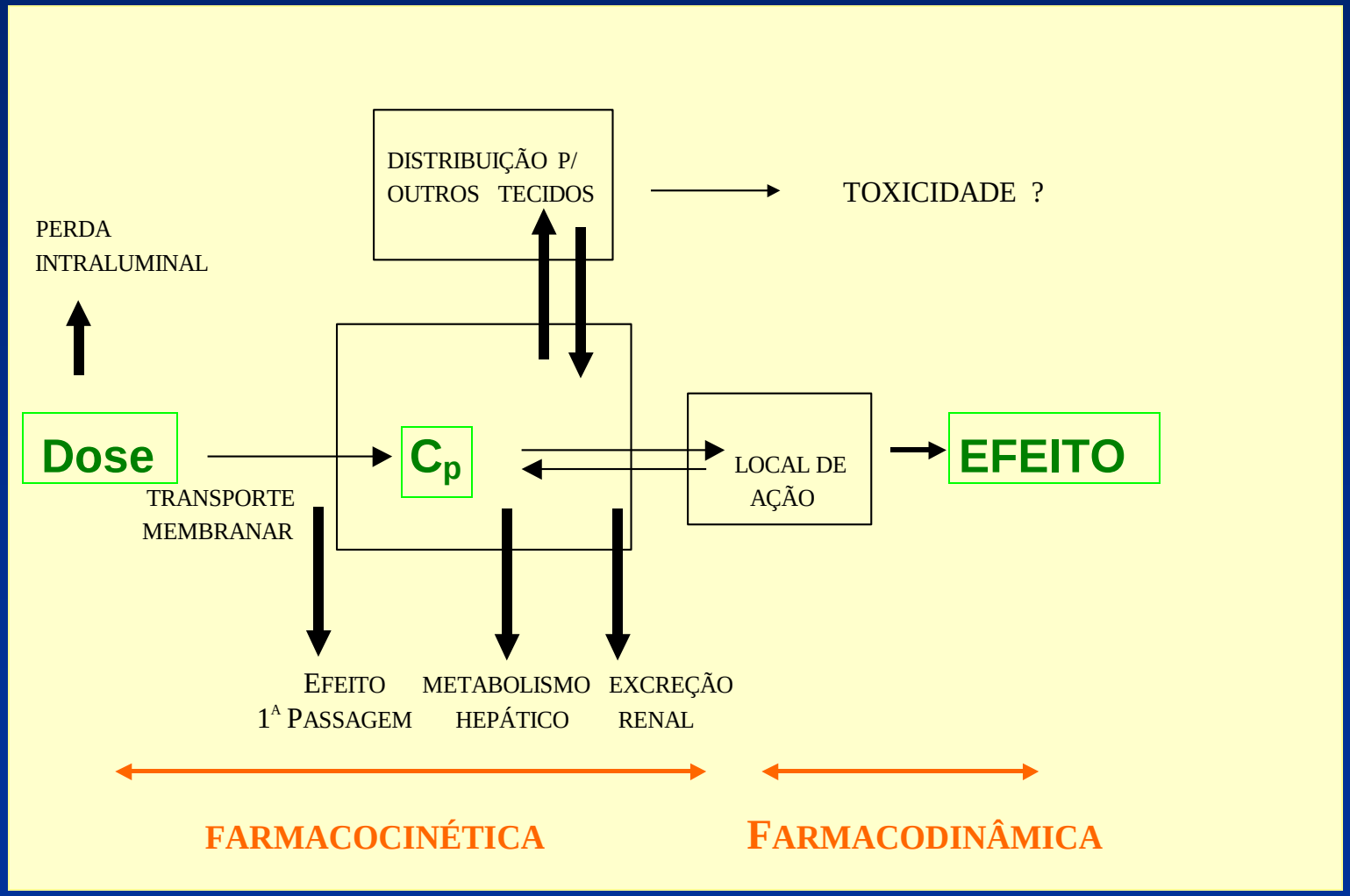
A relação entre intensidade / duração do efeito e a dose do fármaco administrada é uma função da sua **FARMACOCINÉTICA** e **FARMACODINÂMICA**



MODELOS FARMACOCINÉTICOS

- OBJETIVO: Estabelecer uma hipótese simples para descrever um sistema biológico complexo de tal forma que se possa desenvolver equações matemáticas que descrevem a evolução temporal da concentração de um fármaco (*e dos seus metabólitos*) no corpo.

- ORDEM DA CINÉTICA: A ordem de uma reação indica como a concentração do fármaco influencia a velocidade da reação.

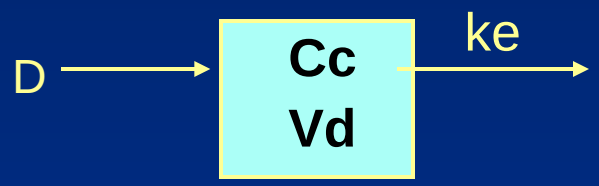
$$V = k \cdot Q^n$$

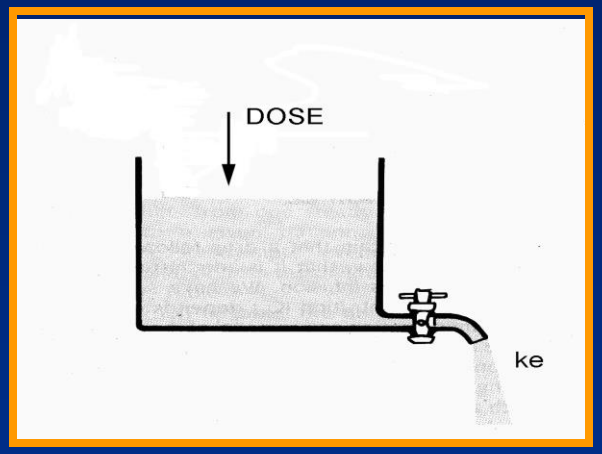
Cinética de primeira ordem (n=1)
Cinética de ordem zero (n=0)

