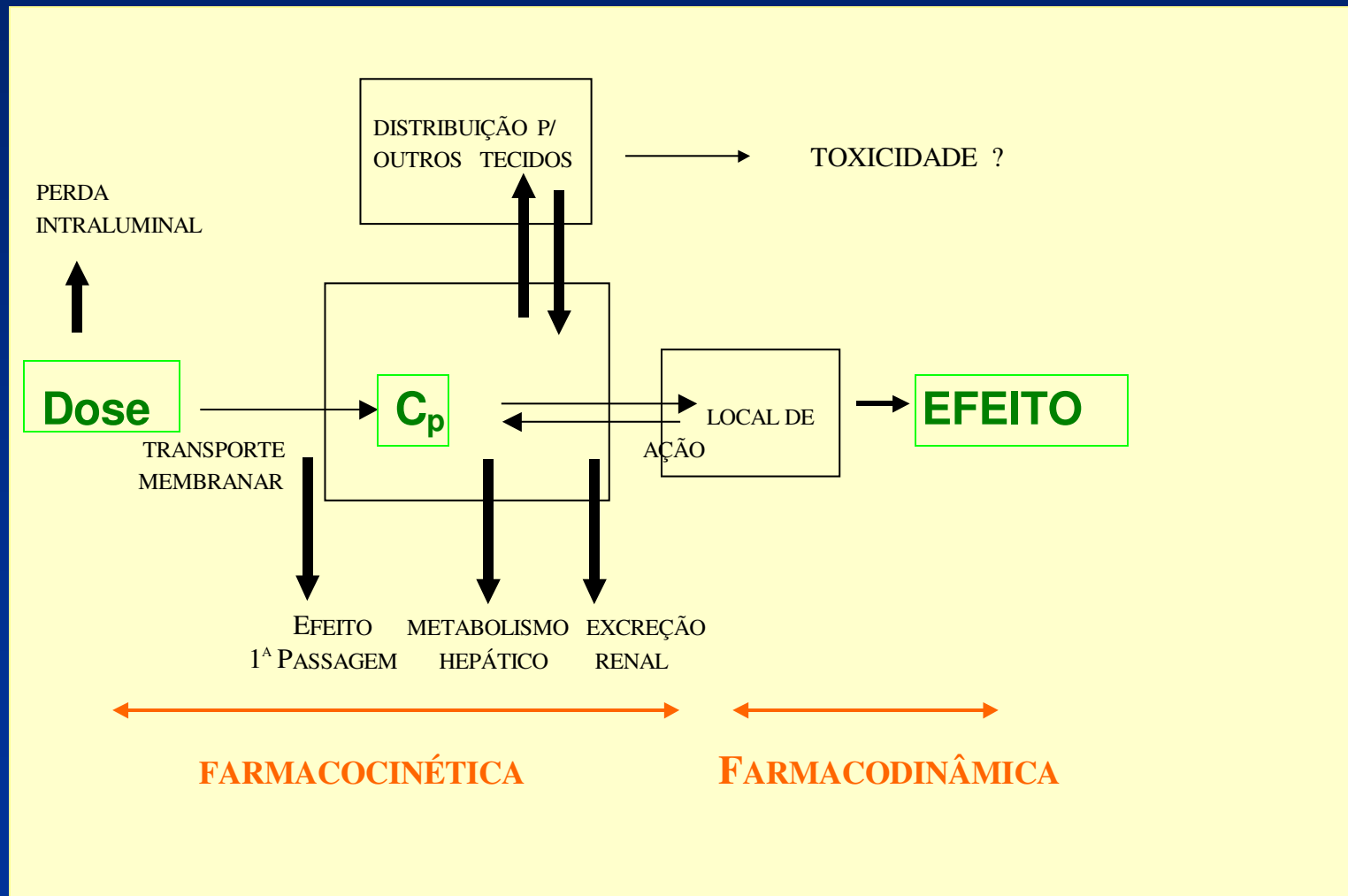


A relação entre intensidade / duração do efeito e a dose do fármaco administrada é uma função da sua **FARMACOCINÉTICA** e **FARMACODINÂMICA**



METABOLIZAÇÃO

- DEFINIÇÃO: **Transformação química do fármaco levando à sua eliminação** (↓ Cp)
- LOCAL: **Fígado**, **mucosa intestinal**, plasma, pulmão
- MECANISMO
 - **REAÇÕES DE FASE 1: Funcionalização**
Oxidação Sistema do **Citocromo P450** - microssomas



