CAPÍTULO 52

FARMACOCINÉTICA: DISTRIBUIÇÃO, EXCREÇÃO E ASPECTOS CLÍNICOS

[DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c52](https://doi.org/10.4322/978-65-995353-2-1.c52)

Carolina Dourado de Faria¹, Fernando Antônio Ramos Schramm Neto², Yuri de Jesus Machado³, Lucas Furlan Cirqueira de Souza⁴, Isabelly Raiane Silva dos Santos⁵, Carolina Woinarovicz Meneghetti⁶, Liara de Oliveira Teixeira⁷, Rafaella Ugrin de Oliveira Silva⁸, Matheus Costa Cabral⁹, Antônio Lucas Farias da Silva¹⁰.

¹ Universidade Salvador, carolinain11@gmail.com;

² Universidade Salvador, fernando78541@hotmail.com;

³ Universidade Salvador, mjjuri1999@gmail.com;

⁴ Universidade de Uberaba, lucasfurlan7@hotmail.com;

⁵ Universidade Federal do Pará, isabelly.santos@ifpa.edu.br;

⁶ Universidade Estadual de Ponta Grossa, carolinawmeneghetti@gmail.com;

⁷ Universidade Federal de Santa Maria, liarateixeira6@gmail.com;

⁸ Universidade Federal de Alfenas-MG, rafaella.oliveira@sou.unifal-mg.edu.br;

⁹ Fundação Cristiano Varela, matheus_c.cabral@outlook.com

¹⁰ Centro Universitário Unifacid, lucas1992farias@gmail.com.

RESUMO

Objetivo: Discutir sobre o funcionamento dos processos de distribuição e excreção dos fármacos, além de abordar os principais aspectos clínicos necessários para aplicação desses conceitos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura. As seguintes bases de dados bibliográficos foram consultadas: PubMed/Medline, SciELO e Google Acadêmico,

utilizando como palavras-chave “*Pharmacokinetics*”, “*Excretion*”, “*Distribution*”, “*Clinical Aspects*”. **Resultados:** A distribuição é o segundo processo farmacocinético, isto é, a etapa em que o fármaco irá passar da corrente sanguínea até o seu tecido alvo, depois de ter entrado na circulação através do processo de absorção. Uma característica clínica importante é a correlação entre a chegada e saída dos fármacos, e a irrigação sanguínea de um tecido. Os tecidos que possuem uma melhor perfusão recebem e eliminam rapidamente o composto, e os que possuem uma perfusão menor, essa ação ocorre lentamente. Já o processo de excreção é a etapa final da interação entre o fármaco e o organismo humano. Constitui-se como a remoção do composto, da corrente sanguínea para o meio externo. A excreção pode ocorrer por meio de alguns órgãos e sistemas como: pulmões, trato gastro intestinal, pele e rins. Esse último, por exemplo, pode ter a sua efetividade clinicamente alterada através da alteração do pH urinário. **Considerações finais:** Compreender o processo de distribuição e de excreção no organismo humano, além da sua aplicação clínica, é necessário para fundamentar o conhecimento farmacológico. Essas informações são essenciais para todo meio acadêmico e científico, que pode corroborar com o desenvolvimento de novos fármacos e condutas terapêuticas.

Palavras-chave: Farmacologia; Compostos Orgânicos; Atenção à Saúde.

Área Temática: Ciências da Saúde.

E-mail do autor principal: carolinain11@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A partir do momento em que um fármaco é administrado, independentemente da via utilizada, começa a ocorrer uma interação entre o organismo humano e o composto farmacológico. Essa interação é o alvo de estudo da farmacocinética. Esse estudo é subdividido em 4 etapas principais: absorção, distribuição, metabolização e excreção (Brunton, 2012). Neste capítulo, o enfoque será dado às etapas de distribuição e excreção, abordando também os aspectos clínicos que as envolvem.

A distribuição é a etapa da farmacocinética em que o fármaco irá passar da corrente sanguínea para o seu tecido alvo. Esse processo sofre influência do débito cardíaco, fluxo sanguíneo, permeabilidade capilar, características de membrana do tecido alvo, lipossolubilidade, gradiente de pH transmembrana e sua ligação a proteínas plasmáticas e teciduais (Brunton, 2012; Di Giulio, Gorio, Carelli et al, 2018).

