CAPÍTULO 53

FARMACOCINÉTICA: METABOLIZAÇÃO E ASPECTOS CLÍNICOS

[DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c53](https://doi.org/10.4322/978-65-995353-2-1.c53)

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, Felipe Augusto Pereira dos Santos⁸, Fabiana Souza Oliveira⁹, Geísa de Moraes Santana¹⁰

¹ Universidade Salvador, carolinain11@gmail.com;

² Universidade Salvador, fernando78541@hotmail.com;

³ Universidade Salvador, mjjyuri1999@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 de Uberaba, felipebase016@gmail.com;

⁹ Centro Universitário Governador Ozanam Coelho, fabi.sou.oli.14@gmail.com;

¹⁰ Universidade Estadual do Piauí, geisasantana97@gmail.com.

RESUMO

Objetivo: Discutir sobre as principais evidências científicas acerca do processo de metabolização e aspectos clínicos envolvendo a farmacocinética; **Método:** Foi realizado uma revisão narrativa de literatura. As bases de dados bibliográficos utilizadas foram PubMed, SciELO e LILACS. Os seguintes descritores foram usados na pesquisa: “*Pharmacokinetics*”, “*Metabolization*”, “*Clinical Aspects*”. Foi utilizado o operador booleano “AND” para auxiliar nas buscas. **Resultados:** A metabolização constitui-se como um dos principais processos de passagem de fármacos pelo corpo humano. É nesta etapa que irá ocorrer interação direta entre o sistema orgânico e o produto exógeno, com este segundo exercendo sua ação de forma a interferir direta ou indiretamente em atividades biológicas inatas. Dois exemplos mais comuns de interação corpo-fármaco podem ser exemplificados: as metabolizações do paracetamol e do etanol. **Considerações Finais:** O entendimento acerca da etapa de metabolização de produtos pelo corpo humano é de fundamental importância para a compreensão da ação dos mais diversos fármacos, bem como para o desenvolvimento de novas drogas pela ciência.

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

Área Temática: Ciências da Saúde.

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

1 INTRODUÇÃO

A metabolização também pode ser reconhecida como o “M” da sigla mnemônica ADME (Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção). Mas o que, de fato, se constitui a metabolização? O autor Eliezer J. Barreto, juntamente com sua equipe, em seu livro *Química Medicinal*, afirma que a metabolização de fármacos compreende um conjunto de reações enzimáticas que são responsáveis por biotransformar não tais produtos, como também corpos estranhos – os quais ele denominou de xenobióticos – em compostos metabólicos, com aumento de sua polaridade, visando serem excretados através de meios orgânicos, como a urina (Barreiro, Fraga, 2001; Low, 1998).

Retomando o ciclo farmacocinético do fármaco, vê-se que esse é primeiro absorvido na mucosa gástrica – esse ciclo não é válido para todos – passando por sua membrana plasmática para alcançar a corrente sanguínea, com este processo dependendo de uma série de condições específicas para que possa ocorrer, a exemplo do coeficiente de partição óleo/água e da característica intrínseca de acidez ou basicidade de um xenobiótico (Barreiro, Fraga, 2001). Após isso, o fármaco será distribuído através da vascularização, podendo este se encontrar em sua forma livre ou ligada a uma proteína sérica. Por fim, ao chegar a um órgão funcionalmente capaz, a exemplo do fígado, o fármaco será metabolizado por um conjunto de reações enzimáticas, visando ter sua atividade biológica cessada e ser excretado do nosso corpo através da urina, sobretudo, ou outras formas específicas, a exemplo da pulmonar, dérmica, dentre outras, como será mais aprofundado ao longo deste capítulo (Barreiro, Fraga, 2001).

