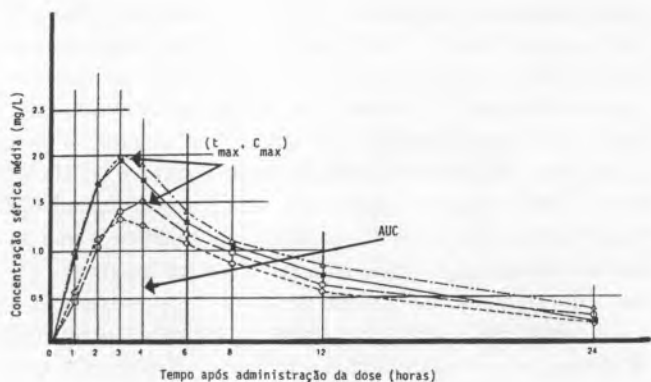


FIGURA 4

Exemplo de curvas concentração/tempo resultantes de um estudo de biodisponibilidade relativa, com 4 formulações. Assinalados os parâmetros mais importantes: C_{max} , t_{max} (valor máximo da concentração e tempo respectivo) e AUC (Área sob a curva).

recomendações têm em conta o facto de o fármaco ser normalmente administrado em regime de doses múltiplas de que resulta uma acumulação no organismo, que se traduz no aumento de concentrações plasmáticas até um valor limite que se atinge quando se estabelece um estado estacionário em relação à absorção e eliminação (Figura 4).

A variabilidade de resposta farmacocinética em relação com a resposta farmacodinâmica (relação, por exemplo, entre as concentrações efectivamente atingidas no plasma sanguíneo, medidas por rotina em laboratórios especializados e apenas para um certo número de fármacos – anti-epilépticos aminoglicosídeos, teofilina, digoxina, lítio, etc. e as concentrações terapêuticas) exige correcções e ajustamentos hoje utilizados na prática clínica. Este constitui um dos grandes domínios de aplicação da Farmacocinética Clínica.

O outro grande domínio é o dos estudos de bioequivalência, já referidos, os quais se baseiam na determinação de parâmetros cinéticos definidores da biodisponibilidade de um fármaco em diferentes formulações galénicas administradas a voluntários saudáveis, em cujo plasma sanguíneo é determinada a concentração do fármaco, a intervalos de tempo determinados. Da comparação dos perfis plasmáticos obtidos para

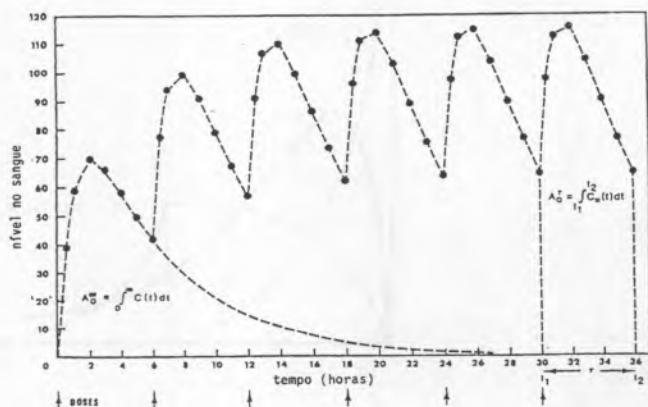


FIGURA 5

Concentrações obtidas após a administração múltipla de um fármaco e sua relação com a margem de segurança. No estado estacionário, cada curva correspondente a uma dose repete a anterior, em cada intervalo de administração (), permitindo definir concentrações mínimas, médias e máximas constantes dadas pelas equações representadas.

cada medicamento e dos parâmetros cinéticos deles derivados resulta a decisão de bioequivalência ou bioinequivalência baseada em critérios estatísticos destinados a eliminar a variabilidade residual da experiência (Figura 5).

Cabe ainda uma referência aos diferentes sistemas terapêuticos cujo objectivo é, fundamentalmente, corrigir características cinéticas indesejáveis dos fármacos – má absorção, destruição pré-sistémica devida ao efeito de primeira passagem hepática durante a absorção oral (Figura 6), distribuição não específica ao local de acção, eliminação demasiado rápida ou demasiado lenta. Estes sistemas vão desde a tentativa de direccionar o fármaco especificamente para o órgão-alvo (conceito de «bala mágica»), até à simples perfusão endovenosa (ou sua simulação por sistemas de libertação controlada) em que se pretende manter concentrações plasmáticas estacionárias através da introdução do fármaco na circulação a uma velocidade constante, ou ainda à utilização de pós-fármacos – precursores metabólicos da espécie activa, sintetizados com o objectivo de a proteger de agressão química e biológica a que está sujeita durante o processo de absorção.