(Redução)

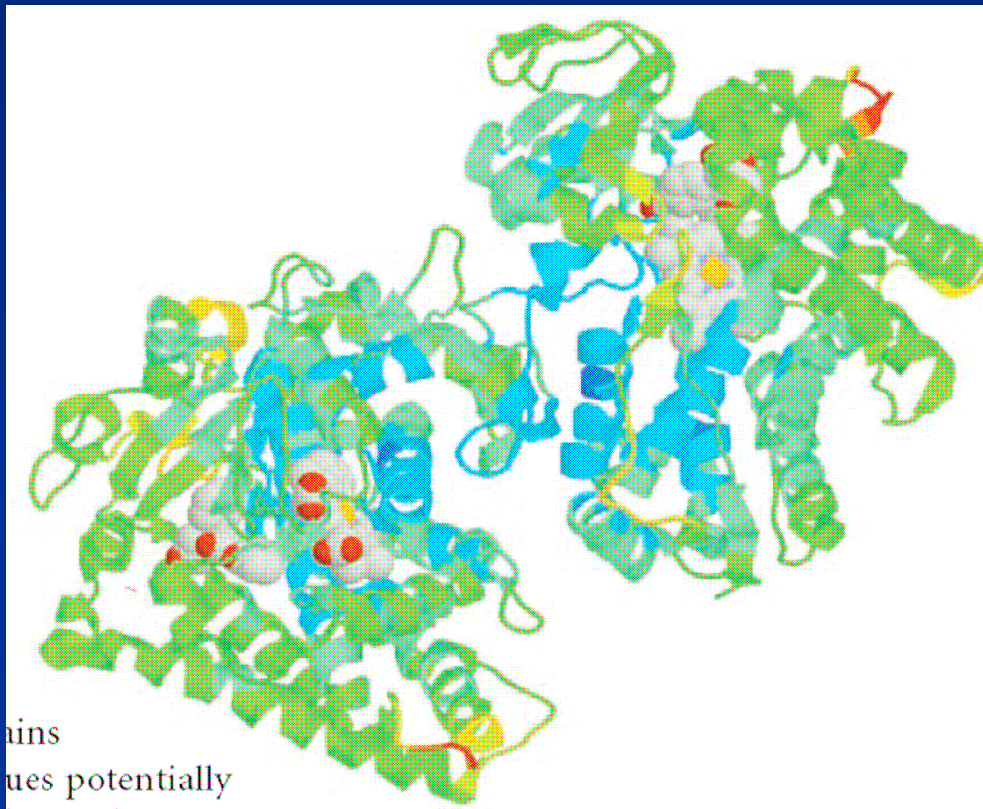
Hidrólise

- **REAÇÕES DE FASE 2: Conjugação**
Glucuronoconjugação - microssomas
Sulfatação ; N-Acetilação; Metilação

CITOCROMA P450

Def: Grupo de enzimas (~50) localizadas no RE (hepatócitos, enterócitos) responsáveis pelo metabolismo oxidativo de grande numero de substâncias endógenas e exógenas

