

Farmacocinética



Profa Aline Akemi Ishikawa

Farmacocinética



O sucesso terapêutico do tratamento de doenças em humanos depende de bases farmacológicas que permitam a escolha do medicamento correto, de forma científica e racional. Mais do que escolher o **fármaco adequado** (“certo”) também é necessário selecionar o mais adequado às **características fisiopatológicas**, idade, sexo, peso corporal e raça do paciente.

Como a intensidade dos efeitos, terapêuticos ou tóxicos, dos medicamentos depende da concentração alcançada em seu sítio de ação, é necessário escolher **doses** que garantam a chegada, a ação e a manutenção das concentrações terapêuticas junto aos sítios moleculares de reconhecimento no organismo, também denominados sítios receptores.

O estabelecimento de **esquemas posológicos padrões e de seus ajustes** na presença de situações fisiológicas (idade, sexo, peso, gestação), hábitos do paciente (tabagismo, ingestão de álcool) e algumas doenças (insuficiência renal e hepática) é orientado por informações provenientes de uma boa anamnese.

Fases envolvidas na resposta terapêutica



I fase farmacêutica

- Desintegração da forma farmacêutica
- Dissolução do fármaco

II fase farmacêutica

- Absorção
- Distribuição
- Metabolismo
- Excreção

III fase farmacodinâmica

- Interação fármaco-receptor no tecido alvo

Farmacocinética



- ❖ É a ciência que estuda o movimento dos medicamentos no organismo e de que maneira os mecanismos fisiológicos atuam nos fármacos.
- ❖ Estuda quantitativamente a cronologia dos processos de absorção, distribuição biotransformação e eliminação.
- ❖ Correlação com a via de administração, dose, concentração, forma farmacêutica propriedades físico-química dos fármacos.

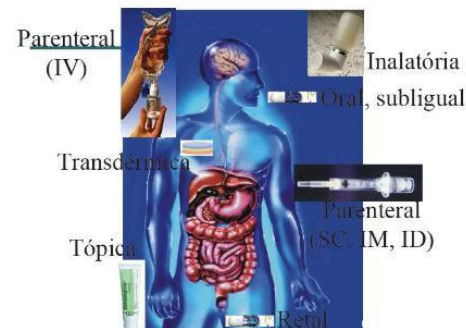
Farmacocinética



- **Importância prática**

- 1) **Determinação adequada da posologia de acordo com:**

- Forma farmacêutica
- Dose indicada no caso clínico
- Intervalo entre as doses
- Vias de administração



Farmacocinética



- Importância prática

2) Reajuste da posologia, quando necessário, de acordo com a resposta clínica.



3) Melhor compreensão da ação dos fármacos, pois a intensidade e a duração dos efeitos dependem dos processos farmacocinéticos



4) Posologia em situações especiais



Farmacocinética



- Importância prática

5) Interpretação de resposta inesperada (ausência de efeito ou efeitos colaterais pronunciados).

- Não respeitar as instruções
- Falta de orientação adequada
- Modificações da biodisponibilidade
- Erros de medição
- Interações medicamentosas
- Cinética anormal (distribuição e eliminação)



水なし、または、少しの水で飲む

Não tomar sem água.



牛乳、紅茶、コーヒー

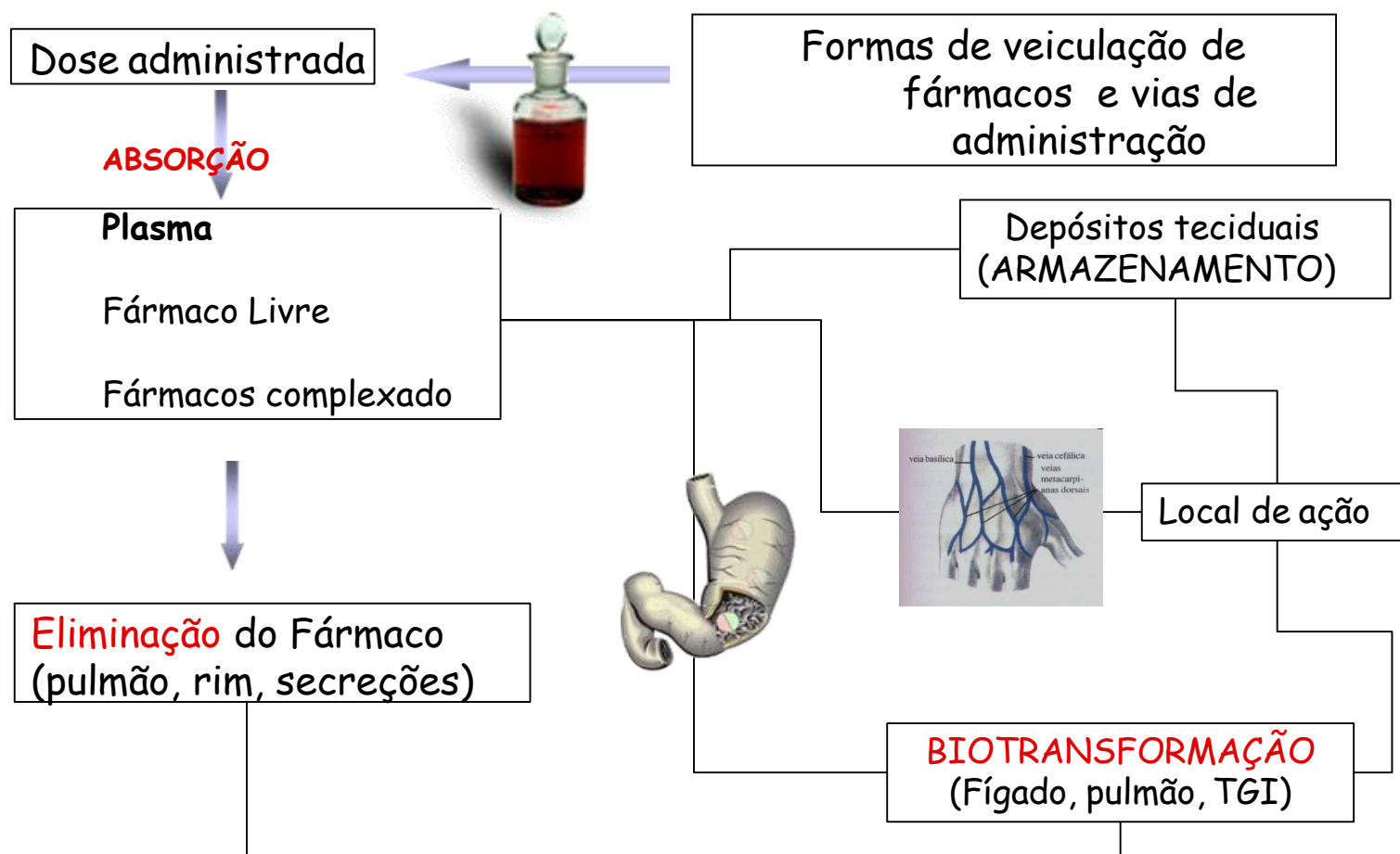
Não tomar com leite, chá ou café.



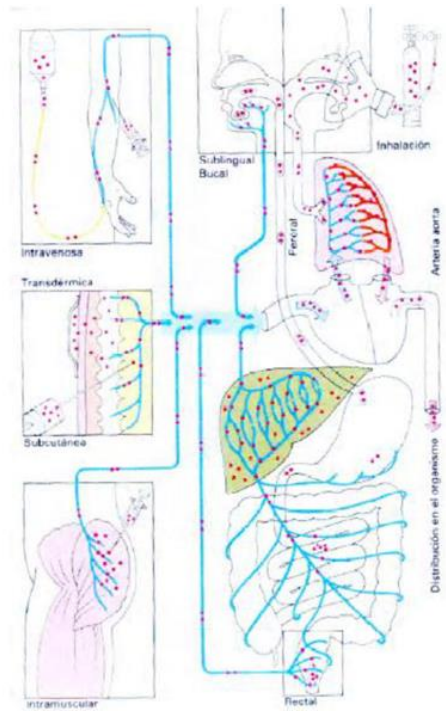
Farmacocinética



É a Ação do Organismo no Fármaco.



ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

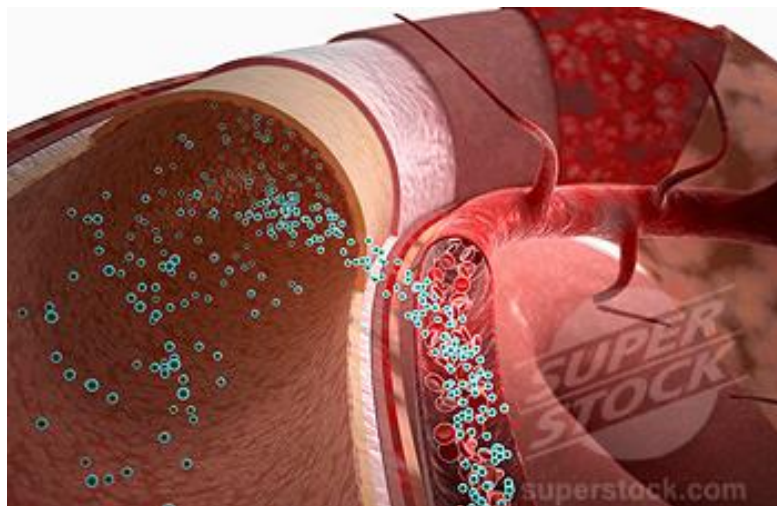


1. Absorção



Definição

Compreende as diversas passagens dos fármacos através de membranas biológicas desde o local de administração até os líquidos de distribuição do organismo (plasma sanguíneo).



Locais de absorção das Fármacos



Trato gastrointestinal

- Mucosa bucal
- Mucosa gástrica
- Mucosa do intestino delgado
- Mucosa retal

Trato respiratório

- Mucosa nasal
- Mucosa traqueal e brônquica
- Alvéolos pulmonares

Mucosa conjuntival

Mucosa geniturinária

- Mucosa vaginal
- Mucosa uretral

Pele

Absorção



ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

LOCAL DE
ADMINISTRAÇÃO

ABSORÇÃO ➤

CORRENTE
SANGÜÍNEA

PERDAS QUANTITATIVAS E QUALITATIVAS

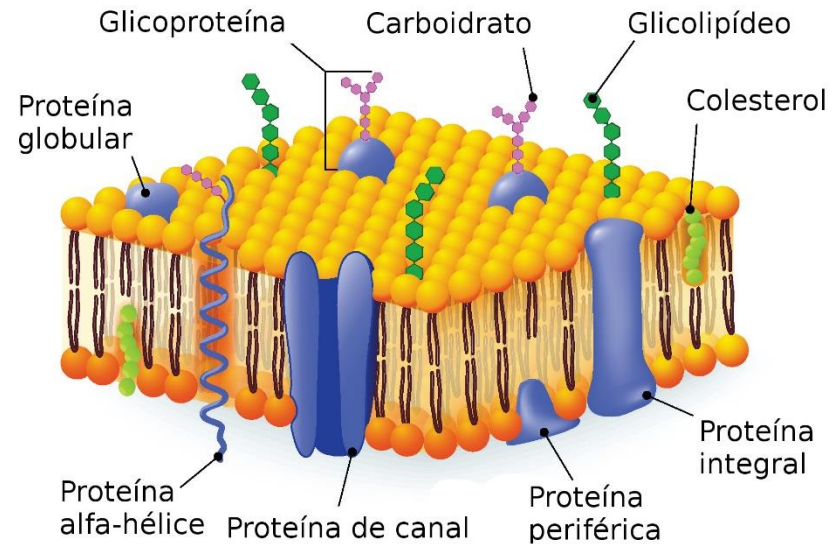
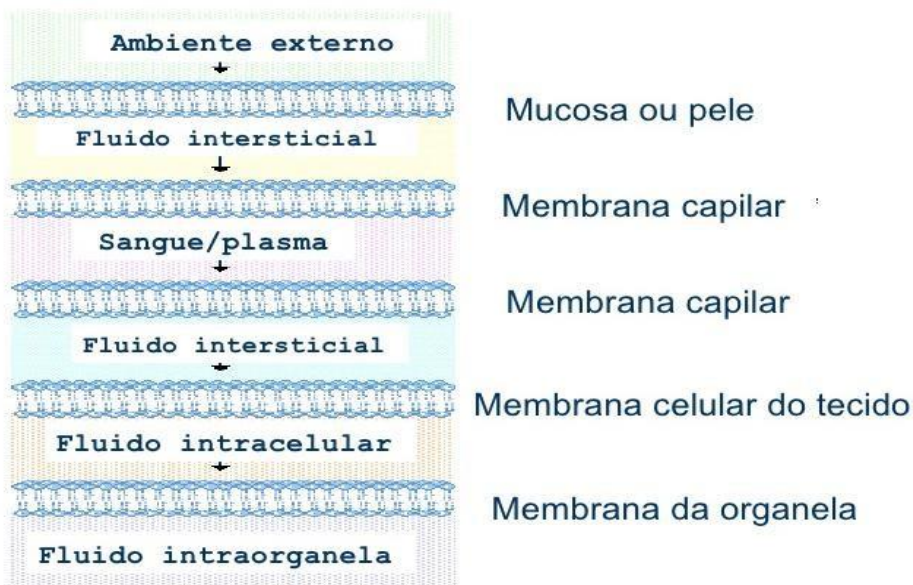
PASSAGENS POR BARREIRAS TECIDUAIS

DIFERENÇAS ENTRE VIAS

Movimento das moléculas através das membranas biológicas



Estrutura da membrana celular



Movimento das moléculas através das membranas biológicas

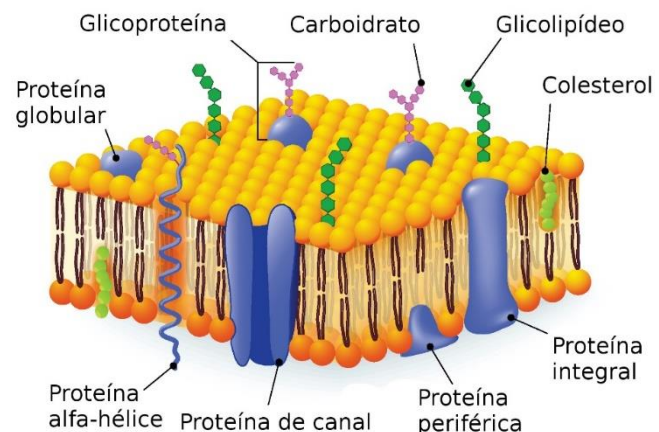


Estrutura da membrana celular (barreira celular)

❑ Constituída por duas camadas lipídicas fluidas e contínuas onde estão inseridas moléculas protéicas e receptores específicos.

❑ Os três principais grupos de lipídios da membrana são:

- ✓ **Fosfolipídeos** (manter a estrutura da membrana)
- ✓ **Colesterol** (torna a bicamada menos sujeita a deformações)
- ✓ **Glicolipídeos** (auxiliam na proteção)

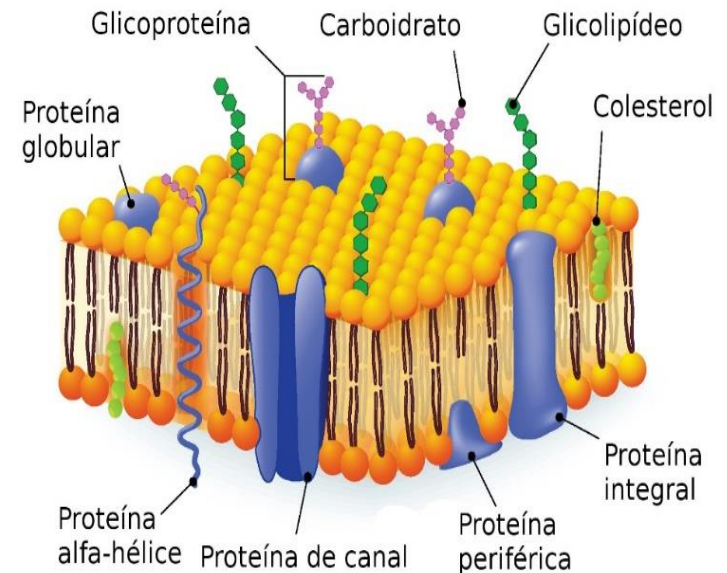


Movimento das moléculas através das membranas biológicas



Estrutura da membrana celular (barreira celular)

1. **Proteínas transmembranas:** são proteínas que atravessam toda a membrana e que são capazes de realizar o processo de transporte dos fármacos.
2. **Proteínas de canais:** são proteínas capazes de realizar o transporte de moléculas pequenas, apolares e hidrossolúveis, além de água e íons.

