Estratégia Concursos

# Aula 00

*SESAU-AL (Bioquímico) Conhecimentos Específicos parte II - 2021 (Pós-Edital)*

Autor:
**Rafaela Gomes**

24 de Junho de 2021

## Sumário

*Apresentação do Curso* ..... 3

*Apresentação Pessoal* ..... 4

*Cronograma de Aulas* ..... 5

*Apresentação da aula* ..... 6

*Farmacocinética* ..... 8

*Conceitos Básicos* ..... 8

*Farmacocinética* ..... 8

*Transporte por membranas* ..... 9

*Vias de Administração* ..... 18

*Absorção* ..... 21

*Distribuição* ..... 23

*Metabolismo/Biotransformação* ..... 28

*Excreção/Eliminação* ..... 35

*Parâmetros Farmacocinéticos* ..... 38

*Depuração* ..... 38

*Meia-vida* ..... 39

*Fatores que influenciam os Parâmetros Farmacocinéticos* ..... 44

*Fatores relacionados ao fármaco* ..... 44

*Fatores relacionados ao organismo* ..... 45

*Fatores relacionados à forma farmacêutica* ..... 46

*Farmacodinâmica* ..... 49

*Alvos Farmacológicos* ..... 52

*Classificação da ligação Fármaco-Alvo Farmacológicos* ..... 55

*Agonistas* ..... 56

*Antagonistas* ..... 57

*Outros tipos de antagonismo* ..... 60

*Interação Fármaco-Receptor* ..... 63

*Mecanismo de Resposta Celular* ..... 66

*Canais Iônicos* ..... 66

*Receptores acoplados à Proteína G* ..... 67

*Receptores enzimáticos (ligados à Quinases)* ..... 68

*Receptores nucleares* ..... 68

*Lista de Questões* ..... 71

*GABARITO* ..... 86

*Questões Comentadas* ..... 87

# APRESENTAÇÃO DO CURSO

Olá, futuros concursados!

Sejam bem-vindos ao nosso **Curso SESAU-AL (Bioquímico) de Conhecimentos Específicos Parte I – Farmácia.**

O nosso curso foi preparado baseado no último edital SESAU-AL 2021 para o cargo de Bioquímico parte do conteúdo de Farmácia. Lembrando que o conteúdo das nossas aulas abrange parte dos conhecimentos específicos que se complementam com os demais cursos lançados.

O curso será composto por aulas em PDF, videoaulas e fórum dúvidas. A nossa proposta é um curso voltado para os principais tópicos cobrados em concursos de perito com aulas em PDF abordando os diversos assuntos e contendo várias questões de bancas diversas sobre os temas tratados.

Portanto, o estudo será focado no conteúdo recorrente em provas de concursos da área com material de fácil leitura, compreensão e assimilação. Vale ressaltar, que sempre que necessário, o conteúdo será aprofundado e ao final de cada tópico iremos testar o conhecimento adquirido através de questões.

Além disso, ao final de todas as aulas, teremos questões de concursos recentes cuidadosamente selecionadas e comentadas para avaliar nosso aprendizado. Destaco que é de extrema importância revisar o conteúdo de forma objetiva.

Por outro lado, nosso curso também contará com videoaulas que irão abordar os assuntos mais relevantes dos nossos livros digitais. Recomendo que vocês assistam as videoaulas como material de apoio para sanar possíveis dúvidas remanescentes do material em PDF.

Vale destacar que as aulas em PDF serão postadas de acordo com o cronograma do curso. As videoaulas, por sua vez, serão gravadas posteriormente de acordo com a disponibilidade de gravação. Lembrando que nosso principal material de estudo é a aula em PDF.

Em caso de dúvidas, vocês podem recorrer ao fórum de dúvidas na área do aluno. Estarei disponível por lá para sanar quaisquer dúvidas.

Vamos em frente! Bom estudo! Rumo a aprovação!

**Prof. Rafaela Gomes**

## APRESENTAÇÃO PESSOAL

Gostaria de aproveitar este espaço para me apresentar para vocês! Eu sou a Professora Rafaela Gomes. Atualmente, sou farmacêutica da Universidade Federal Fluminense (UFF). E nessa instituição, onde me graduei como farmacêutica industrial, tive a oportunidade de cursar o mestrado e o doutorado, sendo que recentemente finalizei o meu doutoramento na Faculdade de Farmácia - UFF. Assim como vocês, fui aluna do Estratégia na minha preparação e já fui aprovada em outros certames! E hoje, estou aqui na equipe do curso para ajuda-los a conquistar o sonhado cargo público!

Sigam em frente e estudem com foco! A aprovação virá!

Vamos juntos!

**Profª. Rafaela Gomes**

**Instagram: @profrafaelagomes**

# CRONOGRAMA DE AULAS

Vejamos a distribuição das aulas os nosso Curso SESAU-AL (Bioquímico) de Conhecimentos Específicos Parte I - Farmácia

| AULAS | TÓPICOS ABORDADOS | DATA |
|---|---|---|
| **Aula 00** | Farmacocinética e farmacodinâmica - Farmacocinética. Vias de administração de drogas. Absorção. Biodisponibilidade. Meia-vida das drogas. Distribuição. Biotransformações. Excreção. Farmacodinâmica. Mecanismos de ação de drogas. Interação droga receptor. Relação dose-efeito. Sinergismo. Tipos de antagonismo. Eficácia e potência de uma droga. Dose-efetiva (ED50). Dose-letal (LD50). Índice terapêutico. | 24.06 |
| **Aula 15** | Farmacologia do Sistema Nervoso Parte I – drogas que atuam nas sinapses periféricas e junções neuromusculares. Agonistas colinérgicos. Agentes anticolinesterásicos. Agentes antimuscarínicos. Aminas simpaticomiméticas. Antiadrenérgicos e bloqueadores alfa e beta adrenérgicos. Estimulantes e bloqueadores ganglionares. Bloqueadores neuromusculares (curares). Anestésicos locais. Drogas que atuam no sistema nervoso central. Hipnóticos e Sedativos. | 28.06 |
| | Farmacologia do Sistema Nervoso Parte II - Drogas que atuam no sistema nervoso central. Álcoois alifáticos. Anestésicos gerais. Estimulantes do sistema nervoso central. Neurolépticos. Ansiolíticos. Antidepressivos. Opiáceos. Alucinógenos. Tolerância, vício, dependência e abuso de drogas. | |
| **Aula 16** | Farmacologia da dor, da inflamação e dos antimicrobianos - anti-inflamatórios não esteroides; anti-inflamatórios esteroides; anestésicos, analgésicos, antibióticos e antineoplásicos | 30.06 |
| **Aula 17** | Farmacologia do Sistema Cardiovascular - anti-hipertensivos, cardiotônicos, antianginosos e diuréticos | 02.07 |

# APRESENTAÇÃO DA AULA

Olá, caros alunos!

Hoje vamos iniciar as aulas de **Farmacologia**. Os temas desta disciplina são recorrentes nos editais de concursos públicos. Na presente aula, iremos abordar os temas de **Farmacocinética, Farmacodinâmica e Vias de Administração**.

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

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

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

O tópico de vias de administração também costuma ser cobrado com frequência portanto será abordado oportunamente junto aos conceitos e processos da Farmacocinética.

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

- Farmacologia Básica e Clínica de Katzung:
Katzung, B.G. Farmacologia Básica e Clínica. 13ª ed. Editora Artmed. Porto Alegre. 2017.

▪ As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman:
Brunton, L.L.; Chabner, B.A.; Knollmann, B.C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª ed. Editora AMGH. Porto Alegre. 2018.

Vamos caminhar juntos com explicações e comentários importantes que irão nos auxiliar a compreender melhor cada subitem da nossa aula de hoje. Por último, com auxílio das questões, vamos compreender como tais assuntos são cobrados pelas bancas organizadoras, revisando o conteúdo estudado e percebendo quais pontos precisamos revisar.

Vamos juntos?

Hoje é um lindo dia para estudar Farmacologia ;)

Boa aula.

**Prof. Rafaela Gomes.**

# FARMACOCINÉTICA

## Conceitos Básicos

Primeiro, antes de iniciarmos nosso estudo a respeito da farmacocinética temos que relembrar alguns conceitos gerais? Vocês lembram do conceito de fármaco?

Segundo Goodman & Gilman, **fármaco** é qualquer **substância química** que **afeta o organismo vivo**. Entretanto, outras obras podem atribuir definição semelhante ao termo droga. Sendo assim, fiquem atentos para o fato de que fármaco e droga tem a mesma definição.

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

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

Na nossa aula irei sempre utilizar o termo fármaco.

## Farmacocinética

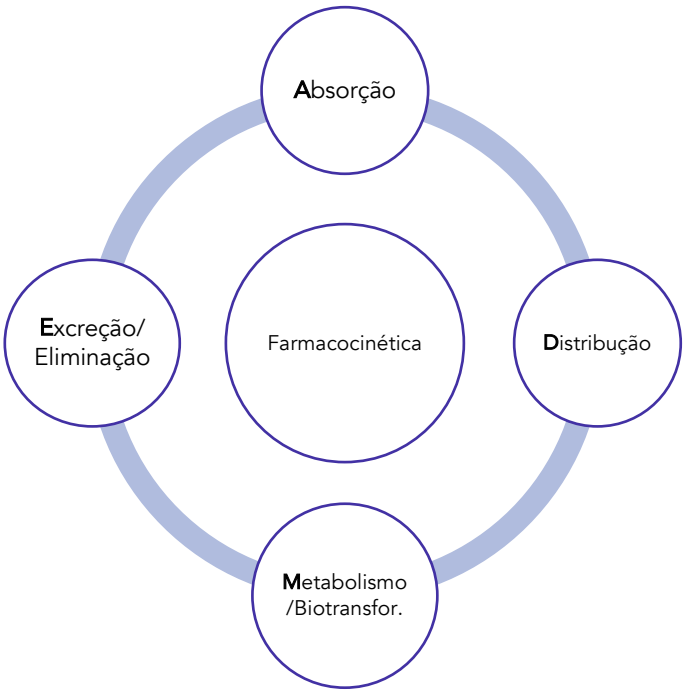
A **Farmacocinética** é o estudo do que o organismo faz perante a presença de um fármaco a partir de determinada dose. Para facilitar a memorização, vamos pensar na palavra Farmacocinética, **"cinética"** significa movimento então trata-se da subdivisão da farmacologia que envolve o **movimento** do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

O organismo humano conta com diversas **barreiras** para impedir o acesso de substâncias estranhas. Sendo assim, para que um fármaco alcance seu local de ação deve transpor estas barreiras, principalmente **membranas plasmáticas** celulares. Portanto, após a administração do mesmo, este deve ser **absorvido, distribuído, metabolizado** e, por fim,

**excretado**. Essas são **os processos farmacocinéticos** que ocorrem com a maioria dos fármacos administrados com função terapêutica.

Mas professora nem todos os fármacos passam por todos os processos? Calma pessoal, veremos ao longo da nossa aula que em função da via de administração utilizada, algumas etapas podem não ocorrer.

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




## Transporte por membranas

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

E como será que ocorre esse transporte através das membranas plasmáticas? Esse transporte pode ser passivo ou ativo. Vamos estudar melhor as características dos tipos de transporte e sua classificação.

Os principais tipos de **transporte transmembrana** dos fármacos são:

- **Difusão passiva, simples ou direta**: o fármaco atravessa a barreira celular por **difusão** devido a sua **solubilidade** na **membrana lipídica** celular. O transporte ocorre **sem gasto de energia,** portanto, é classificado como **transporte passivo**. Vale destacar, que a **maioria dos fármacos** é absorvido através desse tipo de transporte. Em geral, esse ocorre **a favor do gradiente de concentração**, ou seja, em direção ao lado da membrana com menor concentração do fármaco;
- **Transporte mediado por carreadores**: a molécula é transportada com auxílio de **proteínas (carreadores)** presente na membrana plasmática celular. Esse tipo de transporte pode ser subdivido em dois tipos.
    - **Difusão facilitada**: mecanismo de transporte mediado por um **transportador** no qual é o gradiente do soluto responsável pelo controle do processo. Nesse caso, pode ocorrer **saturação** das proteínas transportadoras. Portanto, apresenta **concentração ótima** de passagem. O carreador pode ser uma proteína ou canal que transporta o fármaco a favor do gradiente de concentração. Como não ocorre gasto de energia, é classificado como **transporte passivo**.
    - **Transporte ativo**: mecanismo de transporte do fármaco através da membrana **contra o gradiente de concentração** e com auxílio de um **carreador**. Nesse caso, ocorre **gasto de energia,** motivo pelo qual é classificado como **transporte ativo**. Lembrando que, fatores como saturação e seletividade do transportador e a inibição competitiva das substâncias em transporte podem influenciar na absorção.

- **Transporte paracelular**: mecanismo de transporte através dos **espaços intracelulares** (espaço entra as células). Esse tipo de transporte é comum para solutos e líquidos, porém alguns tecidos apresentam **junções celulares compactas** que limitam esse tipo de mecanismos. Vale destacar que a molécula deve ser **pequena** para que possa ser transportada.
- **Endocitose**: mecanismo de transporte de **macromoléculas** (moléculas grandes), por exemplo, **hormônios e proteínas**. Nesse caso, ocorre **invaginação** de parte da membrana celular formando uma vesícula contendo o material extracelular que

posteriormente será liberado do lado oposto da membrana. A **pinocitose** ocorre quando o conteúdo absorvido é **líquido** e a **fagocitose** quando for **sólido**.

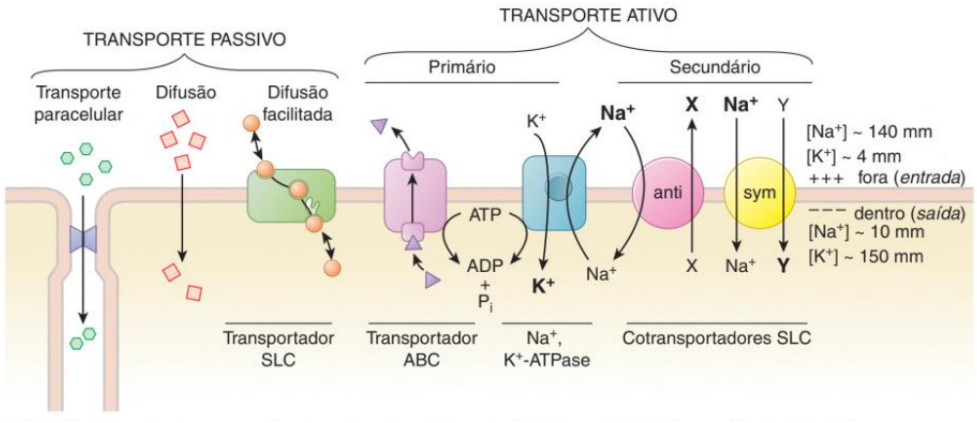



Figura 1. Tipos de transporte transmembrana. Adaptado de Goodman 13 ed.

Bom, agora que já vimos os tipos de transporte, fica mais fácil de entender quais **fatores** podem influenciar o transporte das moléculas por transporte passivo. No caso da difusão simples, temos **características** do **fármaco** e da **membrana** que influenciam a transferência dos fármacos através da membrana.




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

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

A **lipossolubilidade** está relacionada a facilidade da molécula em se **dissolver** em **lipídeos** ("gordura"). Vale lembrar que, como já abordamos, a membrana plasmática é composta por **bicamada lipídica**. Sendo assim, a **lipossolubilidade** do fármaco **favorece** seu transporte através da membrana por **difusão**. Por outro lado, gravem que fármacos com **baixa lipossolubilidade** apresentam dificuldade para serem transportados por difusão

simples. Entretanto, podem ser transportados na difusão facilitada com auxílio de carreadores.

O **coeficiente de partição hidrolipídico** (**óleo-água**) está diretamente relacionado com a **lipossolubilidade** do fármaco, ou seja, quanto maior o coeficiente de partição da molécula, maior a lipossolubilidade da mesma. O coeficiente da substância indica se esta apresenta característica **lipofílica** (afinidade por lipídeos) ou **hidrofílica** (afinidade por água). Não esqueçam que moléculas lipofílicas atravessam a membrana com maior facilidade.

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

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

O **grau de ionização** de determinada substância está relacionado a **proporção** da sua forma **ionizada** ou não **ionizada** em função do **pH do meio** em que se encontra. A forma **ionizada** possui carga elétrica sendo **polar**, enquanto a forma **não ionizada** não tem carga e é **apolar**. Diante do que já abordamos até aqui, fica fácil perceber que a forma não ionizada (apolar) atravessa a membrana com facilidade.

Fiquem tranquilos! Vou explicar como o pH do meio influencia no **grau de ionização**.

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

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

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

$$AH \rightleftharpoons A^- + H^+$$

Sendo assim, observem que em meio básico o equilíbrio descrito acima está deslocado para direita. Portanto, o ácido fraco estará predominantemente na forma ionizada em meio básico. O ácido na **forma ionizada (polar)** não atravessa a membrana plasmática.

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

$$B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$$

Sendo assim, observem que em meio ácido o equilíbrio descrito acima está deslocado para direita. Portanto, a base fraca estará predominantemente na forma ionizada em meio ácido. A base na **forma ionizada (polar)** não atravessa a membrana plasmática.

Será que o único fator que influencia a proporção das formas ionizadas e não ionizadas dos fármacos é o pH do meio? Não, o **pK do fármaco** (pKa – ácidos; pKb – bases) também é levado em consideração. O pK é a constante de dissociação que expressa a força de interação de um composto com o próton ($H^+$).

Vamos analisar a equação de Henderson-Hasselback para que possamos entender essa relação envolvendo o valor de pK.