É importante destacar que o fármaco precisa estar na sua forma livre, não ligado a

proteínas plasmáticas, para estar ativo e exercer a ação no tecido alvo. Contudo, é necessário que uma proteína faça o transporte do local de entrada até o sítio de ligação, e a mais relevante nesse processo é a albumina (Brunton, 2012; Winter, 1994; Dos Santos, Torriani, Barros, 2013). Então, quando existe alguma enfermidade, por exemplo, uma doença hepática crônica, agindo na redução da produção de proteínas, principalmente a albumina, o processo de distribuição é comprometido. Assim, faz-se necessário a compreensão do funcionamento do fármaco e da condição clínica de quem irá recebê-lo.

O processo de excreção trata-se da parte da farmacocinética na qual os produtos residuais do metabolismo dos fármacos são eliminados do organismo (Brunton, 2012; Di Giulio, Gorio, Carelli et al, 2018). Essa etapa acontece, principalmente, através do metabolismo do fígado e da excreção renal. No entanto, a eliminação também pode ocorrer por meio do ducto biliar, pulmões, e, até mesmo, da pele, por meio do suor (Brunton, 2012; Pascuzzo-Lima, 2008). A excreção retira do organismo compostos farmacológicos que, se permanecessem, seriam tóxicos e deletérios. Assim, quando uma via não pode ser utilizada, é necessário buscar outra via ou terapêutica alternativa. Por exemplo, um paciente nefropata não consegue excretar plenamente certos fármacos, sendo assim, algumas estratégias terapêuticas podem ser lançadas, como: diminuir a dose ou aumentar o intervalo entre elas.

O objetivo desse capítulo discutir sobre as etapas de distribuição e excreção da farmacocinética, demonstrando a sua relevância e aplicação clínica. Consolidando conhecimentos extremamente relevantes da prática clínica, de forma a contribuir na capacitação dos profissionais da área de saúde.

2 MÉTODO

O presente estudo constitui uma revisão narrativa da literatura sobre as etapas de distribuição e excreção na farmacocinética e seus aspectos clínicos. Os dados foram obtidos por meio de levantamento bibliográfico entre abril e maio de 2021. Como critério de inclusão dos artigos, foram selecionadas as publicações entre 2005 e 2021, no idioma inglês. Esse recorte temporal foi utilizado para analisar os trabalhos mais recentes e os da década passada, com o intuito de permitir a observação das discussões, e as atualizações que foram feitas a respeito da temática. Os descritores em inglês utilizados para o cruzamento foram: “*Pharmacokinetics*”, “*Excretion*”, “*Distribution*”, “*Clinical Aspects*”. As bases de dados eletrônicas utilizadas para a pesquisa foram a PubMed/Medline, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico, bem como sites e livros publicados sobre o tema. É importante destacar que o

estudo se pautou nas características de uma revisão narrativa. Dessa forma, não foi desenvolvido com base em um questionamento específico, de forma sistematizada, mas sim em tema amplo com seleção de informações em publicações gerais sobre o assunto para atualizar o conhecimento do leitor acerca desta temática. Assim, não incluindo uma descrição quantitativa dos trabalhos avaliados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3 DISTRIBUIÇÃO E ASPECTOS CLÍNICOS

A distribuição vai promover a passagem do fármaco da corrente sanguínea para o tecido alvo. Assim, a irrigação do tecido é um fator importante, pois determina a velocidade em que o fármaco irá chegar ao seu sítio de ação e a sua quantidade inicial. Desse modo, os órgãos com melhor perfusão mimetizam o efeito rapidamente, assim como conseguem eliminar a substância com maior velocidade (rins, fígado, coração, pulmões). De maneira antagônica, os ossos e o tecido adiposo podem ser considerados reservatórios, pois neles a irrigação é mais escassa, existe maior ligação tecidual, e fármacos muito lipossolúveis ficam por mais tempo armazenados no organismo (Brunton, 2012).

O tecido cerebral, que apesar de ser muito bem perfundido, não é acessado com tanta facilidade por todos os fármacos. A barreira hematoencefálica possui características de permeabilidade distintas em relação aos outros órgãos, pois é mais seletiva e exige que haja o transporte transcelular (Di Giulio, Gorio, Carelli et al, 2018). As características físico-químicas dos fármacos que buscam esse sítio de ligação precisam ser bem calculadas, principalmente com relação à lipossolubilidade. Um exemplo de fármaco lipossolúvel que consegue atravessar esse compartimento, mesmo não sendo originalmente projetado para isso, é a prometazina (antialérgico de 1º geração), que tem como efeito adverso sono e fadiga, pois ao atravessar a barreira, inibe a histamina, que, no cérebro, atua no processo de despertar (Brunton, 2012; Di Giulio, Gorio, Carelli et al, 2018).