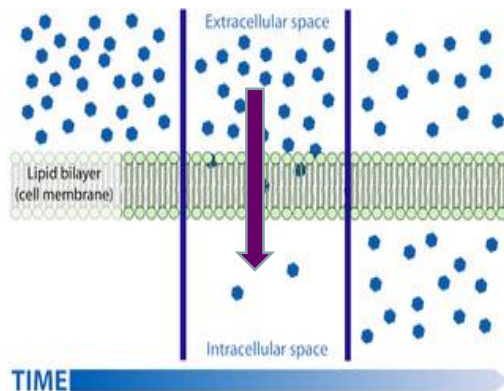


Transporte através da membrana

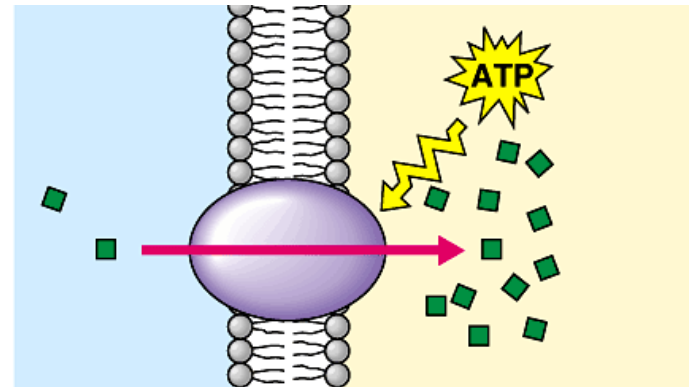


Transporte através das membranas:

1. **Processos passivos:** *sem gasto de energia*, onde a membrana biológica funciona como uma estrutura inerte e porosa, que os fármacos ultrapassam por simples difusão.
2. **Processos ativos:** *com gastos de energia.*, onde o fármacos atravessa a membrana ligado em uma carreador proteico, contra um gradiente de concentração.



A favor do
gradiente concentração



Contra
gradiente concentração

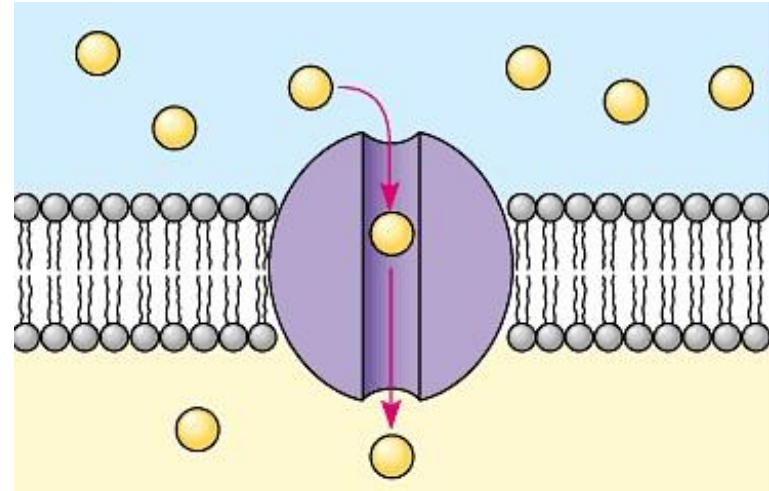
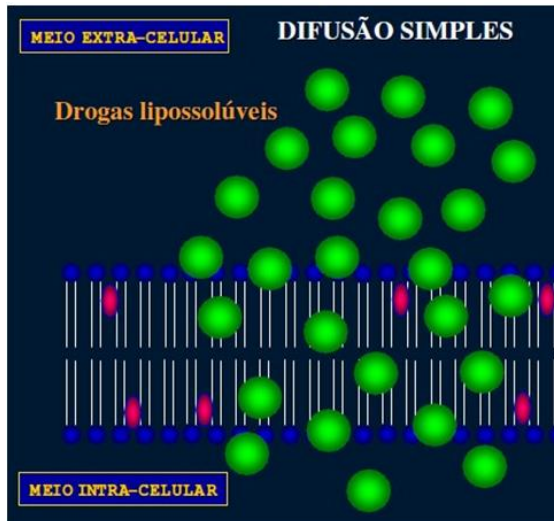
Transporte através da membrana

(transporte passivo)



1.1 Difusão simples ou passiva

- ✓ Os fármacos para poderem passar pela membrana por esse processo devem apresentar duas características principais: lipossolubilidade e não estar forma ionizada. O neste processo o fármaco ocorre a dissolução do fármaco na camada lipídica, passando facilmente do meio externo para o interno.



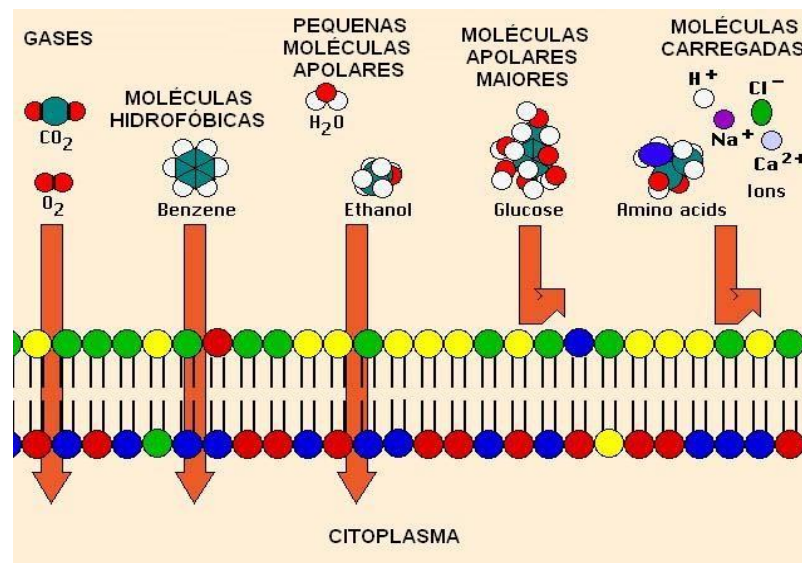
Transporte através da membrana

(transporte passivo)



1.2 Difusão através de poros

- ✓ Mecanismo comum para transferências de substâncias pequenas (hidrossolúveis, apolares ou polares). **Ex.:Água, uréia e etanol.**
- ✓ Fármaco atravessa a membrana celular através de canais aquosos (varia de diâmetro de acordo com a localização)



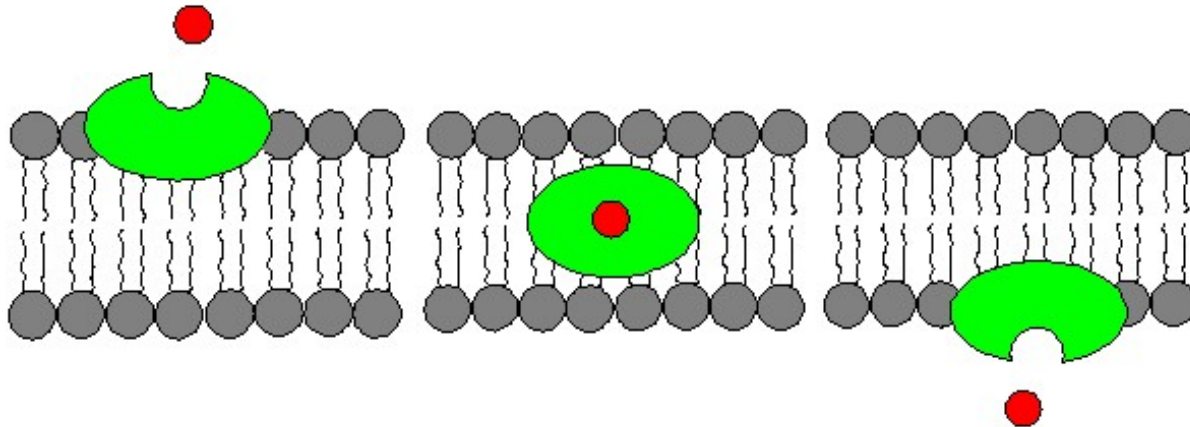
Transporte através da membrana

(transporte passivo)



1.3 Difusão Facilitada

- ✓ Transporte **sem gasto** de energia, mediado por carreador no qual o substrato (fármaco) se move a *favor* do gradiente de concentração.