- NB: MODELO NÃO COMPARTIMENTAL
  - 0 compartimento
  - A curva é ajustada aos dados, sem obedecer a um modelo

MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *i.v.*

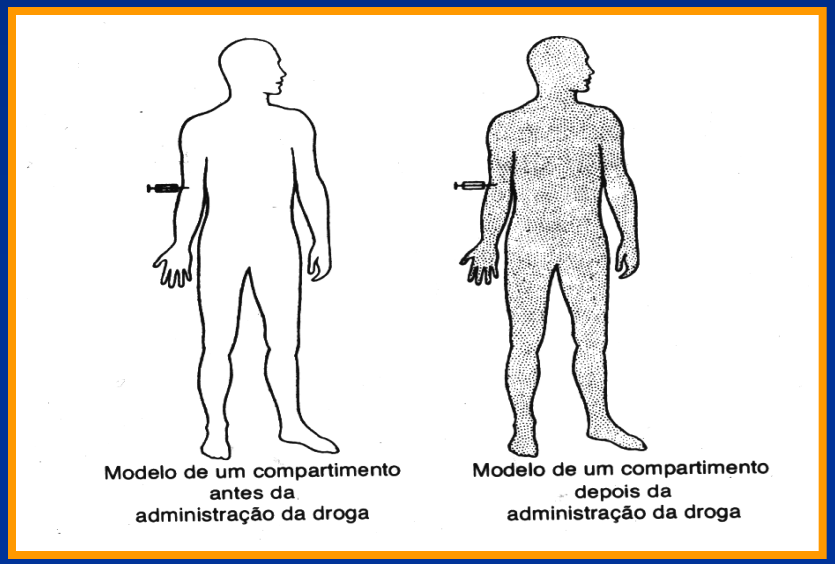
- MODELO MATEMÁTICO:





- CARACTERÍSTICAS:

1. Absorção instantânea (i.v.)
2. Eliminação de primeira ordem
3. Distribuição instantânea



VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

- CONCEITO: **Volume aparente de distribuição do fármaco; dá um índice de quanto o fármaco é distribuido para os tecidos**

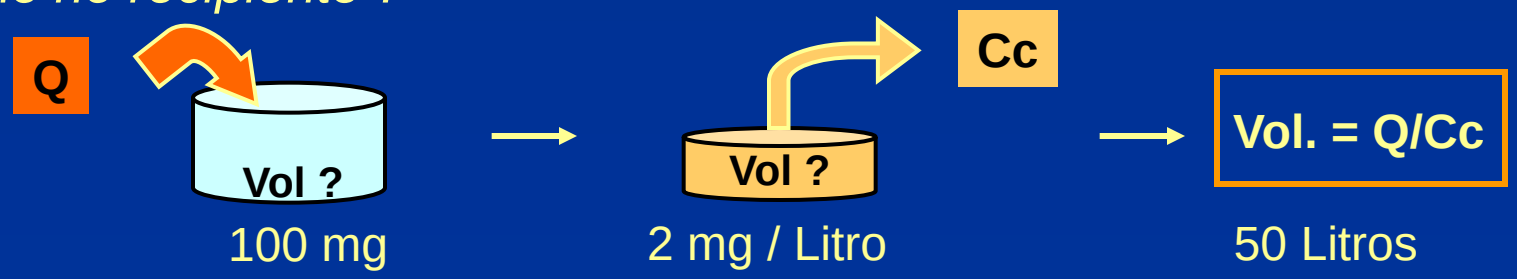
- DEFINIÇÃO:

$$Vd = \frac{Q}{C_p}$$

Unidade: volume

- **Volume de líquido** que o fármaco ocuparia se todo o fármaco presente no corpo estivesse em solução na mesma concentração do que no plasma

