

Controle Terapêutico

FBF 357

**Individualização da terapia
farmacológica com base na PK-PD
Introdução a modelagem**

Introdução a modelagem PK - PD

PK estudo da **variação da concentração plasmática do fármaco**
no decurso do tempo **Curva de C versus T**

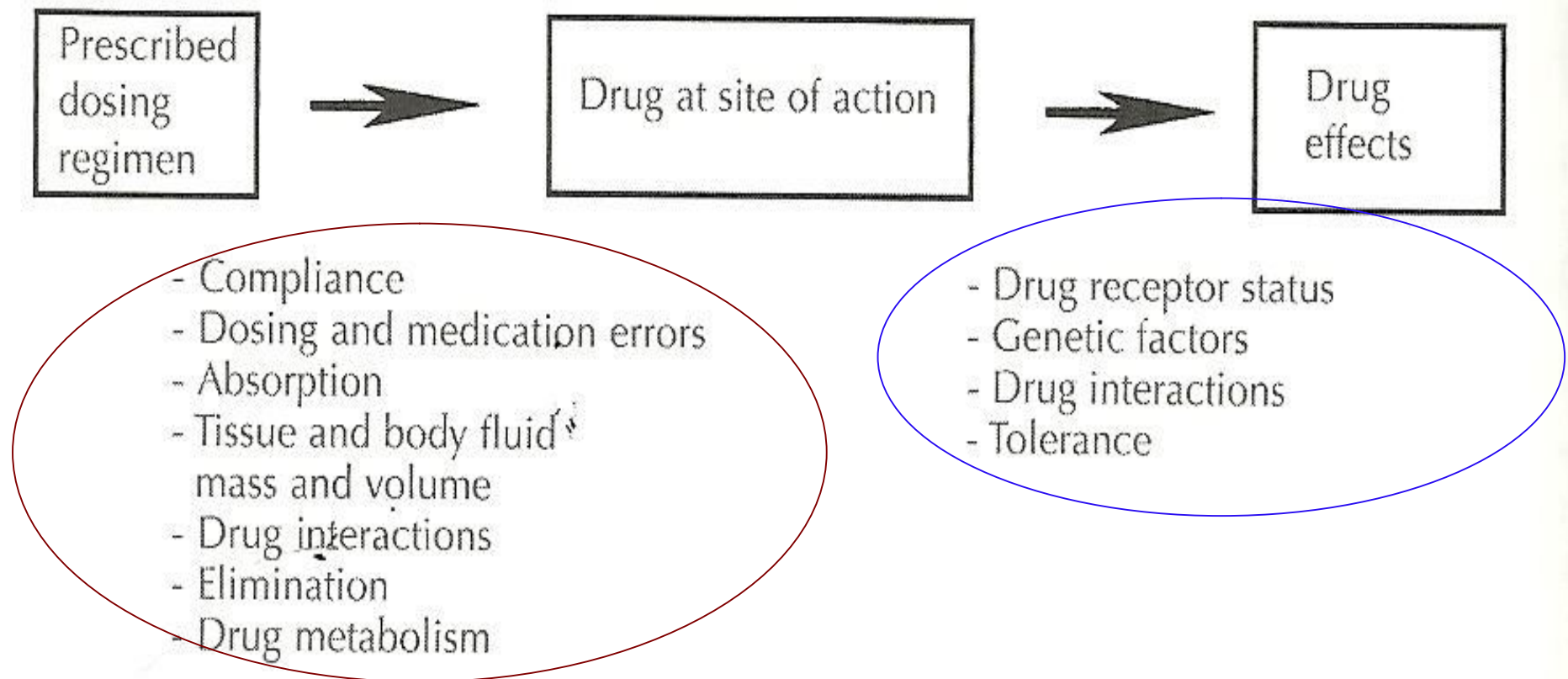
PD estudo da **variação do efeito do fármaco**
no decurso do tempo **Curva de E versus T**

OBJETIVO

estabelecer correlação
Dose - Concentração - Efeito

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics



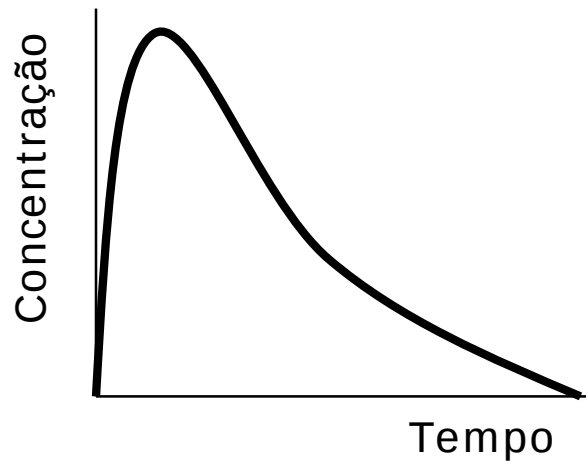
Fatores que alteram a Relação PK – PD

TEORIA DA MODELAGEM PK – PD

Modelos temporais

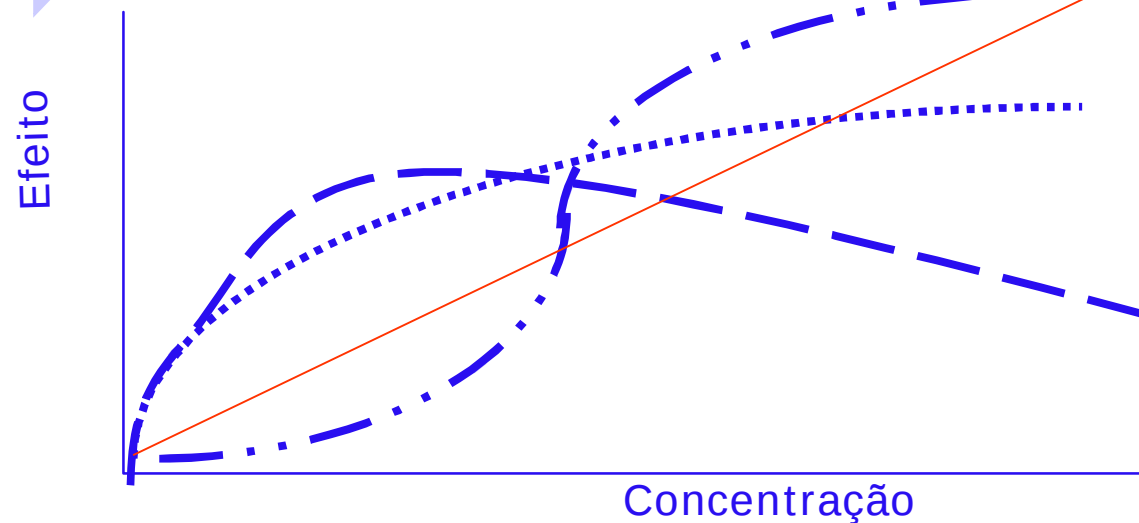
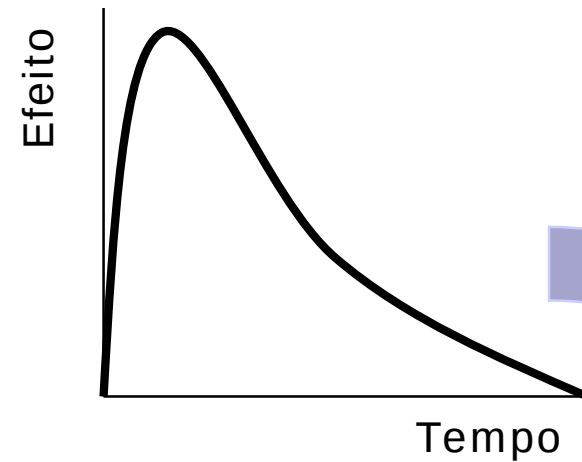
FARMACOCINÉTICA

