



VARIABILIDADE DE RESPOSTA A FÁRMACOS



OBJETIVOS DA AULA:

- ◆ Reconhecer os vários fatores condicionantes da variabilidade de resposta farmacológica inter e intraindividual

COMPETÊNCIAS A DESENVOLVER:

GENÉRICAS:

- ◆ Capacidade de interpretar informação relevante no que respeita à variabilidade de resposta a fármacos

PROFISSIONAIS:

- ◆ Promoção da correcta utilização de medicamentos



Caso:

- ♦ Mulher de 35 anos que após exodontia do dente 47 foi-lhe prescrito **paracetamol com codeína** (500 mg + 30 mg) como analgésico.
- ♦ Esta combinação apresentou um efeito analgésico muito ligeiro, mas não suficiente para conforto da doente.

DOSE CORRETA

INDICAÇÃO CORRETA

CAUSAS???



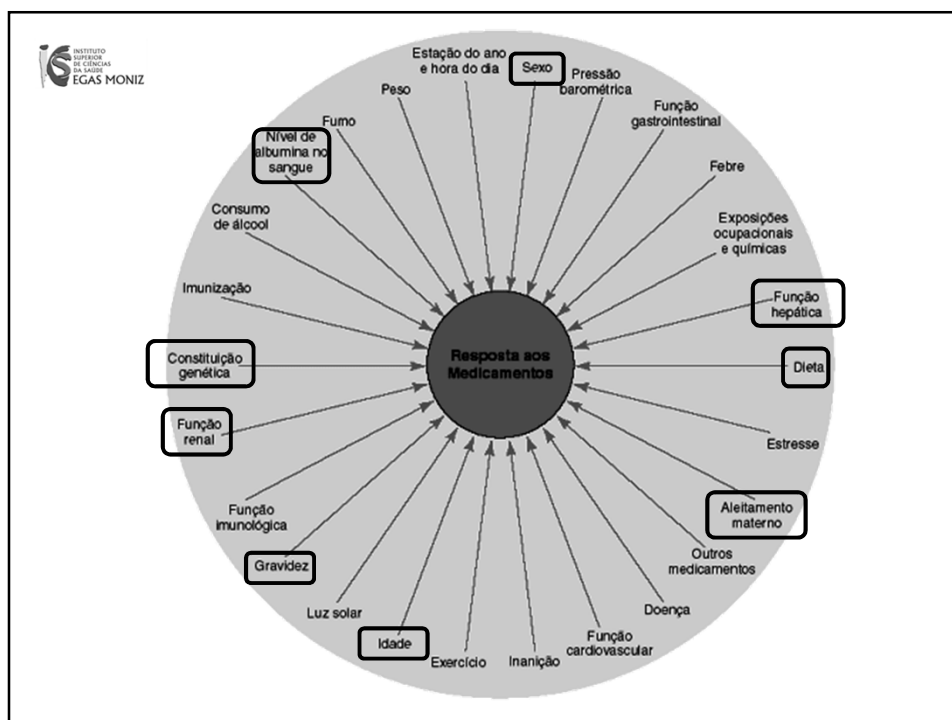
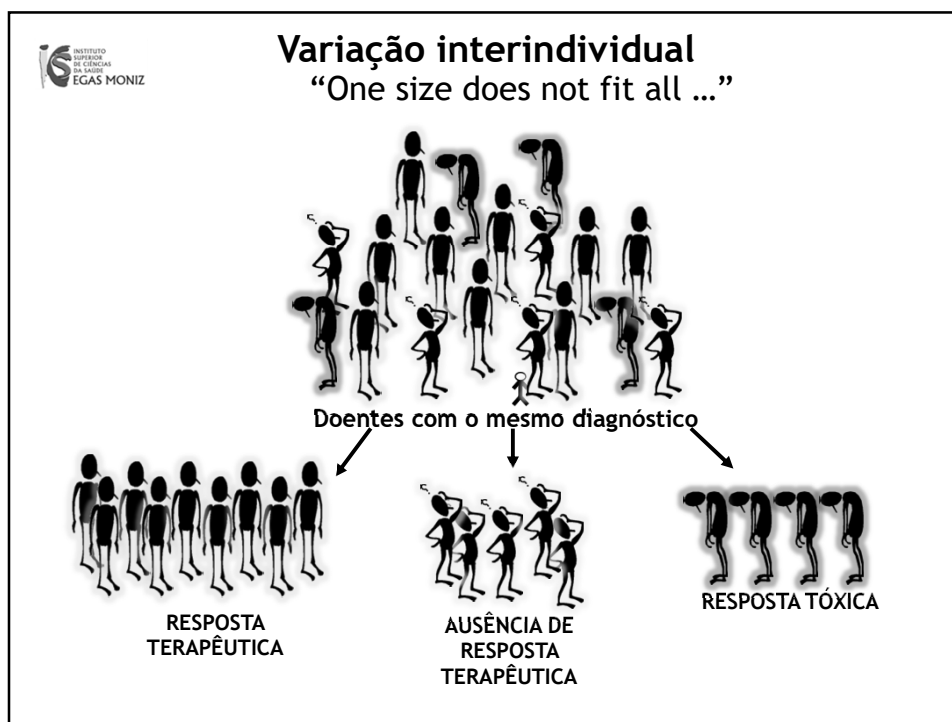
Variabilidade