- *Analogia: Como calcular o volume de água contido no recipiente ?*

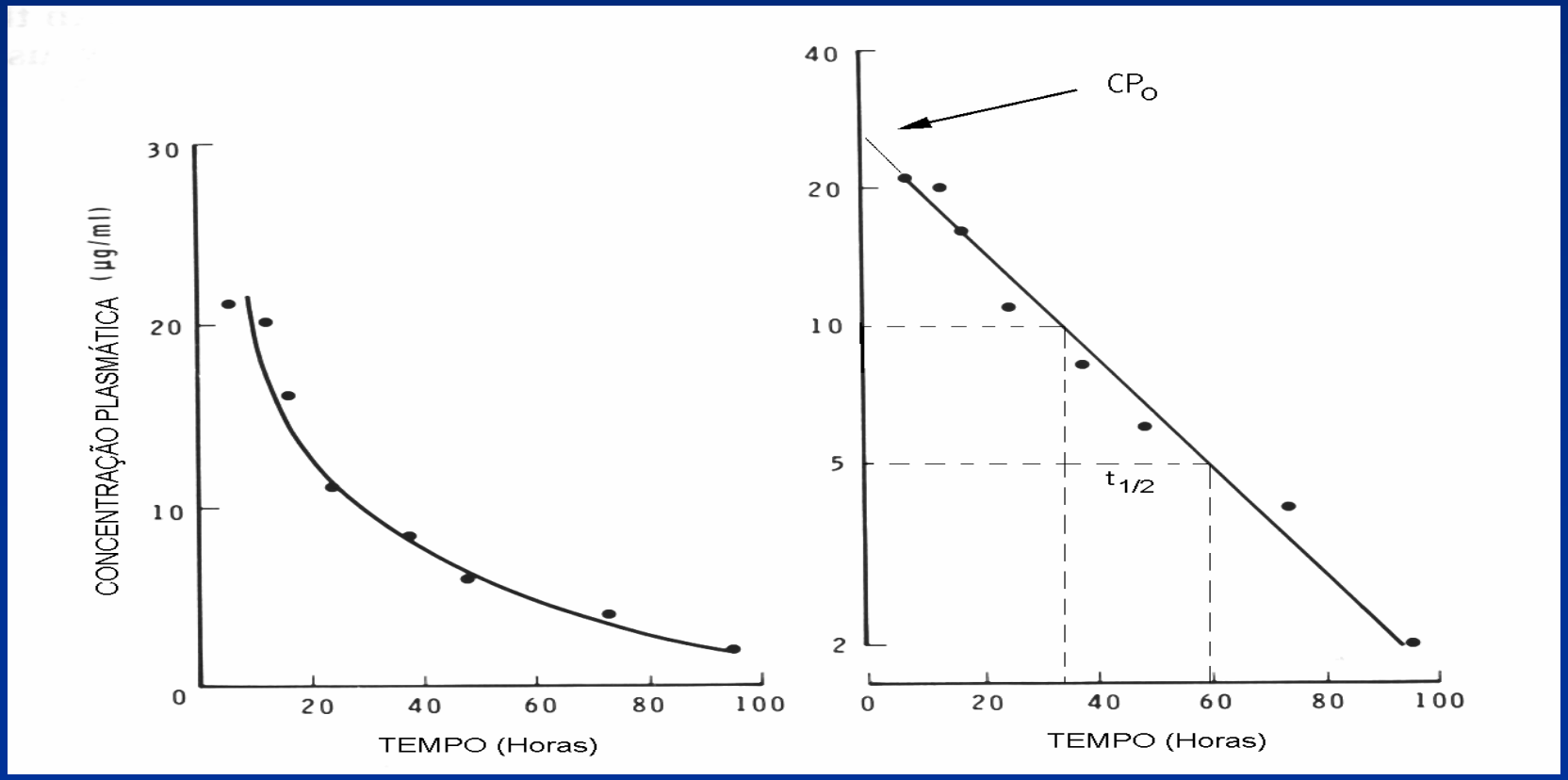


MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *i.v.*

- <u>EQUAÇÕES E REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS:</u>

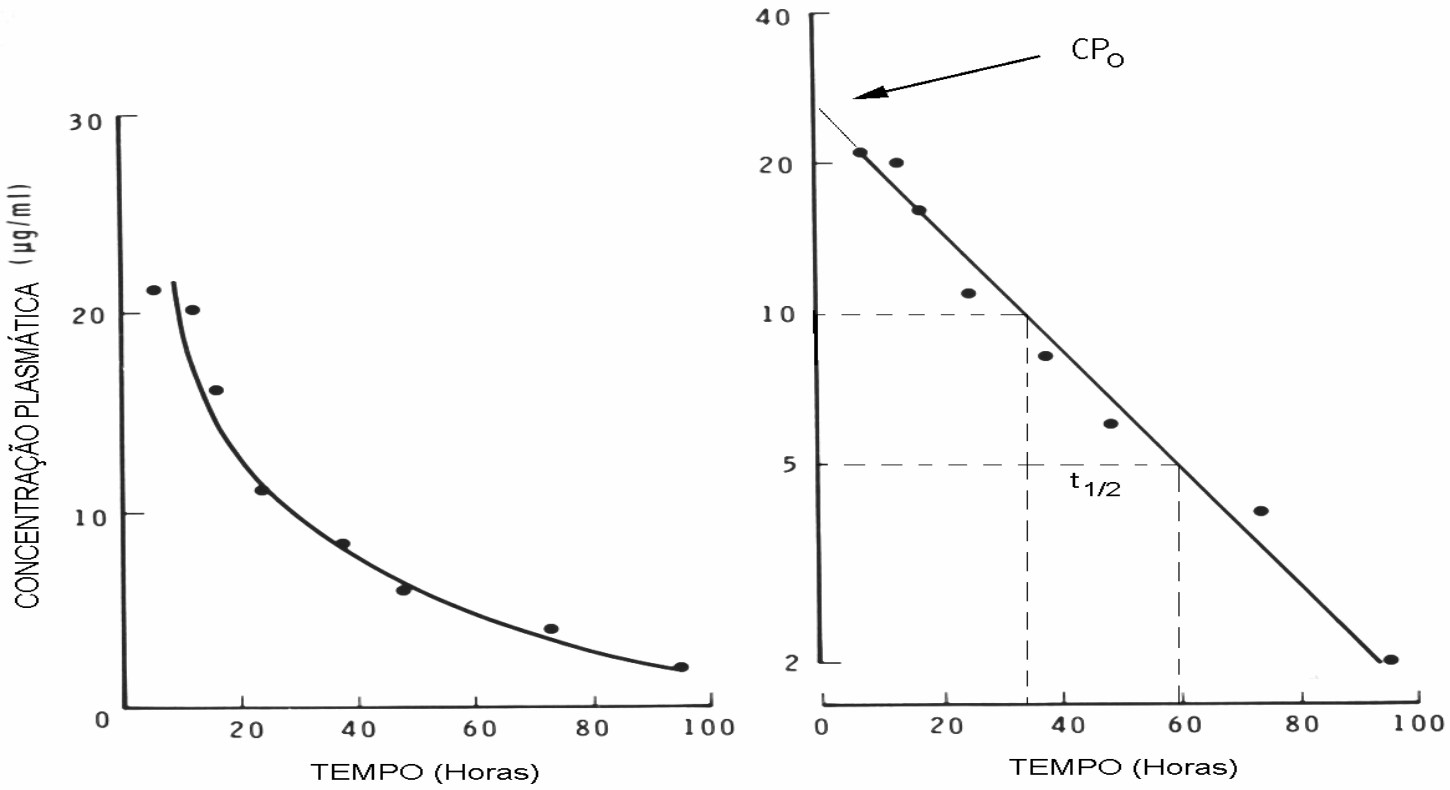
$Cp_t = Cp_0 \cdot e^{-ke.t}$

$\log Cp_t = \log Cp_0 - ke/2{,}3 \cdot t$



CÁLCULO DO Vd:
UM COMPARTIMENTO - i.v.

- **Vd**^{ext} = Dose / CP_0
- **Vd**^{area} = D / k_e . ASC (i.v.)

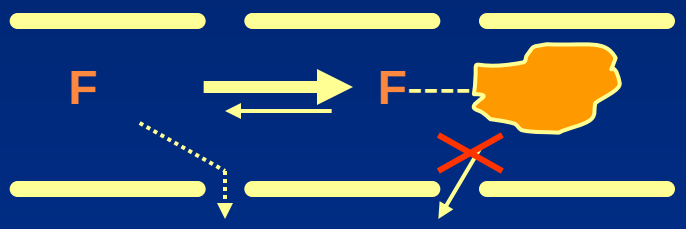


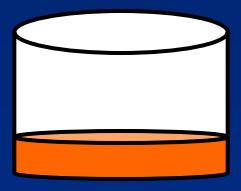
É possível que o Vd de um fármaco seja >> 70 litros (para um adulto de 70 kg) ?

Como explicaria ?

FATORES INFLUENCIANDO O VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

- LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS



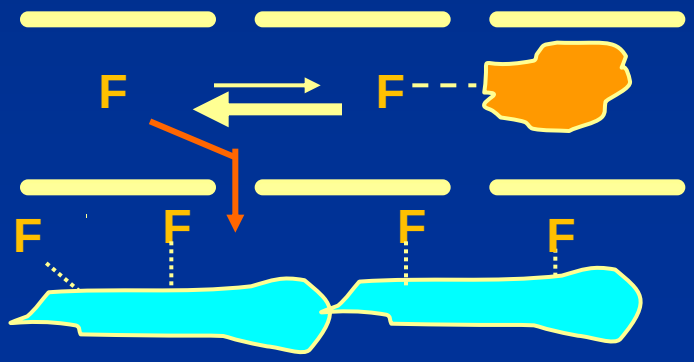