Transporte através da membrana

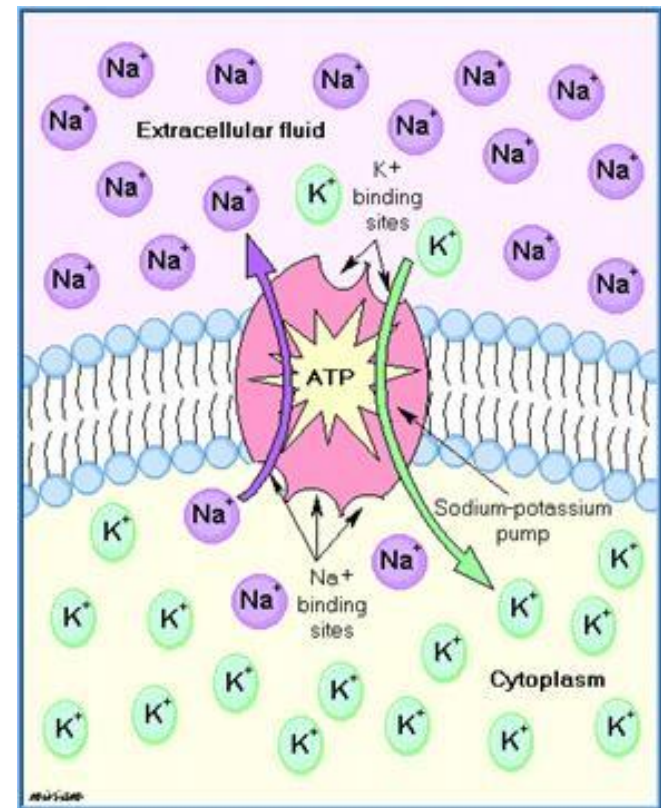
(transporte ativo)



2 Transporte Ativo

O transporte ativo ocorre com gasto de energia e, assim como na difusão facilitada, ocorre com a ajuda de proteínas carreadoras, que são denominadas de bombas. Diferentemente da difusão, no entanto, o transporte ocorre contra o gradiente de concentração.

2.1 - O exemplo mais conhecido de transporte ativo é a bomba de sódio e potássio.



Transporte através da membrana

(transporte ativo)



2 Transporte Ativo

Há ainda dois processos em que não apenas moléculas específicas, como também a própria estrutura da membrana celular, estão envolvidas no transporte de matéria (principalmente de grandes moléculas) para dentro e para fora da célula:

2.2 Endocitose

2.2.1 – Fagocitose: Ocorre com partículas sólidas, é o “comer celular”.

2.2.2 – Pinocitose: Ocorre com partículas líquidas, é o “beber celular”.

2.3 Exocitose

Processo ativo no qual o material intracelular é transportado, através de vesículas, para o meio extracelular

Fatores que influenciam na absorção



1- Solubilidade

2- Influência do pH e do pKa

3- Área de Superfície

4- Concentração do Fármaco

5 - Circulação Local

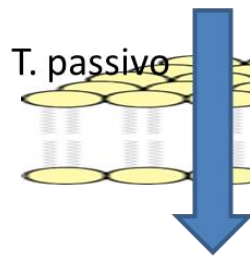
Fatores que influenciam na absorção



1- Solubilidade



Fármacos lipossolúvel



Fármacos lipossolúvel



Fármacos hidrossolúvel



Fármacos hidrossolúvel

Ajuda de transportadores (ativo)
Canais hidrofílicos (passivo)



Fatores que influenciam na absorção



1- Solubilidade

Fármacos lipossolúveis



Quanto maior o coeficiente de partição óleo/água, mais lipossolúvel será o fármaco

Exemplo:

1) Coeficiente de fármaco A: 60/40

1) Coeficiente do fármaco B: 80/20

Quem será mais lipossolúvel???

Fármacos hidrossolúveis

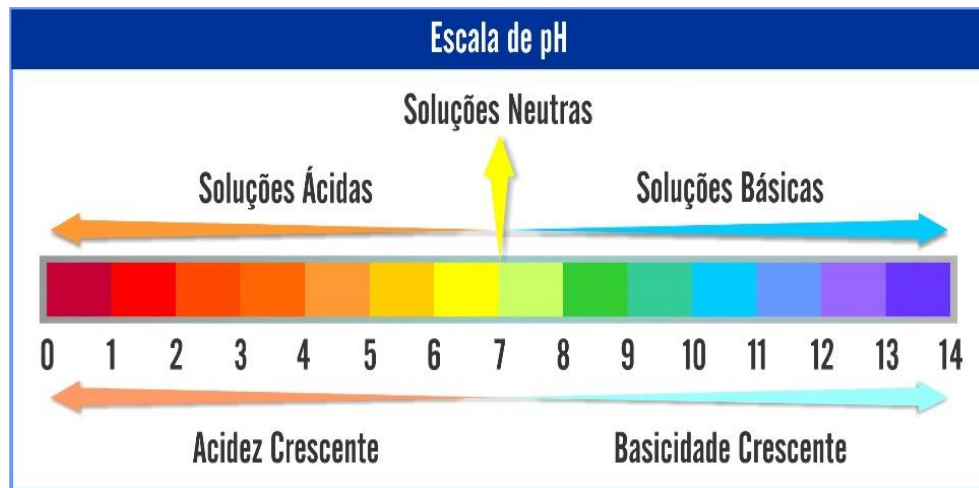


São fármacos solúveis em água e para que consigam ser absorvidos devem ser moléculas relativamente pequenas, ou utilizar de carreadores

Fatores que influenciam na absorção

2- Influência do pH e do pKa

pH : é potencial hidrogênico. Quantidade de hidrogênio do meio.



MEIO PODE SER:

- Ácido
- Neutro
- Básico

Fatores que influenciam na absorção



2- Influência do pH e do pKa

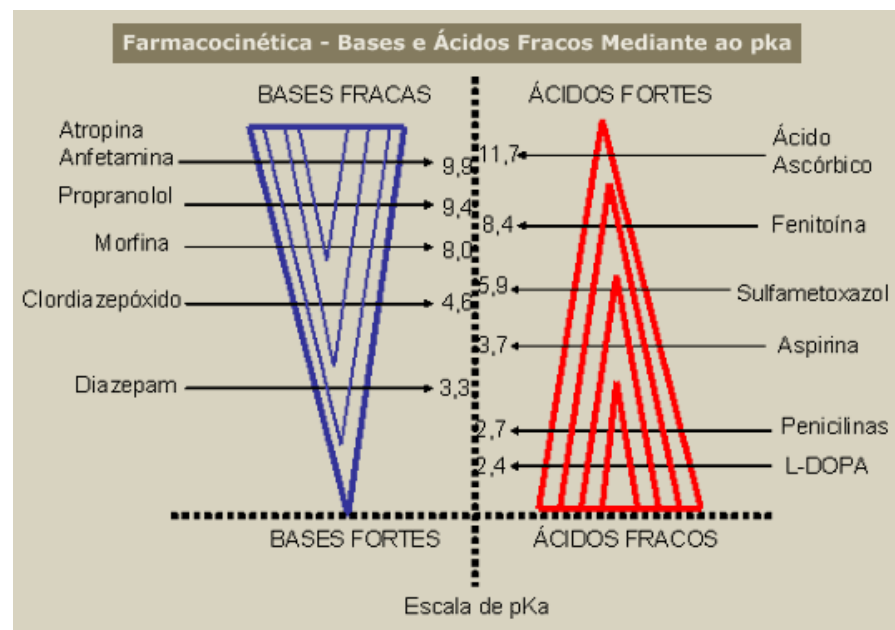
pKa: constante de dissociação ou ionização do fármacos.



Caráter de fármacos



ÁCIDOS	BÁSICOS
Antimicrobianos Penicilina, Sulfamidas, Ácido Cítrico, Ácido Ascórbico, Anticoagulantes (heparina), Metrotexato.	Rifampicina, Lincomicina, Alcalóides em geral, Quinina, Xantinas, Anfetaminas, Antihistamínicos, Imipramina (ADT).



Fatores que influenciam na absorção



2- Influência do pH e do pKa

Como saber se a substâncias serão bem absorvidas em um determinado local?

Na equação de Henderson-Hasselbalch:

Ácidos $pKa - pH = \log_{10} \frac{[moléculas]}{[íons]}$

Bases $pH - pKa = \log_{10} \frac{[moléculas]}{[íons]}$

Fatores que influenciam na absorção



Exercícios

Ácidos $pK_a - pH = \log_{10} \frac{[moléculas]}{[íons]}$

Bases $pH - pK_a = \log_{10} \frac{[moléculas]}{[íons]}$

Exemplo 1: O AAS (pKa 3,5) e foi colocado no estômago (pH 1,5). Qual a quantidade de fármaco que serão absorvidos?

$$pK_a - pH = \log_{10} \frac{(moléculas)}{(íons)}$$

$$3,5 - 1,5 = \log_{10} \frac{(moléculas)}{(íons)}$$

$$2,0 = \log_{10} \frac{(moléculas)}{(íons)}$$

$$10^2 = \frac{(moléculas)}{(íons)}$$

$$\frac{100}{1} = \frac{(moléculas)}{(íons)}$$

Conclusão: tem 100 moléculas não ionizadas e 1 molécula ionizada, portanto este fármaco será bem absorvida em meio ácido.