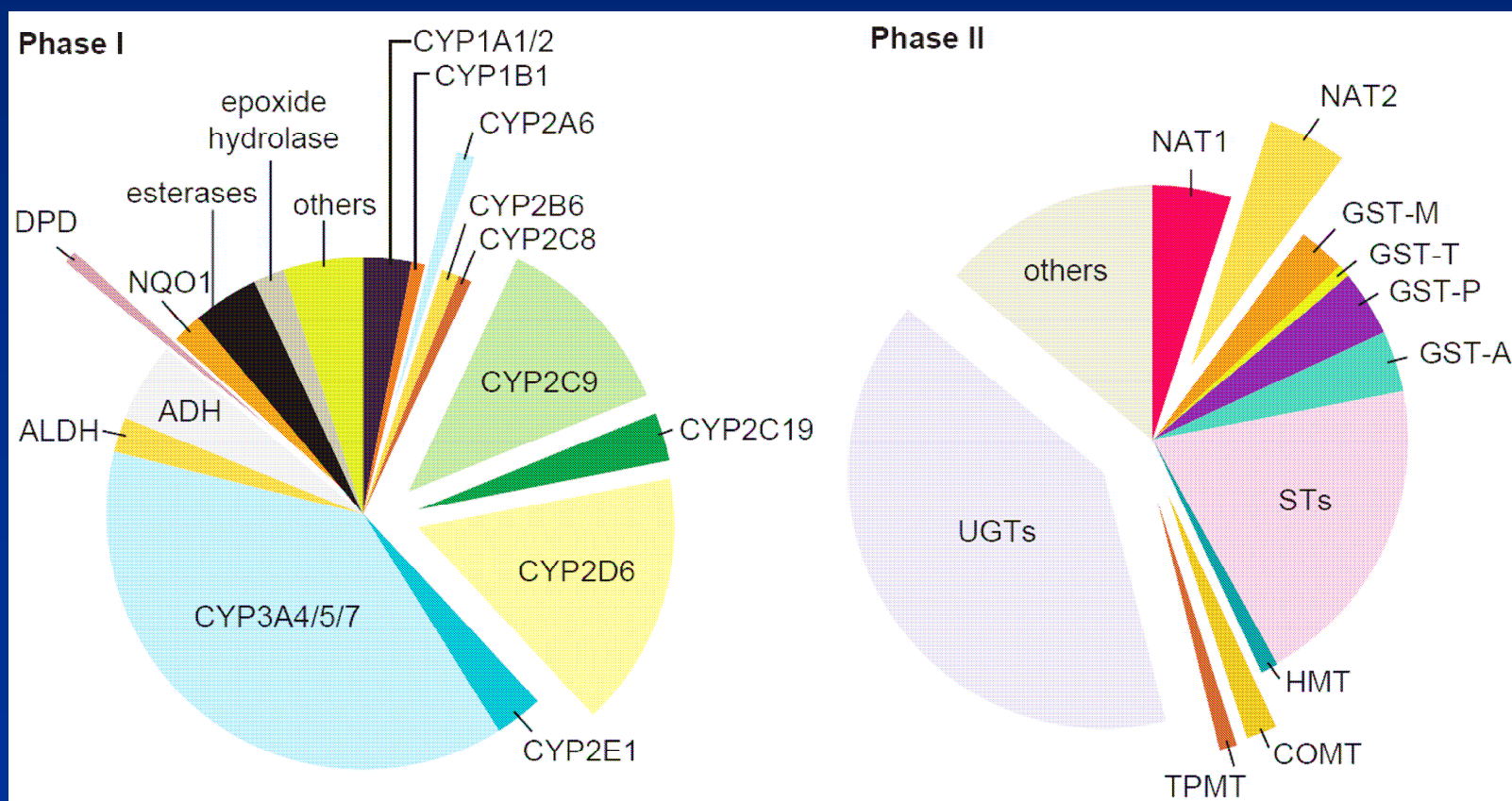
Nomenclatura: P450 < hemoproteína absorve a luz (450 nm), na sua forma reduzida
CYP: humano + número: família; letra capital: subfamília; número: gene