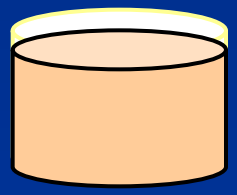
Cp ↑↑

$$\overset{\downarrow\downarrow}{Vd} = \frac{Q}{Cp\ \uparrow\uparrow}$$

Ex. Heparina (3 L)

- LIGAÇÃO AOS TECIDOS





Cp ↓↓

$$\overset{\uparrow\uparrow}{Vd} = \frac{Q}{Cp\ \downarrow\downarrow}$$

Ex. Digoxina (> 200 L)

CLEARANCE (depuração)

- CONCEITO: **Medida da capacidade do corpo em eliminar um fármaco**
- DEFINIÇÃO:

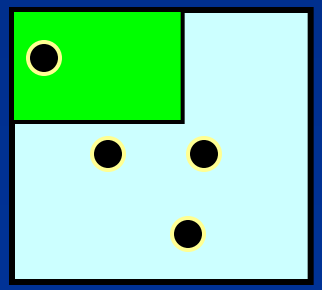
$$CL = \frac{V_e}{C_p}$$

Unidade: volume/tempo

- **Fração do V_d** do qual o fármaco é removido por unidade de tempo

- CARACTERÍSTICA: não depende da concentração plasmática do fármaco (! *Cinética de primeira ordem*)

A

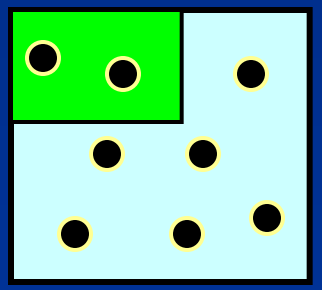


Q_B = **2x** Q_A

$Cp_B = Q_B.V$ = **2x** $Cp_A = Q_A.V$

$Ve_B = k_e.Q_B$ = **2x** $Ve_A = k_e.Q_A$

$\mathbf{CL_B}$ = **2x** Ve_A / **2x** Q_A = $\mathbf{CL_A}$



B

- CÁLCULO: CL = D / ASC (i.v.)