Para ácidos:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pKa} + \log \frac{|\text{fármaco ionizado}|}{|\text{fármaco não ionizado}|}$$

Para bases:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pKb} + \log \frac{|\text{fármaco não ionizado}|}{|\text{fármaco ionizado}|}$$

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




Quando o pH < pK, predominam as formas protonadas (HA - ácidos na forma não ionizada; $BH^+$ - bases na forma ionizada)

Quando o pH > pK, predominam as formas não protonadas ($A^-$ - ácidos na forma ionizada; B - bases na forma não ionizada)

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

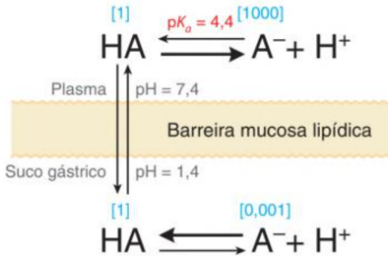
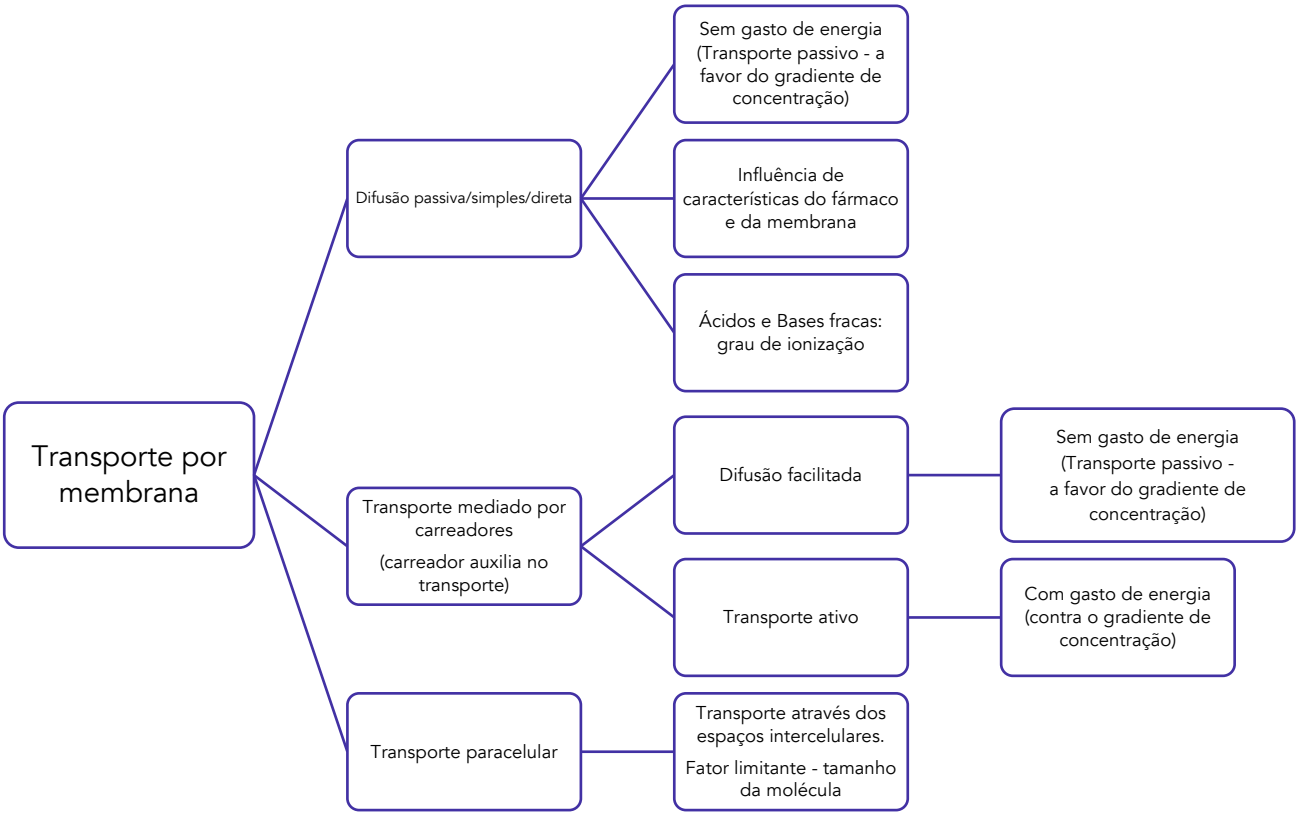


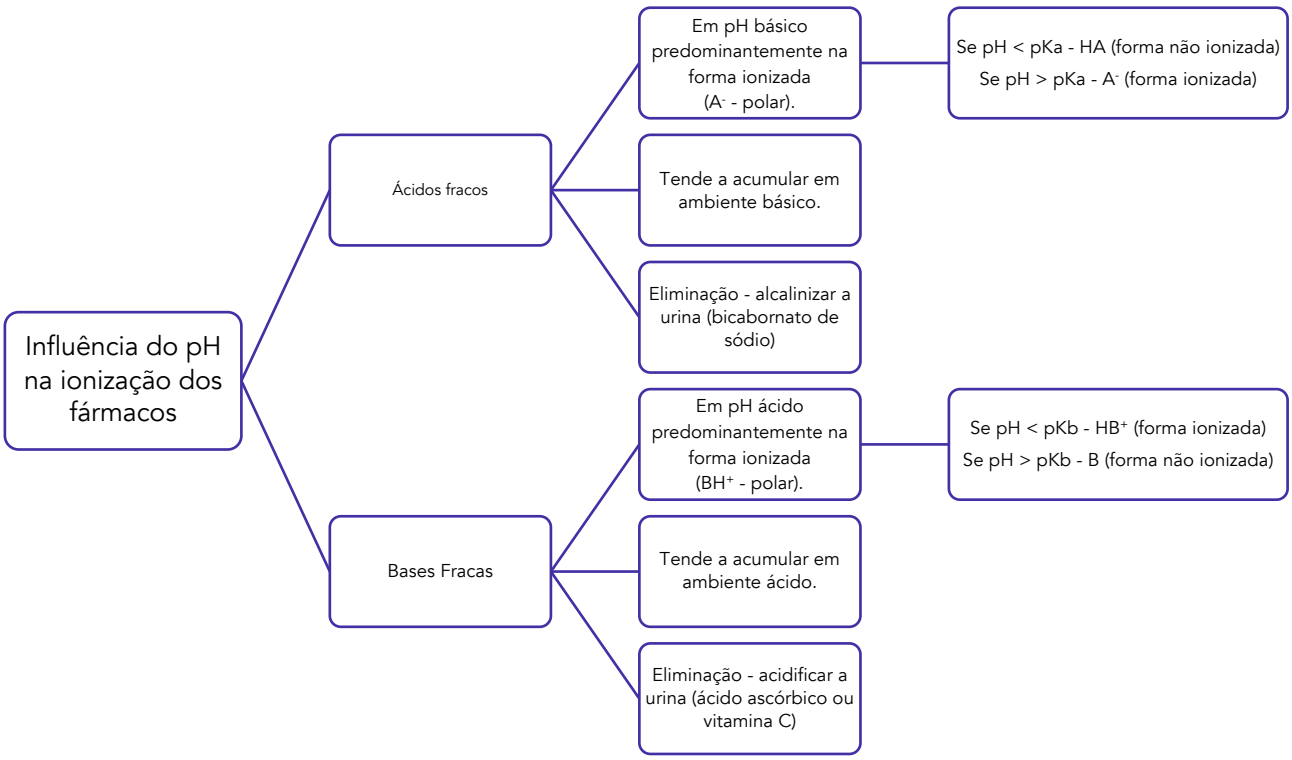

Figura 2. Influência do pH na distribuição de um ácido fraco. Adaptado de Goodman 13 ed.

Então o fármaco deve sempre estar na forma **não ionizada (apolar)** para aumentar sua absorção através das barreiras lipídicas. Entretanto, existem algumas situações nas quais se deseja que o fármaco esteja na **forma ionizada**. No caso, por exemplo, em que se deseja **eliminar** um **fármaco ácido**, pode-se empregar **bicarbonato de sódio** para **alcalinizar a urina** (elevar o pH). Dessa forma, o fármaco ácido ficará aprisionado na urina e não será reabsorvido consequentemente sendo excretado.

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









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

a) pinocitose.

b) transformação facilitada.

c) dupla difusão.

d) filtração glomerular.

e) difusão indireta.

**Comentários:**

**A alternativa A está correta,** pois como estudamos a pinocitose é uma das formas de absorção de fármacos através da membrana. Trata-se de um tipo de Endocitose, mecanismo

de transporte de macromoléculas como hormônios e proteínas. Vale ressaltar que não é principal forma de absorção de fármacos.

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

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

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

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

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

a) A difusão simples é um mecanismo pelo qual as substâncias atravessam as membranas com a participação ativa, ou seja, com gasto de energia, dos componentes das membranas.
b) Geralmente as substâncias lipossolúveis penetram nas células por difusão passiva.

c) A pinocitose é um tipo de endocitose responsável pelo transporte de grandes moléculas, como proteínas ou coloides.

d) Os carregadores de membranas são compostos proteicos da membrana celular capazes de se combinar com uma droga na superfície da membrana.

e) O transporte ativo e a difusão facilitada são dois tipos de transporte mediados por carregador

**Comentários:**

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

## Vias de Administração

As **vias de administração** estão diretamente relacionadas com a etapa da **absorção** do fármaco, podendo influenciar no processo.

Vale destacar que diversos parâmetros serão levados em consideração para determinar através de qual via de administração determinado fármaco será administrado no individuo. Abordaremos com mais detalhes essas particularidades na nossa aula de Tecnologia Farmacêutica. Entretanto, na aula de hoje abordaremos aspectos relevantes no contexto da absorção de substâncias.

As principais vias de administração de fármacos são as vias: **intravenosa, oral, subcutânea e intramuscular.**

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

As **vantagens** da via IV são:

- Pode ser empregada em **situações emergenciais** (ação rápida do fármaco);
- Possibilita **ajustes da dose** do fármaco (**titulação de dose**), podendo ser administrada através de infusão contínua (**liberação controlada** do fármaco);
- Boa alternativa para administração de **grandes volumes** ou de substâncias que **irritam o trato gastrointestinal** (TGI);

As **desvantagens** da via IV são:

- Risco aumentado de ocorrência de **efeitos adversos** em função da ação rápida. Lembrem-se que é mais difícil reverter o efeito do fármaco administrado pela via IV. Entretanto, existem algumas alternativas que podem ser aplicadas com esse objetivo, como aumentar a eliminação do fármaco ou a utilização de substâncias antagonistas.
- Não pode ser empregada para administração de **substâncias oleosas**, **pouco solúveis** ou **insolúveis** em meios aquosos.
- Na maioria das vezes a **infusão** deve ser **lenta,** podendo ser administrada de forma rápida (em bolus).

A via oral (VO) é uma via enteral, sendo a mais comum e cômoda para administração de medicamentos.

As vantagens da VO são:

- Mais conveniente, podem ser utilizadas formas farmacêuticas distintas (comprimido, cápsula, suspensão);
- Considerada segura para administração de medicamentos;
- Em caso de intoxicação existem várias alternativas para reverter o efeito;
- Econômica;

As desvantagens da VO são:

- Em comparação com a via parenteral, a resposta terapêutica é lenta;
- O padrão de absorção é variável;
- Depende da adesão do paciente à terapêutica;
- Influência de características individuais e possível interação com os alimentos no TGI;
- Pode ocorrer degradação de algumas substâncias sensíveis ao pH estomacal (pH ácido) ou a enzimas presentes no TGI.
- Fármacos sofrem metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade dos mesmos pode ser incompleta ou errática.

A via subcutânea (SC) é uma via parenteral, cuja aplicação é realizada diretamente no tecido subcutâneo com auxílio de material específico (seringa e agulha).

As vantagens da via SC são:

- Efeito imediato para soluções aquosas ou lento e prolongado para preparações de depósito;
- Elegível para administração de soluções oleosas ou suspensões;
- Alternativa para administração de implantes (anticoncepcionais);

As desvantagens da via SC são:

- Inadequada para administração de substâncias irritantes podendo gerar dor ou necrose;
- Grandes volumes não devem ser administrados pela via SC;

A via intramuscular (IM) é uma via parenteral, cuja aplicação é realizada diretamente no músculo esquelético com auxílio de material específico. Serve como alternativa para administração de substâncias irritantes ao tecido subcutâneo. A absorção de soluções aquosas pode ser relativamente rápida sendo influenciada pelo fluxo sanguíneo no local da injeção.

As vantagens da via IM são:

- Efeito imediato para soluções aquosas ou lento e prolongado para preparações de depósito;
- Elegível para administração de soluções oleosas ou suspensões;
- Adequada para administração de volumes maiores que na via SC;

As desvantagens da via IM são:

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




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

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

Indução ao vômito - existem algumas restrições nessa prática, principalmente para indivíduos sensíveis a acidez estomacal, que

apresentem úlceras e/ou irritabilidade do trato gastrointestinal. Além disso, depende, a princípio, do tempo que o fármaco foi administrado.

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

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

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

## Absorção

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

Por outra lado, a **biodisponibilidade** é um **parâmetro farmacocinético** que descreve o **percentual** da **dose** administrada do fármaco que atinge a **circulação** sistêmica para gerar a ação farmacológica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quando falamos de **fatores inerentes ao local de absorção**, quais são os parâmetros que lembramos? **Área e espessura da membrana**, **fluxo sanguíneo no local,** dentre outros. O **esvaziamento gástrico**, por exemplo, influencia diretamente a absorção. Quando pensamos na área do estomago, esse possui área menor que o intestino, que ainda conta com as microvilosidades que aumentam sua superfície de contato.

Sendo assim, mesmo que o fármaco esteja na forma não ionizada no estômago, pode ser que sua **taxa de absorção** seja **maior no intestino** em função da **ampla área** de absorção do órgão. Levando em consideração tais premissas concluímos que o esvaziamento gástrico pode facilitar o processo de absorção.

Portanto, em geral, quanto **mais rápido** o **esvaziamento gástrico, maior** será a **taxa de absorção** de determinado fármaco. Por outro lado, caso haja retardo do esvaziamento gástrico, isso pode reduzir a absorção da molécula do fármaco.

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

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

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

Fiquem ligados pois o metabolismo de primeira passagem pode afetar significativamente a biodisponibilidade do fármaco. Portanto, perfaz uma das grandes **desvantagens** da administração pela **via oral**. Sendo assim, a dose administrada pela via oral deve ser superior a dose do mesmo fármaco quando administrado pela via intravenosa.

Caso o fármaco sofra extenso efeito de primeira passagem, uma alternativa que pode ser empregada é a sua administração na forma de pró-fármaco, moléculas biologicamente inativas que após o metabolismo liberam o princípio ativo na circulação sanguínea.

## Distribuição

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

A **distribuição** é o processo farmacocinético através do qual as moléculas do fármaco serão **distribuídas** aos **líquidos intersticiais** (envolvem as células) e **intracelulares**. Vamos imaginar que cada tecido e órgão funciona como um **compartimento** por onde o fármaco será distribuído.

Nesse contexto, a **taxa de distribuição** do fármaco para cada compartimento, suas **propriedades físico-químicas** e a sua **capacidade de interação** com os tecidos e órgão vão influenciar diretamente na distribuição do mesmo.

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

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

- **Albumina**: vai se ligar aos fármacos de **caráter ácido**
- **Glicoproteínas alfa-1 ácida**: vai se ligar aos fármacos de **caráter básico**

Lembrem-se que apenas a **fração livre** dos fármacos será distribuída aos tecidos. A **ligação** das moléculas com as proteínas é **reversível**. Portanto, conforme a fração livre for difundida pelos compartimentos e excretada, se estabelece um novo estado de equilíbrio permitindo que moléculas ligadas se soltem e fiquem na forma de **fração livre**.

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

Alguns fármacos, devido a **alta taxa de afinidade,** podem se acumular em tecidos específicos, inclusive gerando efeitos tóxicos, por exemplo, a ototoxicidade causada pelos antibióticos da classe dos aminoglicosídeos. Além disso, **fármacos lipofílicos** tendem a se acumular no **tecido adiposo,** que funciona como depósito e prolonga a permanência do fármaco no corpo, e, consequentemente, seu efeito farmacológico.

Vocês lembram que o parâmetro farmacocinético relacionado a absorção era a biodisponibilidade? Nesse caso, temos o **volume de distribuição** como parâmetro farmacocinético básico relacionada a distribuição.

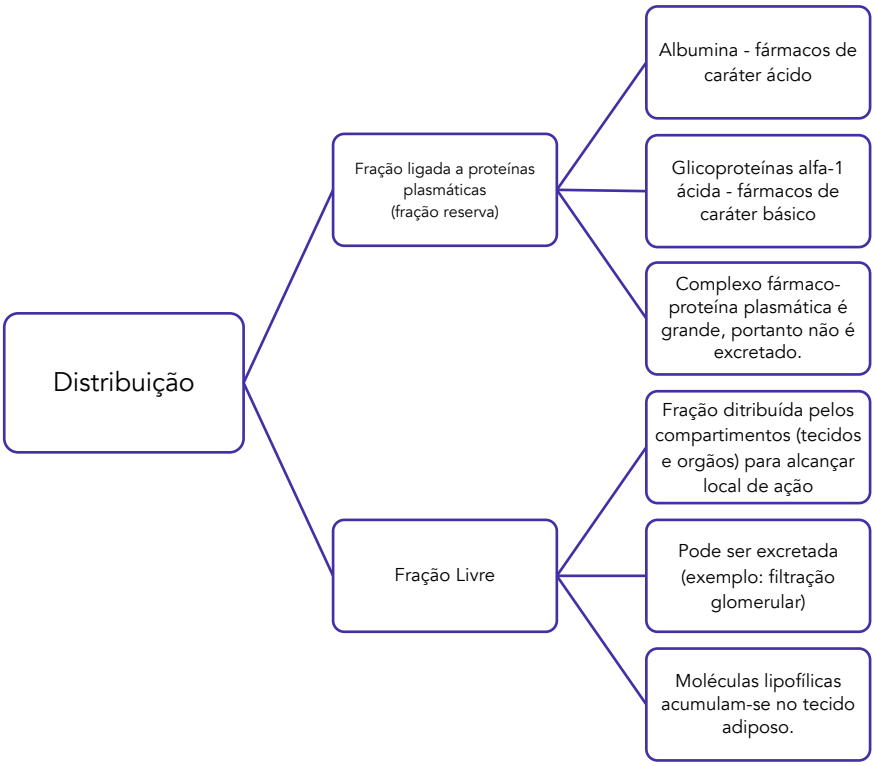
O **volume de distribuição (Vd)** é o parâmetro que indica o **volume aparente** (hipotético) necessário para conter a **quantidade total** do fármaco que foi distribuído aos tecidos na mesma **concentração** presente no **plasma sanguíneo**.