Estrutura cristalina de
CYP2C9 humana....
livre e ligada à warfarina

CITOCROMA P450 E SEU PAPEL NO METABOLISMO DE FÁRMACOS

CYP: > 75% reações fase 1



CYP3A4

CYP3A4: 60% das reações de oxidação
50% metabolização de todos os fármacos

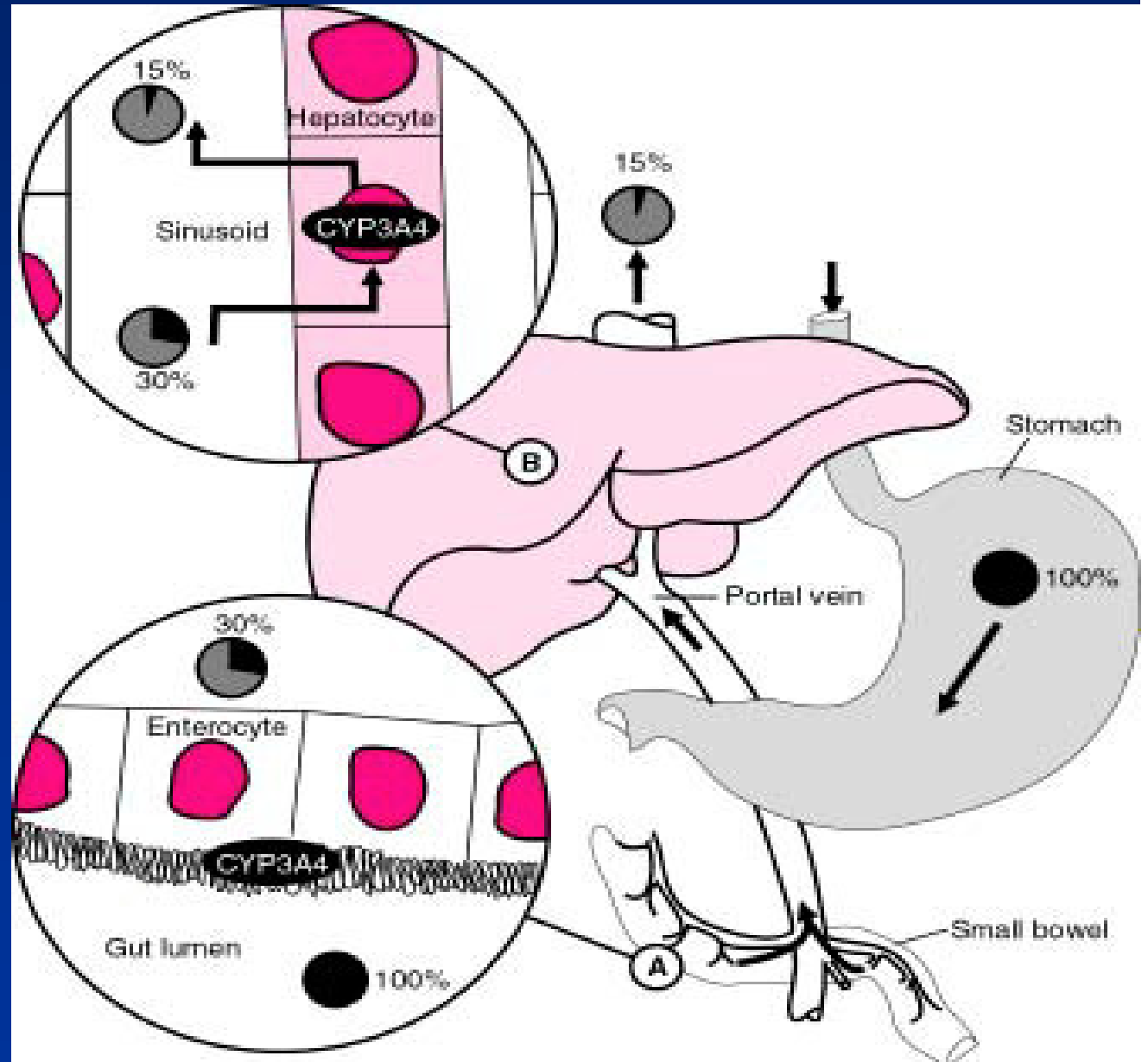
- importância: **metabolismo sistêmico** (CL)
Efeito primeira passagem (F). Ex: *ciclosporina, midazolam*
- substratos: fármacos hidrofóbicos
distribuição celular + especificidade: semelhanças com Pgp



- variabilidade interindividual: grande
- Modulação:
 - intensa + grande variabilidade individual
 - inibição:** itraconazole, grapefruit (entérica vs hepática)
 - csq adversa: *terfenadina, lovastatina, DHP, midazolam*
 - csq benéfica: *ciclosporina?, ritonavir + saquinavir*
 - indução:** *rifampicina*