Interindividual



Intraindividual







FATORES FISIOLÓGICOS

- ◆ *Idade, gravidez, aleitamento (aula teórica)*
- ◆ **Género (M/F)**
 - Diferenças fisiológicas (% H₂O, % gordura, V corporal...)
 - Diferenças hormonais
 - Diferenças metabólicas

 TABLE 2. SUMMARY OF LIFE CYCLE CHANGES THAT
AFFECT PHARMACOKINETICS IN WOMEN

<i>Cycle</i>	<i>Change</i>
Menstrual cycle	There may be changes during the menstrual cycle in metabolism and clearance of medications
Menopause	Clearance of medications may vary between premenopausal and menopausal women
Pregnancy	Pharmacokinetics can be affected by physiological changes during pregnancy, such as changes in levels of estrogen and progesterone and maternal blood volume; changes in protein binding, gastric emptying, hepatic enzyme systems, renal plasma flow, and glomerular filtration rate

 JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH & GENDER-BASED MEDICINE
Volume 11, Number 7, 2002: 617-629

SEX-RELATED DIFFERENCES IN CYTOCHROME P450 ISOENZYMES			
Isozyme	Sex Effect	Marker Drugs	Reported Substrates
CYP1A2	M > F	Caffeine	Theophylline, clozapine, imipramine, ondansetron, naproxen, tamoxifen
CYP2C9	M = F	<i>s</i> -Warfarin	Ibuprofen, diclofenac, naproxen, piroxicam, phenytoin, losartan, tolbutamide
CYP2C19	M = F	<i>s</i> -Mephenytoin	Omeprazole, diazepam, citalopram, imipramine, propranolol, mephobarbital
CYP2D6	M < F	Sparteine Debrisoquine Dextromethorphan	Propranolol, metoprolol, timolol, fluoxetine, paroxetine, sertraline, haloperidol, clomipramine
CYP2E1	M > F	Chlorzoxazone	Ethanol, halothane, isoflurane, paracetamol
CYP3A4	M = F	Midazolam Erythromycin	Triazolam, carbamazepine, lidocaine, methylprednisolone, prednisolone, tirilazad, diltiazem, verapamil, nifedipine, methadone, cyclosporine

XX vs. XY Volume 1, Number 1, January 2003: 59-63

FATORES QUE CONDICIONAM
A RESPOSTA AOS FÁRMACOSFATORES
GENÉTICOS

FATORES GENÉTICOS

- ◆ Alterações em ENZIMAS envolvidas na METABOLIZAÇÃO do fármaco

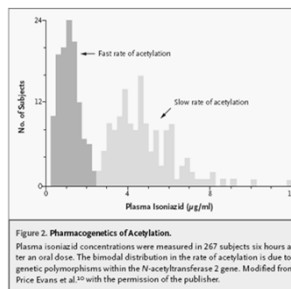
Variação consiste num ↑ ou ↓ do efeito terapêutico

- ◆ Ex: METABOLIZADORES RÁPIDOS E LENTOS

EX1 - Polimorfismo da Acetilação

A N-acetilação de amins aromáticas é uma reação metabólica necessária para a eliminação do fármaco do organismo

Alteração	População	Frequência (%)
Acetilação lenta	Europeus	50
	Orientais	10



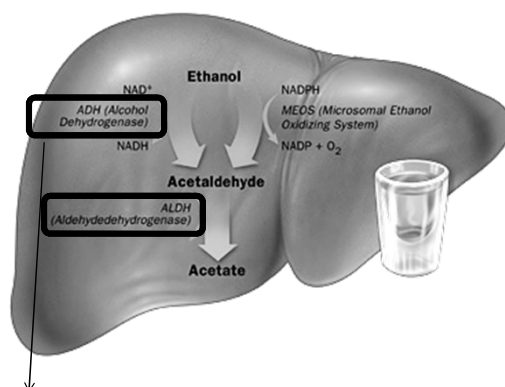
Exemplos de fármacos que sofrem N-acetilação:

Sulfonamidas (antibiótico)
 Hidralazina (vasodilatador)
 Fenitoína (antiepilético)
 Cafeína
Isoniazida (antituberculoso)

ACETILADORES LENTOS necessitam de doses mais baixas para não entrarem em toxicidade

ACETILADORES RÁPIDOS necessitam de doses maiores

♦ EX2 - Alterações nas enzimas de metabolização do etanol



< ADH (alcohol desidrogenase)
 → maior alcoolémia e
 suscetibilidade aos efeitos do
 etanol

< ALDH (aldeído desidrogenase)
 → > aldeído acético
 (ou acetaldeído)
 → > efeitos indesejáveis
 (vermelhidão facial, cefaleias,
 taquicardia, tontura e náuseas)
 → < tendência alcoolismo

Alteração	População	Frequência (%)
Enzima alcool desidrogenase atípica	Europeus	5
	Orientais	85



EX3 - alterações nas CYP (ELEVADA VARIABILIDADE GENÉTICA)

Exemplos de reações adversas associadas a alelos variantes das enzimas P450

CYP1A2	Antipsicóticos - discinesia tardia
CYP2C9	Varfarina (anticoagulante) - hemorragia Fenitoína (antiepilético) - toxicidade hepática Tolbutamida (antidiabético) - hipoglicémia
CYP2C19 Ausente em: 20% asiáticos 4 a 8% negros 3% caucasianos	Diazepam (ansiolítico)- sedação prolongada
CYP2D6 Ausente em: 8% caucasianos 1% asiáticos	Metoprolol (antihipertensor)- taquicardia Nortriptilina (antidepressivo)- confusão

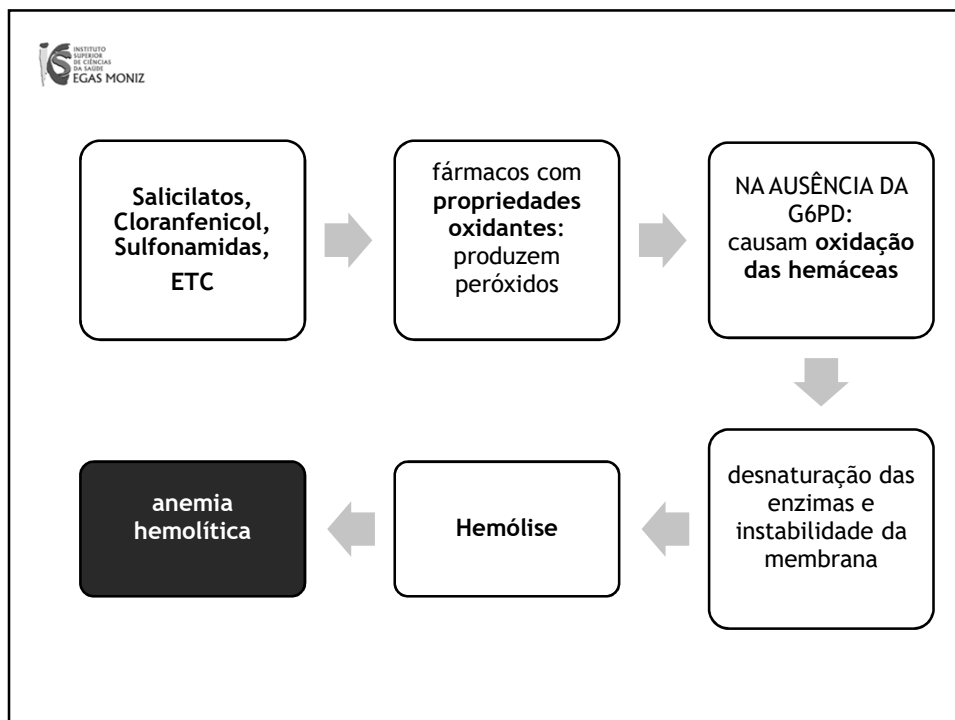



◆ Alterações de ENZIMAS NÃO ENVOLVIDAS NA METABOLIZAÇÃO

Variação Genética pode Induzir um EFEITO NOVO

- ◆ **Ex1. Deficiência na enzima glucose-6-fosfato-desidrogenase**
("favismo")
(enzima necessária para manter níveis de glutatião na forma reduzida)

Alteração	População	Frequência (%)
Deficiência na enzima G6PD	Europeus (norte da Europa)	< 1
	Europeus (sul da Europa)	~ 25
	Afro-americanos	10






◆ **POLIMORFISMOS GENÉTICOS QUE AFETAM RECETORES**

“Chinese men metabolize propranolol more quickly than white men and the drug had significantly greater effects on heart rate and blood pressure reduction.”