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

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

Para que fique claro, o volume de distribuição pode, inclusive, exceder o volume corporal, pois trata-se de um volume aparentemente necessário para conter a quantidade total do fármaco. É importante que vocês entendam que é apenas um indicativo da **taxa de distribuição** que mostra que a quantidade de fármaco nos tecidos é muito maior que na compartimento vascular (sangue).









**(UFJF - MG - 2015) A maioria das drogas no plasma apresenta-se de duas formas: uma livre dissolvida no plasma e outra ligada às proteínas plasmáticas de forma reversível. Esta característica do fármaco de ligar-se ou não às proteínas apresenta grande importância para a farmacocinética e farmacodinâmica.**

**Sobre a importância dos fármacos ligarem-se ou não às proteínas plasmáticas, assinale a alternativa correta.**

a) A fração ligada às proteínas se distribui facilmente por todo o organismo.

b) A fração ligada ao fármaco é responsável por promover o efeito terapêutico.

c) A fração ligada torna-se também um reservatório do fármaco no organismo.

d) Os fármacos de baixa ligação proteica apresentam grande importância na hipoproteinemia do paciente.

e) Um fármaco ligado à proteína não pode ser deslocado por outro fármaco.

**Comentários:**

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

**A alternativa B está incorreta,** pois a fração livre do fármaco que irá se difundir até chegar ao sítio de ação para promover seu efeito terapêutico.

**A alternativa C está correta,** pois à medida que a concentração de fármaco (fração livre) for diminuindo na corrente sanguínea, a fração ligada, agindo como um reservatório, irá se desprender se tornando então em fração livre.

**A alternativa D está incorreta,** pois, na verdade, é o contrário: os fármacos de alta ligação proteica que apresentam grande importância na hipoproteinemia do paciente.

**A alternativa E está incorreta.** Fármacos que tenham alta afinidade pelas proteínas plasmáticas podem competir pela ligação e isso inclusive pode acarretar numa interação medicamentosa.

**(UFF - RJ - 2014) Na distribuição de um fármaco o determinante mais importante do fracionamento entre o sangue e os tecidos e que limita a concentração de fármaco livre é:**

a) o gradiente de pH transmembranar.

b) a ligação às proteínas plasmáticas.

c) a lipossolubilidade do fármaco.

d) o pKa do fármaco.

e) a idade do paciente

**Comentários:**

**A alternativa B está correta**, pois a presença de proteínas plasmática irá reger a fração livre e fração ligada de um fármaco. As alternativas A, C e D trazem fatores que influenciam e podem determinar a absorção de fármacos como já abordamos na aula de hoje. Enquanto a alternativa E apresenta um fator que pode influenciar os processos de biotransformação e excreção que estudaremos a seguir.

## Metabolismo/Biotransformação

Percebam que nesse tópico da aula eu utilizei dois termos distintos, pois, dependendo do autor, essa etapa pode ser denominada **metabolismo** ou **biotransformação**. Fiquem ligados e memorizem os dois termos.

Recapitulando: então o fármaco já foi absorvido e distribuído alcançando seu local de ação. Agora, vamos abordar a interação fármaco-receptor e outros tópicos relacionados a ação do fármaco no organismo no item de "Farmacodinâmica".

Lembram que o fármaco **apolar** é melhor absorvido? Então, só que para ser excretado na urina, o composto precisa ser polar. Poxa professora, agora que tudo tá perdido mesmo! Calma pessoal, aí que entra o metabolismo.

A maioria dos fármacos são moléculas **apolares (lipofílicas)** que necessitam ser **metabolizadas** para gerar compostos mais **polares (hidrofílicos)** que serão eliminados, principalmente, na urina. Caso essa modificação não ocorra, os fármacos não serão excretados e permanecerão retidos no organismo aumentando o risco de toxicidade.

De forma geral, as **reações metabólicas** dos fármacos produzem **metabólitos inativos** mais polares, fazendo com sejam mais rapidamente eliminados. Por outro lado, em determinados casos, pode-se produzir fármacos com atividade biológica mais potente ou com toxicidade elevada.

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

O processo de metabolismo dos fármacos pode ocorrer em diversos tecidos como **fígado, pulmão, rins, cérebro e trato gastrointestinal**. Vale destacar que a biotransformação ocorre, principalmente, no **fígado**, através de **reações de fase I e fase II**.




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

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

As **reações de fase I** podem introduzir um **grupamento químico reativo** ou alterar um **grupo funcional** na molécula original, resultando em **perda de atividade** ou também em uma possível **ampliação** desta. O grupamento reativo pode servir de ponto de ataque para as reações de fase II.

Neste contexto das **reações de fase I**, podemos destacar as enzimas do **citocromo P450** que atuam em reações de **oxidação**. Essas enzimas fazem parte de uma superfamília de monooxigenases, que são responsáveis por reações oxidativas que introduzem um átomo de oxigênio na molécula do fármaco obtendo um grupamento hidroxila (-OH) que torna o fármaco mais reativo e polar.

E onde essas enzimas oxidativas e hidrolíticas que realizam as reações de fase I se encontram? Elas se encontram no **citoplasma** ou na **membrana do retículo endoplasmático** das células hepáticas.

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

Mas o que acontece se os metabólitos obtidos a partir das reações de fase I ainda forem muito lipofílicos para que possam ser eliminados? Nesse caso podem sofrer reação de fase II.

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

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

Nem todos os fármacos irão sofrer metabolismo, tem aqueles que serão **eliminados** na sua forma **inalterada**. Outros podem sofrer **apenas** reações de fase II, por exemplo, fármacos que já possuem em sua estrutura molecular grupamentos específicos (-OH; $-NH_2$; -COOH) sofrem diretamente **reação de fase II** sem previamente passar por reação de fase I.

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

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



## EXEMPLIFICANDO

Vamos abordar o exemplo do **paracetamol** pois esse já foi cobrado em prova.

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

Vale lembrar que a ingestão de **álcool** também **consome** o estoque do substrato **glutationa** por isso é importante evitar a administração de altas doses de paracetamol associado a ingesta de álcool.

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

Levando em consideração a importâncias das CYPs, podemos imaginar que qualquer tipo de alteração no funcionamento dessas enzimas pode afetar o metabolismo de alguns fármacos. Caso um fármaco atue induzindo a expressão dos genes que codificam a enzima ou ativando sua transcrição, teremos um processo de **indução enzimática**.

Por outro lado, caso a substância atue inibindo a atividade da enzima teremos **inibição enzimática**. Em função disso, as enzimas do citocromo P450 estão relacionadas a muitas **interações medicamentosas farmacocinéticas**. Vamos abordar o tema de Interações Medicamentosas mais detalhadamente na nossa aula sobre o tópico. Estudaremos, inclusive, quais os principais fármacos indutores e inibidores atuam sobre quais enzimas específicas dessa superfamília.

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

- **Redução** da concentração plasmática do fármaco caso o metabólito obtido seja **inativo.** Consequentemente redução do efeito terapêutico do fármaco e aumento da sua excreção.

- **Aumento** do efeito do fármaco caso metabólito seja **ativo**. No caso de um pró-fármacos temos o aumento da atividade e no caso de metabólito tóxico aumenta-se o risco de efeito adversos.

E quais as possíveis consequências associadas a inibição enzimática de um fármaco sobre uma ou mais enzimas do citocromo P450? Nesse caso, ocorrerá **acúmulo** do **fármaco** ou **pró-fármaco** no organismo. Portanto, teremos aumento da concentração da molécula do **fármaco** que pode acarretar em **reações adversas** e/ou **aumento da toxicidade**. Enquanto que o **pró-fármaco,** que precisa da biotransformação para ser ativado, terá seu efeito **terapêutico reduzido**.

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

A cinética de metabolismo é de **primeira ordem ou de não-saturaçã**o quando o fármaco é metabolizado e excretado de forma constante do organismo e a quantidade do fármaco que sofre **metabolismo e excreção** é **proporcional** à sua **concentração plasmática**. Essa é a regra válida para a **maioria** dos fármacos.

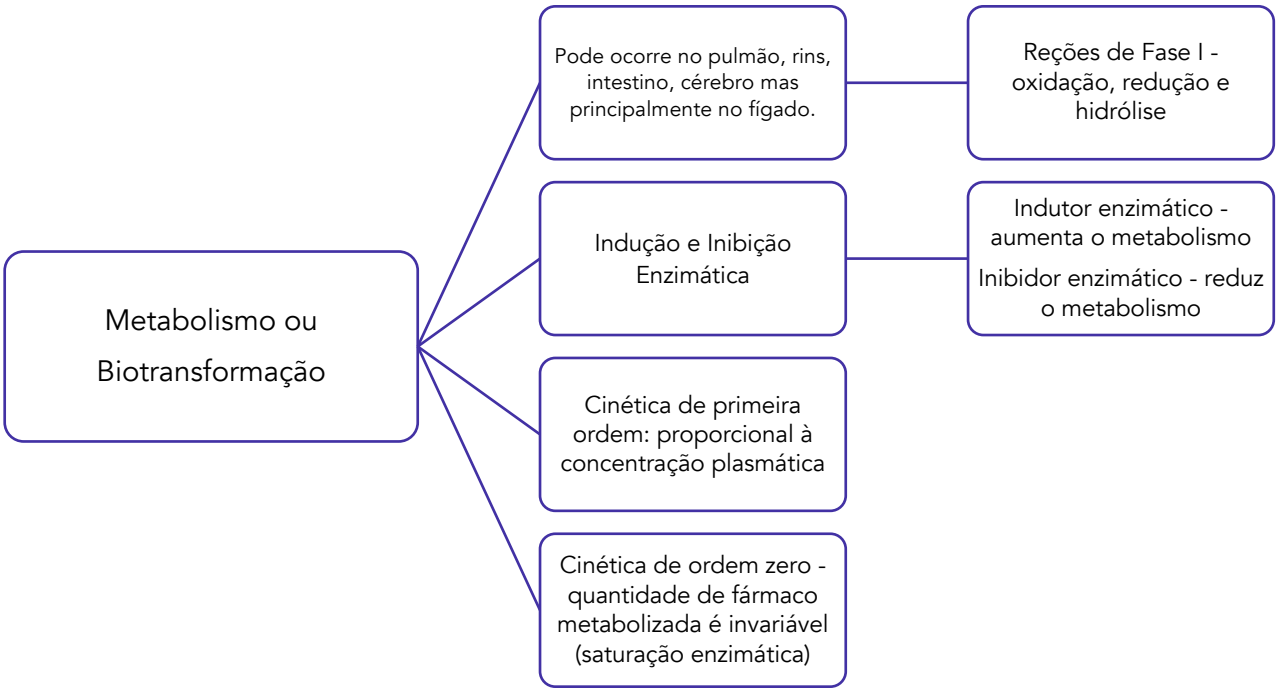
Nesse tipo de cinética, em caso de **aumento** da concentração do fármaco, o metabolismo e a eliminação também **aumentam proporcionalmente**. Então, vamos pensar atribuindo valores hipotéticos para a concentração e taxa de eliminação. Se antes eu tinha uma concentração de 4 e uma taxa de eliminação de 2. Caso a concentração dobre, alcançando o valor 8, a taxa de eliminação também vai dobrar, alcanço o valor 4.

Por outro lado, no caso da cinética de **ordem zero ou de saturação**, a capacidade metabólica é **saturada** ao alcançar concentrações terapêuticas do fármaco e o metabolismo se torna constante. Dessa foram, uma quantidade **constante e invar**iável do fármaco é metabolizada por unidade de tempo.

Nesse tipo de cinética, em caso de **aumento** da concentração do fármaco, o metabolismo não aumenta, permanecendo **constante em escala fixa**, devido a saturação das vias de metabolismo. Então, vamos pensar atribuindo valores hipotéticos para a concentração e taxa de eliminação. Se antes eu tinha uma concentração de 4 e uma taxa de eliminação de 2, levando em consideração que nessas condições a capacidade metabólica foi saturada, caso a concentração dobre alcançando o valor 8, a taxa de eliminação vai permanecer 2.

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







(UFJF - MG - 2015) Nas interações medicamentosas farmacocinéticas, as que acontecem no citocromo P450 (CYP) são de grande importância e devem ser consideradas na avaliação farmacoterapêutica do farmacêutico. Estas interações acontecem pela interferência de alguns fármacos que induzem ou bloqueiam a ação das isoenzimas CYP, determinantes para

**a metabolização de outros fármacos (substratos). Sobre as interações que acontecem no citocromo P450, assinale a alternativa correta.**

a) Fármaco substrato é aquele que induz a ação de uma enzima na metabolização de outro fármaco.

b) Enzimas importantes são aquelas responsáveis por ≥ 30% da metabolização do fármaco.

c) Fármacos indutores são aqueles que potencializam a ação de outros fármacos.

d) Qualquer aumento ou redução na concentração do fármaco causada pela interação é muito importante na avaliação, independente da consequência clínica.

e) Fármacos que inibem as enzimas de forma forte, moderada ou fraca apresentam a mesma importância na avaliação da interação medicamentosa.

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta**. O fármaco indutor é aquele que induz a ação de uma enzima na metabolização de outro fármaco. Enquanto o fármaco substrato da enzima é o que irá sofrer metabolismo.

**A alternativa B está correta**, pois as CYPs assumem papel importante para a biotransformação dos fármacos. Sendo responsáveis por ≥ 30% da metabolização do fármaco.

**A alternativa C está incorreta**. Os fármacos indutores atuam induzindo a ação das enzimas, portanto, aumentando o metabolismo dos fármacos que são substratos de determinada enzima. Atuam reduzindo ação de outros fármacos e não potencializando.

**A alternativa D está incorreta**. O aumento ou a redução da concentração do fármaco que não acarrete em manifestações clínicas não tem tanta relevância quando comparado aos demais interações que geram consequências clínicas que podem ser graves.

**A alternativa E está incorreta**. A avaliação da interação medicamentosa leva em consideração o tipo de inibição.

**(Prefeitura de Pinhais - PR - 2014) O metabolismo dos fármacos em metabólitos mais hidrofílicos é essencial à sua eliminação do organismo. Com relação ao metabolismo dos fármacos, assinale a alternativa correta:**

a) Os pró-fármaco são convertidos de pronto em metabólitos biologicamente inativos, em geral por hidrólise de uma ligação éster ou amida

b) Os sistemas enzimáticos envolvidos na biotransformação dos fármacos estão localizados principalmente no intestino grosso, embora todos os tecidos tenham alguma atividade metabólica

c) Em geral, os conjugados resultantes da conjugação da fase II são altamente apolares e inativos e são excretados na urina e fezes

d) Um exemplo de conjugado ativo é o metabólito 6-glicuronídico da morfina, um analgésico mais potente do que o composto original

e) Entre as reações da fase I mais importantes para o metabolismo dos fármacos encontra-se a reação catalisada pelas UDP-glicuroniltransferases

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta**. Os pró-fármacos são compostos biologicamente inativos que são convertidos metabólitos biologicamente ativos.

**A alternativa B está incorreta**. Os sistemas enzimáticos estão localizados principalmente no fígado, embora outros tecidos como rim, pulmão e intestino também desempenham alguma atividade metabólica.

**A alternativa C está incorreta**. Na verdade, os conjugados resultantes da fase II são altamente polares. Lembrem-se que o objetivo do processo de metabolismo/biotransformação é justamente transformar os fármacos apolares em substâncias polares, que possam ser excretadas na urina.

**A alternativa D está correta**, pois a morfina sofre primeiro reação de fase II, produzindo o conjugado ativo que é o metabólito 6-glicuronídico da morfina, para, posteriormente, sofrer hidrólise e ser reabsorvida pelo intestino delgado.

**A alternativa E está incorreta**. As principais reações de fase I são: redução, oxidação e hidrólise. Vale lembrar que as reações de fase II envolvem reações de conjugação.

## Excreção/Eliminação

A **excreção** de fármacos é a última etapa da Farmacocinética. Vamos recapitular brevemente o que vimos até agora. Vamos lembrar que o fármaco foi absorvido alcançando a circulação sistêmica depois foi distribuído para os tecidos e órgãos. Em seguida, com o objetivo de obter moléculas mais polares ou hidrossolúveis, facilitando a eliminação das moléculas do fármaco, esse sofre biotransformação, majoritariamente no fígado, produzindo metabólito inativo ou ativo (pró-fármaco). Por fim, o fármaco é eliminado do organismo.

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

Todas as substâncias que foram administradas pela **via oral** e **não** foram **absorvidas** serão excretadas pelas **fezes**, assim como os fármacos que são excretados pela **bile** ou aqueles secretados diretamente no **trato intestinal,** que não são reabsorvidos.

Se o fármaco foi metabolizado, gerou **metabólito mais polar (hidrossolúvel)** que será eliminado, principalmente, na **urina**. Entretanto, o rim não é o único órgão envolvido na fase de excreção. Algumas moléculas, como anestésicos inalatórios, são eliminadas pelo **pulmão**. Vale salientar que a **eliminação pulmonar** é exceção, pois nesse caso os fármacos altamente **lipossolúveis (apolares)** são excretados.