CITOCROMA P450 e EFEITO DE PRIMEIRA PASSAGEM

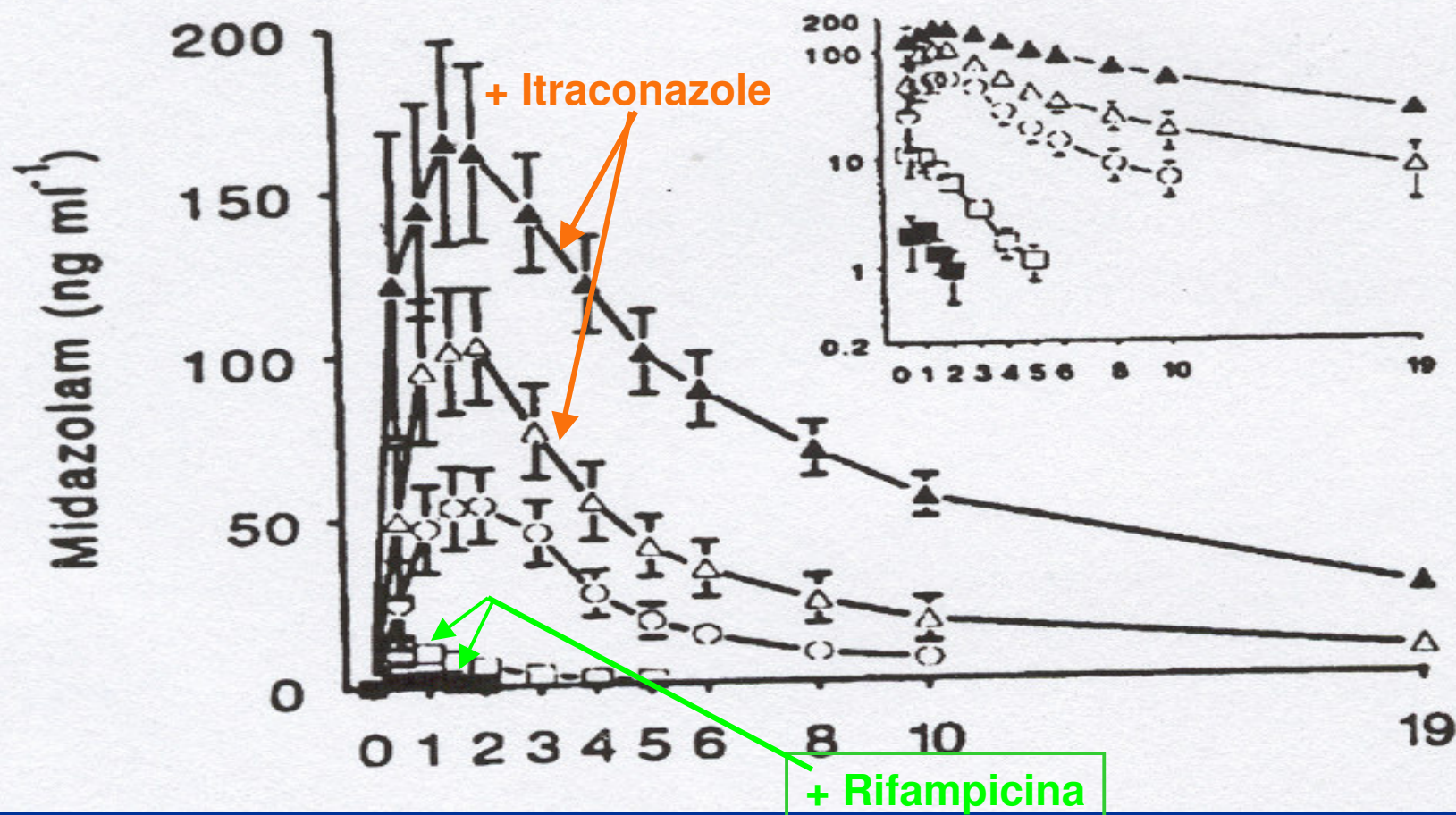
Metabolismo presistêmico
sequencial de
FELODIPINA pelo
CYP3A4 nos enterócitos
e hepatócitos