Dose $\Rightarrow$ Concentração vs Tempo



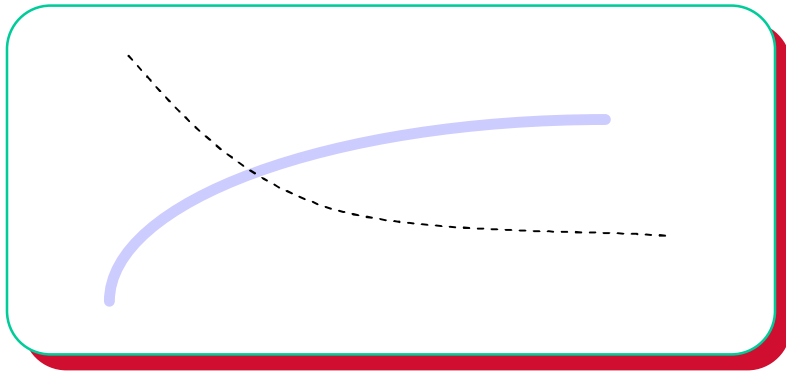
FARMACODINÂMICA- Agonista

Dose $\Rightarrow$ Efeito vs Tempo

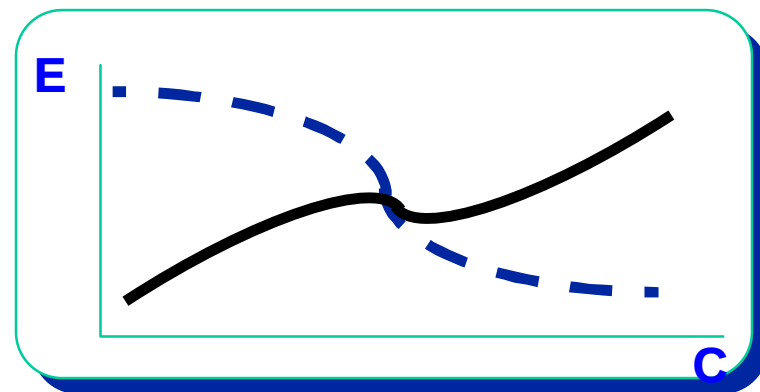


$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

Modelos PK-PD temporais – Agonista (-) e Antagonista(- -)



Modelo do Efeito máximo
(Emax)



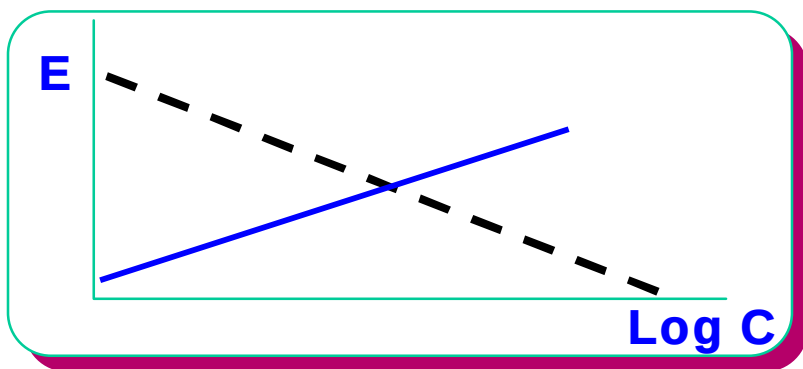
Modelo do E max Sigmóide

Agonista (____)

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

Antagonista (-----)

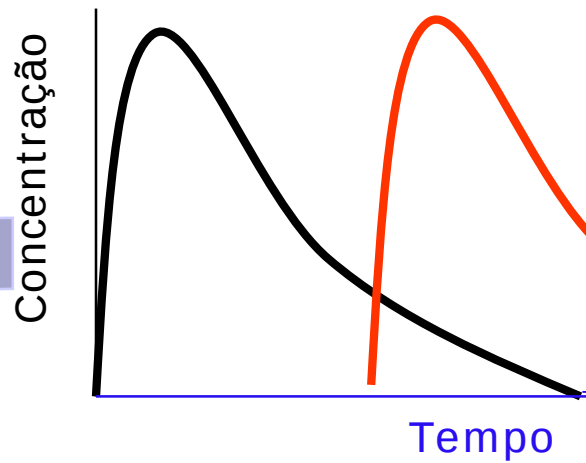
$$E = \frac{E_0 - E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$



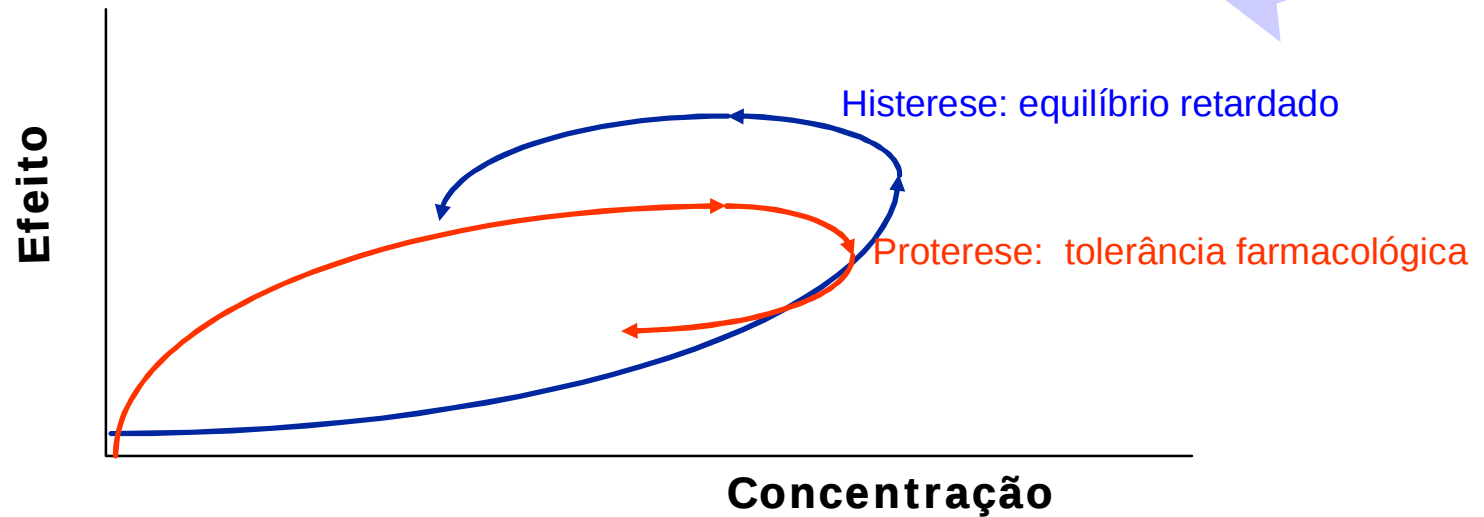
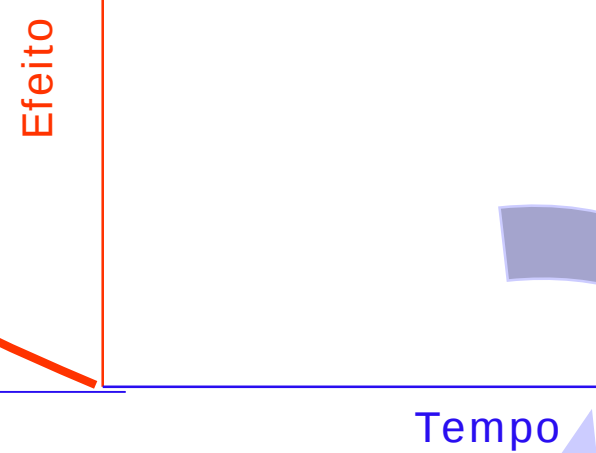
Modelo Log Linear