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

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




| |
|---|
| Filtração Glomerular |
| Secreção tubular ativa |

## Reabsorção tubular passiva

- Filtração Glomerular – o fármaco chega até o rim através das artérias renais. Na filtração glomerular, os fármacos, na forma livre, se difundem pelas fendas dos **capilares da cápsula de Bowman** e farão parte do **filtrado glomerular,** que será encaminhado para túbulo renal. Percebam que, nem os fármacos ligados a **proteínas plasmáticas** (**albumina** principalmente), em razão do seu **alto peso molecular,** e nem moléculas muito grandes **serão filtrados**. Além disso, outro fator que influencia a filtração glomerular é a **taxa de filtração glomerular** que está relacionada a velocidade da filtração e o **fluxo sanguíneo** que chega ao rim.
- Secreção tubular ativa – a secreção tubular ativa se apresenta é o **principal** e mais **efetivo** mecanismo de eliminação de um fármaco. Os fármacos que não foram transferidos para o filtrado permanecem na circulação sanguínea e seguem para vasos ao redor do túbulo proximal. No túbulo proximal, existem dois mecanismos de **transporte mediado por carreadores independentes,** que serão responsáveis por transportar fármacos (ácidos e base fracos) para **luz tubular**. Com isso, nesta etapa, ocorre a **saturação e competição por esses transportadores.** Como exemplo do que ocorre a nível de secreção tubular e saturação de transportadores, temos a **penicilina**, um fármaco ácido administrado com a **probenecida** também ácida. A probenecida, por sua vez, é administrada a fim de obter alta concentração, levando a saturação das proteínas do túbulo. Sendo assim é **eliminada** primeiramente, mantendo a penicilina no organismo por mais tempo. Outros fatores, além da saturação e competição dos transportadores, podem influenciar a secreção tubular ativa, como a **ligação a proteínas plasmáticas** (o fármaco deve estar na forma livre).
- Reabsorção tubular passiva - **última etapa** do processo de eliminação do fármaco. O fármaco presente no lúmen tubular pode ser **reabsorvido** e direcionado de volta à corrente sanguínea. O epitélio tubular tem constituição lipoprotéica, portanto, os fármacos **lipossolúveis** têm maior facilidade de serem reabsorvidos pelo túbulo, diminuindo a excreção renal, lembrando que as formas não-ionizadas são mais lipossolúveis. Os fármacos **polares** são mais facilmente excretados porque estes possuem **baixa permeabilidade tubular,** não sendo reabsorvidos, sendo facilmente excretados pela urina. Com isso, um parâmetro crucial nessa etapa que influencia diretamente a reabsorção é o **pH da urina**.

Vamos recordar que um fármaco ácido em meio básico formará íons e, de acordo com a definição mencionada, a presença de íons dificulta a passagem da molécula pelos túbulos, favorecendo, assim, a eliminação do fármaco. Por outro lado, um fármaco básico em meio ácido, formará íons beneficiando a excreção do mesmo.



**EXEMPLIFICANDO**

Exemplo 1 - intoxicação causada por barbitúrico, fármaco majoritariamente ácido. Com o objetivo de aumentar sua eliminação, podemos administrar um composto básico como bicarbonato de sódio. Dessa forma, ocorrerá a formação de íons (pH básico) e o barbitúrico será excretado reduzindo o processo de intoxicação.

Exemplo 2 - intoxicação por anfetamina, fármaco básico. Para aumentar sua excreção, evitar sua reabsorção, pode-se administra cloreto de amônio. Sendo assim, ocorrerá a formação de íons (pH ácido) e a anfetamina será eliminada, reduzindo assim a intoxicação pela mesma.

## Parâmetros Farmacocinéticos

### Depuração

A **depuração** ou **clearance** é a medida que reflete a **eficácia** do organismo em **eliminar** o fármaco da circulação sanguínea. O valor do **clearance total** será obtido a partir do **somatório** do clearance de cada órgão que contribui de alguma forma para excreção daquele fármaco.

Vamos analisar rapidamente uma das fórmulas que podem ser empregadas no cálculo do **clearance renal (CL),** que leva em consideração a concentração urinária ($C_u$), velocidade do fluxo urinário ($V_u$) e a concentração plasmática ($C_p$):

$$CL = \frac{Cu \ x \ Vu}{Cp}$$

Em geral, as bancas não cobram questões que você precisa saber a fórmula e calcular o clearance. Mas coloquei a fórmula para que vocês possam compreender de forma mais clara qual a relação entre os dados.

Percebam que o **clearance** é **diretamente proporcional** à **concentração urinária e a velocidade do fluxo urinário**. Por outro lado, é **inversamente proporcional** a **concentração plasmática**. O valor obtido a partir da multiplicação da concentração urinária pela velocidade do fluxo urinário nos fornece a **taxa de eliminação do fármaco**. Caso a clearance seja constante, observem que a taxa de eliminação será **proporcional** a concentração plasmática.

As mesmas premissas dispostas acima são válidas para outros órgãos que realizam eliminação de fármacos. Apenas é necessário trocar os valores urinários pelos valores do órgão correspondente.

## Meia-vida

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

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

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




**Modelo unicompartimentar ou monocompartimento**

Modelo empregado para a maioria dos fármacos que considera que toda quantidade de fármaco absorvida está em único compartimento (sangue). Percebam que essa suposição pode ser utilizada para moléculas que apresentem um baixo valor de Vd, cinética de primeira ordem e taxa de eliminação proporcional a concentração.

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




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

Vamos abordar em outras aulas o conceito de medicamentos de **baixo índice terapêutico** ou de **janela terapêutica estreita**. Nesse caso, são substâncias cujas dose efetiva e tóxica são próximas. Portanto, deve ter um controle maior sobre uso desses medicamentos.

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

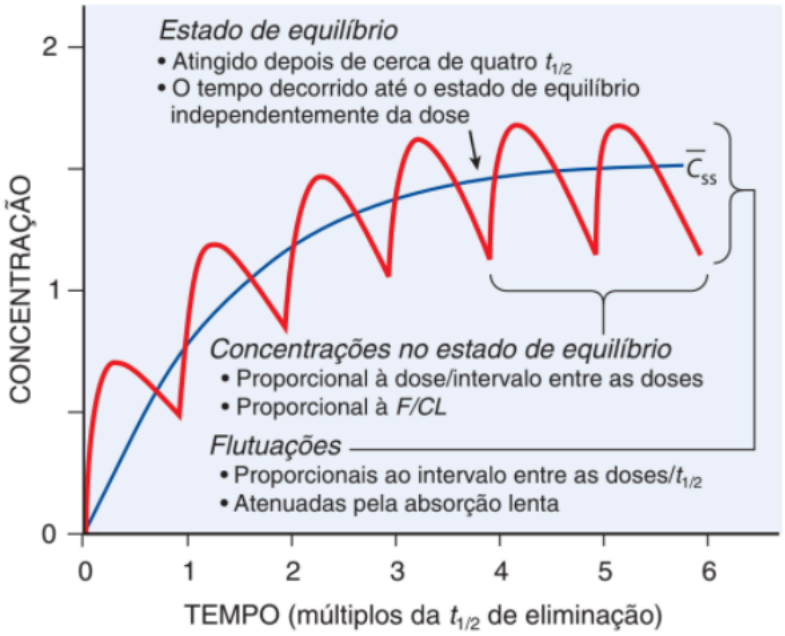
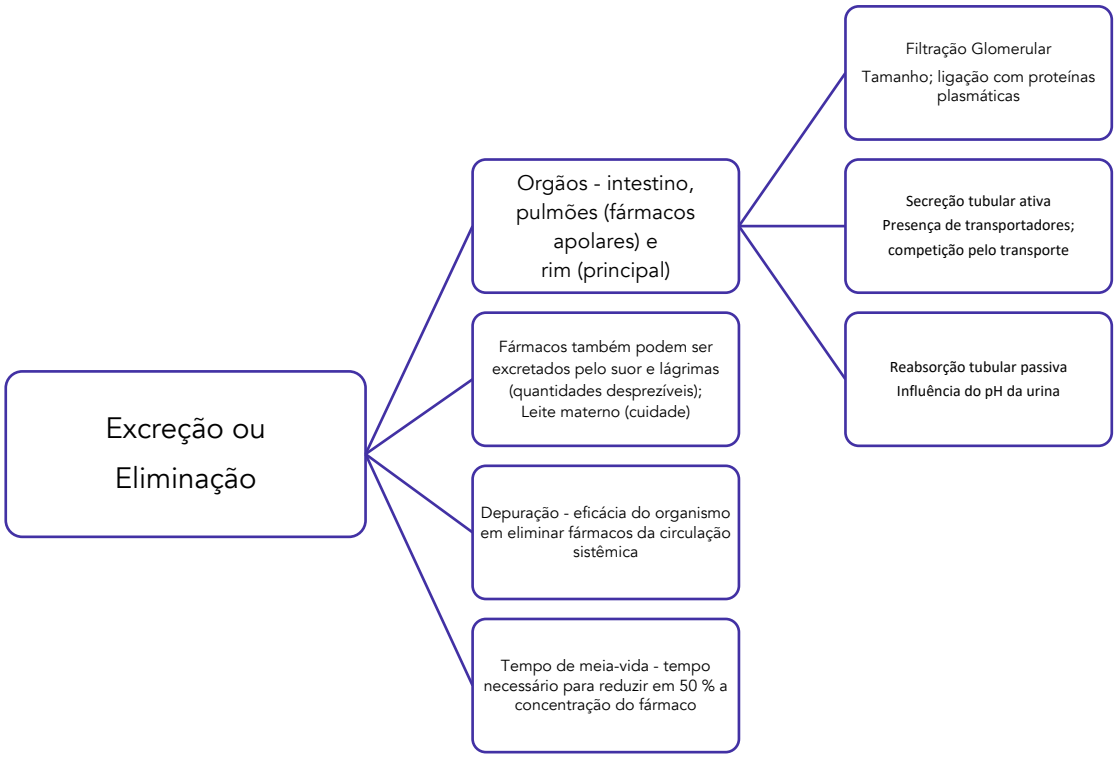



Figura 3. Relações farmacocinéticas na administração de doses repetidas de fármacos. Fonte: Adaptado de Goodman 13ed.

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









**(Prefeitura de Pinhais - PR - 2014) Pacientes com comprometimento hepático e renal podem ter afetadas quais das etapas farmacocinéticas?**

a) Absorção e excreção

b) Absorção e metabolização

c) Metabolização e excreção

d) Distribuição e metabolização

e) Distribuição e excreção

**Comentários:**

**A alternativa C está correta**. Pessoal, questão bem tranquila! Nesse caso, poderíamos eliminar as demais alternativas (A,B,D e E), pois o comprometimento hepático e renal não afetariam as etapas de absorção e distribuição dos fármacos. Por outro lado, podem estar relacionadas a metabolização e excreção, como apresentado na alternativa C, e seu comprometimento pode afetar essas etapas farmacocinéticas.

**(UFRRJ - RJ - 2013) O ajuste do pH do solvente é uma técnica que pode ser utilizada para aumentar a solubilidade de um fármaco se este for formulado como um produto líquido. Considerando que os fármacos em sua maioria são ácidos fracos ou bases fracas, para aumentar a solubilidade de um fármaco ácido em água, qual das substâncias abaixo é a mais adequada?**

a) Cloreto de Amônio (NH4Cl).

b) Bicarbonato de Sódio (NaHCO3).

c) Cloreto de sódio (NaCl).

d) Ácido acético (CH3COOH).

e) Glicerina.

**Comentários:**

**A alternativa B está correta**. Para aumentar a solubilidade de um fármaco ácido em água, a molécula deve estar predominantemente na sua forma ionizada. Vamos relembrar que no meio básico, o ácido se encontra na forma ionizada ($A^-$ - polar). Portanto, nesse caso, a substância mais adequada é o bicarbonato de sódio que vai ajustar o pH para pH básico.

**(UFF - RJ - 2014) A excreção dos fármacos e metabólitos na urina inclui três processos independentes: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. A quantidade de fármaco que chega ao lúmen tubular por filtração glomerular depende:**

a) da taxa de filtração glomerular e da taxa de transporte através de carreadores de solutos.

b) do número de transportadores carreadores de solutos e do pH da urina.

c) da extensão da ligação plasmática do fármaco e da taxa de transporte através de carreadores de solutos.

d) do pH da urina e do pKa do fármaco.

e) da taxa de filtração glomerular e da extensão da ligação plasmática do fármaco.

**Comentários:**

**A alternativa E está correta**. O processo de filtração glomerular se relaciona diretamente com o tamanho da molécula dos fármacos para passagem nos capilares tubulares, assim como a ligação com proteínas plasmáticas. Além disso, depende da taxa de filtração glomerular. Nesse caso, poderíamos facilmente eliminar as demais alternativas pois o pH da urina não interfere na filtração glomerular, assim como o transporte através de carreadores de solutos não afeta o processo.

## Fatores que influenciam os Parâmetros Farmacocinéticos

Como já perceberam vários fatores podem influenciar as etapas farmacocinéticas. Inclusive, abordamos alguns durante nosso estudo sobre cada fase, mas nesse tópico da nossa aula vamos aborda-los mais detalhadamente.

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

### Fatores relacionados ao fármaco

- **Lipossolubilidade** – a lipossolubilidade do fármaco pode influenciar diretamente na fase de **absorção**. Lembrem-se que quanto **maior** a lipossolubilidade **maior** será a absorção pois o fármaco conseguirá se dissolver na membrana plasmática transpondo a barreira.
- **Propriedade físico-químicas** – propriedades como **tamanho da molécula, peso molecular e grau de ionização** também influenciam na etapa da **absorção**. Fármacos **menores** e de baixo peso molecular (maioria dos fármacos) atravessam a membrana com **maior facilidade** aumentando assim sua absorção. Vale lembrar, inclusive, que tais fatores são relevantes no contexto do tipo de transporte transmembranar.
- **pKa** – o valor de pKa do fármaco também é importante na fase **absorção** pois sua relação com **pH do meio** determina a **fração do fármaco na forma não ionizada e ionizada**. Como já estudamos, o fármaco na sua forma **não ionizada (apolar)** consegue atravessar a membrana. Enquanto que na forma ionizada, tende a ficar retido de um lado da membrana. Tal fator também influencia na reabsorção tubular passiva, último processo da excreção de fármacos.

- **Biodisponibilidade** – a biodisponibilidade está relacionada a fração do fármaco que alcança a circulação sistêmica. Entretanto, alguns fármacos em função da via de administração podem sofrer **metabolismo de primeira passagem** que reduz a concentração plasmática. Lembrando que fármacos administrados pela **via intravenosa** não sofrem absorção e tem **biodisponibilidade de 100 %.** Por outro lado, os fármacos administrados pela via oral, em geral, sofrem redução significativa da biodisponibilidade sendo necessária dose maior que pela via IV.
- **Indução ou inibição enzimática** – fármacos que atuam sobre enzimas como as CYPs podem interferir no seu próprio metabolismo ou no metabolismo de outros fármacos. Em geral, estão relacionados a **interações medicamentosas farmacocinéticas**. O fármaco indutor pode acelerar a eliminação do fármaco reduzindo seus efeitos terapêuticos ou o contrário (pró-fármaco), enquanto os fármacos inibidores reduzem o metabolismo das moléculas, aumentando seus efeitos e, consequentemente, aumentando risco de efeitos adversos/toxicidade.
- **Cinética de saturação** – temos a cinética de primeira ordem cuja a taxa de metabolismo e eliminação é proporcional a concentração plasmática. Contudo, na **cinética de ordem zero** temos a questão da saturação do metabolismo que pode levar ao **aumento desproporcional da concentração plasmática**, em função da **saturação enzimática**. Nesse caso, temos que ter cuidado para que a concentração não ultrapasse a concentração máxima, gerando toxicidade.

## Fatores relacionados ao organismo

- **Integridade dos tecidos** – tecidos com a **integridade comprometida** podem influenciar os processos farmacocinéticos. Caso tenha ocorrido uma **lesão** na pele, por exemplo, que tenha exposto as camadas mais internas, inclusive os vasos sanguíneos, isso pode **aumentar** a **absorção** de certos fármacos. Além disso, já abordamos que **tecidos inflamados** apresentam **pH mais ácido,** o que pode favorecer a absorção de **moléculas ácidas** que estarão predominantemente na forma não ionizada no pH ácido do tecido.
- **Fluxo sanguíneo esplâncnico** – alguns indivíduos podem apresentar **redução de fluxo sanguíneo esplâncnico** devido a doenças, fato que prejudica o processo de absorção de fármacos. Sendo assim, o fluxo sanguíneo será menor em órgãos como **estômago, intestino delgado e grosso,** onde ocorre absorção, e, consequentemente, a **absorção** será **menor**.
- **Motilidade gastrointestinal** – lembra que abordamos a questão do esvaziamento gástrico? Então, o processo de **estase gástrica** retarda o **processo de absorção**. Em

contrapartida, fármacos que atuam **acelerando a motilidade gástrica** (aceleram esvaziamento gástrico) **aumentam a absorção** das moléculas. Entretanto, fiquem atentos pois o aumento da motilidade não pode ser excessivo, por exemplo, os eventos diarreicos comprometem a absorção, não só de fármacos, mas de vitaminas e nutrientes.

