**Exercícios Toxicocinética 2016**

Nome:------------------------------------------------------------------------------------------------------

1. Dois voluntários sadios A e B foram tratados com dose única oral de midazolam 15 mg para determinar a atividade do CYP3A4. Calcule o clearance do midazolam para os dois voluntários e discuta sobre a atividade do CYP3A4 obtida para os dois voluntários

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tempo (min) | Voluntário A  midazolam (ng/mL) | Voluntário B  midazolam (ng/mL)] |
| 0 | 0 | 0 |
| 15 | 10,1 | 3,2 |
| 30 | 21,45 | 13,6 |
| 45 | 18,25 | 11 |
| 60 | 16,79 | 8,6 |
| 120 | 11,81 | 3,58 |
| 180 | 7,5 | 1,55 |
| 300 | 3,3 | 0,24 |
| 360 | 2,18 | 0,11 |

1. Uma paciente gestante hipertensa de 19 anos, 60,5 Kg de peso corpóreo, com idade gestacional de 37 semanas recebeu dose única iv de 10 mg de labetalol em bolus. As amostras seriadas de sangue foram coletadas até 12h após a administração do fármaco e estão apresentadas na tabela abaixo. Calcular:
2. As constantes de velocidade e as meias-vidas de distribuição e eliminação
3. O *clearance* e o volume de distribuição

|  |  |
| --- | --- |
| Tempo | Concentração de labetalol |
| h | ng/ml |
| 0,25 | 145 |
| 0,5 | 80 |
| 0,75 | 66 |
| 1 | 45,1 |
| 1,5 | 29 |
| 2 | 27,3 |
| 3 | 19,3 |
| 4 | 14,4 |
| 5 | 10 |
| 6 | 7 |
| 8 | 3,8 |
| 10 | 2 |
| 12 | 1 |

OBS: note que a tabela não apresenta C0 e t0 = 0, então para calcular a AUC0-12h incluir o C0 e t0 = 0 na tabela para calcular o primeiro trapézio.

1. Uma paciente com 1,54 m de altura e 58,3 Kg de peso foi tratada com 94 mg (60 mg/m2) de doxorrubicina por infusão iv de 30 min. As amostras seriadas de sangue foram colhidas e as concentrações plasmáticas obtidas apresentadas na tabela abaixo. A paciente foi solicitada a esvaziar a bexiga imediatamente antes da administração da doxorrubicina. Toda a urina produzida pela paciente até 48 h após a administração foi medida totalizando 3,38 L e a concentração de doxorrubicina na urina foi de 1,595 g/mL.

|  |  |
| --- | --- |
| Tempo (h) | Concentração plasmática  doxorrubcina (ng/mL) |
| 0 | 0 |
| 0,083 | 0,45 |
| 0,25 | 1116 |
| 0,5 | 1468 |
| 1 | 41,34 |
| 2 | 28,19 |
| 3 | 25 |
| 4 | 21,2 |
| 6 | 17,4 |
| 8 | 14,08 |
| 10 | 11,7 |
| 12 | 10,84 |
| 24 | 7,4 |
| 36 | 4,99 |
| 48 | 4,15 |

1. Calcular a constantes de velocidade e as meias-vidas de eliminação, o *clearance* e o volume de distribuição.
2. Calcular a fração da dose de doxorrubicina inalterada na urina.
3. Calcular os *clearances* renal e hepático da doxorrubicina e a razão de extração hepática da doxorrubicina.

OBS: usar 3 folhas de mono log juntas para fazer esse exercício. A uma folha juntar outra à cima e outra à direita. Formando um “L” com três folhas de mono log “juntadas”, mantendo a continuidade das linhas.

1. Um paciente de 51 anos, portador de diabetes, recebeu dose única oral de 25 mg de carvedilol com 200 mL de agua. As amostras de sangue foram coletadas até 24 h após a administração. Considerando as concentrações plasmáticas do carvedilol apresentadas na tabela abaixo, calcular:
2. A concentração plasmática máxima (Cmax) e o tempo para atingir Cmax;
3. As constantes de velocidade e as meias-vidas de absorção, distribuição e eliminação;
4. O *clearance* aparente e o volume de distribuição aparente;
5. Considerando a biodisponibilidade do carvedilol igual a 25%, calcular a dose de manutenção de carvedilol que resulta em concentração plasmática média de 5 ng/mL de carvedilol no estado de equilíbrio.

|  |  |
| --- | --- |
| Tempo (h) | Concentração de carvedilol  (ng/mL) |
| 0 | 0 |
| 0.5 | 24.475 |
| 1 | 41.787 |
| 1.5 | 30.523 |
| 2 | 21.048 |
| 2.5 | 15.256 |
| 3 | 12.445 |
| 3.5 | 11.098 |
| 4 | 8.698 |
| 5 | 6.975 |
| 6 | 5.923 |
| 8 | 3.683 |
| 10 | 2.528 |
| 12 | 2.038 |
| 15 | 1.379 |
| 18 | 0.859 |
| 24 | 0.463 |