Zhou H, et al. N Engl J Med. 1989;320:565-570.



◆ **PROPRANOLOL**

◆ os asiáticos metabolizam o propranolol mais rapidamente que os caucasianos, mas os efeitos cardiovasculares do fármaco são maiores: sensibilidade deve-se a **diferenças farmacodinâmicas nos recetores**

IDIOSSINCRASIA

- ◆ Reação anormal a um fármaco, que ocorre em grupos restritos de indivíduos, associada a **causa genética**



FATORES QUE CONDICIONAM A RESPOSTA AOS FÁRMACOS

FATORES PATOLÓGICOS

- ◆ **Absorção**
 - Estase gástrica (ex: enxaqueca)
 - Malabsorção (ex: esteatorreia por insuficiência pancreática)
- ◆ **Distribuição**
 - Disfunção da BHE (ex: meningite)
 - Doenças cardiovasculares
 - Diminuição da albuminémia

Tabla 4-5. Factores fisiológicos y patológicos que alteran las proteínas plasmáticas

Disminuyen	Aumentan
<i>Albumina</i>	
Abscesos hepáticos	Ejercicio
Cirrosis hepática	¿Enfermedades neurológicas?
Cirugía	Esquizofrenia
Edad (neonato o anciano)	Hipotiroidismo
Embarazo	Neurosis
Enfermedades gastro-intestinales	Paranoia
Fibrosis quística	Psicosis
Histoplasmosis	Tumores benignos
Insuficiencia renal	
Lepra	
Malnutrición grave	
Mieloma múltiple	
Neoplasias malignas	
Neumonía bacteriana	
Pancreatitis aguda	
Quemaduras	
Síndrome nefrótico	
Traumatismos	

◆ *Metabolização*

- Cirrose hepática, insuficiência hepática

Tabla 8-9. Cambios en los factores que influyen en el metabolismo de los fármacos en algunas alteraciones hepáticas

Enfermedad	Flujo sanguíneo hepático	Masa hepatocelular	Actividad microsómica	Concentración de	
				Albúmina	Bilirrubina
<i>Cirrosis</i>	↓	↓, ↓	-	-	-
Moderada	↓↓	↓	↓	↓	↑
Grave					
<i>Hepatitis</i>					
Vírica	-	↓, ↓	↓	↓	-
Alcohólica	↓	-	↓	↓	↑

#: disminución; *: aumento; ø: sin cambio.

In: *Farmacología Humana* - Jesús Florez - 3ª Edición (1997)

Tabla 8-12. Efecto de la enfermedad hepática sobre la semivida de eliminación de algunos fármacos

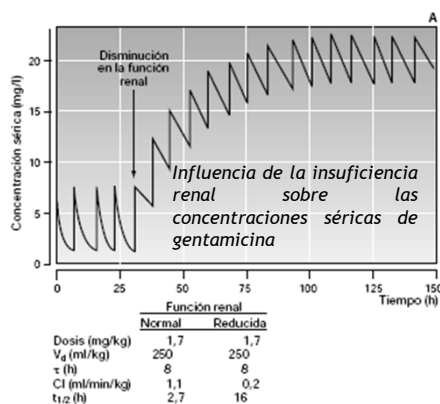
Semivida prolongada	Semivida inalterada
Amobarbital	Ácido paraaminosalicílico
Carbenicilina	Ácido salicílico
Clindamicina	Ampicilina
Cloranfenicol	Clorpromazina
Diazepam	Colchicina
Fenilbutazona ^a	Cotrimoxazol
Fenitoína ^a	Dicumarol
Fenobarbital	Digitoxina
Hezobarbital	Digoxina
Isoniazida	Fenilbutazona ^a
Lidocaína	Fenitoína ^a
Lincomicina	Lorazepam
Meprobamato	Oxazepam
Paracetamol	Pentobarbital ^a
Pentobarbital ^a	Prednisona ^a
Petidina	Tolbutamida ^a
Prednisona ^a	
Procainamida	
Rifampicina	
Teofilina	
Tolbutamida ^a	

^a Unos estudios han demostrado un alargamiento de la semivida y otros, no.