- Hipoproteinemia – trata-se de uma condição de **deficiência de proteínas plasmáticas**. Vamos recordar que alguns fármacos tem alta afinidade de ligação com proteínas plasmática (exemplo: varfarina) e isso influencia diretamente na sua **fração livre** que estará aumentada. Sendo assim, o fármaco vai ser **distribuído** para mais tecidos, **aumentando** seu **efeito terapêutico** o que pode gerar efeitos adversos. Por outro lado, o aumento da fração livre também favorece os processos de metabolismo e excreção, **reduzindo** o **tempo de ação**.
- Insuficiência Hepática – o **fígado** é o principal órgão que metaboliza os fármacos então em caso de **comprometimento** do mesmo, as moléculas **não serão metabolizadas** e irão acumular no organismo. Com objetivo de evitar a ocorrência de efeitos adversos ou reações tóxicas, os pacientes com insuficiência renal devem realizar **ajuste de dose.** Não esqueçam que o fígado ainda pode participar da excreção de fármacos, processo que também pode estar prejudicado em indivíduos com insuficiência. Alguns fármacos ou substâncias podem ser **hepatotóxicos,** por isso seu uso contínuo ou concomitante com outros medicamentos deve ser acompanhado para evitar danos hepáticos.
- Insuficiência renal – a maioria dos fármacos é excretada pela **urina**, corroborando a relevância do **rim** para o processo. Portanto, paciente com insuficiência renal pode ter a capacidade de **eliminação** de fármacos **reduzida,** o que gera acúmulo do composto no organismo. Sendo assim, pode acarretar efeitos adversos ou toxicidade. Nesse caso, portanto, também deve ser realizado o ajuste de doses. Alguns fármacos ou substâncias podem ser **nefrotóxicos,** por isso seu uso contínuo ou concomitante com outros medicamentos deve ser acompanhado para evitar danos renais.

## Fatores relacionados à forma farmacêutica

- Incompatibilidades – na mesma forma farmacêutica, pode existir **associação de fármacos** que prejudiquem a sua **absorção**. Além disso, a escolhas dos excipientes também é **fator limitante** da absorção, que pode reduzir a concentração plasmática dos fármacos. Oportunamente vamos abordar com mais detalhes a influência dos excipientes.

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




**(INSTITUTO AOCP - EBSERH - 2015) A maioria das drogas no plasma apresentasse de duas formas: uma livre dissolvida no plasma e outra ligada às proteínas plasmáticas de forma reversível. Esta característica do fármaco de ligar-se ou não às proteínas apresenta grande importância para a farmacocinética e farmacodinâmica. Sobre a importância de os fármacos ligarem-se ou não às proteínas plasmáticas, assinale a alternativa correta.**

a) A fração ligada às proteínas se distribui facilmente por todo o organismo.

b) A fração ligada ao fármaco é responsável por promover o efeito terapêutico.

c) A fração ligada torna-se também um reservatório do fármaco no organismo.

d) Os fármacos de baixa ligação proteica apresentam grande importância na hipoproteinemia do paciente.

e) Um fármaco ligado à proteína não pode ser deslocado por outro fármaco.

Comentários:

A alternativa A está incorreta. Na verdade a fração dos fármacos ligada às proteínas plasmáticas não se distribui facilmente para os tecidos. Vale lembrar que as proteínas apresentam alto peso molecular. Por esse motivo, não atravessam membranas e também os fármacos ligados não são filtrados no primeiro processo de excreção (filtração glomerular).

A alternativa B está incorreta. Abordamos diversas vezes ao longo da nossa aula que a fração livre do fármaco é que será responsável por exercer o efeito terapêutico, pois será distribuída pelo organismo podendo alcançar seu local de ação.

A alternativa C está correta. A fração ligada funciona como um estoque do fármaco. Levando em consideração que existe um equilíbrio entre a fração livre e ligada conforme a fração livre é eliminada, a fração ligada vai desligar da proteína para gerar fração livre.

A alternativa D está incorreta. Pelo contrário, fármacos que apresentam baixa ligação proteica nãos serão influenciados pela condição de deficiência de proteína. Nesse caso, o fármaco não liga em grande extensão as proteínas então não fará diferença. Por outro lado, um fármaco com alta afinidade pelas proteínas plasmáticas nas condições de hipoproteinemia pode levar a acúmulo do fármaco no organismo.

A alternativa E está incorreta. Caso dois fármacos apresentem afinidade pela mesma proteína plasmática, o que tiver maior concentração pode deslocar o outro da ligação.

**(FGV - Prefeitura de Osasco - SP - 2014) Os fármacos podem ser considerados substâncias xenobióticas (substâncias estranhas ao corpo humano) sendo, portanto, metabolizados pelo organismo de maneira a depurá-los e excretá-los. Em relação ao processo de metabolização dos fármacos, assinale a afirmativa incorreta.**

a) Existem duas fases no metabolismo de fármacos, as chamadas fases I e II.

b) As reações de fase I são reações de oxidação, redução ou hidrólise.

c) As reações de fase III são reações de simplificação molecular.

d) As reações de fase II são reações de conjugação.

e) O cetoconazol, por exemplo, é um exemplo de fármaco inibidor enzimático do chamado citocromo P450, responsável pela metabolização de fármacos.

Comentários:

A alternativa A está correta. Como estudamos, o metabolismo envolve reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e fase II (conjugação).

**A alternativa B está correta**. As reações de fase I são reações de oxidação (CYPs), redução ou hidrólise, que em geral adicionam um grupamento para tornar a molécula mais hidrossolúvel polar) para que possa ser eliminada

**A alternativa C está incorreta**. Não existem reações de fase II de simplificação molecular. Como o enunciado da questão pede a alternativa incorreta, esse é o gabarito da questão.

**A alternativa D está correta**. As reações de fase II envolvem reações de conjugação com grupos substituintes endógenos gerando moléculas mais polares que serão excretadas

**A alternativa E está correta**. O cetoconazol é um inibidor enzimático que reduz o metabolismo de fármacos metabolizados pelas enzimas inibidas. Lembrando que não abordamos os principais inibidores e indutores enzimáticos na aula de hoje. Entretanto, como a alternativa C está incorreta já sabemos que essa alternativa está certa.

## FARMACODINÂMICA

A **Farmacodinâmica** é a parte da Farmacologia que estuda o que **o fármaco faz com o organismo**. Sendo assim, descreve os **efeitos bioquímicos e fisiológicos,** bem como seus respectivos **mecanismos de ação**.

Recapitulando, algumas etapas dos **processos farmacocinéticos**, após a administração o fármaco é **absorvido** e em seguida **distribuído** aos tecidos e órgãos. No processo de distribuição, a molécula do fármaco alcança seu **alvo farmacológico** e pode exercer o efeito terapêutico.

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

O **receptor** é uma macromolécula com a qual o fármaco é capaz de se ligar e desencadear cascata de eventos, efeitos e **repostas celulares**. A grande maioria destes receptores estão presentes nas **superfícies celulares**. Porém, não podemos esquecer que alguns estão localizados em **compartimentos intracelulares**, como no próprio núcleo da célula.

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

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

Não necessariamente a molécula do fármaco precisa ser absorvida para desempenhar sua ação terapêutica. Em casos de **efeito local**, os medicamentos irão desempenhar sua atividade biológica nos locais onde foram administrados. Todavia, pode ocorrer a absorção de pequenas concentrações de alguns fármacos a partir do uso contínuo. Por exemplo, uma pomada de corticoide (tratamento de lesões de pele) de uso contínuo e/ou prolongado pode levar a absorção de pequenas doses para a circulação plasmática que, acumuladas, podem gerar efeitos adversos.

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

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

Os fármacos **antineoplásicos** são exemplos de como as moléculas dos fármacos não são completamente específicas. Nesse caso, o objetivo dessa classe é combater a proliferação celular de neoplasias malignas. Entretanto, vários efeitos adversos e toxicidades são relacionados ao uso dos antineoplásicos, afinal os que agem sobre a proliferação celular acabam agindo em outras células que estão em proliferação e não apenas nas células cancerígenas. Vamos aborda melhor na nossa aula sobre o tema, trouxe apenas para ilustrar.

No nosso material de hoje, iremos abordar apenas os conceitos gerais da farmacodinâmica, os mecanismos de ação dos fármacos que atuam em cada sistema serão abordados com mais detalhes nas próximas aulas de Farmacologia. Espero que estejam empolgados. ;)




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

a) metabolização do fármaco pelo citocromo P450.

b) transferência do fármaco através das membranas.

c) ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.

d) ligação do fármaco ao receptor, gerando um potencial de ação.

e) filtração glomerular do fármaco.

Comentários:

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

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

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

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

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

## Alvos Farmacológicos

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

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

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

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

A partir dessa estrutura base, são realizadas modificações estruturais que podem envolver a modificação ou inserção de grupamentos funcionais visando a obtenção de fármacos específicos e que sejam eficazes. Calma, que já vamos abordar o conceito de eficácia para que fique claro.

Mas voltando para o conceito de **afinidade**, vamos abordar um exemplo prático para facilitar nosso entendimento. Quando pensamos em ímãs, temos aqueles exemplos de ímã que ficam bem presos a estrutura metálica e outros que se soltam com maior facilidade. Se a afinidade está relacionada a tendência de ligar-se a determinado alvo, podemos estabelecer que o ímã que solta com maior facilidade apresente menor afinidade pelo

material metálico. Por outro lado, o imã que se fixa mais, que apresenta maior resistência para se soltar da superfície metálica, tem maior afinidade. A mesma premissa é válida para os fármacos e sua interação com os respectivos alvos farmacológicos.

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

E depois de se ligar ao alvo, o que acontece? O fármaco vai desempenhar seu efeito? Nesse caso, temos que avaliar a **eficácia** desse fármaco que é a **tendência** de, uma vez ligado ao receptor, dar início a alterações que provoquem o **efeito.** Portanto, a eficácia aborda a **probabilidade** dos fármacos em desencadear **efeitos** após se ligar ao alvo.

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

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

Por último vamos abordar o conceito de potência, que também pode aparecer na sua prova. O que significa dizer que um fármaco é mais potente que outro? Significa dizer que o fármaco mais potente produz efeito máximo com menor dose quando comparado ao menos potente. A potência de um fármaco depende da sua afinidade e eficácia.

Abordamos três conceitos importantes na farmacodinâmica: **afinidade, eficácia e potência**. Memorizem a definição de cada conceito, pois podem ser cobrados na sua prova.

Vamos analisar os gráficos para entender melhor a comparação da eficácia e potência de fármacos distintos.

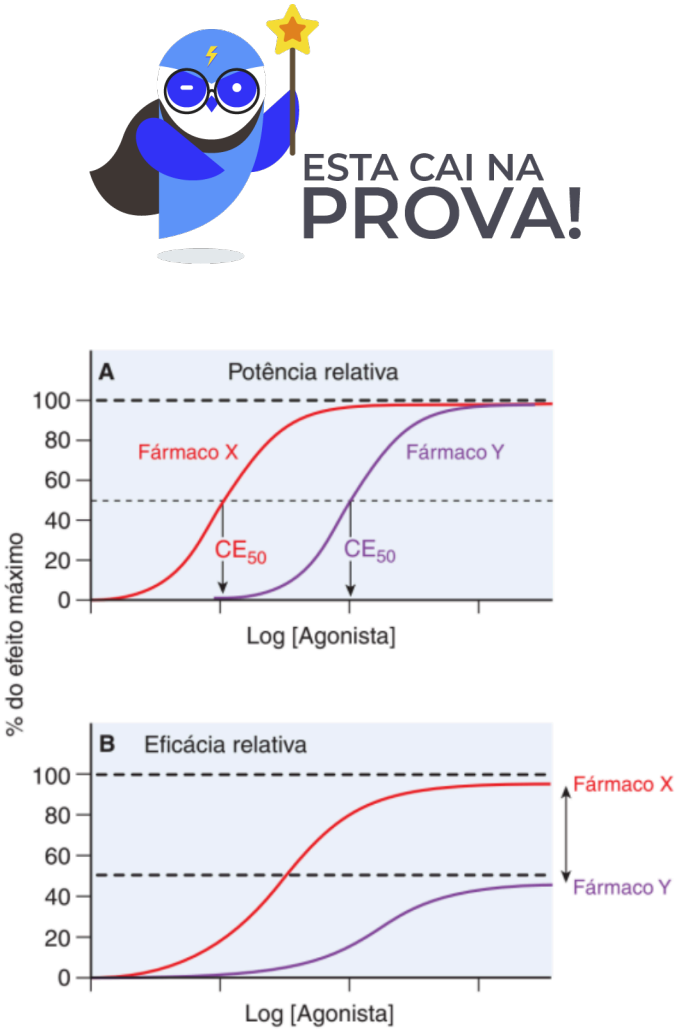
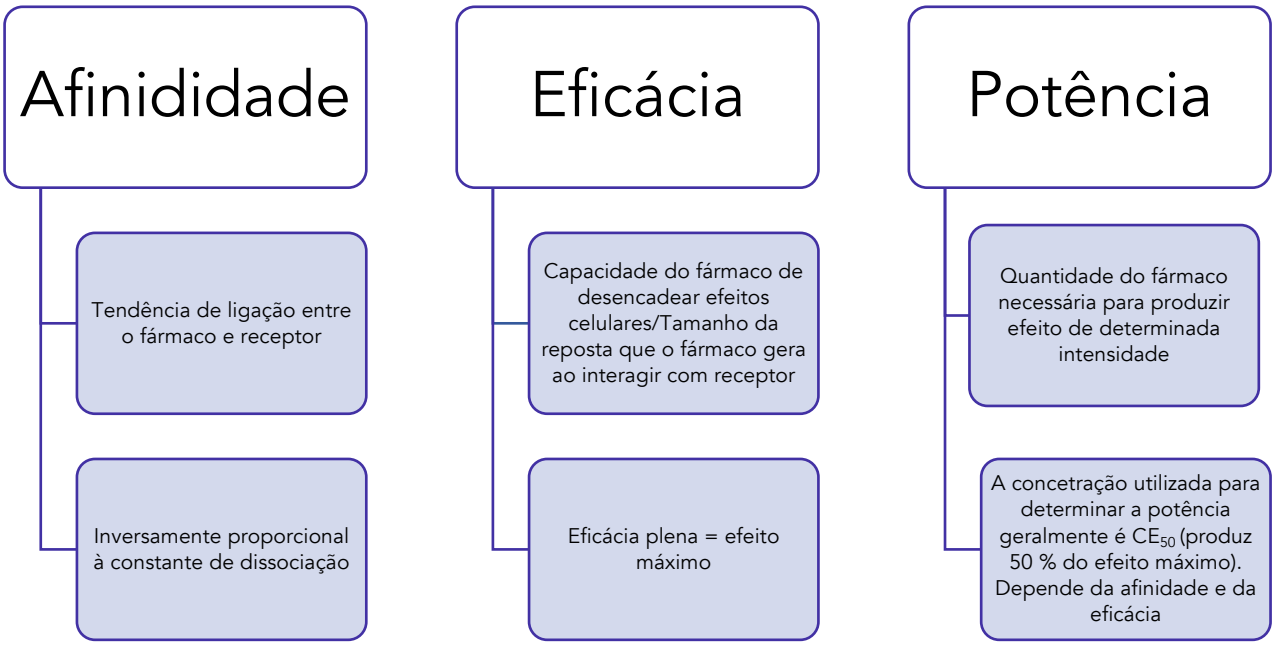



Figura 4. Gráficos de comparação da potência e eficácia relativas de dois fármacos agonistas X e Y. Fonte: Adaptado de Goodman 13ed.

Percebam que no gráfico A temos a comparação da potência dos fármacos X e Y, sendo que ambos alcançam efeito máximo (eficácia máxima), ou seja, possuem a mesma capacidade de gerar efeito. Entretanto, a concentração necessária para alcançar 50 % ($CE_{50}$) do efeito máximo do fármaco X é menor que do fármaco Y. Sendo assim, podemos afirmar que o fármaco X é mais potente que o fármaco Y.

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




## Classificação da ligação Fármaco-Alvo Farmacológicos

Como já abordamos, a interação do fármaco com receptor pode acontecer gerando ativação do receptor ou não ativação dos receptores. Lembrando que a ativação do receptor desencadeia uma resposta.

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

## Agonistas

Os **agonistas** são fármacos que **ativam** os receptores e são capazes de gerar **respostas biológicas,** mimetizando a ação do **ligante endógeno**. Nesse caso, o agonista pode ser classificado como **pleno, parcial ou inverso**. Qual seria a diferença entre os tipos de agonista? A magnitude da **reposta gerada**.

Os **agonistas plenos ou totais** se ligam aos receptores e produzem **efeito máximo**, estabilizando o receptor no seu **estado ativo**. Eles têm **eficácia máxima**.

Por outro lado, os **agonistas parciais** ligam-se aos receptores produzindo efeitos, mas não conseguem produzir efeito máximo, mesmo ocupando todos os receptores. Sendo assim, geram **efeito submáximo,** tendo **eficácia menor** comparado aos agonistas plenos.

A **eficácia parcial** gerada é independente da concentração empregada. A falta de capacidade para gerar resposta máxima não está relacionada com falta de afinidade e sim com características do próprio agonista parcial de não conseguir gerar uma resposta máxima.

Portanto, gravem que ambos os agonistas produzem **efeitos** tendo **eficácia positiva**, sendo que a diferença entre eles está na **magnitude da resposta**, pois a resposta atribuída aos agonistas parciais é menor que a dos agonistas plenos.

Vocês lembram que citamos alguns receptores que produzem efeito sem a necessidade da ligação de um agonista? São aqueles que abordamos como **"constitutivamente ativos".** Normalmente a maioria dos receptores encontram-se no **estado inativo** e a partir da ligação do agonista endógeno desencadeiam a resposta.

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

Os **agonistas inversos** atuam de forma contrária aos agonistas pois estabilizam o receptor na sua **forma inativa**. Podemos então dizer que sua atividade intrínseca é menor que zero tendo **eficácia negativa**.

Eficácia negativa, será que eu ouvi bem professora? Sim caros alunos, lembrem-se que a eficácia está relacionada a capacidade de produzir resposta e de certa forma ao tamanho do efeito gerado. Levando em consideração que os agonistas inversos reduzem a produção de resposta do receptor de ativação constitutiva sua **eficácia é negativa**.

Vamos analisar as representações gráficas abaixo para compreender melhor as diferenças existentes entre o agonista pleno, parcial e inverso.