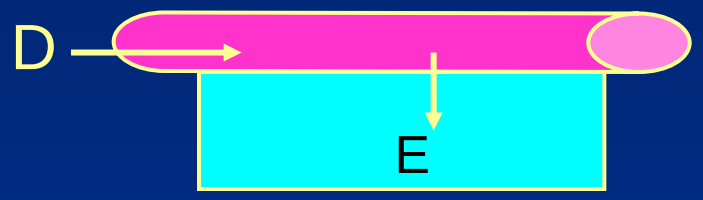
CLEARANCE PARCIAL

- $CL_{sist} = [CL_{renal} + Cl_{hepática}] + CL...$

- Clearance parcial e Coeficiente de Extração (E)

$$CL_{parcial} = D_{local} \cdot E$$

Ex. Clearance hepática



- Influência da alteração do fluxo sanguíneo sobre E e CL

	Fluxo sanguíneo	Coeficiente de Extração	Clearance
Fármacos c/ alto E	↑	↔	↑
	↓	↔	↓
Fármacos c/ Baixo E	↑	↓	↔
	↓	↑	↔

http://www.youtube.com/watch?v=DfGs2Y5WJ14

Clearance renal:

CL = Ve/Cp

$$Cl_{renal} = U \cdot V / P$$

ladeg

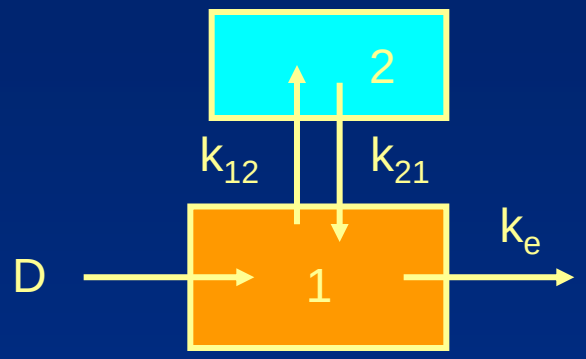
$U = [F]_{urina}$

$V = Volume_{Urina}$

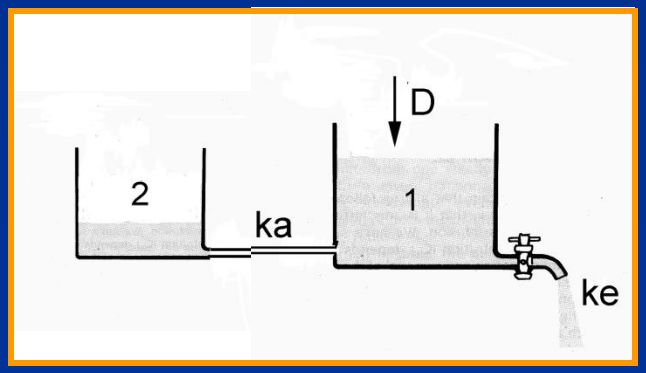
$P = [F]_{plasma}$

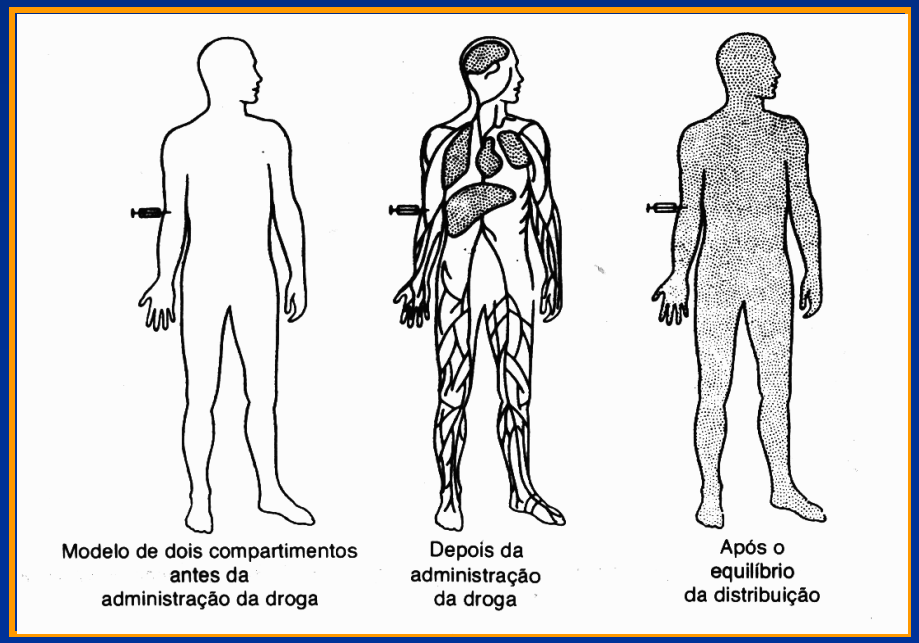
MODELO LINEAR ABERTO: DOIS COMPARTIMENTOS - *iv.*

- MODELO MATEMÁTICO:



- CARACTERÍSTICAS:
  1. Absorção instantânea (i.v.)
  2. Eliminação de primeira ordem
  3. Distribuição lenta





TEMPO DE MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO

- DEFINIÇÃO:

  Tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco, após os fenômenos de absorção e distribuição, **seja reduzida à metade** (*cinética linear de eliminação*)