Apesar do metabolismo gerar, em sua maioria, produtos com uma alta polaridade, visando facilitar o processo de excreção do organismo, podem ser produzidos metabólitos com uma atividade biológica mais potente, ou até com uma atividade mais tóxica. Isso acontece, por exemplo, na biossíntese dos esteroides, na qual o conjunto de enzimas que deveria gerar produtos inativos, a partir dos fármacos, também origina metabólitos biologicamente ativos oriundos de substâncias endógenas, neste caso, os esteroides (Brunton, 2012).

O maior entendimento, auxiliado pelo aumento do número de pesquisas voltadas para esta área da farmacocinética, permitiu a criação de uma nova subespecialidade: a farmacogenética. Essa se dedica a estudar sobre como a diferença genética entre as pessoas pode influenciar na resposta que cada um oferece perante os medicamentos, pois polimorfismos genéticos estão diretamente relacionados a enzimas metabolizadoras, transportadoras, e ainda receptoras, o que também interfere no procedimento de resposta própria do organismo contra

os fármacos (Metzger, Souza-Costa, Tanus-Santos, 2006). Acredita-se, ainda, no potencial desta área para se buscar novas oportunidades no tratamento do câncer, visto que com ela pode-se individualizar o tratamento quimioterápico a cada um dos pacientes, objetivando minimizar os riscos e a toxicidade, e maximizar a resposta sua terapêutica (Brunton, 2012; Reis, 2006).

Fundamentando-se nisso, o objetivo deste trabalho é discutir sobre as principais evidências científicas acerca do processo de metabolização e aspectos clínicos envolvendo a farmacocinética.

2 MÉTODO

O presente estudo constitui uma revisão narrativa da literatura sobre a etapa de metabolização na farmacocinética e os aspectos clínicos relacionados. Os dados foram obtidos por meio de levantamento bibliográfico entre abril e maio de 2021 e a revisão foi conduzida entre maio e junho de 2021. Como critério de inclusão, fez-se seleção de publicações dos últimos 15 anos, nos idiomas inglês e português. Os descritores em inglês utilizados para o cruzamento foram: “*Pharmacokinetics*”, “*Metabolization*”, “*Clinical Aspects*”. O operador booleano “AND” foi usado para auxiliar nas pesquisas. As bases de dados eletrônicas utilizadas para a pesquisa foram PubMed, SciELO e LILACS, bem como 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.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de metabolização pode ser dividido em fase I, que compreende reações de oxidação, redução e hidrólise, e fase II, que engloba uma conjugação. Por sua vez, os produtos resultantes, denominados metabólitos, podem se apresentar na forma de ativos ou inativos. Por fim, levando-se em consideração o fármaco de origem, os metabólitos ativos podem atuar de modo semelhante, distinto, ou até por antagonismo total (Pereira, 2007; Streck, Costa, 1999; Moro, Invernizzi, 2017).

A cadeia reacionária que compõe a fase I inicia-se expondo ou acrescentando um grupo funcional hidrossolúvel ao composto original, a exemplo do ocorrente em reações de hidrólise. Com isso, o fármaco ativo original se torna inativo na maioria dos casos, muito embora existam exceções nas quais o composto tem sua atividade farmacológica conservada e, muitas vezes,

ampliada. Um caso que foge à regra é quando um pró-fármaco – composto biologicamente inativo utilizado para aumentar a quantidade da substância na forma ativa que chega ao local de ação – sofre o processo de bioativação, com o acréscimo de um grupo funcional hidrossolúvel, em geral, éster ou amida, resultando na formação de um metabólito ativo, sendo que este ainda pode sofrer a ação de uma segunda enzima e ser convertido em metabólito inativo novamente (Brunton, 2012; Pereira, 2007). Um exemplo que evidencia esta segunda condição citada é o do enalapril, um inibidor da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), sendo importante para tratar hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, e que constitui-se como um composto biologicamente inativo, até ser convertido pela ação da enzima esterase em enalaprilato diácido, sua forma ativa (Brunton, 2012).