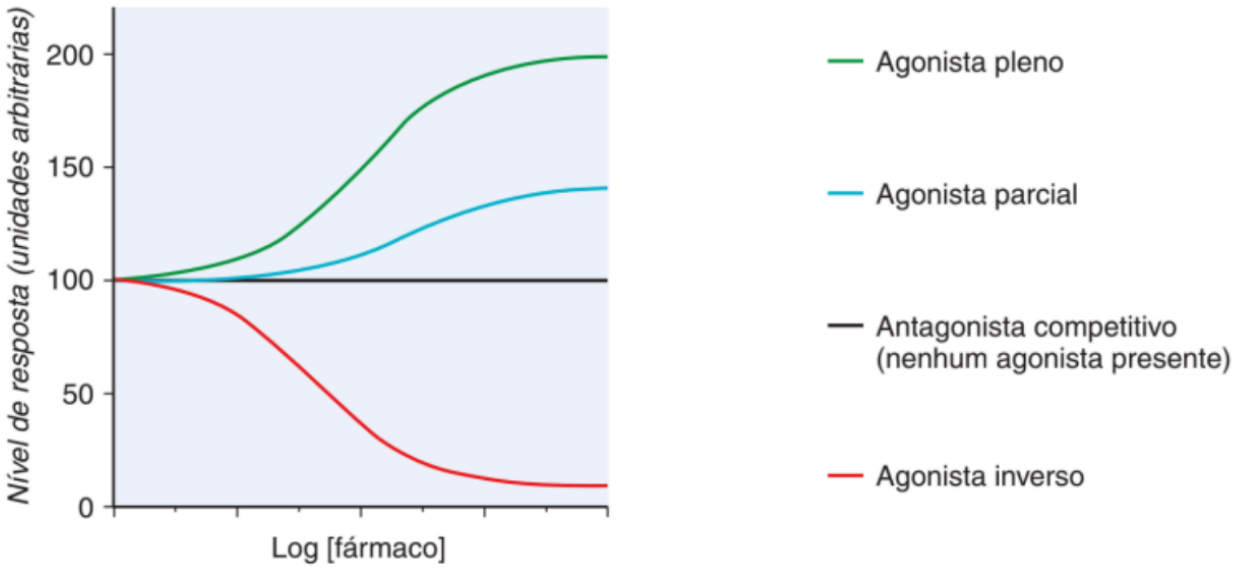




Figura 5. Representação gráfica da comparação das respostas dos agonistas pleno, parcial e inverso. Fonte: Adaptado de Goodman 13ed.

## Antagonistas

Os **antagonistas** são fármacos que apresentam **afinidade** pelo receptor, mas **não ativam** os receptores. Não geram atividade na ausência do agonista, mas podem **reduzir o efeito do agonista** na presença do mesmo.

Existem diversos tipos de antagonismos, vamos começar abordando o **antagonismo competitivo**. Como o próprio nome sugere, nesse tipo de antagonismo, o fármaco antagonista **compete** com o agonista pelo seu local de **ligação no receptor**. O agonista ocupa o lugar do agonista no receptor, impedindo sua ligação e consequente ativação do receptor.

O objetivo de utilizar um fármaco antagonista é **reduzir** a resposta gerada pelo agonista, seja ele endógeno ou exógeno, ou mesmo **bloquear** completamente seus efeitos. Lembrando que no antagonismo competitivo ocorre competição pela ligação ao receptor.

O antagonismo competitivo pode ser de dois tipos:

- **Reversível** – a ligação do antagonista com o receptor é **reversível**, ou seja, ele pode se desconectar do receptor. Dessa forma, inibem reversivelmente a ligação e o efeito do agonista. Porém, **altas concentrações do agonista** podem ser suficientes para **reverter** esse efeito antagonista. Neste caso, os agonistas estariam competindo pelo mesmo sítio de ligação e levariam ao **deslocamento** do antagonista.
- **Irreversível** – antagonista que se liga de maneira **irreversível** ao receptor, através de **ligação covalente** reduzindo o número de receptores disponíveis para os agonistas. Sendo assim, permanece ligado ao receptor de tal forma que nem altas concentração do agonista são capazes de retirá-lo.

Não confundam **agonista inverso** com **antagonistas**. O **agonista inverso** possui **eficácia negativa,** pois reduz os efeitos dos receptores de ativação constitutiva. Enquanto, os **antagonistas** possuem **eficácia zero/nula,** pois não produzem efeitos.




O **antagonismo competitivo reversível** altera **potência do agonista**. No gráfico da curva concentração x reposta é possível visualizar o **deslocamento da curva para a direita**. Sendo assim, o **$CE_{50}$ do agonista é maior** na presença do **antagonista competitivo reversível**.

> O **antagonismo competitivo irreversível** altera a **eficácia do agonista**. No gráfico da curva concentração x reposta é possível visualizar o **deslocamento do pico da curva para baixo**. Sendo assim, **o $E_{máx}$ do agonista** é **menor da na presença do antagonista competitivo irreversível**.

Outro tipo de antagonismo é o **não competitivo**. Nesse caso, o antagonista bloqueia a atividade do agonista, podendo ocorrer através da **ligação do antagonista em sítio alostérico**. Percebam que nesse caso o antagonista **não atua sobre o sítio de ligação do agonista**, logo, não há competição.

O sítio alostérico ou alotópico é um local de ligação diferente do sítio ativo do agonista cuja ligação diminui a afinidade do receptor pela molécula do agonista.

Vamos analisar as representações gráficas abaixo para compreender melhor as diferenças existentes entre o agonista competitivo e não competitivo.

Vale destacar que a representação gráfica da curva concentração x reposta do antagonista não competitivo irreversível e do antagonista não competitivo são semelhantes, esse último também altera a eficácia do agonista.

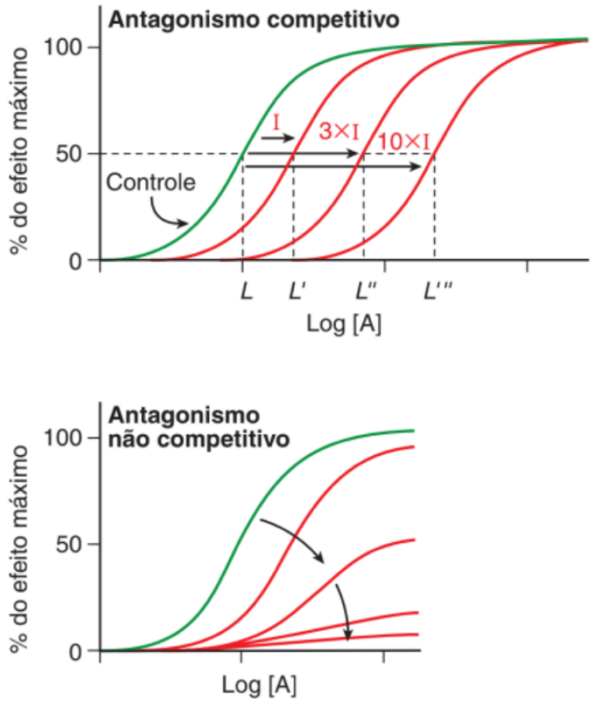



Figura 6. Representação gráfica da comparação das respostas dos antagonistas competitivos e não competitivos. Fonte: Adaptado de Goodman 13ed.

## Outros tipos de antagonismo

Pensaram que já tínhamos estudado todos os tipos de antagonismo? Mas ainda faltam alguns.

- **Antagonismo químico** – não existe ligação fármaco-receptor. Ocorre **a ligação química entre duas substâncias** levando a **indisponibilidade** de uma delas em atuar nos receptores e gerar um efeito. Exemplo: o dimercaprol, que é uma agente quelante que se liga a metais pesados, sendo empregado em quadro de intoxicação por metais pesados.
- **Antagonismo farmacocinético** – ocorre **redução da concentração do fármaco** no local de ação gerada por outro fármaco. Nesse caso, o antagonismo pode ocorrer em **fases farmacocinéticas** distintas e de várias maneiras. Exemplo: Fenobarbital é um indutor enzimática que atua acelerando o metabolismo da varfarina, reduzindo seu efeito.
- **Antagonismo fisiológico ou funcional** – ocorre quando o **antagonista** atua em receptor diferente do agonista produzindo **efeito fisiológico oposto** ao do agonista.

Exemplo: uso de fármacos anti-histamínicos em associação a epinefrina. Os anti-histamínicos causam broncoconstrição, enquanto, a epinefrina gera broncodilatação.

Vale destacar que todos os antagonismos citados podem ser denominados como **antagonismos farmacológicos**.

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

Existem também os exemplos de **sinergismo positivo,** que pode ser dividido em sinergismo por adição e sinergismo por potenciação. O **sinergismo por adição**, ocorre quando dois fármacos são utilizados em associação e o efeito de um soma-se ao do outro. Por outro lado, o **sinergismo de potenciação** ocorre quando o efeito final obtido é maior que a soma dos efeitos dos fármacos quando utilizados isoladamente




**(PR-4 UFRJ - UFRJ - 2014) Quando a metade do efeito máximo de um fármaco agonista ("X") é obtida com uma concentração efetiva menor do que a de um outro agonista ("Y"), é correto afirmar que:**

a) o agonista "Y" é mais potente do que o "X".

b) o agonista "X" é mais eficaz do que o "Y".

c) o agonista "Y" é mais eficaz do que o "X".

d) os agonistas "X" e "Y" não são eficazes.

e) o agonista "X" é mais potente do que o "Y".

**Comentários:**

**A alternativa A está incorreta**. Nesse caso, o agonista "Y" precisou de uma concentração maior para alcançar a metade do efeito máximo, portanto seu $EC_{50}$ é maior que do agonista

"X". Sendo assim, o agonista "Y" é menos potente que o "X" e não ao contrário, como disposto na alternativa A.

**A alternativa B está incorreta**. Nesse caso, não podemos analisar ambos os agonistas em relação a eficácia pois a questão não fornece dados a respeito do efeito máximo de cada um. Através da análise dos efeitos máximos seria possível determinar a eficácia relativa.

**A alternativa C está incorreta**. Idem alternativa B.

**A alternativa D está incorreta**. Idem a alternativa B.

**A alternativa E está correta**. Como já concluímos na alternativa A, o agonista "X" é mais potente do que o "Y".

**(COSEAC - UFF - 2014) Um fármaco com afinidade por seu receptor, mas sem eficácia intrínseca, compete com o agonista pelo sítio de ligação primário do receptor. O padrão característico desta interação é a produção concentração-dependente de um desvio proporcional à direita da curva de dose-resposta do agonista, sem qualquer alteração da resposta máxima. A magnitude do desvio da direita depende da concentração do antagonista e da sua afinidade pelo receptor. A descrição acima refere-se ao:**

a) agonista parcial.

b) antagonista competitivo irreversível.

c) antagonista não competitivo.

d) antagonista competitivo reversível.

e) agonista.

**Comentários:**

O enunciado da questão fala que o fármaco não tem eficácia intrínseca, portanto, já podemos eliminar as alternativas A e E. Elas abordam agonistas e, conforme já estudamos, os agonistas apresentam eficácia positiva ou negativa. Além disso, a questão também menciona que o fármaco interage no mesmo sítio de ligação do agonista, então nesse caso temos um exemplo de antagonismo competitivo. Podemos descartar a alternativa C. Por último, restam as alternativas B e D, mas levando em consideração que há deslocamento da curva dose-resposta para a direita isso quer dizer que se trata de um antagonismo competitivo reversível. **A alternativa correta é a letra D.**

**(PR-4-UFRJ – UFRJ – Farmacêutico – 2014) O antagonismo não competitivo é produzido por um fármaco que está ligado a um sítio no receptor distinto daquele que o agonista se liga. Esse fármaco pode ser classificado como antagonista:**

a) alostérico.

b) pseudo-irreversível.

c) de ação.

d) parcial.

e) covalente

**Comentários:**

Essa questão estava moleza, pois já trouxe na **alternativa A** o nosso gabarito. Vimos que os antagonistas não competitivos alostéricos se ligam a um local no receptor diferente do sítio de ligação do agonista, mas bloqueia a ação do mesmo. As demais alternativas trazem nomenclaturas que não existem na literatura, exceto, antagonismo de ação que pode ser outra denominação para o antagonismo fisiológico. Entretanto, nesse caso, não é a resposta certa para a questão, pois não atua necessariamente em receptor distintos do agonista e sim com resposta opostas.

## Interação Fármaco-Receptor

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

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

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

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

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

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




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

**Receptores intracelulares**: nucleares

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

- **Canais iônicos** - de forma a estabelecer os **gradientes eletroquímicos** necessários a manutenção da célula, todas estes expressam **transportadores iônicos,** podendo ser de $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+,}$ $Cl^-$. Os fluxos iônicos passivos gerados pelo gradiente eletroquímico das células são regulados por uma família presente na membrana celular. Esta família pode ser subdivida em: canais regulados por voltagem, ativados por ligante, ativados por estiramento e ativado por temperatura.
    - **Canais iônicos controlados/ativados por ligantes** – também podem ser denominados receptores **ionotrópicos**. Tratam-se de proteínas de membrana com quatro a cinco subunidades transmembrana localizada ao redor de um canal aquoso central. Contém, na parte externa da célula, uma região de ligação para o ligante. A ativação do receptor a partir da interação com fármaco ou substância agonista permite a **abertura do canal** com consequente **influxo (entrada)** de **íons para o meio intracelular**. A entrada dos íons ocorre muito rapidamente em questão de **milissegundos**. Exemplos: GABA tipo A, que são alvos farmacológicos dos benzodiazepínicos e barbitúricos.
    - **Canais iônicos controlados/ativados por voltagem** – não são considerados como receptores, uma vez que, não necessitam da **ligação de fármaco** ou substância

para ser ativado e desencadear sua reposta. Nesse caso, ocorre o **transporte de íons** através da membrana para dentro e para fora da célula, a favor ou contra o gradiente de concentração, consequente dependente ou não do gasto de energia (ATP). Exemplo: Canal de cálcio dependente de voltagem presentes nas células do músculo liso vascular que são ativados a partir da despolarização da membrana, levando ao influxo de cálcio.

- **Receptores acoplados a proteína G** – também podem ser denominados receptores **metabotrópicos**. A proteína G possui três subunidades **α**, **β** e **γ**, a subunidade **α** que é responsável pela atividade enzimática eu converte GTP em GDP. Por outro lado, o receptor acoplado a proteína G é transmembranar formado por sete **α**-hélice, sendo que uma delas é maior que as outras permitindo a interação com a proteína G. A partir da ligação do agonista ao receptor, ocorre a divisão das subunidades da proteína G em subunidade **βγ** e a outra subunidade **α** + GTP, que por sua vez ativa determinado alvo. Calma que vamos abordar quais alvos são ativados por quais subtipos de proteína G. Após a hidrólise do GTP á GDP, a sinalização é cessada e subunidade **α** + GTP se desliga do alvo, voltando a conformação inicial da proteína. Nesse caso os efeitos desencadeados ocorrem em fração de segundos. Exemplo: receptores muscarínicos e adrenérgicos. Observem a figura 7 para compreender melhor ativação dos receptores acoplados a proteína G.

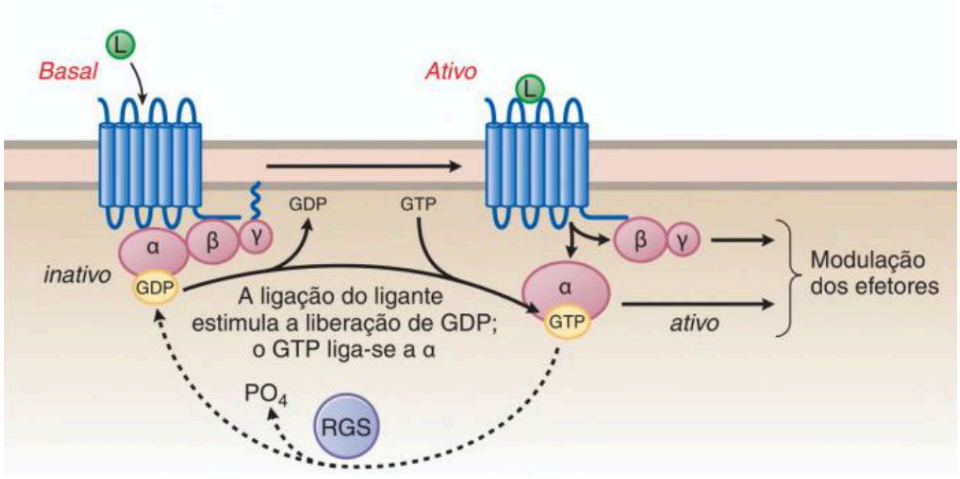



Figura 7. Ativação dos receptores acoplados a proteína G. Fonte: Adaptado de Goodman 13ed.

- **Receptores enzimáticos** – classe que inclui receptores com atividades enzimáticas intrínsecas, ou seja, cuja cadeia polipeptídica do receptor possui um domínio de localização citosólica com atividade enzimática. Além disso, receptores com atividade enzimática extrínseca, onde a atividade enzimática encontra-se em uma proteína

periférica associada ao receptor pelo lado citosólico da membrana. Podem ser de vários tipos: **receptores de tirosina quinase (RTKs), serina/treonina quinase e receptores de citocinas.** São formados por uma grande região extracelular de ligação ao agonista e, quando ativados, ocorre: ativação de mediadores endógenos, ativação de enzimas que **ativam a transcrição gênica**. Exemplos: receptores de citocinas, fatores de crescimento, hormônios dentre outros.

- **Receptores nucleares** – receptores **intracelulares** que podem estar localizados no **citoplasma ou núcleo da célula**. A partir da interação da molécula do agonista ativam ou modificam a **transcrição gênica** sendo capazes de regular a expressão dos genes que controlam vários processos fisiológicos. Exemplos: receptores de hormônios estrogênicos e androgênicos.