MODELAGEM PK – PD com dissociação temporal

FARMACOCINÉTICA Dose $\Rightarrow$ Concentração vs Tempo



FARMACODINÂMICA Dose $\Rightarrow$ Efeito vs Tempo



Monitoramento terapêutico no platô com base na farmacocinética dose múltipla

estudo da variação da concentração plasmática do
fármaco

no τ intervalo de dose **Curva de C versus T**

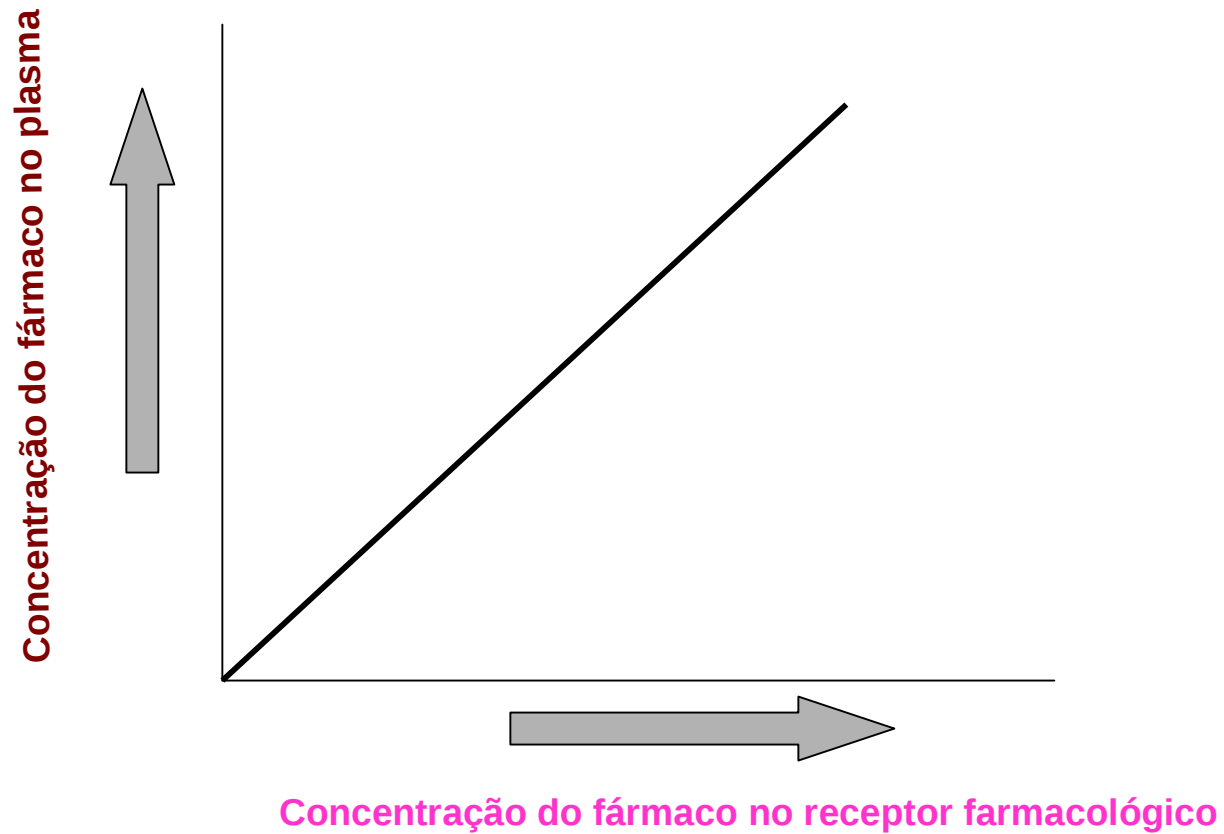
OBJETIVO

estabelecer correlação

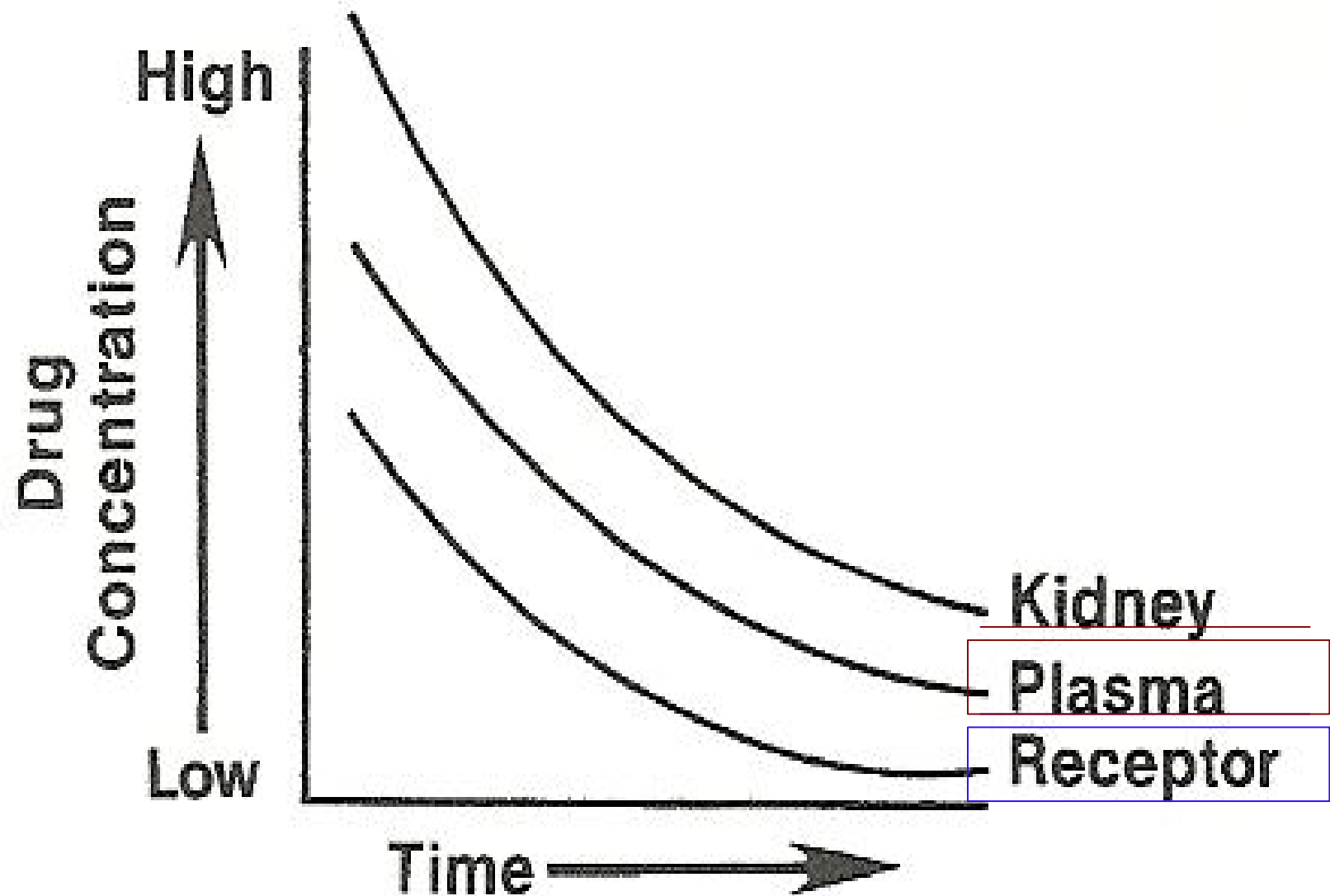
dose - concentração no decurso do tempo- efeito