Fatores que influenciam na absorção

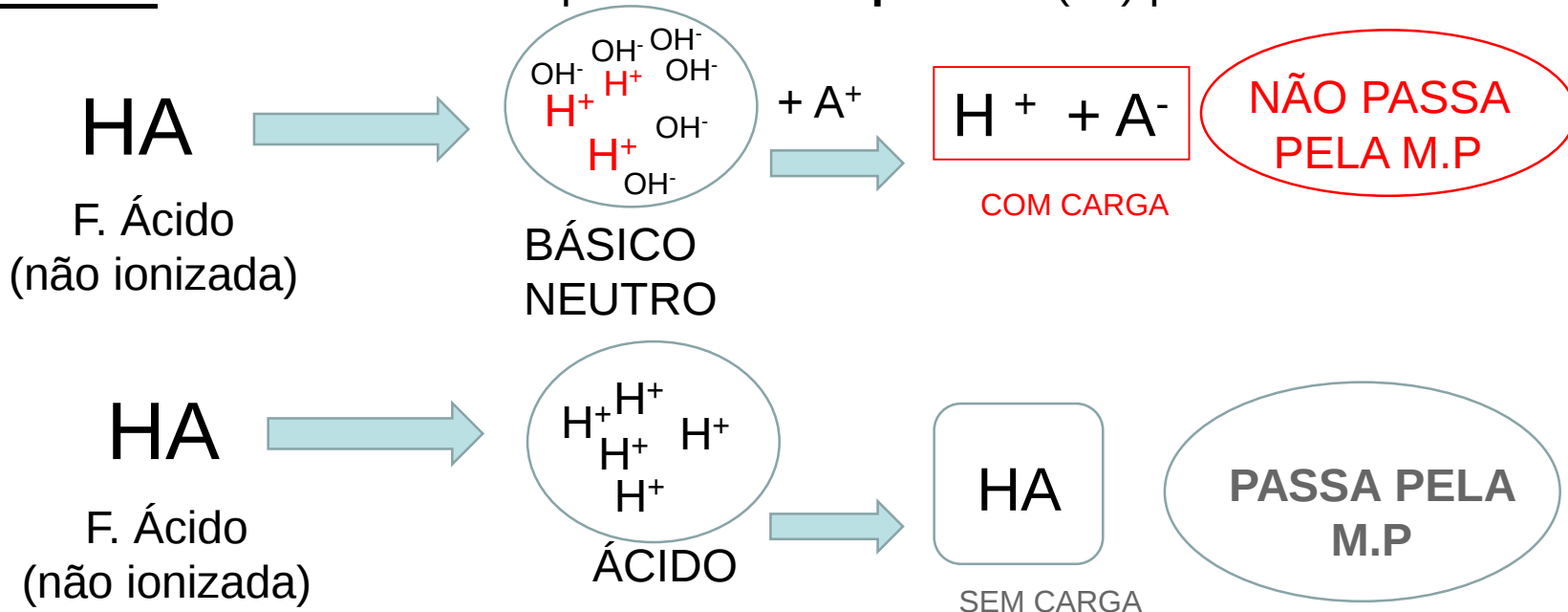


2- Influência do pH e do pKa

pKa: constante de dissociação ou ionização do fármacos.

Regra de Browsted –Lewis

Ácidos são substâncias capazes de **doar protons** (H^+) para meio.



Fatores que influenciam na absorção

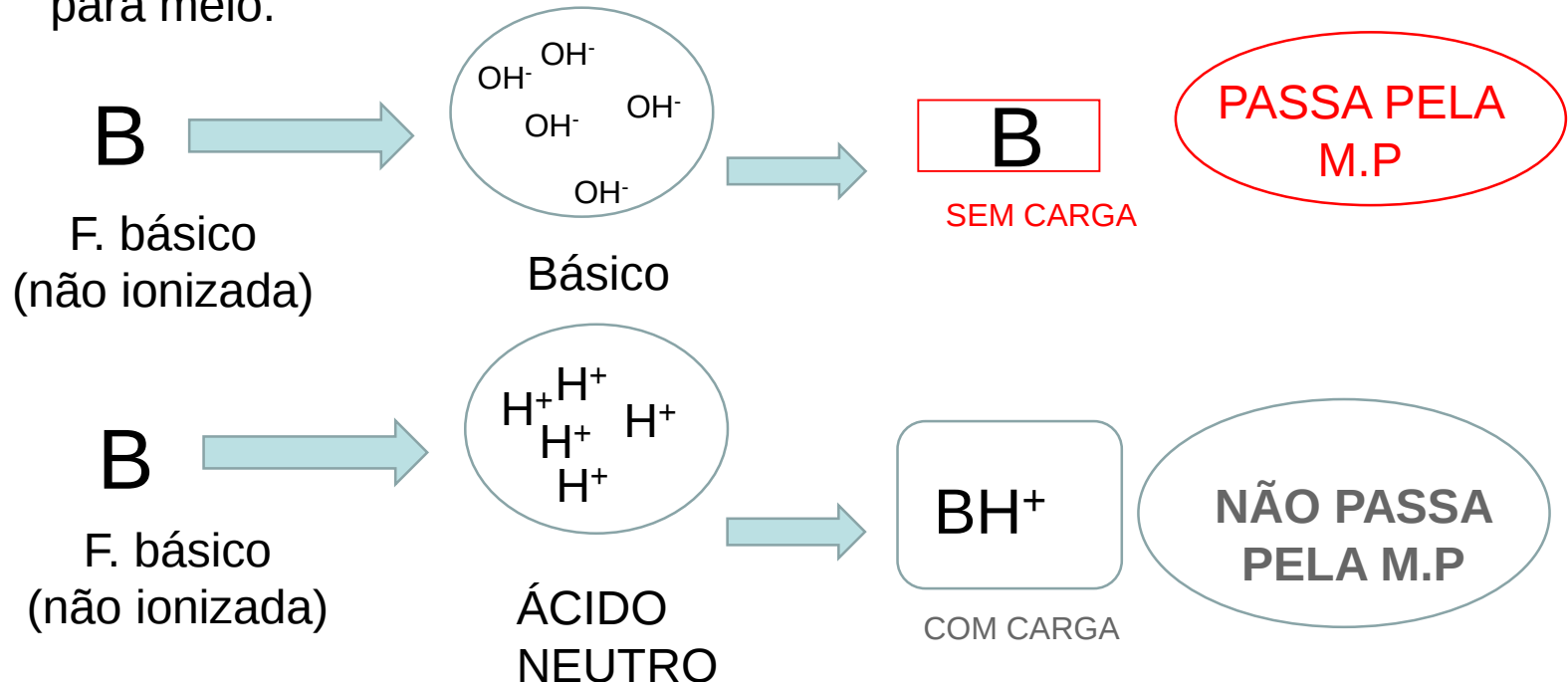


2- Influência do pH e do pKa

pKa: constante de dissociação ou ionização do fármacos.

Regra de Browsted –Lewis

BASICOS são substâncias capazes de **RECEBER** protons (H^+) para meio.



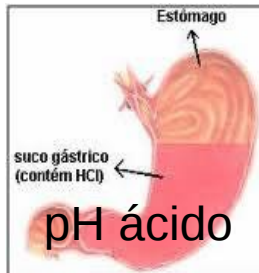
Fatores que influenciam na absorção



Fármacos Ácidos

DOA H^+

Fármacos Ácidos



Formas sem carga

Formas com carga

Maior absorção

Menor absorção

Fármacos ácidos são melhores absorvidos no estômago (locais ácidos).
Fármacos ácidos + locais ácidos = bem absorvidos

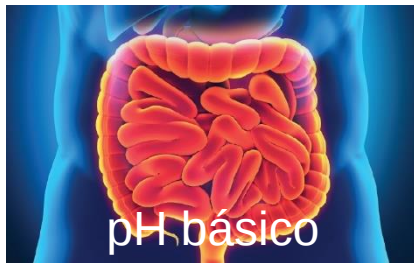
Fatores que influenciam na absorção



Fármacos Básicos

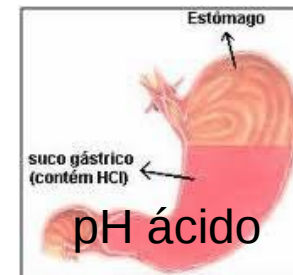
RECEBE H^+

Fármacos Básicos



Formas sem carga

Maior absorção



Formas com carga

Menor absorção

Fármacos básico são melhores absorvidos no intestino (locais básico).
Fármacos básicos + locais básicos = bem absorvidos

Fatores que influenciam na absorção



Ácidos $pK_a - pH = \log_{10} \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{íons}]}$

Bases $pH - pK_a = \log_{10} \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{íons}]}$

EXERCÍCIOS: ácidos (pka 1-6) Básico (pka 8 -13)