Ao chegar à corrente sanguínea, o fármaco pode se apresentar de duas formas - ligado a proteínas plasmáticas ou livre. Ele se encontra farmacologicamente ativo na forma livre, pois estando ligado às proteínas, não consegue atravessar o endotélio e chegar ao líquido intersticial e intracelular devido a fatores como seu tamanho e peso molecular estarem aumentados (Brunton, 2012). As duas principais proteínas envolvidas são a albumina, que se liga aos fármacos de característica ácida, e a glicoproteína alfa-1, que se liga aos básicos (Di Giulio,

Gorio, Carelli et al, 2018).

A ligação com as proteínas depende da concentração do fármaco, da afinidade e do número de locais de ligação. Quanto maior o tempo de ligação da proteína ao fármaco, maior a permanência desse no organismo (Brunton, 2012; Winter, 1994; Di Giulio, Gorio, Carelli et al, 2018). Ela é reversível, então, na medida em que a fração livre reduz no sangue, o fármaco que estava ligado a proteína é liberado para repor a quantidade de fração livre (Winter, 1994). Quando um fármaco chega à corrente sanguínea, cerca de 80% dela está na forma ligada, e 20%, na forma livre (Dos Santos, Torriani, Barros, 2013; Dorce, DeLucia, 2006).

Figura 1 - Compartimento de distribuição dos fármacos.

Fonte: DI GIULIO, Anna Maria et al. Farmacologia generale e speciale: per le lauree sanitarie. Piccin, 2018.

Existem alguns parâmetros que servem de ferramenta para entender como o fármaco se distribuiu pelo organismo. Um dos principais deles é o volume de distribuição que informa qual volume do fármaco é necessário para ser diluído e produzir a concentração no plasma (Winter, 1994). Um maior volume de distribuição significa que a substância foi bem distribuída no organismo e possui baixa concentração plasmática. Ele é calculado através da divisão da quantidade de fármaco no corpo pela concentração no sangue ou plasma (Brunton, 2012; DiGiulio, Gorio, Carelli et al, 2018). Para entender melhor, podemos analisar o seguinte exemplo: foi administrado 100 mg do fármaco X e 100 mg do fármaco Y. A concentração plasmática do fármaco X é de 1mg/L e do fármaco Y é 2 mg/L. O volume de distribuição do fármaco X será de 100 L, já o do fármaco Y será de 50 L. Logo, o fármaco X foi mais bem distribuído pelo organismo.

Figura 2 - Fórmula do volume de distribuição

$$\text{Volume de Distribuição} = \frac{\text{Quantidade de fármaco no corpo}}{\text{Concentração no sangue ou plasma}}$$

Fonte: Autores, 2021

3.2 EXCREÇÃO E ASPECTOS CLÍNICOS

A excreção é a parte final da interação entre o fármaco e o organismo humano. Os resíduos farmacológicos serão eliminados do organismo através dos pulmões, do trato gastro intestinal, da pele ou dos rins. O clearance (Cl), isto é, a taxa de sangue depurado de uma fármaco por unidade de tempo, ocorre de acordo com dois modelos cinéticos principais, sendo eles: cinética de primeira ordem e cinética de ordem zero (Brunton, 2012).

- a) Depuração de primeira ordem: Trata-se de uma taxa de eliminação constante, e é o que acontece com a maioria dos fármacos. Ocorre quando a velocidade do metabolismo de determinado fármaco é diretamente proporcional à sua concentração livre. Dessa forma, uma fração constante do composto é metabolizada por unidade de tempo, correspondente à meia-vida do fármaco. Por exemplo: 100mg de um composto caiu para a metade depois de 4 horas, ficando 50mg no organismo. Após mais 4 horas, esta quantia caiu para 25mg, e assim sucessivamente (Pascuzzo-Lima, 2008; Schinoni, 2008).
- b) Depuração de ordem zero: Trata-se de uma taxa de eliminação variável. Ocorre quando os mecanismos de eliminação estão saturados pela alta concentração de alguns fármacos, como etanol e aspirina. Uma quantidade constante do fármaco é metabolizada por determinada unidade de tempo (que não corresponde à meia-vida). Por exemplo: 100mg de um composto caiu para 90mg depois de 4 horas. Após mais 4 horas, esta quantia caiu para 80mg, e assim sucessivamente (Pascuzzo-Lima, 2008; Schinoni, 2008).