Maximização de eficácia e minimização de eventos adversos

Princípio da homogeneidade cinética no *steady state*

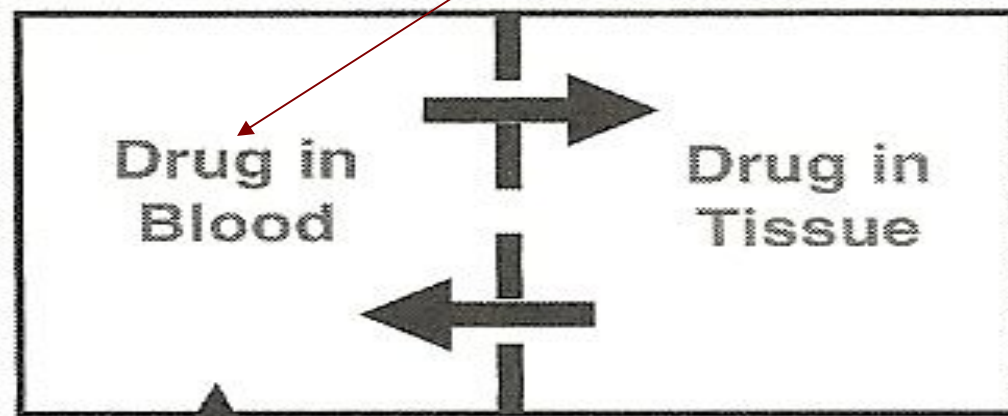


Estabelece a correlação entre concentrações do fármaco **plasma** *versus* **tecido**



Curva de decaimento exponencial de **C** no decurso do **T** (Y:X)

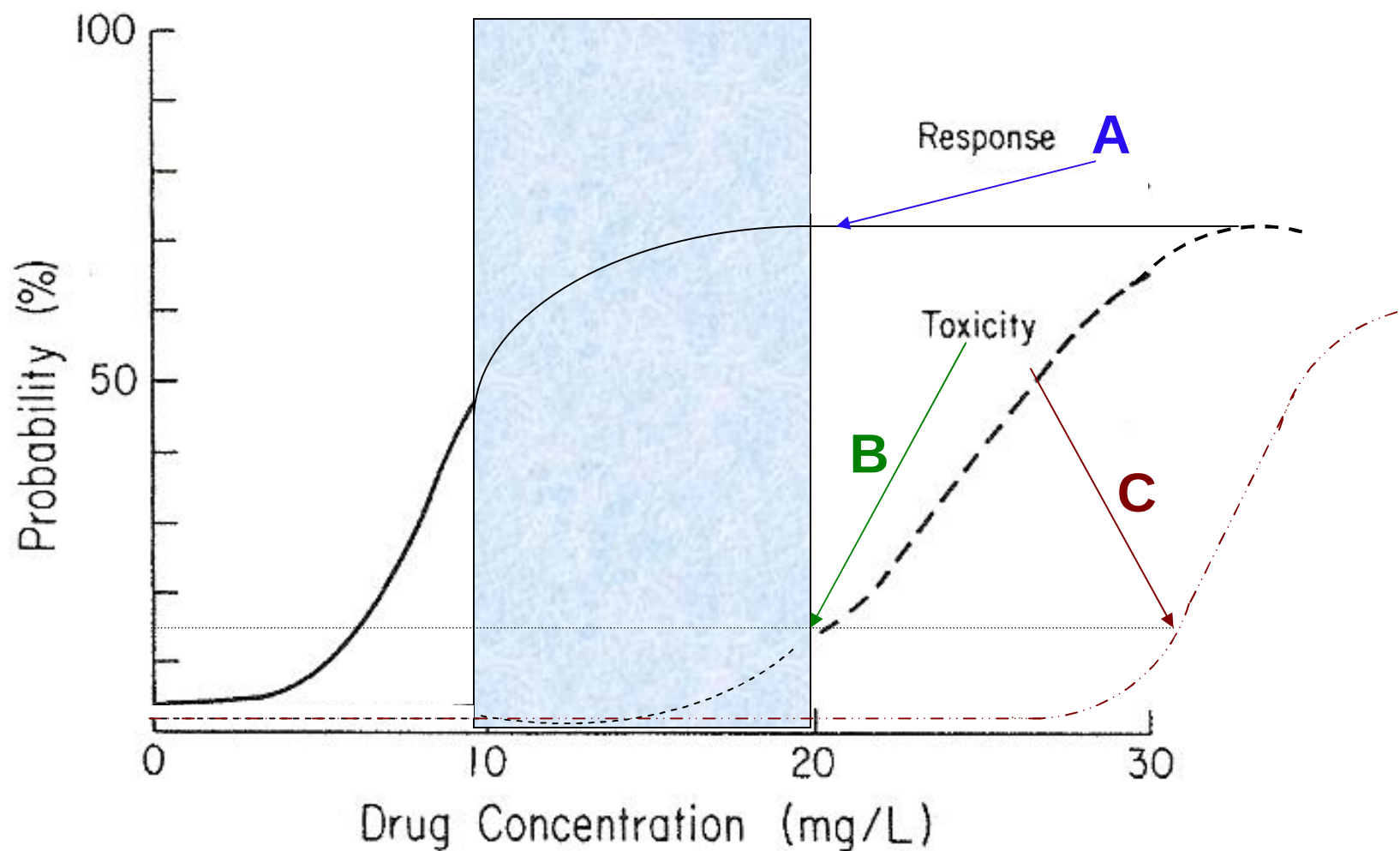
Coleta de amostras sanguíneas momentos estratégicos
correlação entre fármaco no sangue e receptor/tecido