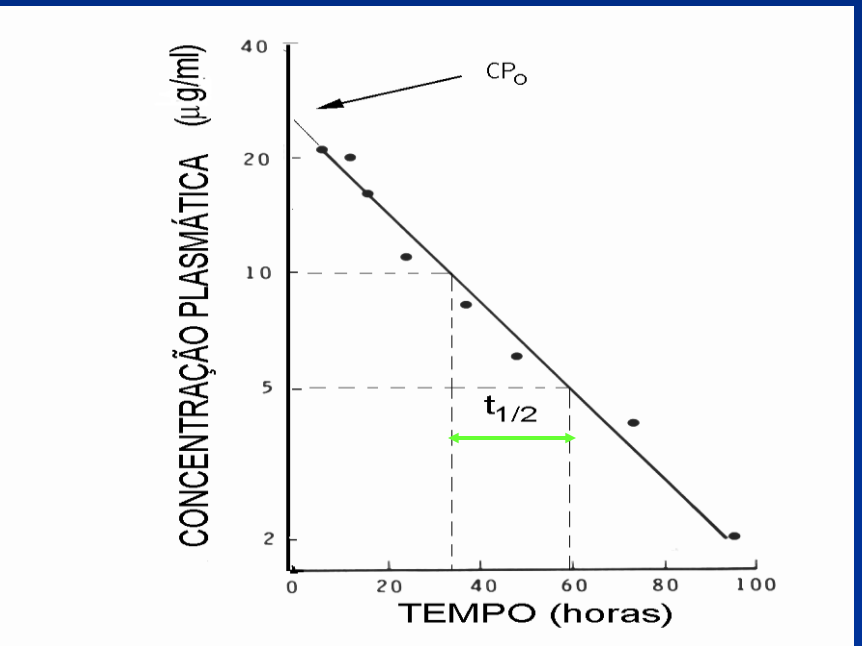
- CÁLCULOS:

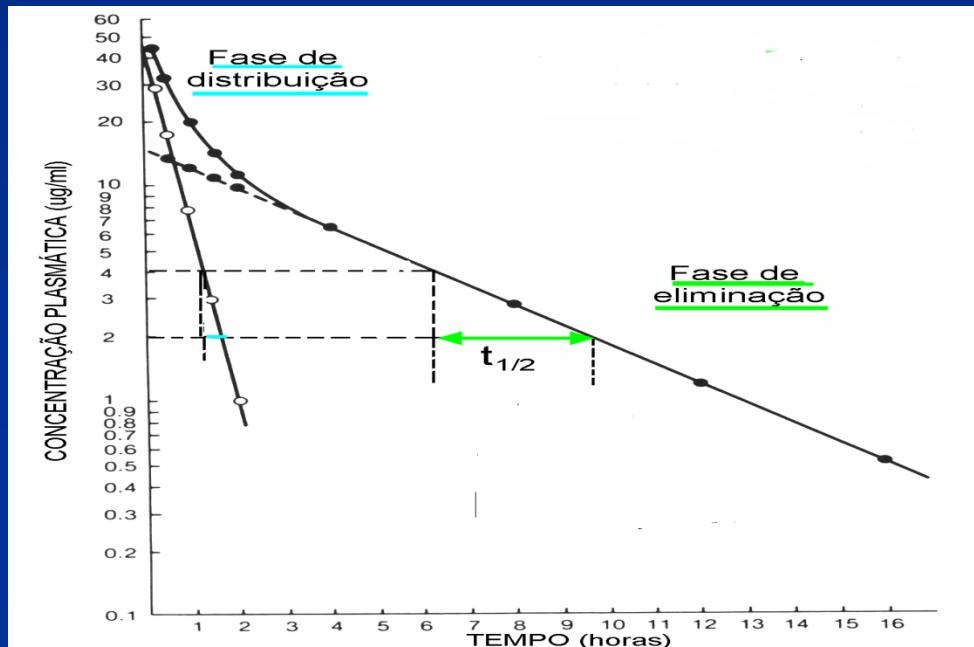
1 compartimento (i.v.)

$$Cp_t = Cp_0 \cdot e^{-ke.t}$$

2 compartimentos (i.v.)

$$Cp_t = Cp_{01} \cdot e^{-at} + Cp_{02} \cdot e^{-bt}$$





T1/2 é um bom parâmetro para quantificar a capacidade de depuração de um fármaco ?

Vocês acham que o T1/2 depende somente da depuração (CL) do fármaco pelo organismo ?

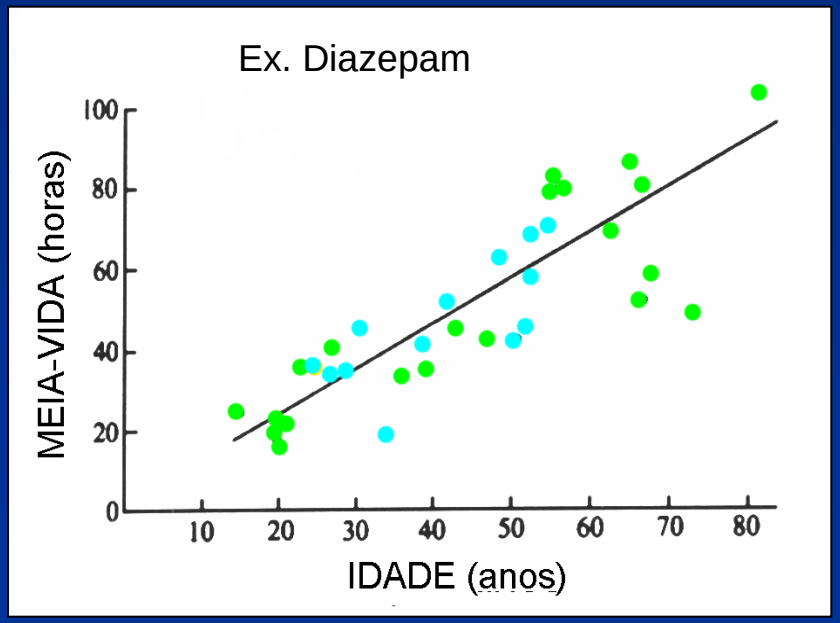
FATORES QUE INFLUENCIAM O TEMPO DE MEIA-VIDA