IMPORTÂNCIA DO METABOLISMO PRE-SISTÊMICO

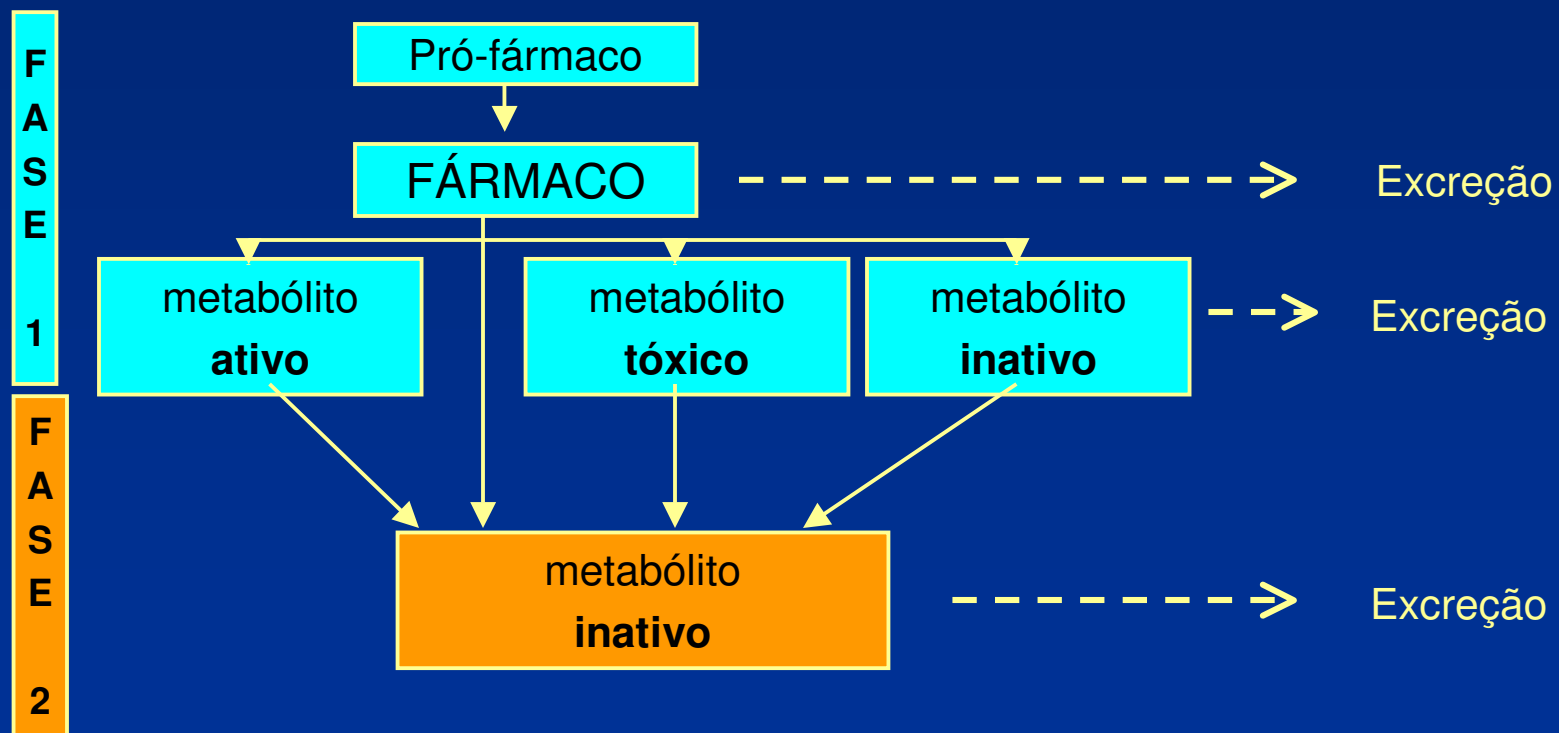
METABOLISMO PRE-SISTÊMICO	BD ORAL (F)	FÁRMACOS
Muito alto	< 10 %	Astemizole, buspirona, ergotamina, lovastatina, nimodipina, nisoldipina, saquinavir, simvastatina, terfenadina
Alto	10-30%	Estradiol, atorvastatina, felodipina, indinavir, isradipina, nicardipina, nitrendipina, propafenone, tacrolimus
Intermediário	30-70%	Amiodarone, amprenavir, carbamazepina, carvedilol, cisaprida, ciclosporina, diltiazem, etinilestradiol, etoposide, losartan, midazolam, nifedipina, nelfinavir, ondansetron, pimozide, sildenafil, triazolam, verapamil
Baixo	> 70%	Alprazolam, amlodipina, dapsona, dexametazone, disopiramida, donepezil, quinidina, ritonavir, temazepam