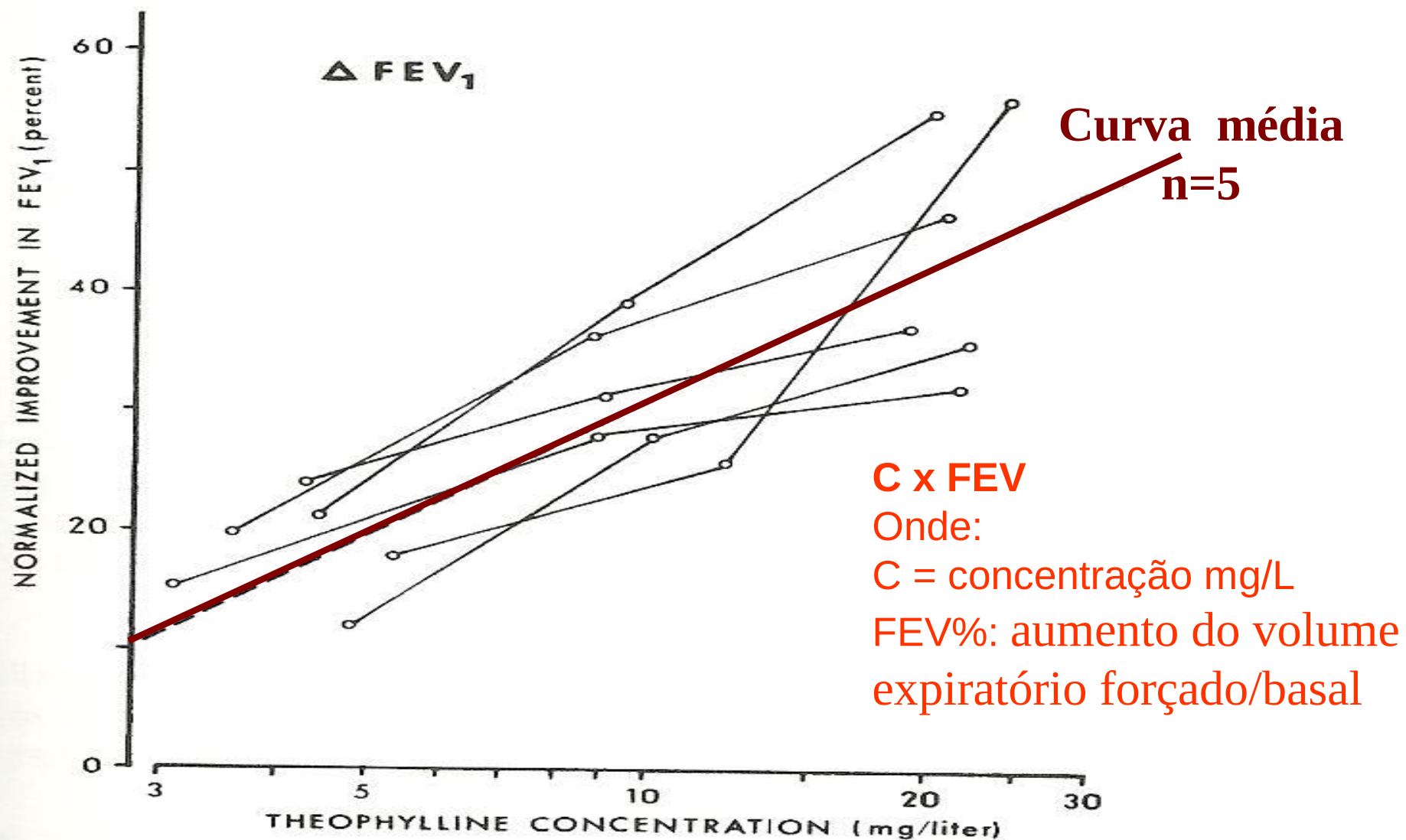
PK: parâmetros k_{el} , $t_{(t1/2)\beta}$, CL_T , V_d

**Sample Removed for
Drug Concentration
Determination**

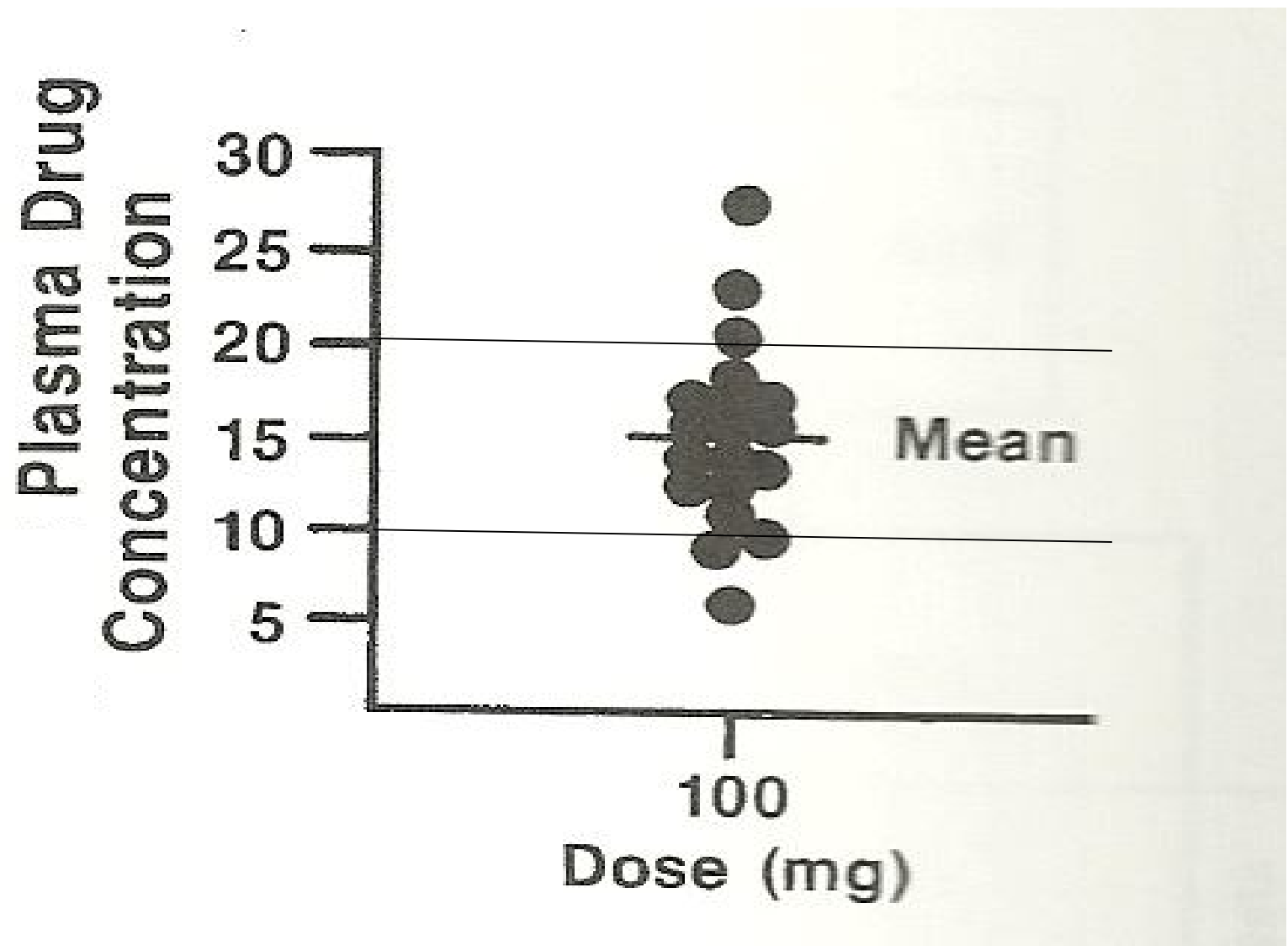
PK-PD - Janela terapêutica: Ex. fenitoína