A fase II da metabolização engloba uma reação de conjugação na qual a substância inativa formada durante a fase I, ou até o composto original, tem o seu grupo funcional hidrossolúvel realizando uma ligação covalente com o ácido glucurônico ($C_6H_{10}O_7$), acetato, sulfato, glutatona ou outros metabólitos formados por processos químicos endógenos. Como resultado final, formam-se compostos conjugados extremamente polarizados e inativos, que, por conta disso, são rapidamente excretados do organismo através da urina ou de outras formas específicas já citadas (Brunton, 2012). Um exemplo de composto conjugado é o 6-glicuronídico, oriundo da morfina, sendo essa uma droga narcótica com alto poder analgésico indicada para tratamento de dores extremas.

Existe também o metabolismo de primeira passagem, que nada mais é do que uma porcentagem do fármaco administrado por via oral – é a que mais possui perda por este tipo de metabolismo, muito embora seja comum a todas as vias nas quais se tem absorção - que é inativada primariamente através do epitélio intestinal ou do fígado antes deste cair na corrente sanguínea e ser enviado para a circulação sistêmica, resultando em uma menor biodisponibilidade da droga (Brunton, 2012; Pereira, 2007). Afeta mais os fármacos administrados oralmente pois esta via é onde irá existir maior porcentagem de absorção. Este processo é, portanto, ausente na via endovenosa, onde o grau de biodisponibilidade é de 100%.

Por fim, muitos dos tecidos do corpo possuem um grau de metabolização, a exemplo do trato gastrointestinal e dos pulmões, muito embora isso seja mais comum de se estudar e discutir no fígado. As principais enzimas participantes das reações que englobam a fase I da metabolização são mais comumente encontradas no retículo endoplasmático celular, enquanto as da fase II são localizadas no citosol das células (Brunton, 2012). Por conseguinte, tais reações de biotransformação podem ser de dois tipos: microssomiais, quando ocorrem no retículo endoplasmático liso, e não microssomiais, quando ocorrem no citosol ou na mitocôndria.

Portanto, fica claro a importância do metabolismo para o funcionamento adequado do organismo humano, com a cinética dos produtos obtidos a partir da ingestão de fármacos sendo determinante para caracterizar suas diversas medidas terapêuticas (Barreiro, Fraga, 2001; Nassar, Kamel, Clarimont, 2004). Com o objetivo básico de biotransformar um composto farmacológico lipossolúvel em hidrossolúvel, visando facilitar seu processo de excreção, a metabolização se caracteriza como um dos passos mais importantes do ADME (Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção), sendo fundamental para o organismo se livrar de xenobióticos das mais variadas características.

3.1 SISTEMA CITOCROMO P450 E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem enzimas específicas que atuam nas duas fases deste processo pertencente ao ADME - as chamadas oxidases da fase I, que englobam o conjunto enzimático do sistema citocromo P450, ou simplesmente CYP, as monoxigenases contendo flavina (FMO), e as epóxido hidrolases. Já no grupamento de enzimas pertencentes à fase II, existem algumas principais, como as sulfotransferases, a glutathione-S-transferase e as metiltransferases (Brunton, 2012).

Citocromo, ou citocromas, são proteínas de membrana que atuam como subunidades de um complexo enzimático maior e responsável por gerar reações de redução, bem como outras em específico. As enzimas constituintes do citocromo P450 – ou simplesmente CYP – contêm uma molécula de heme ligada não covalentemente a uma cadeia polipeptídica. A função desse grupamento tem a ver com sua estrutura, que é constituída por um átomo de ferro em uma base de carboidrato, sendo que este átomo se liga ao oxigênio, que por sua vez tem a função de ativar locais específicos do CYP, visando assegurar seu papel na cadeia reacional (Brunton, 2012). Constituem o principal complexo de enzimas responsáveis por biotransformar os fármacos, estando relacionados a efeitos tóxicos de determinados fármacos (quando transformam não tóxicos em tóxicos), assim como no mecanismo de interação entre medicamentos (fármacos podem induzir ou inibir essas enzimas).