Agora que já estudamos os tipos de receptores, vamos abordar quais os **mecanismos de reposta celular** estão relacionados aos principais tipos de receptores.

## Mecanismo de Resposta Celular

### Canais Iônicos

Recapitulando... vimos que abertura dos canais iônicos permite a entrada ou saída íons do meio intracelular. Tal fluxo íons controle determinada função dentro da célula. Vamos pensar no exemplo que estudamos, quando os canais de cálcio dependente de voltagem abrem e permitem a entrada de cálcio, ocorre aumento de cálcio intracelular, que desencadeia diversas atividades, inclusive a contração muscular.

- **Canais iônicos controlados por ligantes** – são canais acoplados a **receptores**, após ativação (interação com a agonista endógenos ou exógeno) ocorre **fluxo de íons** através da membrana. O efeito é imediato pois **não existem segundos mensageiros** envolvidos na resposta celular. Sendo assim, trata-se de uma **resposta muito rápida** que ocorre em milissegundos. Nesse caso, o tipo de resposta está diretamente relacionado ao **íon transportado**. Canais de potássio ativados por cálcio, são ativados a partir do aumento da concentração de cálcio intracelular, levando a entrada a de potássio na célula. O aumento de potássio intracelular hiperpolariza a membrana, impedindo que outro fenômeno de despolarização ative os canais de cálcio voltagem dependentes, aumentando o influxo de cálcio.

- **Canais iônicos controlados por voltagem –** a regulação desses canais ocorre através do **potencial de membrana celular**. São importantes no contexto da transmissão de impulsos nervosos no Sistema Nervoso Central e Periférico e também promovem rápida resposta.

## Receptores acoplados à Proteína G

Para compreender o mecanismo de resposta celular dos **receptores acoplados a proteína G,** precisamos entender que existem **diferentes tipos de proteínas** que irão desencadear diferentes tipo de resposta. A princípio temos dois tipos de **reações celulares específicas** em função do tipo de proteína G. A resposta a partir da interação com **receptor estimulatório** que **produz o efeito** e a interação com **receptor inibitório** que **impede o efeito**.

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

- **Adenilil-ciclase/AMPc** – enzima responsável pela produção de **adenosina monofosfato cíclico (AMPc)**. A partir da ativação da adenilil-ciclase, ocorre aumento da obtenção de AMPc. O AMPc tem capacidade de ativar diversas **proteínas quinases** responsáveis pela regulação de diferentes **funções celulares,** como: metabolismo energético, transporte de íons, divisão e diferenciação celular, dentre outras. A interação do fármaco com a proteína pode tanto estimular **(proteína Gs),** quanto **inibir (proteína Gi)** a adenilil-ciclase. Dessa forma, a interação pode resultar em aumento ou redução das atividades reguladas pelo AMPc.
- **Fosfolipase C/$IP_3$ e DAG** – a interação do fármaco com a **proteína Gq** ativa a **fosfolipase C** que vai catalisar a reação de **quebra da molécula de fosfatidilinositol difosfato ($PIP_2$) em diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato ($IP_3$),** que funcionam como segundo mensageiros. Cada um dele desencadeia repostas distintas.
  - $IP_3$ – o inositol trifosfato é liberado no citoplasma celular se difunde até alcançar seu receptor específico (**receptor de $IP_3$**) na membrana do retículo endoplasmático. A interação do $IP_3$ no receptor gera liberação de cálcio do estoque do retículo para citoplasma, uma vez que, trata-se de um canal de cálcio controlado por ligante. O **aumento da concentração de cálcio intracelular** é responsável por diversas **ações celulares** como contração, ativação enzimática dentre outras.
  - **DAG** – a partir da formação vai ativar a **proteína quinase C (PKC),** que é responsável por catalisar a **fosforilação de diversas proteínas**. A fosforilação de proteínas pela PKC está relacionada com várias **funções celulares**. Vale destacar que a PKC pode atuar através de efeito cascata ativando mais de uma proteína em sequência, culminado em determinada resposta.

- Canais iônicos controlados por proteína G – a partir da ativação, temos a abertura de canais controlados por proteína G. Nesse caso, é subunidade βγ que é responsável pela abertura do canal e não há segundos mensageiros.

## Receptores enzimáticos (ligados à Quinases)

A ativação dos receptores ligados a quinases desencadeia a fosforilação de resíduos de tirosina na porção intracelular do receptor e a ativação de mediadores endógenos ou de enzimas em cascatas, que por fim levam à ativação da transcrição gênica. Nesse caso, a resposta não é rápida e pode levar a horas para ocorrer.

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

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

E porque os resíduos são fosforilados? Para que possam funcionar como local para ancoragem de grupamentos $SH_2$ de diversas proteínas ou enzimas intracelulares. A proteína que participará do processo é específica para cada ligante (cada fator de crescimento ou cada citocina promovem acoplamento de uma determinada proteína com grupamento $SH_2$ no resíduo de tirosina que foi fosforilado).

## Receptores nucleares

Conforme já foi exposto, os receptores nucleares ficam presentes no citoplasma ou núcleo da célula e sua ativação leva alterações na transcrição gênica.

Existem duas classes de receptores nucleares:

- Receptores classe I – são aqueles que estão presentes no citoplasma celular, após a interação com agonista formam homodímeros, que migram, após adquirir mobilidade, até o núcleo, para exercer efeito sobre a transcrição gênica.
- Receptores classe II – são aqueles que estão presentes no núcleo da célula. Percebam que nesse caso, o agonista precisa ultrapassar não só a membrana plasmática, mas a

**membrana nuclear** para interagir com o receptor. Sendo assim, deve ser um ligante com alta lipossolubilidade. Após ativação pelo ligante, o complexo ligante-receptor se liga ao receptor retinóides (RXR), atuando como heterodímero que ativa a transcrição gênica.

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




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

Aguardo vocês na próxima aula de farmacologia. Até lá!

Rafaela Gomes.

E-mail: profrafaelagomes@gmail.com

Instagram: @profrafaelagomes

# LISTA DE QUESTÕES

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

a) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, sem nenhuma exceção.

b) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino delgado.

c) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa.

d) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino grosso.

e) A injeção intravenosa não é considerada confiável para a administração de fármacos, pois a absorção demora excessivamente.

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

a) a ligação às proteínas plasmáticas

b) o gradiente de pH transmembranar

c) a lipossolubilidade do fármaco

d) o pKa do fármaco

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

a) vesícula biliar.

b) pâncreas.

c) fígado.

d) baço.

e) rim

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

a) taxa de filtração glomerular e da taxa de transporte através de carreadores de solutos

b) variação de transportadores carreadores de solutos e do pH da urina

c) taxa de filtração glomerular e da extensão da ligação plasmática do fármaco

d) extensão da ligação plasmática e da taxa de transporte através de carreadores

5. (UFRN - RN - Farmacêutico - 2018) A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou de sua excreção na urina. A clorpromazina, antipsicótico de amplo uso, apresenta uma biodisponibilidade em torno de 30%. Outras características farmacocinéticas deste fármaco são a elevada metabolização (inclusive de primeira passagem), 90% de ligação a proteínas plasmáticas e elevado volume de distribuição (VD). Comparando a dose máxima administrada pela via oral (VO) e pela via intramuscular (IM) da clorpromazina, é correto afirmar que:

a) a dose IM é maior devido ao metabolismo de primeira passagem.

b) a dose VO é maior devido à forte ligação com proteínas plasmáticas.

c) a dose IM é maior devido ao elevado volume de distribuição.

d) a dose VO é maior devido à diminuída biodisponibilidade.

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

a) Absorção.

b) Distribuição.

c) Biotransformação.

d) Excreção.

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

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

a) eliminação por filtração glomerular.

b) difusão passiva pelo epitélio tubular.

c) secreção tubular ativa.

d) reabsorção glomerular ativa.

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

a) Retal.

b) Intraperitoneal.

c) Cutânea.

d) Intramuscular.

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

a) Intravenosa, Intramuscular, Oral, Transdérmica.

b) Sublingual, Oral, Intramuscular, Transdérmica.

c) Intravenosa, Sublingual, Oral, Intramuscular.

d) Intravenosa, Intramuscular, Sublingual, Oral.

e) Transdérmica, Oral, Sublingual, Intravenosa.

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

a) O metabolismo não interfere na eficácia farmacológica.

b) A biodisponibilidade não possui relação com a farmacodinâmica.

c) Quanto maior o tempo de meia-vida de um fármaco, menos tempo o fármaco irá atuar no organismo.

d) No metabolismo de primeira passagem, levando em consideração um metabólito ativo, irá reduzir a eficácia farmacológica.

e) Pessoas com hepatite viral podem ser intoxicadas pelos medicamentos devido ao aumento do tempo de ação farmacológica, sendo o metabólito em questão inativo.

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

a) Circulação entero-hepática

b) Difusão através do TÚBulo renal

c) Secreção tubular

d) Filtração glomerular

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

a) Um agonista pleno possui afinidade e eficácia.

b) Um antagonista não possui afinidade, nem eficácia.

c) Um antagonista não possui afinidade pelo receptor, mas possui eficácia.

d) Um agonista possui afinidade, mas não possui eficácia.

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

a) A afinidade de um fármaco com o receptor é determinada pela intensidade das interações eletrostáticas, pela concentração do fármaco e pela disponibilidade de receptores.

b) A potência, a eficácia e a afinidade são parâmetros empregados para estimar a interação entre fármaco e receptor.

c) A eficácia refere-se à capacidade de um fármaco de ativar diferentes receptores ao mesmo tempo, a fim de potencializar a resposta celular.

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

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

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

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

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

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

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

a) Apenas I e II.

b) Apenas I, III e IV.

c) Apenas III e IV.

d) Apenas II e III.

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

a) Receptores do tipo canais iônicos controlados por ligantes.

b) Receptores acoplados à Proteína G.

c) Receptores ligados à quinase e receptores correlatos.

d) Receptores nucleares.

e) Receptores citoplasmáticos do tipo balsas lipídicas.

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

a) são acoplados à proteína G.

b) podem ser nucleares ou citoplasmáticos.

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

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

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

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

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

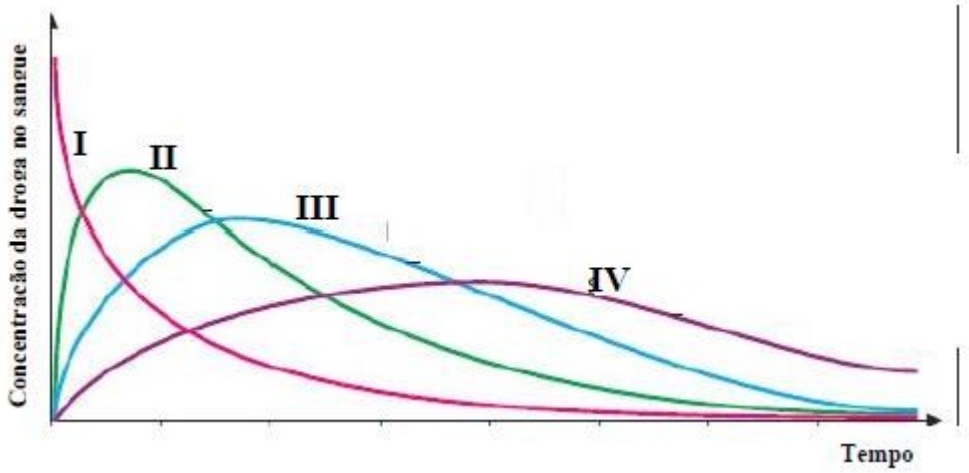
c) Receptores ligados à proteína G possuem um domínio intracelular que liga e ativa quinases citosólicas, quando o receptor é ocupado. Todos os receptores ligados à proteína G compartilham uma arquitetura comum, que consiste em um grande domínio extracelular de ligação ao ligante, conectado ao domínio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

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

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

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

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




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

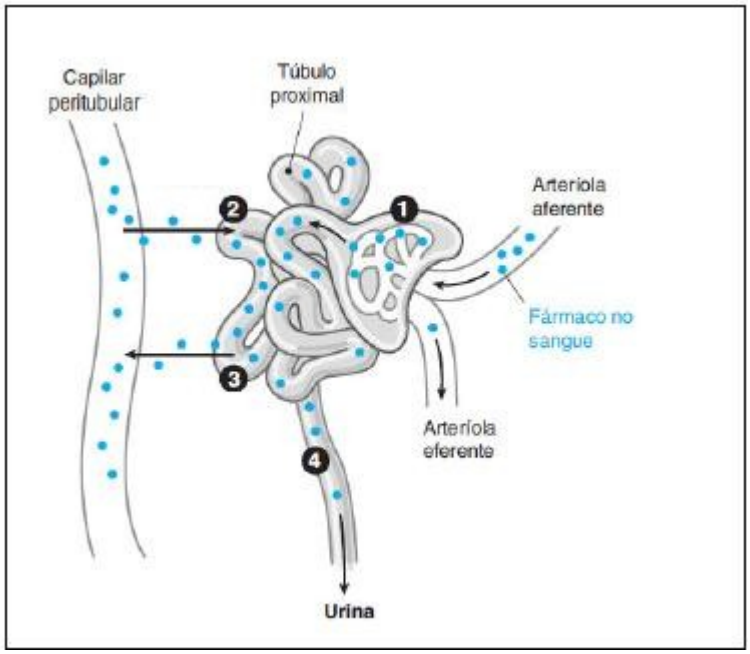
a) Via intravenosa.

b) Via intramuscular.

c) Via subcutânea.

d) Via oral.

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




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

a) Secreção tubular.

b) Filtração glomerular.

c) Reabsorção tubular.

d) Excreção.

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

Leia o texto a seguir:

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

Essa informação refere-se a:

a) Sinergismo.

b) Interação droga receptor.

c) Mensageiro secundário.

d) Nenhuma das alternativas.

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

a) De forma geral, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos em 1-3 horas.

b) A absorção é fortemente determinada pela ionização das moléculas dos fármacos, sendo que ácidos e bases fortes são melhor absorvidos que ácidos e bases fracos.

c) A motilidade gastrintestinal tem grande efeito sobre a absorção de fármacos e, apesar de haver exceções, de modo geral o movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal facilita a absorção.

d) Em sua maioria, os fármacos que são administrados pela boca e deglutidos são quase que totalmente absorvidos no estômago.

e) Estudos comprovam que o tamanho da partícula e a formulação exercem pouco ou nenhum efeito sobre a absorção quando feita por via oral, facilitando a intercambialidade.

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

a) agonistas

b) bioequivalentes

c) antagonistas

d) eficazes

**23. (COMPERVE - SESAP-RN - Farmacêutico - 2018) A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. Alendronato sódico, amplamente empregado no tratamento da osteoporose, apresenta uma biodisponibilidade inferior a 1% quando administrado pela via oral. Não é metabolizado de forma significativa no organismo, apresenta taxa de ligação a proteínas**

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

a) afinidade pela matriz óssea elevada.

b) absorção gastrointestinal ineficaz.

c) metabolização hepática deficiente.

d) ligação à albumina sérica eficaz.

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

a) Liberação do fármaco de sua forma farmacêutica.

b) Absorção e distribuição.

c) Interação do fármaco com o receptor.

d) Metabolismo e excreção.

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

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

a) Absorção

b) Distribuição

c) Biotransformação

d) Eliminação

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

a) Absorção e excreção

b) Absorção e metabolização

c) Metabolização e excreção

d) Distribuição e excreção

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

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

Marque a alternativa correta.

a) F; F; V; V.

b) F; V; F; F.

c) V; F; F; V.

d) V; V; V; F.

e) F; F; F; V.

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

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

Das afirmações anteriores:

a) apenas I está correta.

b) apenas I e II estão corretas.

c) apenas I e III estão corretas.

d) apenas II e III estão corretas.

e) apenas II está correta.

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

a) é a quantidade de fármacos introduzida no organismo.

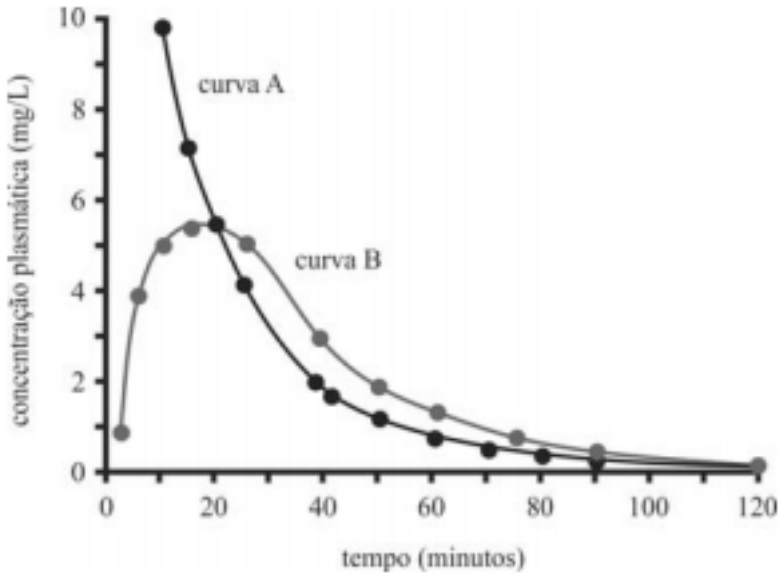
b) é a alteração sofrida por um fármaco após a sua administração.

c) a via de administração que garante maior biodisponibilidade é a sublingual.

d) é a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica.

e) é a compatibilidade de um fármaco com o sistema biológico.

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




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

a) oral tópica e cutânea.

b) intravenosa e oral.

c) sublingual e oral.

d) intramuscular e intravenosa.

e) subcutânea e tópica cutânea.