Correlação da concentração do fármaco (X) *versus* efeito/intensidade % (Y)
Efeito: Eficácia (A: 10-20 mg/L); Toxicidade -eventos (B: 20mg/L) e (C: 30 mg/L)



PK-PD: melhoria da capacidade respiratória/basal (Y)
e concentração da teofilina (X), n=5 pacientes (média)

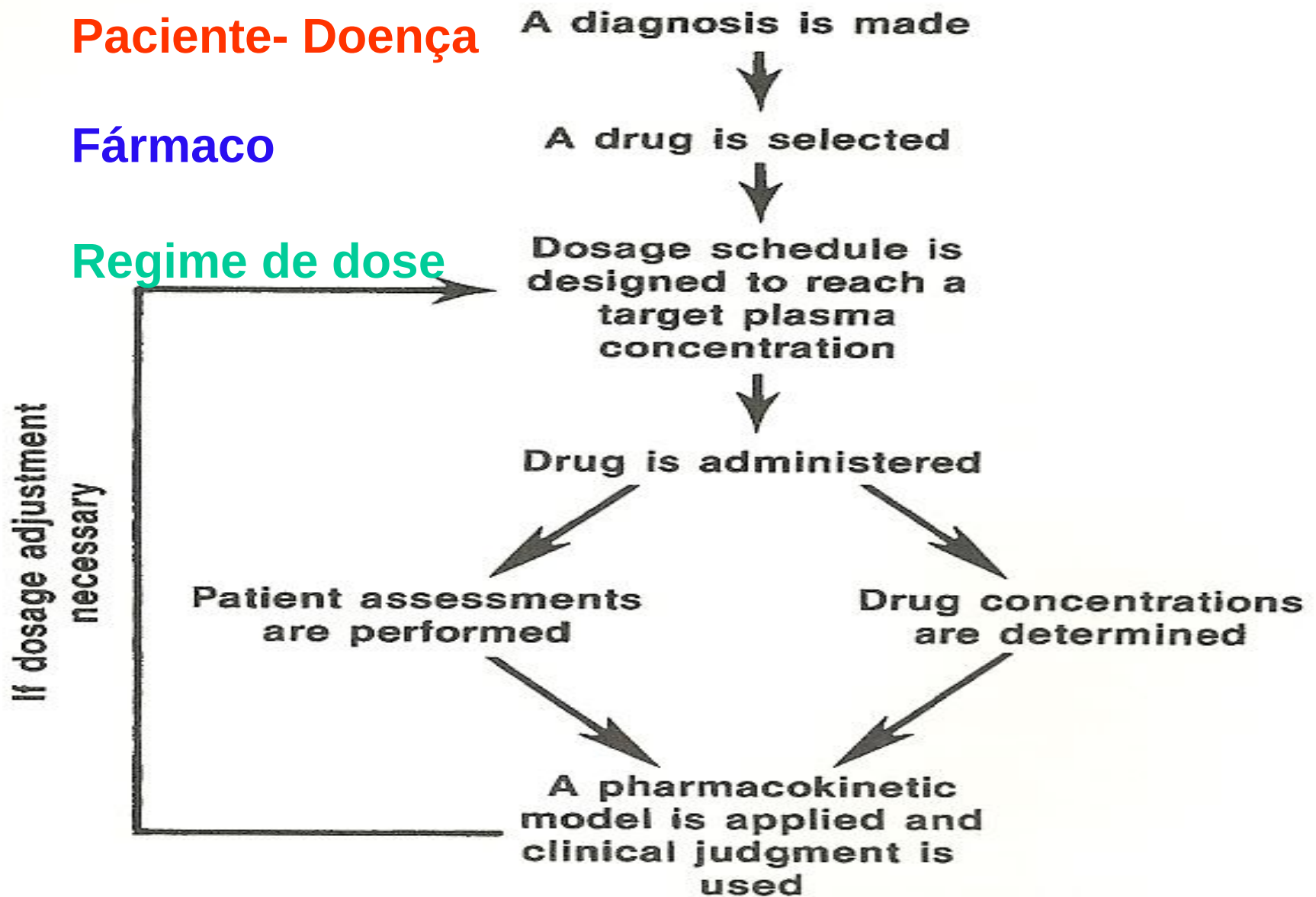


Variabilidade inter-indivíduos PK teofilina (vale:10-20 mg/L)100mg

Paciente- Doença

Fármaco

Regime de dose



Aplicação de modelos para ajuste de dose

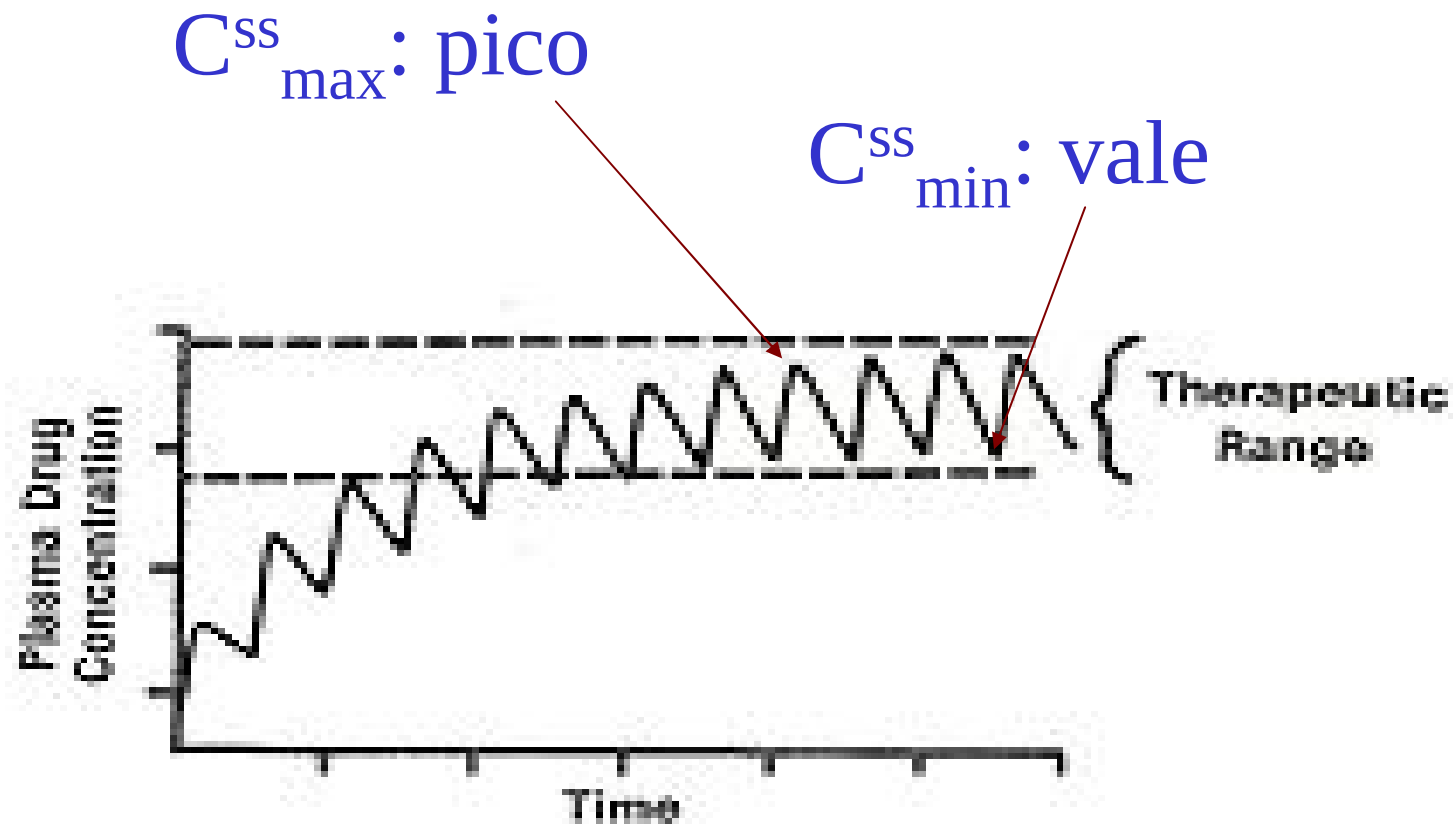
- PARAMETROS

modelo dependentes: k_{el} , $t(1/2)\beta$ (variam na razão inversa)

modelo independentes: CL_T e V_d (dependem do AUC_T)

Outros parâmetros: $pico$, $vale$, τ , $acúmulo$ e $flutuação$

Janela terapêutica (pico, vale ou ambos)

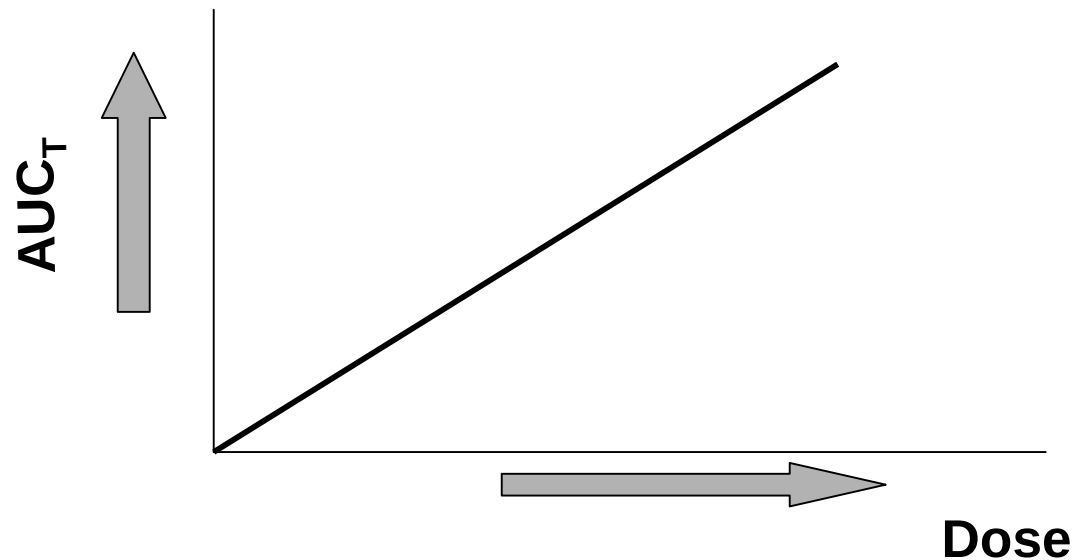
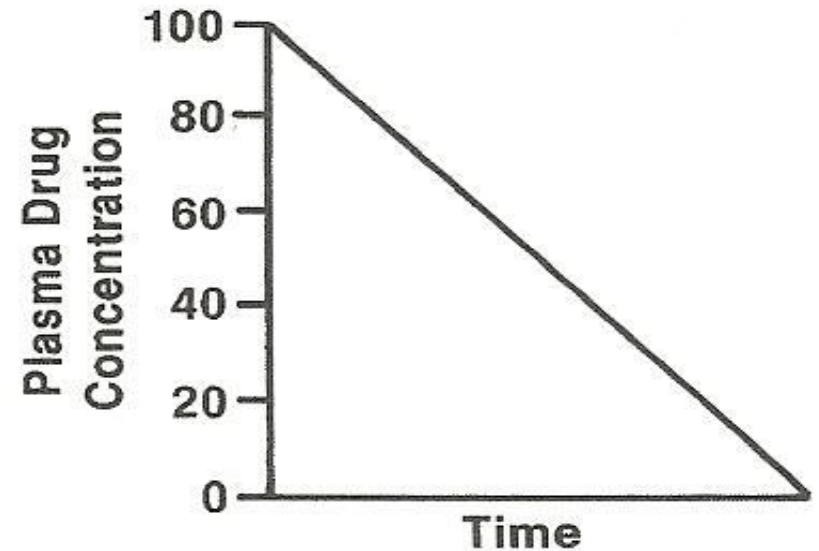


Janela ou faixa de concentração terapêutica prevê a maximização de **eficácia** e minimização de **toxicidade**

Farmacocinética Linear

✓ Processo de 1ª ordem

- ✓ $t_{(1/2)\beta}$ K_{el} (modelo dependentes)
- ✓ CL_T e V_d (modelo independentes)
- ✓ função linear permanecem constantes e independem da grandeza da dose