É de fundamental importância entender como se dá o processo de excreção, visto que a partir dele é possível determinar o esquema medicamentoso (dose e frequência de administração) para atingir a concentração sanguínea desejada no estado de equilíbrio (*steady*

state). A concentração em equilíbrio desejada do fármaco precisa estar entre a concentração mínima eficaz e a concentração tóxica mínima, ou seja, dentro da janela terapêutica para não trazer riscos ao paciente. Dessa forma, a dosagem de manutenção (mg/h) pode ser obtida através do produto entre a concentração desejada (mg/L) e a depuração (L/h) (Brunton, 2012; Pascuzzo-Lima, 2008).

3.2.1 Excreção Hepática

Os hepatócitos, principais células componentes do fígado, são formados por transportadores contidos em sua membrana canalicular, que possuem como principal objetivo a liberação de fármacos e metabólitos para a bile, de onde serão excretados: a P-gp (glicoproteína-P) e a PRCM (proteína de resistência ao câncer de mama) são responsáveis pelo transporte de fármacos lipossolúveis anfipáticos, enquanto que a MRP2 (proteína 2 associada à multirresistência dos fármacos) se dedica à liberação dos metabólitos conjugados com os fármacos (Brunton, 2012).

Após a liberação dos fármacos e metabólitos para a bile, tais componentes serão direcionados para o trato gastrointestinal (TGI), de onde deixarão o organismo por meio das fezes. Vale ressaltar o fato de que os enterócitos também possuem transportadores contidos em sua membrana apical, o que possibilita a secreção direta de fármacos e metabólitos da circulação sistêmica para tal localização (Brunton, 2012; Wagner, 1983).

Por fim, vale ressaltar o mecanismo de reciclagem entero-hepática, que envolve a capacidade que o organismo humano possui de reabsorver os fármacos excretados para o TGI, reinserindo-os na circulação sistêmica. Tal procedimento possui extrema importância, pois possibilita o aumento da meia-vida e, conseqüentemente, dos efeitos induzidos pelo medicamento no corpo (Brunton, 2012).

3.2.2 Excreção Renal

Na excreção renal, os mecanismos que irão influenciar na eliminação dos resíduos farmacológicos são os próprios da estrutura renal, mas comportando-se segundo as características do fármaco e as condições que o ambiente renal irá apresentar. O início ocorre com a passagem do sangue pelo glomérulo, onde os resíduos são filtrados. A partir daí, ocorrerá a reabsorção e/ou secreção para posterior eliminação através da urina (Pascuzzo-Lima, 2008; Wagner, 1983). Além disso, outro fator importante é a idade do paciente, já que a capacidade renal é diferente. Com o passar dos anos, os rins perdem características morfológicas que levam à redução da sua funcionalidade. Assim, a fim de evitar danos iatrogênicos, pacientes mais

idosos podem ter uma prescrição farmacológica diferente (Wagner, 1983).

A parcela que passa pelo glomérulo pode voltar à corrente sanguínea através da reabsorção, que será influenciada pelo gradiente de concentração, pH e pela permeabilidade da membrana renal (Wagner, 1983). Todavia, grande parte dos fármacos não passa pelo glomérulo, pois está ligada à albumina. Dessa forma, a secreção do fármaco presente nos capilares peritubulares para a luz tubular é uma alternativa a fim de realizar a eliminação farmacológica. Isso se dará de maneira ativa através de transportadores de ácidos e bases (Winter, 1994).

Certos compostos tornam-se tóxicos ao corpo conforme a quantidade e o tempo que permanecem no organismo. Por isso, os rins possuem uma alta capacidade de filtração, chegando a filtrar cerca de 180 litros por dia em um ser humano saudável. Entretanto, no caso de pacientes com insuficiência renal, a depender do grau de lesão, é feita uma adequação terapêutica para não lesionar mais ainda o parênquima renal e não provocar a acumulação de componentes tóxicos (Winter, 1994; Pascuzzo-Lima, 2008; Schinoni, 2008). Um exemplo disso se dá com o ajuste de uso do tramadal para esse tipo de paciente. Nesses casos, ocorre uma redução da dose em comparação ao padrão. Além disso, há um aumento do intervalo entre as doses, permitindo que os rins tenham mais tempo para realizar a filtração e a consequente eliminação antes de um novo aumento do composto na corrente sanguínea (Brunton, 2012).