Existem mais de 50 enzimas conhecidas que fazem parte do CYP, contudo as mais conhecidas são a CYP3A4, responsável pela metabolização de aproximadamente 60% de todos os fármacos, a CYP2D6, que metaboliza 30% de todos os fármacos, e a CYP2E1, responsável pela reação do paracetamol e do etanol (Costa, de Oliveira, Pimenta, 2004; Santiago, 2003).

Figura 1. Localização do CYP na célula

Fonte: As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman, p.126

O paracetamol é metabolizado, sobretudo no fígado, por meio de três vias principais de reações químicas: glicuronização (conjugação junto ao ácido glicurônico), sulfatação e oxidação. A via oxidativa é mediada por meio da enzima CYP2E1, e tem como produto final o n-acetil-p-benzoquinonaimina – ou simplesmente NAPQI – um metabólito altamente hepatotóxico que em condições normais se une à glutatona, uma molécula composta por três aminoácidos de cisteína, glicina e ácido glutâmico. Essa união anula a hepatotoxicidade do NAPQI, convertendo-o em ácido glicurônico e facilitando sua excreção (Lopes, Matheus, 2012).

Figura 2– Metabolização do Paracetamol

Fonte: Autores, 2021

Já o etanol possui sua via de metabolização, ocorrente no fígado, dividida em duas vias: através do sistema mediado pela enzima álcool desidrogenase (ADH) e por meio da via microsossomial de oxidação do etanol. Ambas as vias se complementam ao longo do processo de metabolização (Netto, 2008).

Durante a primeira via, a enzima álcool desidrogenase (ADH) converte o etanol em acetaldeído ainda no citoplasma dos hepatócitos. Na segunda via, a enzima aldeído desidrogenase (ALDH), já no interior da mitocôndria, irá metabolizar o aldeído, presente na molécula do acetaldeído, de modo que só reste o acetato. Esse, por sua vez, é convertido em dióxido de carbono e água, o que termina por gerar uma carga energética (Netto, 2008; ed Melo, Barrias, da Silva Breda, 2001; Mincis, Chebli, Khouri et al, 1995).

É importante ressaltar que o etanol, quando ingerido através da via oral, é absorvido em diferentes localidades do corpo, com aproximadamente 30% sendo retirado através da mucosa gástrica, 65% sendo absorvido diretamente a partir do duodeno, e cerca de 5% ao passar através do cólon. Além disso, o próprio etanol atua como um depressor do Sistema Nervoso Central a partir de suas interações com o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico, ou simplesmente GABA (Brunton, 2012).

Figura 3 – Metabolização do Etanol

Fonte: Autores, 2021

Em virtude de serem uma superfamília de enzimas, o CYP está envolvido no metabolismo de uma série de fatores, como componentes oriundos de dietas xenobióticos, na produção de substâncias endógenas, como esteroides, e na síntese de ácidos graxos a partir de colesterol (Brunton, 2012). Contudo, existem alguns xenobióticos que possuem propriedades de inibir e estimular a ação dessas enzimas, independentemente de serem substratos para tais.

Um exemplo é o antifúngico cetoconazol, que inibe a ação da CYP3A4 e de outras enzimas pertencentes ao CYP (Brunton, 2012).

As substâncias que possuem a propriedade de inibir a ação deste complexo enzimático são denominadas de xenobióticos antagonistas. Estes fármacos, além de serem substratos, apresentam antagonistas – moléculas que se ligam as enzimas e impedem se ligarem aos seus substratos, impedindo que sejam degradados (Brunton, 2012). Consequentemente, haverá uma diminuição da excreção do xenobiótico, gerando aumento de sua concentração no sangue (disponibilidade), podendo, inclusive, exibir níveis tóxicos na janela terapêutica. Portanto, se um fármaco for administrado na forma de um inibidor, esse apresentará uma maior dose quando presente no sangue (Brunton, 2012; Mtzger, Souza-Costa, Tanus-Santos, 2006).

