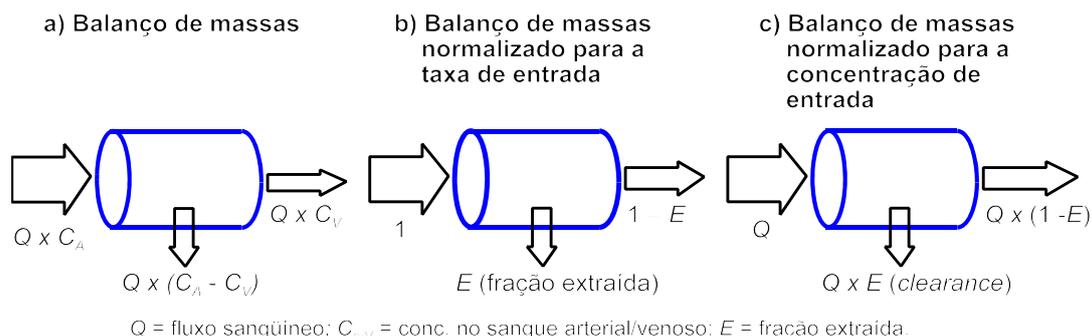


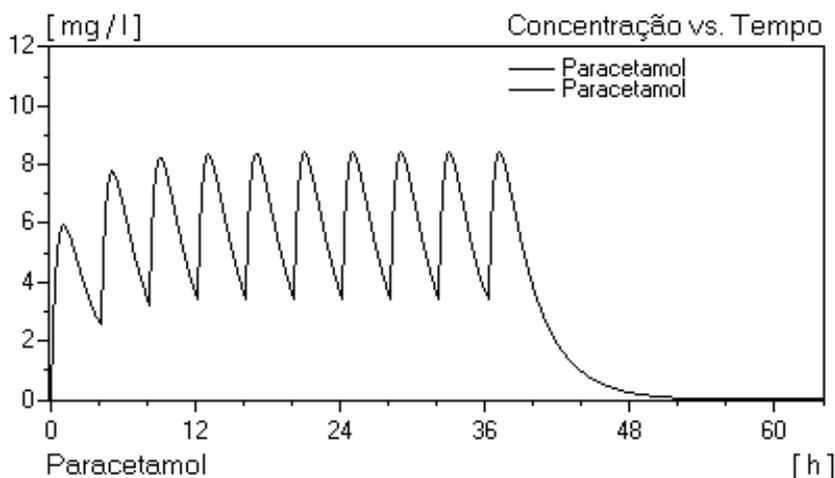
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Programa de Ensino de Farmacologia - ICB
FARMACOLOGIA BÁSICA E APLICADA (BMW 354) - 2010/1º sem.

Seminário 2: Eliminação de fármacos e modelagem farmacocinética

1. Definir: disponibilidade oral, volume de distribuição, *clearance* ou depuração e meia-vida plasmática.
2. Considere o diagrama abaixo, em que é representada a rede vascular de um órgão ou tecido e os processos de entrada de um fármaco pelo sangue arterial, seu equilíbrio com o tecido e sua saída pelo sangue venoso. Que efeito teria a variação do fluxo sanguíneo na fração que fica retida no órgão (fração "extraída", ou $E = (C_A - C_V)/C_A$) e no *clearance* para fármacos muito ou pouco lipossolúveis?

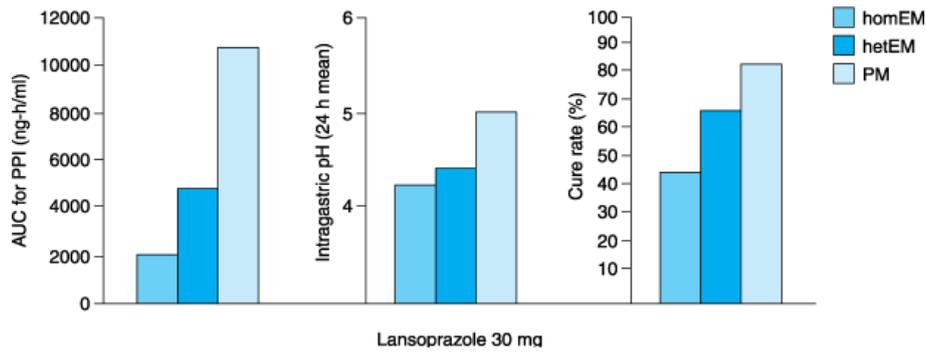


3. Um adulto de cerca de 70 kg fez uso de paracetamol em comprimidos de 750 mg (v.o.), em 10 doses de 1 comprimido de 4 em 4 horas. A concentração plasmática de paracetamol foi determinada continuamente (com um método ainda por ser inventado), conforme o gráfico abaixo. Considerando que a biodisponibilidade oral do medicamento foi de 80%, estime a meia-vida de eliminação, a concentração média de equilíbrio, e o *clearance* do paracetamol neste indivíduo.