Inibição e Indução enzimática: Midazolam - CYP3A4



METABOLIZAÇÃO: CONSEQUÊNCIAS

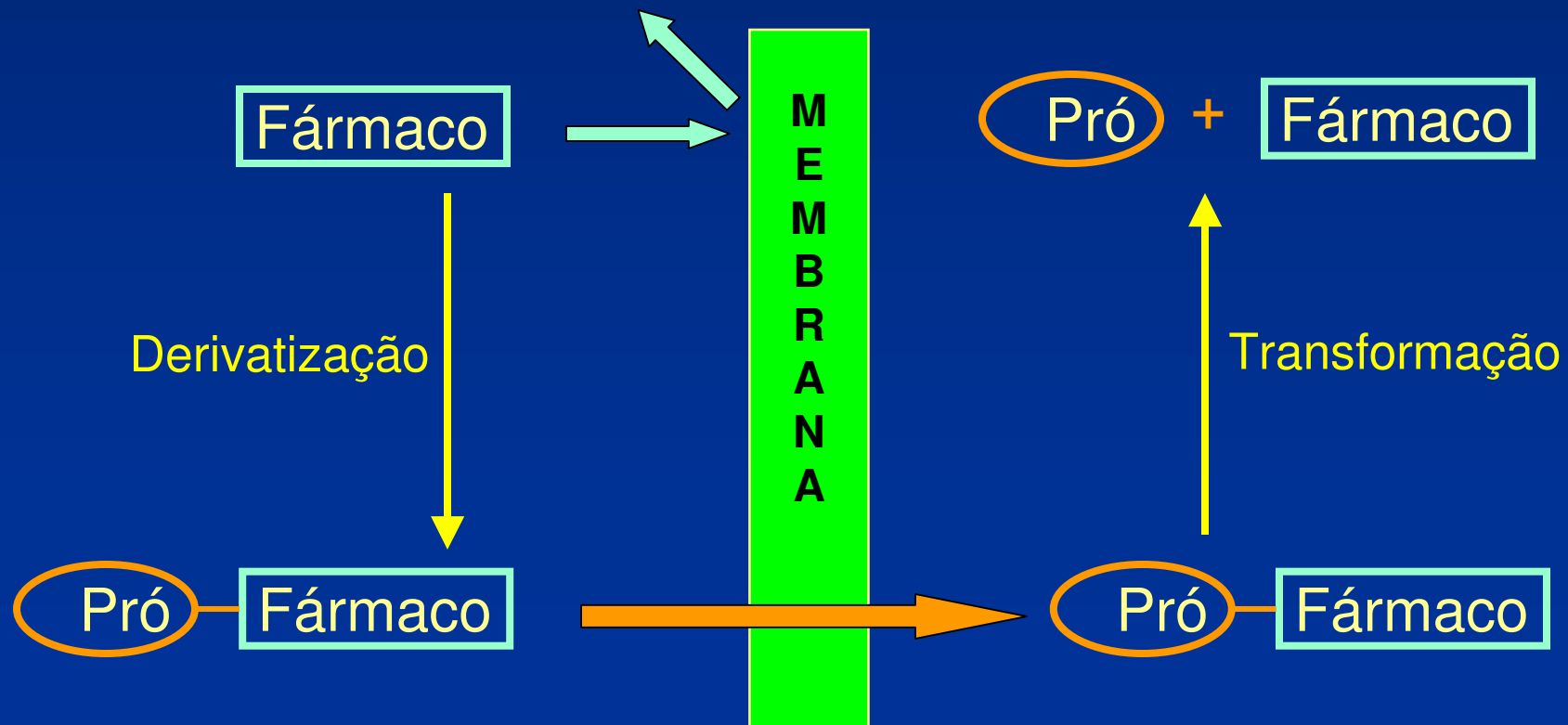
- FASE 1 - Metabólito: { **Hidrofilia** **geralmente maior**
Atividade **variável**



- FASE 2 - Metabólito: { **Hidrofilia** **sempre maior**
Atividade **sempre menor**

PRÓ-FÁRMACOS

- DEFINIÇÃO: substâncias que devem sofrer conversão química ou bioquímica ANTES de exercer seus efeitos farmacológicos
- CONCEITO: alterar de maneira TRANSITÓRIA as características físico-química do fármaco assim como sua labilidade metabólica



PRÓ-FÁRMACOS: objetivos

- MELHORAR A ABSORÇÃO

Ex: - *Pivampicilina*: esterificação do grupo carboxílico da ampicilina (F: < 50% → 99%)
- *Enalapril*: etil-éster do enalaprilat, ativo mas di-ácido e fortemente ionizado (F: 10% → 60%)

- MELHORAR A DISTRIBUIÇÃO

Ex: γ -glutamil-DOPA: geração seletiva de L-dopamina nos rins pela ação de duas enzimas altamente concentradas nos rins