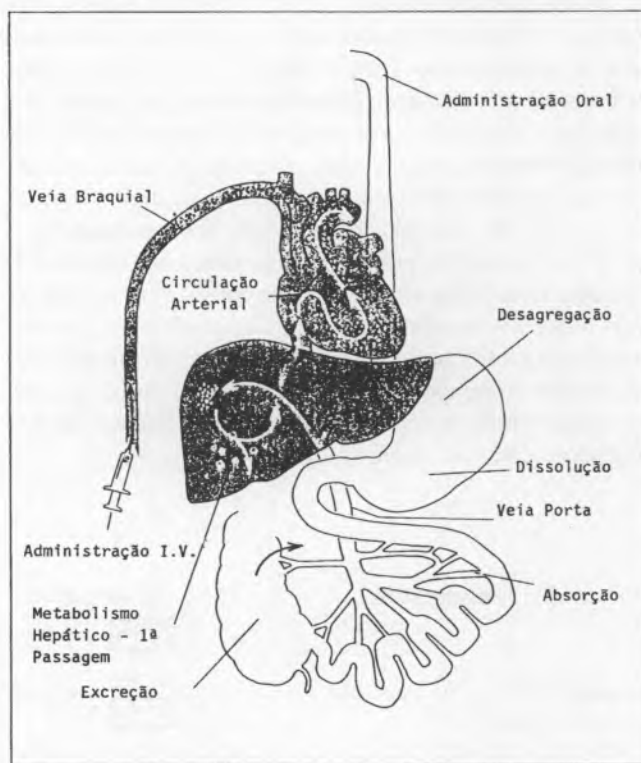


FIGURA 6

Efeito de primeira passagem para fármacos administrados oralmente. Os locais de destruição pré-sistémica são o lúmen gastro-intestinal (g.i.), a interface g.i./sangue e o fígado, onde confluem os vasos sanguíneos envolvidos na absorção. Se a via principal de eliminação for a hepática, apenas uma pequena fracção da dose administrada atinge a circulação. Este efeito é irrelevante quando o fármaco é administrado por via i.v.

Conclusão

A Farmacocinética é assim uma ciência inter-disciplinar que constitui hoje uma ferramenta indispensável no desenvolvimento e na utilização racional de medicamentos. O objectivo deste artigo foi o de dar uma perspectiva dos seus fundamentos e aplicações.

Sociedade Portuguesa de Química

Av. da República, 37 - 4.º P - 1000 LISBOA

Boletim de inscrição da

Internacional Newsletter on Chemical Education – versão em português –

Nome _____

Morada _____

	N.º Exemplares	Total
N.º 1 (1986) – Mendeleev	@ 175\$ _____	_____ \$
N.º 2 (1988) – Ciência - Tecnologia - Sociedade	@ 175\$ _____	_____ \$
N.º 3 (1988) – Química no ensino secundário	@ 175\$ _____	_____ \$
N.º especial (1988) – Segurança em laboratórios escolares	@ 175\$ _____	_____ \$
N.º 4 (1989) – 9.ª Conferência de Educação em Química	@ 175\$ _____	_____ \$
N.º 5 (1989) – Computadores	@ 175\$ _____	_____ \$
N.º 6 (1990) – N.º genérico	@ 175\$ _____	_____ \$
N.º 7 (1990) – Química no ensino primário	@ 175\$ _____	_____ \$
	Total	\$ _____

Junto envio o cheque n.º _____ do Banco _____
correspondente ao total acima indicado.

A Escola onde lecciona fez assinatura da Newsletter (versão em português)? _____

Gostaria de colaborar nesta publicação? Em caso afirmativo indique como (tradução de 1 ou 2 artigos por ano, revisão, montagem, ...) _____

Data _____

Assinatura _____

* Veículo de comunicação do Comité do Ensino da Química da IUPAC (IUPAC-CTC)

SUCRE EDULCOR