In: *Farmacología Humana* - Jesús Florez - 3ª Edición (1997)

◆ **Eliminação**

- Alteração da função renal
- ◆ A I.R. afeta sobretudo os fármacos excretados na forma ativa ou sob a forma de metabolitos ativos na urina



Ex:

gentamicina (> 90% eliminação por via renal)

$t_{1/2}$ indivíduo normal=2,7h

$t_{1/2}$ doente renal =40h

OUTROS FATORES

Dieta

Exemplo:



repolho, couve-flor, couve de Bruxelas → induzem CYP1A1 e CYP1A2

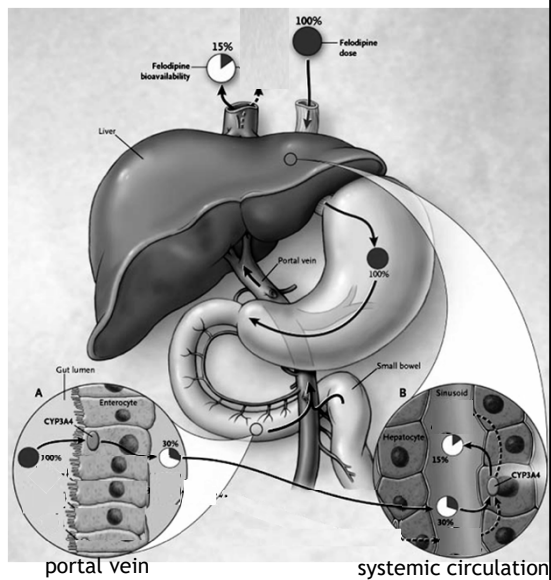


Alho (↓ CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C9, CYP2C19...)

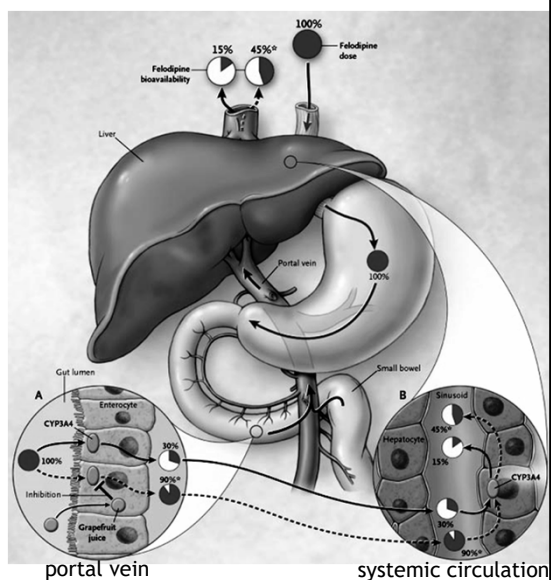
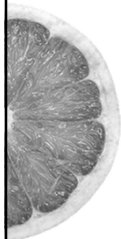


Toranja inibe CYP3A4 intestinal

- Enzimas **CYP3A4** presentes nos enterócitos do **epitélio intestinal** **metabolizam** extensivamente a **felodipina** (vasodilatador) durante a sua absorção - apenas **30% da dose** entra na **veia porta** (linha ____)



- **Toranja** inibe seletivamente **CYP3A4** no enterócito, causando um **aumento de 3x na biodisponibilidade oral** (linha - - - -) ($F = 15\% \rightarrow 45\%$)



Tabaco

- ◆ Indução do sistema de oxidases microsossomais hepáticas (citocromo P-450 CYP1A2)

Tabla 7-9. Influencia del hábito de fumar sobre el aclaramiento metabólico de fármacos

Aumenta	Cambia ligeramente	No cambia
Antipirina Cafeína Clomipramina Clorazepato Imipramina Lidocaína Nicotina Nortriptilina Oxazepam Pentazocina Propranolol Teofilina	Clorpromazina Diazepam Etanol Lorazepam Warfarina	Anticoncepcionais orais Clordiazepóxido Codeína Dexametasona Epoprostenol Fenitoína Petidina Pindolol Prednisolona Prednisona

↓ ação
terapêutica

Caso:

- ◆ Mulher de 35 anos que após exodontia do dente 47 foi-lhe prescrito paracetamol com codeína (500 mg + 30 mg) como analgésico.
- ◆ Esta combinação apresentou um efeito analgésico muito ligeiro, mas não suficiente para conforto da doente.
- ◆ Sabendo que a codeína tem de ser metabolizada no fígado (CYP2D6) a morfina, discuta o porquê da falta de efeito analgésico.

Inibição CYP2D6 (ex: fluoxetina, paroxetina...)

→ <<< morfina

→ <<< efeito analgésico da codeína

Polimorfismo genético da CYP2D6:

Metabolizadores lentos → <<< morfina

Metabolizadores rápidos → >>> morfina