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

a) indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

b) consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa, mas não necessariamente quantitativa de princípio(s) ativo(s).

c) pode ser entendida como extensão e velocidade de eliminação.

d) em indivíduos saudáveis, ela indica a equivalência de formulações e apenas isso. Não há razões cientificas para supor que as diferenças interindividuais distingam a proveniência farmacêutica das moléculas de princípio ativo.

e) para a maioria dos fármacos, um produto genérico deve apresentar 95-100% de intervalo de confiança em relação ao produto original, para que seja aceito como bioequivalentes.

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

a) compartimento.

b) distribuição aparente.

c) depuração.

d) eliminação.

e) contensão.

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

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

b) o peso molecular de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas; a lipossolubilidade é menos importante.

c) muitos fármacos são ácidos e bases fortes, portanto seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Shild.

d) a partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente baixo, enquanto as bases fracas fazem o oposto.

e) com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas celulares; isso acarreta a partição pelo pH.

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

a) absorção.

b) eliminação.

c) volume de Distribuição.

d) distribuição.

e) biotransformação.

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

a) Depuração

b) Meia vida

c) Volume de distribuição

d) Biodisponibilidade

e) Bioequivalência

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

a) Liga-se ao sítio ativo, sítio de ligação do agonista ou a um sítio alostérico de um receptor, o impede a ligação do agonista ao receptor.

b) Liga-se reversivelmente ao sítio de um receptor, não estabiliza a conformação necessária para a ativação do receptor.

c) Não se liga ao receptor do agonista, inibe a capacidade do agonista de iniciar uma resposta, em nível molecular, essa inibição pode ocorrer através da inibição direta do agonista.

d) Inativam o agonista antes de ele ter a oportunidade de, produzem um efeito fisiológico oposto àquele induzido pelo agonista.

**37. (IBADE - VIVA COMUNIDADE-VIVA RIO - Farmacêutico - 2021) O processo pelo qual ocorre uma mudança estrutural em determinada molécula para torná-la mais susceptível a excreção, e que começa na mucosa intestinal, tendo grande e importante participação do fígado é denominado:**

a) metabolismo.

b) excreção.

c) distribuição.

d) biodisponibilidade.

e) absorção.

# GABARITO

GABARITO

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

# QUESTÕES COMENTADAS

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

a) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, sem nenhuma exceção.

b) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino delgado.

c) É definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para o plasma. Ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa.

d) Na administração oral toda a absorção ocorre até que o fármaco chegue ao intestino grosso.

e) A injeção intravenosa não é considerada confiável para a administração de fármacos, pois a absorção demora excessivamente.

**Comentários:**

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

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

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

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

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

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

a) a ligação às proteínas plasmáticas

b) o gradiente de pH transmembranar

c) a lipossolubilidade do fármaco

d) o pKa do fármaco

**Comentários:**

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

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

a) vesícula biliar.

b) pâncreas.

c) fígado.

d) baço.

e) rim

**Comentários:**

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

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

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

a) taxa de filtração glomerular e da taxa de transporte através de carreadores de solutos

b) variação de transportadores carreadores de solutos e do pH da urina

c) taxa de filtração glomerular e da extensão da ligação plasmática do fármaco

d) extensão da ligação plasmática e da taxa de transporte através de carreadores

**Comentários:**

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

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

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

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

**5. (UFRN - RN - Farmacêutico - 2018) A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou de sua excreção na urina. A clorpromazina,**

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

a) a dose IM é maior devido ao metabolismo de primeira passagem.

b) a dose VO é maior devido à forte ligação com proteínas plasmáticas.

c) a dose IM é maior devido ao elevado volume de distribuição.

d) a dose VO é maior devido à diminuída biodisponibilidade.

**Comentários:**

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

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

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

a) Absorção.

b) Distribuição.

c) Biotransformação.

d) Excreção.

**Comentários**

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

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

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

a) eliminação por filtração glomerular.

b) difusão passiva pelo epitélio tubular.

c) secreção tubular ativa.

d) reabsorção glomerular ativa.

**Comentários:**

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

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

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

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

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

a) Retal.

b) Intraperitoneal.

c) Cutânea.

d) Intramuscular.

Comentários:

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

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

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

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

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

a) Intravenosa, Intramuscular, Oral, Transdérmica.

b) Sublingual, Oral, Intramuscular, Transdérmica.

c) Intravenosa, Sublingual, Oral, Intramuscular.

d) Intravenosa, Intramuscular, Sublingual, Oral.

e) Transdérmica, Oral, Sublingual, Intravenosa.

Comentários:

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

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

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

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

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

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

a) O metabolismo não interfere na eficácia farmacológica.

b) A biodisponibilidade não possui relação com a farmacodinâmica.

c) Quanto maior o tempo de meia-vida de um fármaco, menos tempo o fármaco irá atuar no organismo.

d) No metabolismo de primeira passagem, levando em consideração um metabólito ativo, irá reduzir a eficácia farmacológica.

e) Pessoas com hepatite viral podem ser intoxicadas pelos medicamentos devido ao aumento do tempo de ação farmacológica, sendo o metabólito em questão inativo.

**Comentários:**

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

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

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

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

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

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

a) Circulação entero-hepática

b) Difusão através do TÚBulo renal

c) Secreção tubular

d) Filtração glomerular

**Comentários:**

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

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

a) Um agonista pleno possui afinidade e eficácia.

b) Um antagonista não possui afinidade, nem eficácia.

c) Um antagonista não possui afinidade pelo receptor, mas possui eficácia.

d) Um agonista possui afinidade, mas não possui eficácia.

**Comentários:**

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

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

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

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

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

a) A afinidade de um fármaco com o receptor é determinada pela intensidade das interações eletrostáticas, pela concentração do fármaco e pela disponibilidade de receptores.

b) A potência, a eficácia e a afinidade são parâmetros empregados para estimar a interação entre fármaco e receptor.

c) A eficácia refere-se à capacidade de um fármaco de ativar diferentes receptores ao mesmo tempo, a fim de potencializar a resposta celular.

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

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

**Comentários:**

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

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

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

**A alternativa D está incorreta**. O valor de $EC_{50}$ aplica-se na determinação da potência do fármaco.

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

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

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

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

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

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

a) Apenas I e II.

b) Apenas I, III e IV.

c) Apenas III e IV.

d) Apenas II e III.

**Comentários:**

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

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

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

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

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

Gabarito – Alternativa C.

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

a) Receptores do tipo canais iônicos controlados por ligantes.

b) Receptores acoplados à Proteína G.

c) Receptores ligados à quinase e receptores correlatos.

d) Receptores nucleares.

e) Receptores citoplasmáticos do tipo balsas lipídicas.

Comentários:

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

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

a) são acoplados à proteína G.

b) podem ser nucleares ou citoplasmáticos.

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

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

Comentários:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comentários:

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

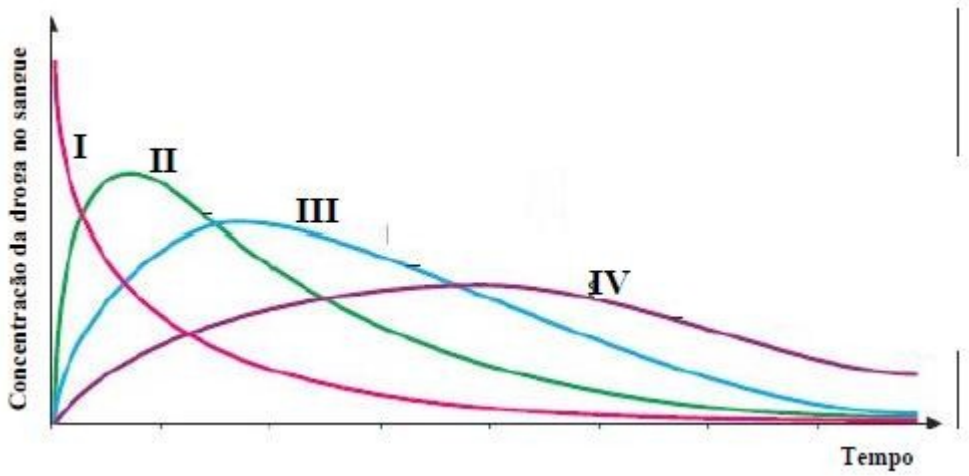
A alternativa B está incorreta. Após a administração intravenosa, a biodisponibilidade do fármaco é de 100%, pois não ocorre absorção. Entretanto, a concentração não é igual a sanguínea, devido ao fenômeno de distribuição do fármaco para os tecidos e órgãos.

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

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

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

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




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

a) Via intravenosa.

b) Via intramuscular.

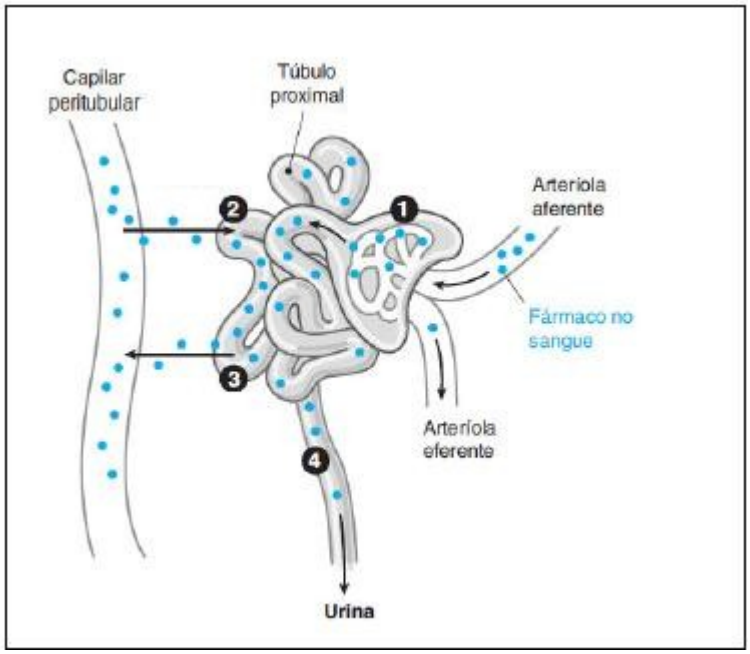
c) Via subcutânea.

d) Via oral.

**Comentários:**

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

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




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

a) Secreção tubular.

b) Filtração glomerular.

c) Reabsorção tubular.

d) Excreção.

**Comentários:**

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

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

**Leia o texto a seguir:**

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

**Essa informação refere-se a:**

a) Sinergismo.

b) Interação droga receptor.

c) Mensageiro secundário.

d) Nenhuma das alternativas.

**Comentários:**

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

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

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

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

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

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

a) De forma geral, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos em 1-3 horas.

b) A absorção é fortemente determinada pela ionização das moléculas dos fármacos, sendo que ácidos e bases fortes são melhor absorvidos que ácidos e bases fracos.

c) A motilidade gastrintestinal tem grande efeito sobre a absorção de fármacos e, apesar de haver exceções, de modo geral o movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal facilita a absorção.

d) Em sua maioria, os fármacos que são administrados pela boca e deglutidos são quase que totalmente absorvidos no estômago.

e) Estudos comprovam que o tamanho da partícula e a formulação exercem pouco ou nenhum efeito sobre a absorção quando feita por via oral, facilitando a intercambialidade.

**Comentários:**

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

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

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

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

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

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

a) agonistas

b) bioequivalentes

c) antagonistas

d) eficazes

**Comentários:**

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

**23. (COMPERVE - SESAP-RN - Farmacêutico - 2018) A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.**

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

a) afinidade pela matriz óssea elevada.

b) absorção gastrointestinal ineficaz.

c) metabolização hepática deficiente.

d) ligação à albumina sérica eficaz.

**Comentários:**

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

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

a) Liberação do fármaco de sua forma farmacêutica.

b) Absorção e distribuição.

c) Interação do fármaco com o receptor.

d) Metabolismo e excreção.

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

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

a) Absorção

b) Distribuição

c) Biotransformação

d) Eliminação

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

a) Absorção e excreção

b) Absorção e metabolização

c) Metabolização e excreção

d) Distribuição e excreção

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

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

Marque a alternativa correta.

a) F; F; V; V.

b) F; V; F; F.

c) V; F; F; V.

d) V; V; V; F.

e) F; F; F; V.

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

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

Das afirmações anteriores:

a) apenas I está correta.

b) apenas I e II estão corretas.

c) apenas I e III estão corretas.

d) apenas II e III estão corretas.

e) apenas II está correta.

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

a) é a quantidade de fármacos introduzida no organismo.

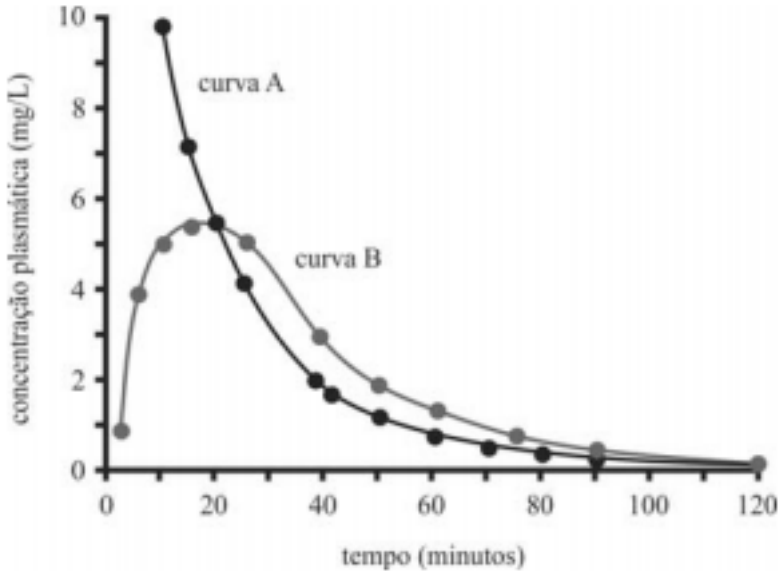
b) é a alteração sofrida por um fármaco após a sua administração.

c) a via de administração que garante maior biodisponibilidade é a sublingual.

d) é a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica.

e) é a compatibilidade de um fármaco com o sistema biológico.

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




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

a) oral tópica e cutânea.

b) intravenosa e oral.

c) sublingual e oral.

d) intramuscular e intravenosa.

e) subcutânea e tópica cutânea.

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

a) indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

b) consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa, mas não necessariamente quantitativa de princípio(s) ativo(s).

c) pode ser entendida como extensão e velocidade de eliminação.

d) em indivíduos saudáveis, ela indica a equivalência de formulações e apenas isso. Não há razões cientificas para supor que as diferenças interindividuais distingam a proveniência farmacêutica das moléculas de princípio ativo.

e) para a maioria dos fármacos, um produto genérico deve apresentar 95-100% de intervalo de confiança em relação ao produto original, para que seja aceito como bioequivalentes.

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

a) compartimento.

b) distribuição aparente.

c) depuração.

d) eliminação.

e) contensão.

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

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

b) o peso molecular de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas; a lipossolubilidade é menos importante.

c) muitos fármacos são ácidos e bases fortes, portanto seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Shild.

d) a partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente baixo, enquanto as bases fracas fazem o oposto.

e) com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas celulares; isso acarreta a partição pelo pH.

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

a) absorção.

b) eliminação.

c) volume de Distribuição.

d) distribuição.

e) biotransformação.

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

a) Depuração

b) Meia vida

c) Volume de distribuição

d) Biodisponibilidade

e) Bioequivalência

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

a) Liga-se ao sítio ativo, sítio de ligação do agonista ou a um sítio alostérico de um receptor, o impede a ligação do agonista ao receptor.

b) Liga-se reversivelmente ao sítio de um receptor, não estabiliza a conformação necessária para a ativação do receptor.

c) Não se liga ao receptor do agonista, inibe a capacidade do agonista de iniciar uma resposta, em nível molecular, essa inibição pode ocorrer através da inibição direta do agonista.

d) Inativam o agonista antes de ele ter a oportunidade de, produzem um efeito fisiológico oposto àquele induzido pelo agonista.

**37. (IBADE - VIVA COMUNIDADE-VIVA RIO - Farmacêutico - 2021) O processo pelo qual ocorre uma mudança estrutural em determinada molécula para torná-la mais susceptível a excreção, e que começa na mucosa intestinal, tendo grande e importante participação do fígado é denominado:**

a) metabolismo.

b) excreção.

c) distribuição.

d) biodisponibilidade.

e) absorção.

# ESSA LEI TODO MUNDO CONHECE:
# PIRATARIA É CRIME.

**Mas é sempre bom revisar o porquê e como você pode ser prejudicado com essa prática.**

1. 

Professor investe seu tempo para elaborar os cursos e o site os coloca à venda.

2. 

Pirata divulga ilicitamente (grupos de rateio), utilizando-se do anonimato, nomes falsos ou laranjas (geralmente o pirata se anuncia como formador de "grupos solidários" de rateio que não visam lucro).

3. 

Pirata cria alunos fake praticando falsidade ideológica, comprando cursos do site em nome de pessoas aleatórias (usando nome, CPF, endereço e telefone de terceiros sem autorização).

4. 

Pirata compra, muitas vezes, clonando cartões de crédito (por vezes o sistema anti-fraude não consegue identificar o golpe a tempo).

5. 

Pirata fere os Termos de Uso, adultera as aulas e retira a identificação dos arquivos PDF (justamente porque a atividade é ilegal e ele não quer que seus fakes sejam identificados).

6. 

Pirata revende as aulas protegidas por direitos autorais, praticando concorrência desleal e em flagrante desrespeito à Lei de Direitos Autorais (Lei 9.610/98).

7. 

Concurseiro(a) desinformado participa de rateio, achando que nada disso está acontecendo e esperando se tornar servidor público para exigir o cumprimento das leis.

8. 

O professor que elaborou o curso não ganha nada, o site não recebe nada, e a pessoa que praticou todos os ilícitos anteriores (pirata) fica com o lucro.



**Deixando de lado esse mar de sujeira, aproveitamos para agradecer a todos que adquirem os cursos honestamente e permitem que o site continue existindo.**