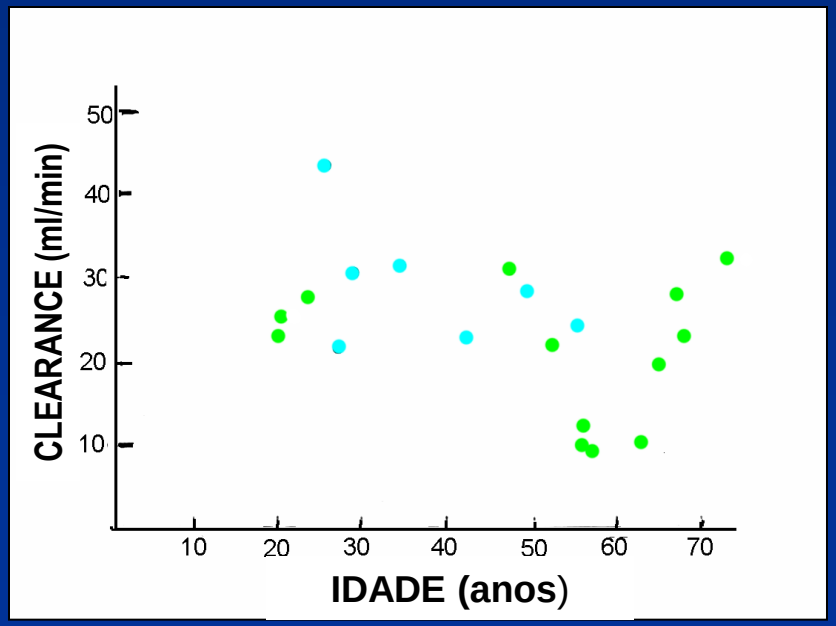
- O tempo de meia-vida depende do CL e do Vd

$$t_{1/2} = 0{,}693 \cdot \frac{Vd}{CL}$$

- → **O $t_{1/2}$ não é um parâmetro puro de eliminação**

$t_{1/2}$ ↑ < ↓ CL (geralmente) ou ↑ Vd (às vezes)

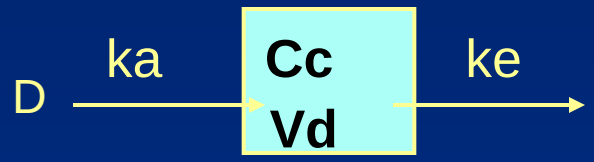




- → **A ligação a proteína plasmática não influencia muito o $t_{1/2}$ (↓ CL e ↑ Vd)**

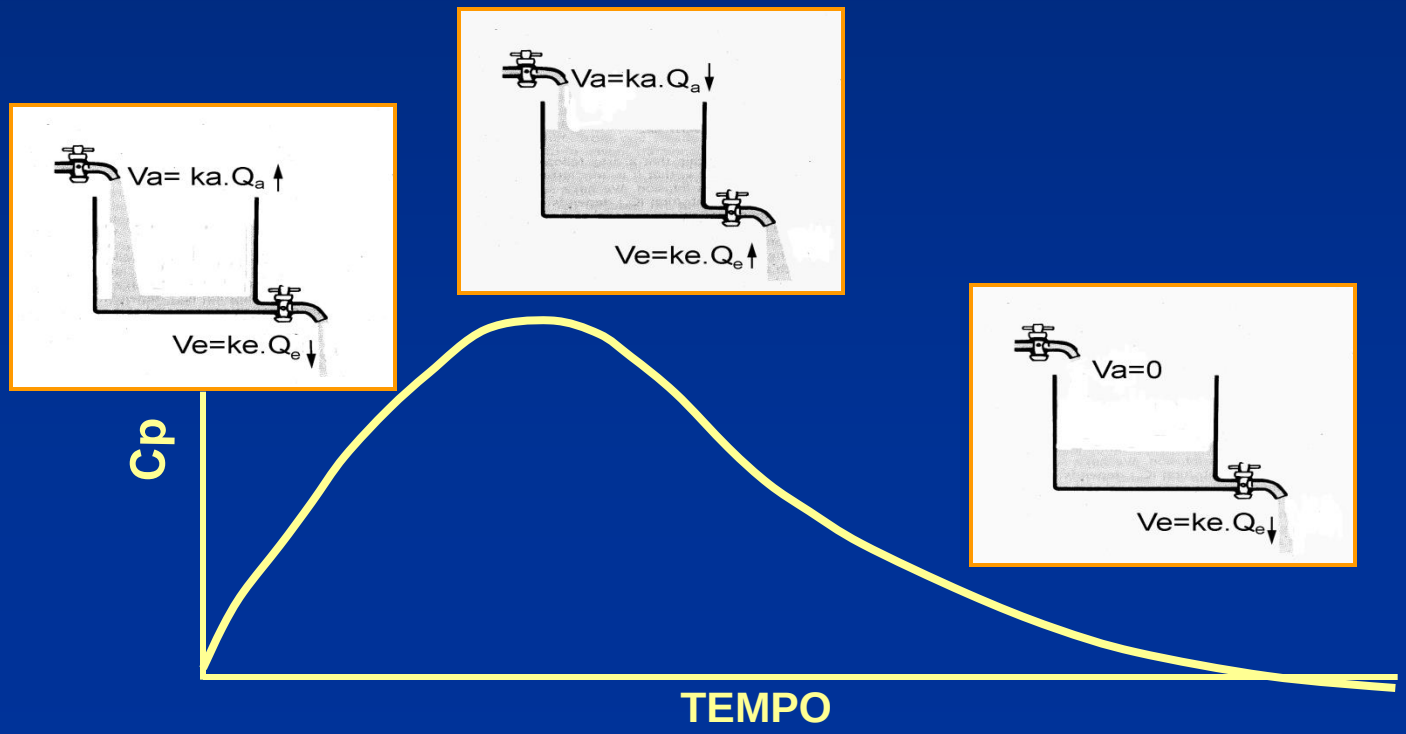
MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *oral*