Controle Terapêutico de Piperacilina em grande queimado acidente fogo no colchão (tabagista)

Tazocin/Piperacilina+tazobactana: infusão 0,5 hora **Dose total:** 8g/dia **Regime:** 2g 6/6hs
#RJS F/79 anos 85 kg grande queimado 15% face/pescoço **MEG:** ICC/PNM bilateral (agentes solados secreção traqueal e HMC: *E.coli, Klebsiella, Salmonella, Serratia*) piperacilina S MIC 8mg/L.
Comorbidades: tabagista 45a, DPOC, AVC 8a, DM 2, DL^{2aria}, HAS.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	RESULTADO ^c		VALORES DE REFERÊNCIA ^{a,b}
Pico (C_{max}^{ss}) (dose-dependente, infusão 0,5 ^a h)	38	µg/mL	38-70µg/mL (2g infusão)
Vale (C_{min}^{ss})	27	µg/mL	2-16µg/mL
Meia-vida biológica ($t_{1/2\beta}$)	10,8	horas	0,7-1,2horas
Clearance plasmático (Cl_T)	2,1	mL/min.kg	0,7-3,3 mL/min.kg
Volume de distribuição (Vd)	1,99	L/kg	0,23-0,37 L/kg

Fontes: (a) SHEA *et al.*, Int.J.Antimicrob. Ag, 2009 (b) Micromedex 2012/ www.thomsonhc.com/hcs/librarian
(c) SANTOS *et al.*, 2012 Método Bioanalítico em Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV)

Controle terapêutico de Vancomicina

Vancomicina: infusão 1hora **Dose diária:** 2g **Regime:** 0,5g 6/6hs.

