

38. Meia-vida de eliminação vs. meia-vida de efeito

François Noël, setembro 2026

(Revisado por Bibiana Verlindo de Araujo, UFRGS)

Em função da existência, por vezes, de imprecisões e ambiguidades na literatura, gostaria de destacar a diferença entre meia-vida de eliminação e meia-vida de efeito de um fármaco. A **meia-vida de eliminação** corresponde ao **tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco seja reduzida pela metade** após atingir o pico ou o estado de equilíbrio. Já a **meia-vida de efeito** refere-se ao **tempo necessário para que o efeito farmacológico seja reduzido pela metade**, podendo ou não guardar relação direta com a concentração plasmática.

Há muitos anos, fiquei intrigado com a maneira como esse tema era tratado na nossa “bíblia” da farmacologia (Mihic & Mayfield, 2023). Nesta edição, afirmava-se que “Fármacos que atuam no receptor benzodiazepínico podem ser divididos em quatro categorias com base na sua meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) (P.430): agentes de ação ultracurta, curta ($t_{1/2} < 6$ h), intermediária ($t_{1/2}$ de 6-24 h) e longa ($t_{1/2} > 24$ h)”. Entretanto, essa classificação entra em aparente contradição com outra afirmação presente na mesma página, segundo a qual “as durações de ação de muitos benzodiazepínicos têm pouca relação com a meia-vida de eliminação do fármaco original”. O caso do flurazepam ilustra bem essa discrepância: embora o fármaco-mãe apresente meia-vida plasmática curta ($t_{1/2} \approx 2,3$ h), sua duração de ação é longa ($t_{1/2}$ de efeito: 47-100 h) devido à formação de um metabólito ativo, o *N*-desalquil-flurazepam, que possui meia-vida de eliminação prolongada.

Uma vez exposto o problema, vamos abordar alguns dos mecanismos que podem explicar tais discrepâncias entre farmacocinética e farmacodinâmica, assunto tratado de forma quantitativa pelos estudiosos da relação PK/PD, que procuram integrar os dados de concentração plasmática do fármaco e o efeito observado por meio de modelagem.

1. Metabólitos ativos

A situação ilustrada acima com o caso do flurazepam também é encontrada fora do exemplo clássico dos benzodiazepínicos. Podemos citar o caso da losartana, que possui meia-vida plasmática de eliminação relativamente curta ($\approx 2,5$ horas), mas cuja duração de ação é maior devido à formação do metabólito ativo EXP3174, que é mais potente e apresenta meia-vida de eliminação mais longa ($\approx 5,4$ horas).

2. Inibição irreversível

Os inibidores irreversíveis de enzimas promovem efeito muito mais duradouro do que o previsto a partir de sua permanência no plasma. Isso é ilustrado pelo ácido acetilsalicílico (Aspirina®), cuja meia-vida de eliminação é muito curta (≈ 15 -20 min), mas cuja meia-vida de efeito antiagregante plaquetário em baixa dose é muito mais longa (até 7-10 dias), devido à inibição irreversível da ciclo-oxigenase (COX-1) nas plaquetas e ao lento

turnover dessas células. Situação semelhante ocorre com os inibidores da bomba de prótons das células parietais gástricas (ex. omeprazol) e com o metabólito ativo do clopidogrel.

3. Tempo de residência no receptor

Como discutido em matéria anterior do glossário ([Tempo de residência do complexo fármaco-receptor](#)) o fator determinante da atividade farmacológica *in vivo*, e da sua duração, pode ser, em certos casos, o tempo de vida do complexo fármaco-receptor determinado pela velocidade de dissociação. Isso é particularmente relevante quando o tempo de residência é maior que a meia-vida plasmática, como ilustrado pelos agonistas do receptor A_{2A} (Guo e cols., 2012).

4. Processos pós-receptores (sinalização, síntese proteica etc.)

Para ilustrar este caso, podemos citar os corticosteroides sistêmicos (por exemplo, a dexametasona), cuja meia-vida plasmática é curta ($\approx 3-6$ h), mas cujo efeito anti-inflamatório é prolongado (36-72 h). Isso ocorre devido ao seu efeito genômico, que reduz a expressão de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e outras proteínas inflamatórias, prevenindo o recrutamento de células inflamatórias para os locais de inflamação.

5. Adaptação fisiológica (dessensibilização, regulação de receptores etc.)

No caso dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (por exemplo, a paroxetina), a meia-vida plasmática relativamente curta (≈ 17 h) não explica o início do efeito terapêutico, que é muito lento (após 3-4 semanas), embora a inibição do transportador de serotonina ocorra em poucos minutos. A explicação reside na dessensibilização progressiva dos autorreceptores pré-sinápticos 5-HT_{1A} (Kulikov e cols., 2018).

Por fim, vale lembrar os diferentes usos desses dois parâmetros. A **meia-vida de eliminação** serve para determinar o intervalo entre doses, estimar o tempo necessário para atingir o estado estacionário ($\approx 4-5$ meias-vidas), definir o cronograma de colheitas em estudos de biodisponibilidade (3-5 meias-vidas) e prever por quanto tempo o fármaco permanecerá detectável no plasma, permitindo estimar o intervalo necessário entre duas administrações em estudos cruzados (*wash-out*), geralmente de 5-7 meias-vidas, pelo menos para fármacos que apresentam farmacocinética linear. Por outro lado, a **meia-vida de efeito** é útil para prever o tempo necessário para o desaparecimento do efeito farmacológico após a interrupção do tratamento. Nesse caso, esse tempo também corresponde a aproximadamente 5-7 meias-vidas de efeito, e não de eliminação, pois o efeito desaparece quando a concentração plasmática do fármaco, ou de seu metabólito ativo, cai abaixo da concentração efetiva mínima, muito antes de o fármaco ser completamente eliminado do organismo ou de suas concentrações plasmáticas se tornarem indetectáveis.

Referências

Guo D, Mulder-Krieger T, Ijzerman AP, Heitman LH. Functional efficacy of adenosine A2A receptor agonists is positively correlated to their receptor residence time. *Br. J. Pharmacol.* 166:1846-1859, 2012.

Kulikov AV, Gainetdinov RR, Ponimaskin E, Kalueff AV, Naumenko VS, Popova NK Interplay between the key proteins of serotonin system in SSRI antidepressants efficacy. *Expert Opin. Ther. Targets* 22(4):319-330, 2018.

Mihic S.J., Mayfield J. Hypnotics and sedatives, ch. 22, em: Brunton L.L., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition, 2023. McGraw Hill LLC, New York, USA.