A excreção renal irá depender de fatores como: a estrutura preservada dos néfrons (que está comprometida em pacientes portadores de doenças renais crônicas) e o pH urinário. Ácidos fracos, ao entrar em contato com o pH ácido da urina, terminam sendo reabsorvidos, pois não conseguem se dissociar para serem eliminados, como exemplo, o ácido acetilsalicílico (AAS). Do ponto de vista clínico, podemos acelerar a excreção desse fármaco por meio da alcalinização da urina, utilizando bicarbonato de sódio (Brunton, 2012).

3.2.3 Excreção Pulmonar

A via de excreção pulmonar não demonstra grande relevância para a eliminação dos fármacos, mas anestésicos e fármacos administrados sistematicamente são eliminados pelos pulmões, principalmente compostos gasosos e voláteis. Alguns exemplos de substâncias excretadas por essa via são o benzeno e o etanol.

Os fatores que influenciam nessa via de excreção são a intensidade de ventilação, solubilidade no plasma e a tensão de vapor (Dorce, DeLucia, 2006; Lisboa, 2016). A ventilação permite que haja a saída do meio interno para o externo. Quanto maior a ventilação, mais fácil se torna a liberação. Esse processo ocorre devido à diferença de pressão parcial. Quando o gás está em maior pressão no plasma que no alvéolo, ele consegue sair dos capilares para os alvéolos

e ser excretado pela via aérea (Dorce, DeLucia, 2006).

3.2.4 Excreção Dérmica

Através do suor, a pele pode ser porta de saída para a excreção de xenobióticos, mas, quantitativamente, possui uma pequena porcentagem de participação nesse processo (Brunton, 2012; Dorce, DeLucia, 2006). Entretanto, pelo ponto de vista forense, há certa relevância devido à possibilidade de análise toxicológica (Federico, Sakata, Pinto et al, 2017). Fármacos de características lipossolúvel e na forma não-ionizada conseguem ter maior facilidade de atravessar a derme. Além disso, o pH é outro fator relevante nesse processo (Brunton, 2012).

4 CONCLUSÃO

A farmacocinética é uma das bases da farmacologia clínica. Por isso, compreender as suas etapas é essencial, principalmente, para os profissionais de saúde que precisaram desses conceitos para uma boa prática profissional, levando eficiência e eficácia no tratamento farmacológico dos enfermos.

Como visto, a distribuição e a excreção são etapas em que a interação entre o fármaco e o organismo irá variar de acordo com o fármaco e o paciente. Cada caso terá uma determinada conduta. Dessa forma, esses conceitos, ao serem bem difundidos, irão promover o melhor preparo para a assistência adequada à demanda. Além disso, ressalta-se a importância contínua da discussão da temática, pois cada vez mais novos fármacos são introduzidos na prática clínica.

REFERÊNCIAS

Brunton, L.L.; **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, Ed. Artmed: Porto Alegre, 2012, cap. 2.

Di Giulio, A. M., Gorio, A., Carelli, S., Cella, S. G., Scaglione, F. *Farmacologia generale e speciale: per le lauree sanitarie*. **Piccin**. 2018.

Dorce, V. A., DeLucia, R. Capítulo 8 Excreção de Fármacos. **Farmacologia Integrada**. 2006; 119.

Dos Santos, L., Torriani, M. S., Barros, E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Artmed Editora. 2013.

Federico, M. P., Sakata, R. A. P., Pinto, P. F. C., Furtado, G. H. C. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. 2017; 15(3): 201-205.

Lisboa, M. P. **Matrizes biológicas de interesse forense**. 2016.

Pascuzzo-Lima, C. Farmacocinética VI: Farmacocinética Clínica. **FARMACOLOGÍA BÁSICA**. 2008, 61.

Schinoni, M.I. **Fisiologia hepática**. Gazeta Médica da Bahia. 2008; 76(2).

Wagner, J. G. **Farmacocinética clínica**. Reverté. 1983.

Winter, M. E. **Farmacocinética clínica básica**. Ediciones Díaz de Santos. 1994.