4. De que maneira as variações locais de perfusão sanguínea podem afetar a absorção, a distribuição e a eliminação dos fármacos? Dê exemplos de condições clínicas que estão associadas a variações de perfusão de órgãos importantes na eliminação.
5. Discutir a metabolização hepática de fármacos e os fenômenos de indução e inibição das enzimas microsossomiais, dando exemplos.

6. Discutir a variação individual dos efeitos do lansoprazol conforme o genótipo, especificamente o polimorfismo do gene da “mefenitoína hidroxilase” (CYP2C19). (v. Goodman & Gilman 11 ed. Fig. 4-10). Compare o impacto dos polimorfismos desta CYP no uso clínico do lansoprazol e da mefenitoína.



homEM: grandes metabolizadores, homocigotos; hetEM: idem, heterocigotos; PM: fracos metabolizadores.

7. Discutir o efeito do pH na eliminação renal de uma base fraca, baseando-se no gráfico abaixo. (O pK_A da metanfetamina é 10; a urina foi acidificada por injeção IV de cloreto de amônio e alcalinizada com bicarbonato de sódio.)

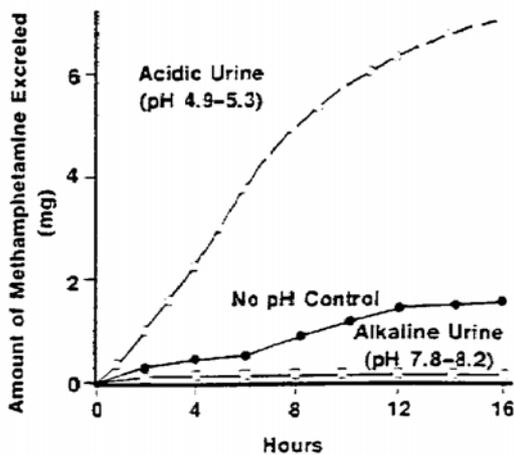


Fig. 11-8. The cumulative urinary excretion of methamphetamine (11 mg orally) in man varies with the urine pH. (Adapted from Beckett, A.H. and Rowland, M.: Urinary excretion kinetics of methylamphetamine in man. *Nature*, 206: 1260-1261, 1965.)

8. Discutir a cinética da procainamida (um fármaco usado em arritmias cardíacas) após a administração em bolo IV (10 min de infusão, 100 mg/min), mostrada no gráfico abaixo. Como ficaria a curva se a infusão IV do fármaco tivesse sido contínua durante 12 h? (Desenhe um esboço, com as escalas.)

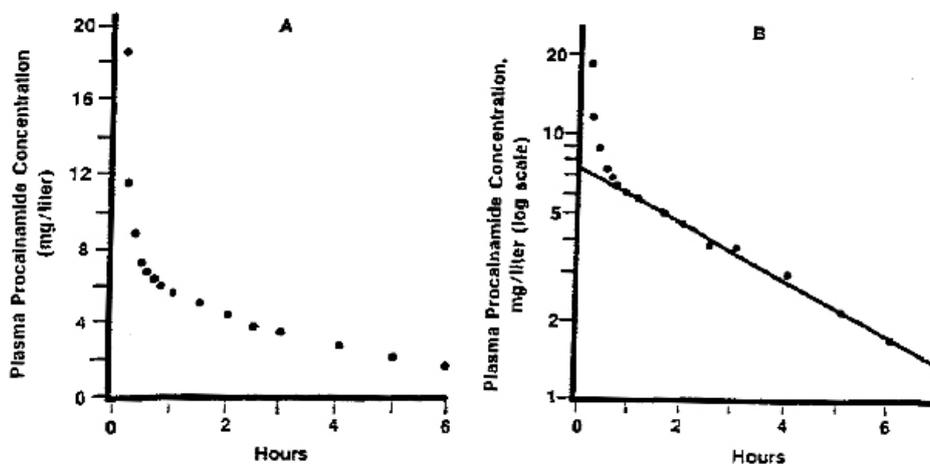


Fig. 3-1. A, Concentration of procainamide, expressed as procainamide hydrochloride, in plasma after an intravenous infusion of 1 gram procainamide hydrochloride at the rate of 100 milligrams/minute for 10 minutes into a 70-kilogram volunteer. B, The data shown in A replotted on semilogarithmic graph paper. Note the short distribution phase. (One mg/liter = 3.7 micromolar.) (Modified from the data of Koch-Weser, J.: Pharmacokinetics of procainamide in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 179:370-382, 1971.)