Já os xenobióticos indutores são aqueles que estimulam a atividade do CYP. Como consequência, esses aumentam a velocidade de excreção destes corpos estranhos, diminuindo sua biodisponibilidade e, consequentemente, seus efeitos no organismo (Brunton, 2012; Cardoso, Figueiredo, Domingos et al, 2000; Follmer, Netto, 2013).

4 CONCLUSÃO

A metabolização, ou biotransformação, constitui-se como sendo uma das etapas mais importantes da passagem de fármacos pelo organismo humano. A partir do seu entendimento, cientistas podem usar os mecanismos básicos envolvidos na ação e reação do sistema orgânico para a elaboração de novos produtos usados no avanço da ciência. Cabe aos órgãos educadores da área da saúde garantir o seu pleno entendimento para com graduandos das áreas de Medicina, Farmácia e Enfermagem, sobretudo, para que possam ter um pleno arcabouço teórico acerca do conhecimento que rege tal temática. Trata-se de uma temática abrangida numa vasta literatura, presente em diferentes bases bibliográficas, o que pode servir como base para tal ação.

REFERÊNCIAS

- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed: Porto Alegre, 2001. 608 p.
- BRUNTON, L.L.; **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 2112 p.
- CARDOSO, L. C.; FIGUEIREDO, M. D.; DOMINGOS, M. G.; VAISMAN, M.; CARVALHO, D. P. Sistema enzimático gerador de peróxido de hidrogênio: NADPH oxidase na tireóide humana. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, n. 44, p. 352-357, 2000.
- COSTA, E. M. D. M. B.; DE OLIVEIRA, V.; PIMENTA, F. C. Citocromos P450 e biotransformação microbiana. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, n. 33, . 21-32, 2004.
- DE MELO, M. L. M.; BARRIAS, J.; DA SILVA BREDAS, J. J. R. Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal, 2001.
- FOLLMER, C.; NETTO, H. J. B. Fármacos multifuncionais: monoamina oxidase e α -sinucleína como alvos terapêuticos na doença de Parkinson. **Quim. Nova**, n. 36, p. 306-313, 2013.
- LOPES, J.; MATHEUS, M.E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm**, n. 93, p. 411-414, 2012.
- LOW, L. K. Em Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1998, cap. 3.
- MARTÍNEZ-CAYUELA, M. Toxicidad de xenobióticos mediada por radicales libres de oxígeno. **Ars Pharmaceutica**, n. 39, p. 5-18, 1998.
- METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, n. 39, p. 515-521, 2006.
- MINCIS, M.; CHEBLI, J. M. F.; KHOURI, S. T.; MINCIS, R.. Etanol e o trato gastrointestinal. **Arq. Gastroenterol**, p. 131-139, 1995.
- MORO, A.; INVERNIZZI, N. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. **História, Ciências, Saúde**, n. 3, p. 603-622, 2017.
- NASSAR, A. E. F.; KAMEL, A. M.; CLARIMONT, C. Improving the decision-making process in structural modification of drug candidates: reducing toxicity. **Drug Discovery Today**, n. 9, p. 1055-1064, 2004.
- NETTO, A. U. Considerações bioquímicas sobre o etanol. **Bioquímica II**, 2008.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química nova**, n. 30, p. 171-177, 2007.

Reis, M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Medicina**, n. 39, p. 577-586, 2006.

SANTIAGO, L. M. A metabolização no sistema do citocromo P450 e a sua importância em Clínica Geral. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, n. 19, p. 121-129, 2003.

STRECK, E. L.; COSTA, T. D. Isoformas do citocromo P450 e outros fatores que alteram a biotransformação de fármacos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, n. 11, p. 36-41, 1999.