- DIMINUIR OS EFEITOS ADVERSOS

- PROLONGAR A DURAÇÃO DO EFEITO

- MELHORAR O GOSTO DO FÁRMACO

Ex: *palmitate de cloramfenicol*

CONSEQÜÊNCIAS da METABOLIZAÇÃO: exemplos

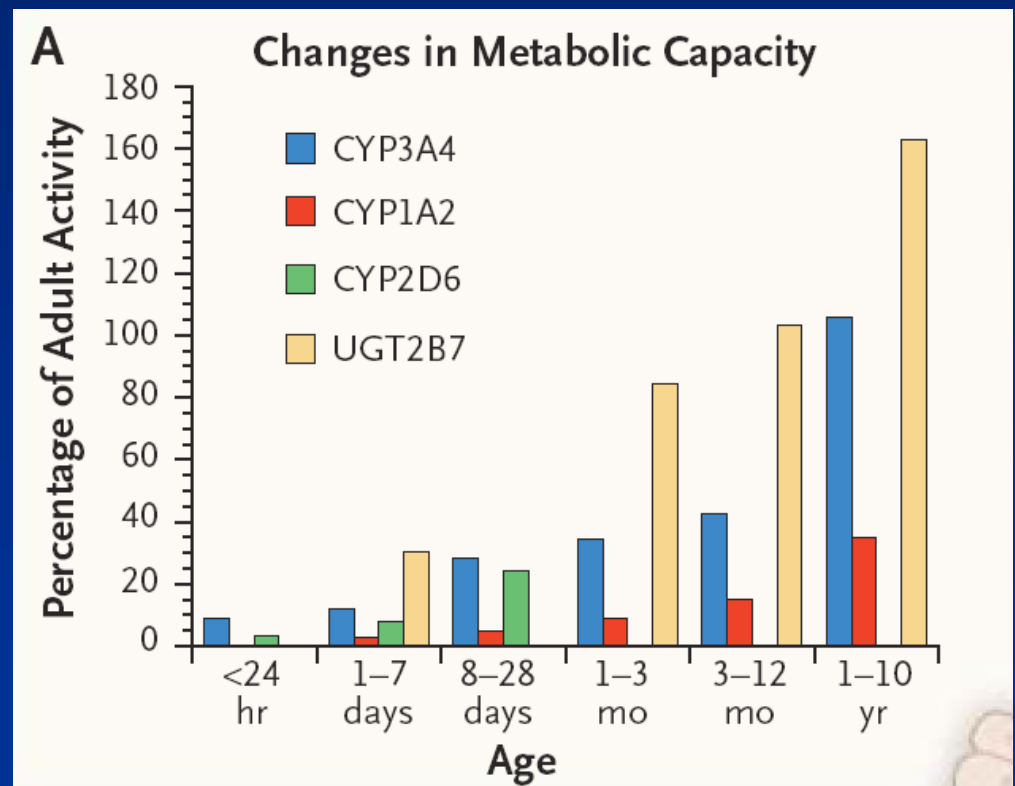
PRÓ-FÁRMACOS	ATIVOS	TÓXICOS
Prednisona	→ Prednisolona	
Enalapril	→ Enalaprilat	
	Codeína → Morfina	
	Propranolol → 4-OH-propranolol	
	Diazepam → Nordiazepam → Oxazepam	
	Paracetamol	→ N-acetil-p-benzo-quinona imina
	Sulfonamidas	→ Derivados acetilados

FATORES AFETANDO A METABOLIZAÇÃO

- I. POLIMORFISMO GENÉTICO.....Farmacogenética !

- II. IDADE: Metabolização

- Criança < 6 meses
- Idoso



N Engl J Med 349:1157, 2003

- III. DOENÇA HEPÁTICA

FATORES AFETANDO A METABOLIZAÇÃO

- IV. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

- **Inibição metabólica:** ! Citocrome P450

- Reversível vs irreversível (*cimetidina, ketoconazole*)
- Seletivos vs não seletivos (*cimetidina, fluoxetina*)
- Cinética da inibição: Emax observado dentro de 24h

conseqüências: ↑F

↑ T_{1/2}

- **Indução enzimática:** Cit P450

- Seletivos vs não seletivos (fenobarbital)

conseqüências: ↓ F

↓ T_{1/2}

Tolerância (auto-indução (fenobarbital))