1. Droga A (pKa 5) em ácido (pH 3) = BEM ABSORVIDO
- 2 . DROGA B (pKa 9) em ácido (pH 4) = POUCO ABSORVIDO
- 3 . DROGA C (pKa 3) em básico (pH 9) = POUCO ABSORVIDO
- 4 . DROGA D (pKa 9) em básico (pH 10)= Bem ABSORVIDO

Fatores que influenciam na absorção



Nível normal pH nos compartimentos orgânicos

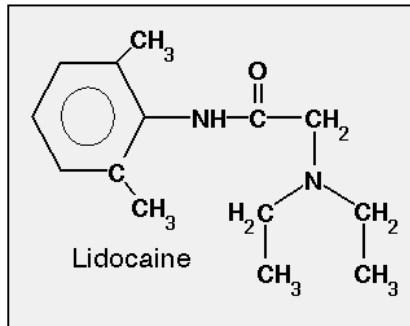
Compartimento	Níveis normais de pH
SANGUE	7.2 – 7.6
COLON	7.0 – 7.5
SACO CONJUNTIVAL	7.3 – 8.0
DUODENUM	4.8 – 8.2
JEJUNO E ILEO	7.5 – 8.0
LEITE MATERNAL	6.5 – 6.7
BOCA	6.2 – 7.2
ESTÔMAGO	1.0 – 3.0
SUOR	4.3 – 4.7
URETRA	5.0 – 7.0
VAGINA	3.4 – 4.2

De acordo com o pKa do fármaco e o pH do local, o fármaco serão mais (formas moleculares) ou menos absorvidos (formas ionizadas)

Anestésicos Locais

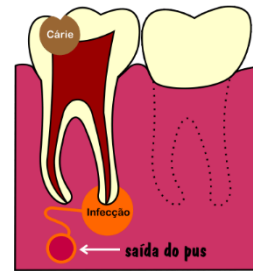


Base Fraca - pKa em torno de 8 a 9



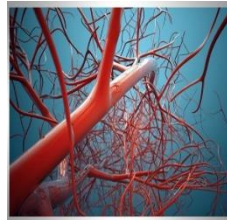
Xilocaína

Locais inflamados e infectados



pH ácidos

AL são Bases + pH ácidos = Formas ionizadas fracas



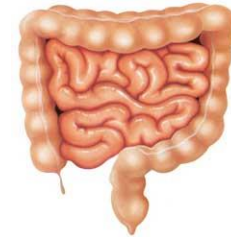
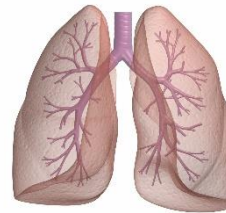
Estes locais costumam ser muito irrigados podendo remover o anestésico do local, antes que faça efeito.

Fatores que influenciam na absorção



3- Área de Superfície:

- Quanto maior a área maior a absorção.
- Exemplo: Pulmão e Intestino



4- Concentração do Fármaco:

- Quanto maior a concentração de droga administrada maior absorção do fármaco.



5 - Circulação Local:

- Vasodilatação: aumenta absorção
- Vasoconstrição: diminui a absorção (mais no local)
- Exemplo: Tabagismo

Fatores que influenciam na absorção



6. FATORES QUE ATRASAM O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

1. Alimentares

- ✓ Alimentos Quentes
- ✓ Alimentos Ácidos
- ✓ Alimentos Espessos ou Viscosos
- ✓ Alimentos com teor elevado em sal ou açúcar, gorduras ou proteínas

Ex: Gorduras aumentam a Absorção de Fármacos lipossolúveis

2. Independentes da alimentação

- ✓ Stress
- ✓ Hipotireoidismo
- ✓ Úlcera Gástrica



Úlceras pépticas podem levar a situações de emergência como uma perfuração

Fatores que influenciam na absorção



6. FATORES QUE ACELERAM O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

1. Alimentares

- ✓ Alimentos Frios
- ✓ Alimentos Alcalinos
- ✓ Alimentos Líquidos
- ✓ Alimentos com teor baixo em sal ou açúcar, gorduras ou proteínas
- ✓ Líquidos com teor elevado de Gás (refrigerantes, água c/ gás)

Ex: medicamento oral tomados com líquidos (água) aceleram passagem para o intestino

2. INDEPENDENTES DA ALIMENTAÇÃO

- ✓ Exercício Físico



VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE Fármacos



Parenteral
(IV)



Inalatória

Oral, sublingual

Transdèrmica



Tópica



Parenteral
(SC, IM, ID)

Retal

Vias de administração de Fármacos



O ideal seria administração do fármaco no local ou próximo do local de ação.

Vias de administração de Fármacos



Os fármacos pode exercer ação:

- LOCAL: não passa pela corrente sanguínea
- SISTÊMICA: passa pela corrente sanguínea



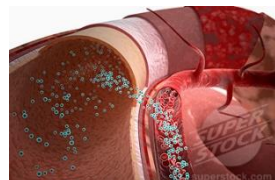
Local



Sistêmica

Portas de entrada dos fármacos:

- Trato gastrointestinal;
- Parede capilar (sangue)



Vias de administração de Fármacos



Propriedades das Fármacos.

- ❑ **Biodisponibilidade:** indica a fração do fármacos que atinge o local de ação de forma inalterada. Quando um fármaco é totalmente absorvidos, sua biodisponibilidade é 100% (via endovenosa).
- ❑ **Bioequivalência:** equivalência farmacêutica entre dois produtos, mesmo princípio ativo, dose, via de administração.
- ❑ **Efeito de primeira passagem:** é quando o fármacos sofre um metabolismo no fígado antes de alcançar a circulação sanguínea.

Vias de administração de Fármacos



Critérios de escolha da via:

➤ Rapidez de ação:

Patologia e local de ação

Dose de ataque e dose de manutenção.

➤ Efeito: Tópico

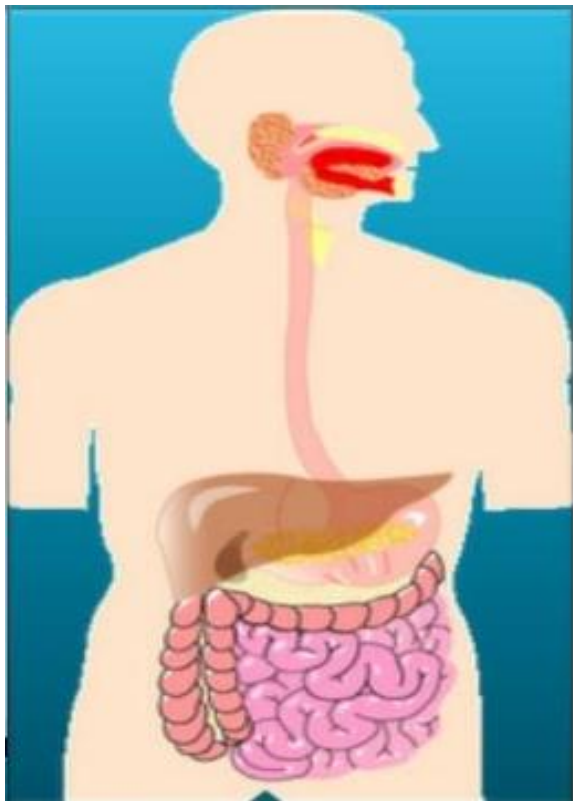
Sistêmico

➤ Natureza do Fármaco

➤ Forma Farmacêutica: Liberar o P.A.