- MODELO MATEMÁTICO



CARACTERÍSTICAS

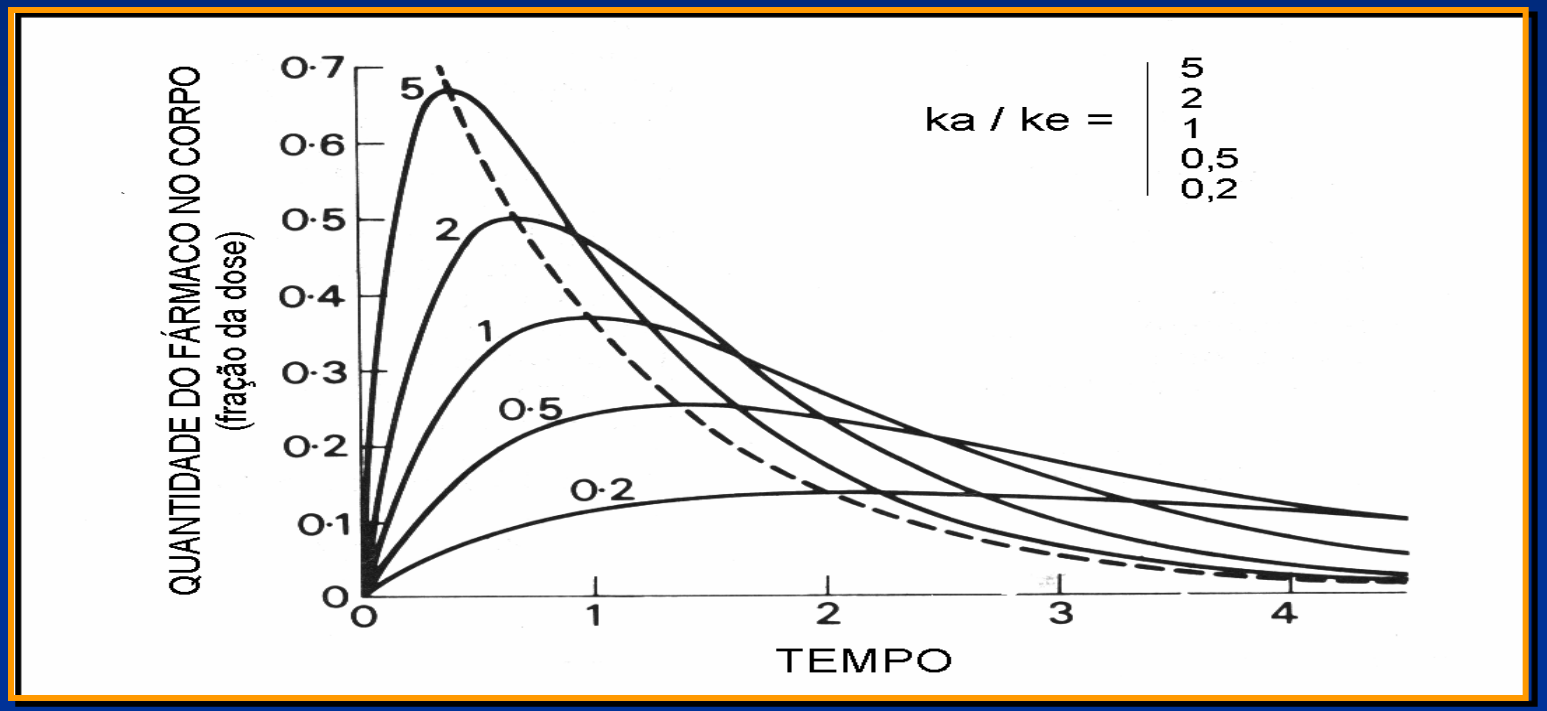
Absorção lenta (oral)
Eliminação de 1ª ordem
Distribuição instantânea



MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *oral*

- <u>EQUAÇÕES E REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS:</u>

$$Cp_t = \frac{F.D.ka}{Vd\,(ka - ke)} \,.\, e^{-ke.t}$$



- O perfil da curva Cp - tempo vai depender da razão entre as constantes de velocidade de absorção e eliminação