#ASS M 33anos 65 kg grande queimado 65% SCTQ Fogo/gasolina

MEG: lesão inalatória IRA não oligúrica PNM/D choque séptico foco pulmonar (agentes isolados secreção traqueal *E.coli*, meropenem/S **HMC:** *Staphylo epidermidis Klebsiella pneumoniae* Vanco MIC 2mg/L). História - tentativa e autoextermínio e drogadição (cocaína).

PARÂMETROS PK	RESULTADO ^c		^{a,b} VALORES DE REFERÊNCIA
Pico (C_{max}^{ss}) 1ª hora	nsa		60-75µg/mL ^a (Dose 1g)
Pico (C_{max}^{ss}) 1ª hora	63	µg/mL	30-45µg/mL (dose 0,5g)
Vale (C_{min}^{ss}) 6ª hora	13,9	µg/mL	10-20µg/mL ^a
Área sob a Curva (ASC0-24)	826	µg/mL.hora	Dose dependente
Meia-vida biológica ($t_{1/2\beta}$)	12	horas	4-6 horas ^b
Clearance plasmático (Cl_T)	0,25	mL/min.kg	1,5 mL/min.kg ^b
Volume de distribuição (Vd)	0,23	L/kg	0,45L/kg ^b

Fontes: (a) Micromedex 2012/www.thomsonhc.com/hcs/librarian (b)Leader et al 1995; (c)Lopez et al. 2007).
Método Bioanalítico em Cromatografia Líquida de alta eficiência (CLAE-UV).

Alteração do regime e manutenção da dose diária da Vancomicina

Vancomicina: infusão 1hora **Dose diária:** 2g **Regime:** 1g 12/12hs.

#ASS M 33anos 65 kg grande queimado 65% SCTQ Fogo/gasolina

MEG: lesão inalatória IRA não oligúrica PNM/D choque séptico foco pulmonar (agentes isolados secreção traqueal *E.coli*, meropenem/S, MIC 0,25mg/L HMC: *Staphylo epidermidis Klebsiella pneumoniae* Vanco S MIC 2mg/L). História - tentativa e autoextermínio e drogadição (cocaína)

PARÂMETROS PK	RESULTADO ^c		a,b VALORES DE REFERÊNCIA
Pico (C_{max}^{ss}) 1ª hora	73	µg/mL	60-75µg/mL ^a (Dose 1g)
Pico (C_{max}^{ss}) 1ª hora			30-45µg/mL (dose 0,5g)
Vale (C_{min}^{ss})	12	µg/mL	10-20µg/mL ^a
Área sob a Curva (ASC0-24)	900	µg/mL.hora	Dose dependente
Meia-vida biológica ($t_{1/2\beta}$)	12	horas	4-6 horas ^b
Clearance plasmático (Cl_T)	0,50	mL/min.kg	1,5 mL/min.kg ^b
Volume de distribuição (Vd)	0,63	L/kg	0,45L/kg ^b

Fontes: (a) Micromedex 2012/www.thomsonhc.com/hcs/librarian (b)Leader et al 1995; (c)Lopez et al. 2007).
Método Bioanalítico em Cromatografia Líquida de alta eficiência (CLAE-UV).

Controle Terapêutico - Digitálicos no Idoso

Digoxina: 0,35+/-0,19 mg/dia (dose terapêuticas previstas para IC sem IAM prévio).

Formulações IV (0,25 mg)/PO: comp.(0,25mg F=0,75) cápsula/elixir (0,175/0,09/0,045 mg F:1)

#AER F 84 anos 75kg /tratamento IC recebe dose diária: 0,125 mg Regime: 0,25 mg 2/2d

PARÂMETROS	RESULTADO		VALORES DE REFERÊNCIA
Pico (C_{max}^{ss}) 8ª hora	3,0	ng/mL	1,4+/-0,7 ng/mL ^a (comprimidos)
Pico (C_{max}^{ss}) 2ª hora	nsa	ng/mL	3,7+/- 1,0 ng/mL (cápsula/elixir)
Vale (C_{min}^{ss})	0,6	ng/mL	0,8-2,0 ng/mL ^a
Meia-vida biológica ($t_{1/2\beta}$)	48	horas	26- 52 horas ^b
Clearance plasmático (Cl_T)	0,77 (R<1)ICC	mL/min.kg	0,88. RCLcr + 0,33 mL/min.kg ^b
Volume de distribuição (Vd)	5,44 385	L/kg L	3,12. CLcr+ 3,84 L/kg ^b 350-600 Litros

Fontes: (a) Micromedex 2012/www.thomsonhc.com/hcs/librarian (b) Mooradian AD. Clin Pharmacok. 1988;
(c) Método Bioanalítico Imunoensaio com fluorescência pololarizada (FPIA) KIT ABBOTT

Individualização de terapia com substituição da formulação comprimido por elixir no idoso

Digoxina: 0,35+/-0,19 mg/dia (dose terapêuticas previstas).

Formulação comprimidos foi trocada por Elixir (0,09 mg F:1)

#AER F 84 anos 75kg /tratamento IC recebe **dose diária:** 0,09 mg **Regime:** 0,09 mg 1x dia

Respondeu clinicamente ao tratamento com a nova formulação e teve o controle da ICC.

PARÂMETROS	RESULTADO		VALORES DE REFERÊNCIA
Pico (C_{max}^{ss}) 8ª hora	nsa	ng/mL	1,4+/-0,7 ng/mL ^a (comprimidos)
Pico (C_{max}^{ss}) 2ª hora	2,8	ng/mL	3,7+/- 1,0 ng/mL (cápsula/elixir)
Vale (C_{min}^{ss})	1,1	ng/mL	0,8-2,0 ng/mL ^a
Meia-vida biológica ($t_{1/2\beta}$)	24	horas	26- 52 horas ^b
Clearance plasmático (Cl_T)	1,21(R>1)	mL/min.kg	0,88. RCLcr + 0,33 mL/min.kg ^b
Volume de distribuição (Vd)	6,96 544	L/kg L	3,12. CLcr+ 3,84 L/kg ^b 350-600 Litros

Fontes: (a) Micromedex 2012/www.thomsonhc.com/hcs/librarian (b) Mooradian AD. Clin Pharmacok. 1988;
(c) Método Bioanalítico Imunoensaio com fluorescência polarizada (FPIA) KIT ABBOTT