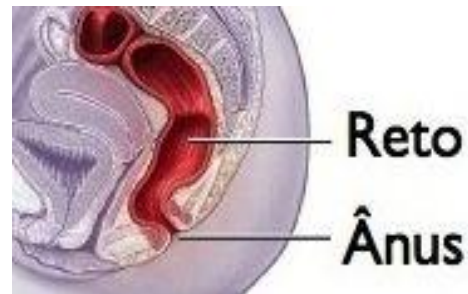
1- VIA ENTERAL



Sublingual



Oral



Retal



Bucal

1.1 – Via enteral ORAL



ABSORÇÃO: Mucosa do trato gastrointestinal

➤ Mucosa gástrica:

- ✓ pH baixo

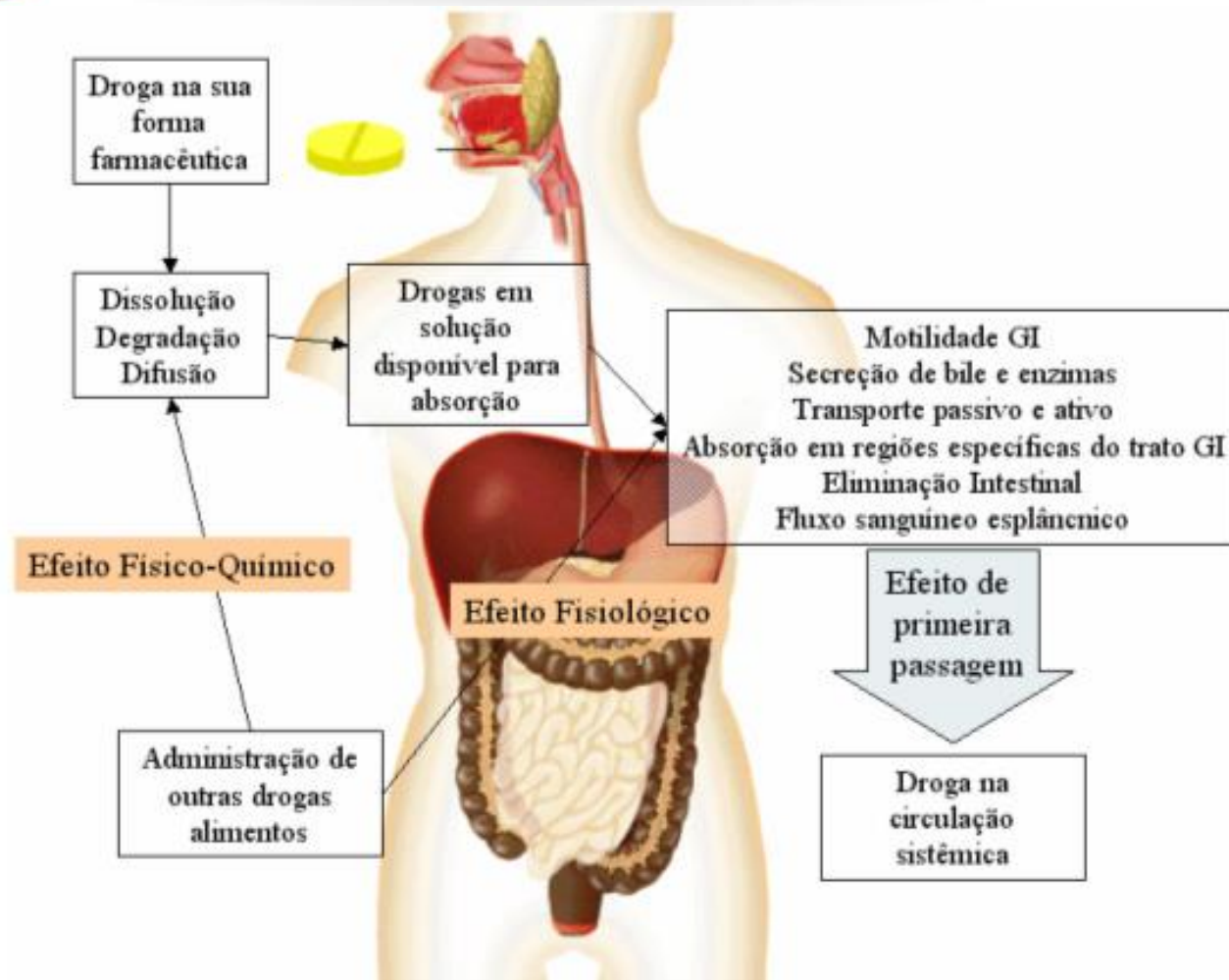
➤ Mucosa intestino delgado

- ✓ Constitui a principal e mais extensa superfície de absorção do TGI.
- ✓ O intestino delgado possui uma superfície de absorção com cerca de 200 m².

➤ Mucosa do cólon

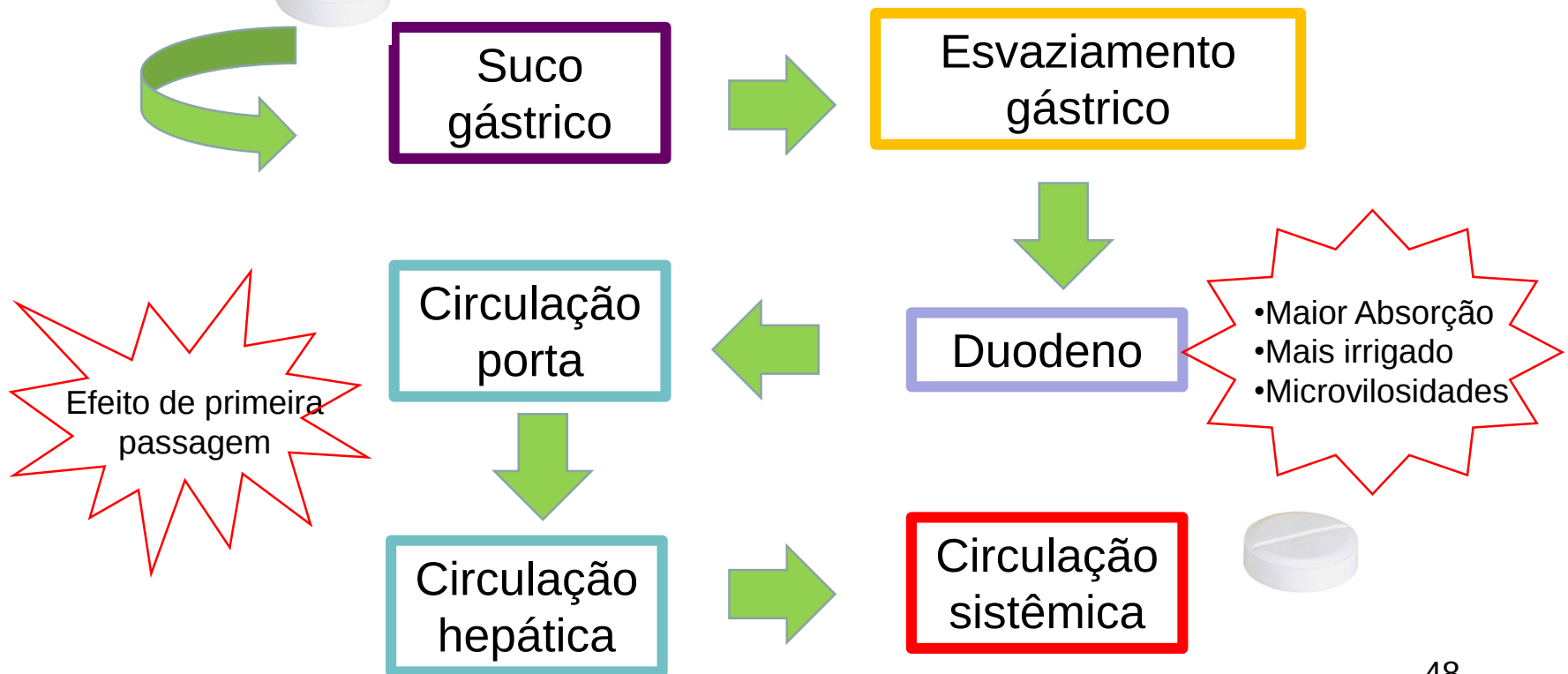
- ✓ Especializada na secreção de muco e na reabsorção de água;
- ✓ Apesar de poder absorver Fármacos não efetua esta função como tarefa habitual.

1.1 – Via enteral ORAL



1.1 – Via enteral ORAL

Absorção por via oral



GRADUAL



1.1 – Via enteral ORAL



- ❑ Na via oral a concentração no sangue é alcançada de maneira **GRADUAL**



- ❑ As formas farmacêuticas são: cápsulas, comprimidos, soluções, suspensões, e xaropes

Exemplos: codeína, morfina, paracetamol, dipirona, amoxicilina

1.1 – Via enteral ORAL



Vantagens via ORAL



- ✓ Maior segurança e comodidade.
- ✓ Mais comum, mais econômica e mais conveniente.
- ✓ Estabelecimento de esquemas terapêuticos fáceis de serem cumpridos pelo paciente.
- ✓ Absorção intestinal favorecida pela: grande superfície, tempo de permanência.
- ✓ Fácil remoção dos conteúdos em uma intoxicação.

1.1 – Via enteral ORAL



Desvantagens via ORAL



- ✓ Necessidade de cooperação do paciente.
- ✓ Não permite usar esta via em casos de vômitos e náuseas.
- ✓ Imprópria para substâncias irritantes ou de sabores desagradáveis.
- ✓ Incapacidade de absorver alguns fármacos por causa de suas características físico-químicas (ex.: polaridade).
- ✓ Irregularidades na absorção, na presença de alimentos ou outros fármacos.
- ✓ Destruição de alguns fármacos por enzimas digestivas ou pelo baixo pH gástrico (aminoglicosídeos).
- ✓ Sofre efeito de primeira passagem

1.2 – Via enteral SUBLINGUAL



ABSORÇÃO: Mucosa Oral



- ❑ A absorção é facilitada pela existência de epitélio estratificado pavimentoso, não queratinizado, e pela rica vascularização.
- ❑ A circulação venosa desemboca, na veia jugular (fogem à ação do fígado).
- ❑ A absorção é muito rápida, especialmente na zona sublingual, na base da língua e na parede interna das bochechas.

1.2 – Via enteral **SUBLINGUAL**



Vantagens via SUBLINGUAL

- ✓ Absorção **rápida** de substância lipossolúveis
- ✓ Não há efeito de primeira passagem
- ✓ Não sofre ação do pH gástrico
- ✓ Exemplos: Toragesic (cetorolaco de trometacina)



Desvantagens via SUBLINGUAL

- ✓ Imprópria para substâncias irritantes ou de sabores desagradáveis.



1.3 – Via enteral BUCAL



ABSORÇÃO: Mucosa bucal

- ❑ O fármaco é depositado na mucosa bucal com intuito de obter efeitos locais
- ❑ Formas farmacêuticas: pastilhas, colutórios e comprimidos bucais
- ❑ Exemplos: colutório a base de digluconato de clorexidina (antisséptico a 0,12% no pós cirúrgico; buchecho com flúor e nistatina (antifúngico)

1.4 - Via enteral RETAL



ABSORÇÃO: Mucosa Retal

- ☐ **Parte** do fármacos absorvidos **não sofre metabolismo pré-sistêmico** (efeito de primeira passagem), indo direto para a corrente sanguínea . **A outra parte segue o trajeto do sistema porta.**
- ☐ As Fármacos destinadas à administração retal são formuladas em forma de supositórios sólidos (manteiga de cacau ou óleo sintético).
- ☐ Exemplos: dipirona supositório

1.4 - Via enteral RETAL



Vantagens via RETAL



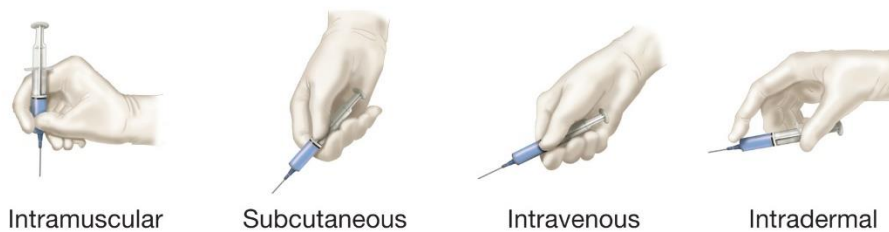
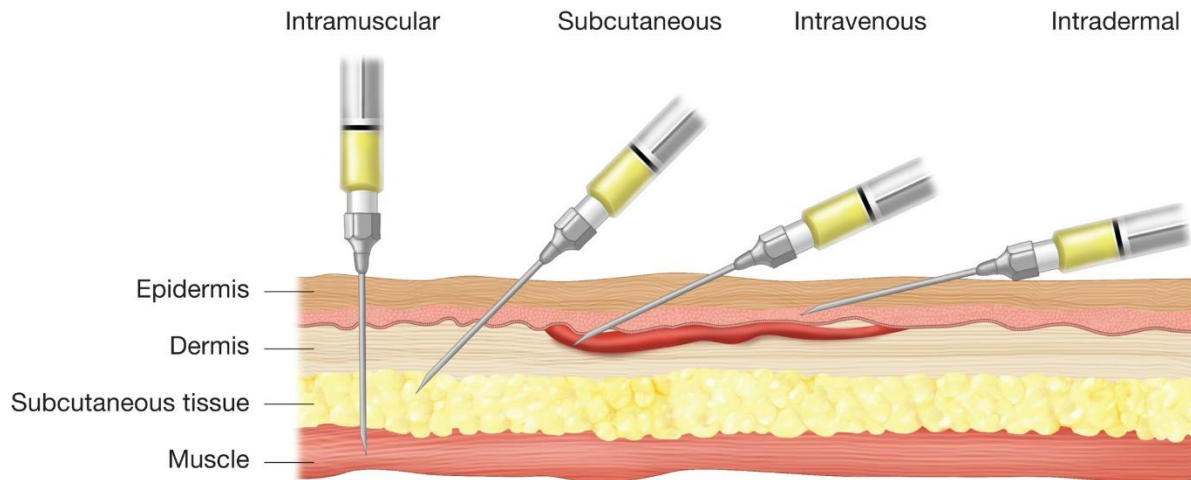
- ✓ Administração de medicamentos a paciente inconscientes ou com náuseas e vômitos, particularmente em lactentes, crianças, idosos e doentes mentais.
- ✓ Certas Fármacos que provocam irritação gastrointestinal excessiva.

Desvantagem via RETAL

- ✓ Absorção Irregular e Incompleta.
- ✓ Irritação da Mucosa Retal.
- ✓ Motilidade Intestinal.
- ✓ Presença de Fezes.



2 - VIA PARENTERAL



2.1 – Via parenteral INTRAMUSCULAR



ABSORÇÃO: Através dos capilares vasculares e linfáticos.

Locais mais utilizados para administração: Músculo Deltóide, Músculo glúteo (e lateral da coxa.

- ☐ A absorção depende do fluxo sanguíneo do músculo utilizado. O volume máximo a ser injetado varia de 2 a 5 mL
- ☐ Importante assepsia local e a aspiração da injeção para certificar que a agulha está fora de um vaso sanguíneo
- ☐ Formas farmacêuticas: soluções, pós para solução ou suspensão injetável.
- ☐ Exemplos: cetoprofeno, betametasona e dexametasona

2.1 – Via parenteral INTRAMUSCULAR



Vantagens via intramuscular



- ✓ Absorção rápida.
- ✓ Administração em pacientes mesmo inconscientes.
- ✓ Adequada para volumes moderados, veículos aquosos, não aquosos e suspensões.

2.1 – Via parenteral INTRAMUSCULAR



Desvantagem via intramuscular



- ✓ Dor.
- ✓ Aparecimento de processos inflamatórios pela injeção de substâncias irritantes ou mal absorvidas.
- ✓ Não há absorção e biodisponibilidade previsível
- ✓ A aplicação exige pessoal adequadamente treinado.
- ✓ Necessidade de observação estrita de processos assépticos.
- ✓ Os efeitos das Fármacos em caso de hipersensibilidade são difíceis de reverter.
- ✓ Pode ser inconveniente quando as aplicações se tornam muito frequentes.

2.2 – Via parenteral INTRAVENOSA



- **Absorção:** Nesta via **não há absorção (100% disponível)** e sim efeito/ação rápida, fornecendo a mais rápida e completa disponibilidade do fármaco.
- **Locais de administração:** Veia basílica ou cefálica do antebraço.
- É indicada em emergências médicas, doenças graves e choque
- Exemplos: dipirona, penicillina G, bromoprida e tenoxicam (antiflamatório usado em hospitais após cirurgia de bucomaxilo)

2.2 – Via parenteral INTRAVENOSA



Vantagens via intravenosa

- ✓ Obtenção rápida de efeitos;
- ✓ Administração de grandes volumes em infusão lenta;
- ✓ Aplicação de substâncias irritantes diluídas;



Desvantagens via intravenosa

- ✓ Não existe recuperação depois que a droga é injetada.
- ✓ Imprópria para solventes oleosos e substâncias insolúveis.
- ✓ Riscos de infecções por contaminantes (bactérias ou vírus) e reações anafiláticas.
- ✓ Traumática
- ✓ Auto administração



2.3 – Via parenteral SUBCUTÂNEA



Absorção: Endotélio dos capilares vasculares e linfáticos.

Locais de administração: face externa da porção superior do braço, face anterior da coxa e tecido frouxo do abdômen inferior.

- ☐ O fármaco é depositado sob a pele nos tecidos adiposos.
- ☐ É uma via de liberação lenta e constante.
- ☐ Formas farmacêuticas: soluções e suspensões.
- ☐ Exemplos: insulina

2.3 – Via parenteral SUBCUTÂNEA



Vantagens

- ✓ Absorção boa e constante para soluções;
- ✓ Absorção lenta para suspensões e pellets sólidos em um período de semanas ou meses.

Desvantagens

- ✓ Facilidade de sensibilização do paciente.
- ✓ Administração de pequenos volumes (0,5 – 2 ml).
- ✓ Só pode ser utilizada para fármacos que não irritam o tecido caso contrário, pode sobrevir dor intensa necrose e descamação.
- ✓ O local da injeção deve ser variado quando houver necessidades de aplicações frequentes.

DIFERENÇAS NA ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

