**REVISÃO 2020**

**1-**Um novo imunosupressor está sendo investigado para transplantados renais. Os estudos clínicos de administração de dose única de 10 mg mostram valores de área sob a curva concentração plasmática versus tempo (tempo zero ao infinito) de 1530 mg.h/L na administração intravenosa, 1220 mg.h/L na administração de cápsula oral e 1420 mg.h/L na administração de solução oral. Com base nos dados podemos afirmar que:

a) a biodisponibilidade absoluta da cápsula oral é de 80%

b) a biodisponibilidade absoluta da cápsula oral é de 86%

c) a biodisponibilidade absoluta da cápsula oral é de 93%

d) a biodisponibilidade absoluta da cápsula oral não pode ser calculada somente com os parâmetros farmacocinéticos apresentados

e) nenhuma das alternativas está correta

**2-**A bioequivalência de dois produtos contendo o mesmo fármaco na mesma concentração pode ser demonstrada empregando os seguintes parâmetros farmacocinéticos:

a) área sob a curva concentração plasmática versus tempo e tempo para atingir a concentração plasmática máxima

b) somente a área sob a curva concentração plasmática versus tempo

c) área sob a curva concentração plasmática versus tempo e concentração plasmática máxima

d) concentração plasmática máxima e tempo para atingir a concentração plasmática máxima

e) somente o tempo para atingir a concentração plasmática máxima

**3-** O estudo clínico relativo a influência de um antiácido e de uma dieta rica em gordura na farmacocinética do misoprostol mostrou os seguintes resultados, expressos como a média ± desvio padrão.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Cmax (pg/mL) | AUC (pg.h/mL) | Tmax (min) |
| Jejum | 811 ±317 | 417±135 | 14±8 |
| Antiácido | 689 ±315 | 349±108\* | 20±14 |
| Dieta rica em gordura | 303 ±176\* | 373±111 | 64±79\* |

\* P≤0,05 (dados comparados com o estado de jejum)

Com base nos dados apresentados, podemos afirmar que:

1. a dieta rica em gordura reduz a velocidade e a extensão da absorção do misiprostol
2. o antiácido praticamente não altera a extensão da absorção do misoprostol
3. a dieta rica em gordura reduz a extensão da absorção do misoprostol
4. a avaliação da velocidade de absorção do misoprostol também exige o cálculo da constante de velocidade de eliminação
5. nenhuma das alternativas está correta

**4-** Uma paciente adulta de 28 anos e com peso de 78 kg deverá ser tratada com tetraciclina. De acordo com a literatura, a biodisponibilidade oral da tetraciclina é de 77%, a ligação às proteínas plasmáticas é de 65%, o volume aparente de distribuição é de 0,5 L/kg, a meia-vida de eliminação é de 10,6 h e a fração da dose excretada na urina sob a forma inalterada é de 58%. Considerando que as concentrações plasmáticas de tetraciclina relacionadas com eficácia são de 25-30 µg/mL, podemos afirmar que:

a) a tetraciclina deverá ser administrada na dose de 91,06 mg a cada meia-vida de eliminação

b) a dose de manutenção da tetraciclina será de 70,12 mg/h

c) a dose de ataque de tetraciclina deverá ser igual ao dobro da dose de manutenção

d) a tetraciclina deverá ser administrada na dose de 546,3 mg a cada 6 h

e) nenhuma das alternativas está correta

**5-** Os parâmetros farmacocinéticos obtidos na administração de doses terapêuticas diferem daqueles observados nas situações de doses tóxicas. Considerando que os dados obtidos na tabela abaixo foram calculados seguindo a administração de dose única de 500 mg de ácido acetilsalicílico (dose terapêutica) a um paciente adulto de 70 kg, indicar na coluna à direita as possíveis alterações (aumento, redução, inalterado) dos parâmetros farmacocinéticos seguindo a ingestão de dose única de 25 g de ácido acetilsalicílico (dose tóxica).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **dose terapêutica** | **dose tóxica** |
| **tmax (h)** | 1 |  |
| **pp (%)** | 94 |  |
| **Vd** |  |  |
| **ClR (mL/min)** | 16  (pH urina 6,5) | (pH urina 8,5) |

**6-**Os dados apresentados na tabela abaixo mostram que a cirrose altera os parâmetros farmacocinéticos da pentoxifilina administrada por via intravenosa e por via oral. Menos que 1% da dose de pentoxifilina é excretada na urina sob a forma inalterada.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Voluntários sadios** | | **Pacientes cirróticos** | |
|  | **meia-vida de eliminação**  **(h)** | **AUC** | **meia-vida de eliminação**  **(h)** | **AUC** |
| **Dose IV**  **(100mg)** |  |  |  |  |
| **Dose oral (400mg)** |  |  |  |  |

1. A cirrose altera a biodisponibilidade oral (F) da pentoxifilina?
2. A cirrose altera o volume de distribuição (Vd) da pentoxifilina?
3. A cirrose altera o clearance (Cl) da pentoxifilina?

**7**-O sufentanil é um anestésico muito utilizado em procedimentos cirúrgicos. Em adultos saudáveis, o sufentanil apresenta alta razão de extração hepática (E= 0,7 - 0,9) e ligação a proteína plasmática de aproximadamente 95%. Considerando que as doenças podem alterar a farmacocinética de diversos fármacos, descreva e justifique quais as principais alterações nos parâmetros farmacocinéticos quando este fármaco é administrado por via intravenosa a pacientes portadores de cirrose hepática.

**8-**Os dados apresentados na Tabela abaixo referem-se aos parâmetros farmacocinéticos da digoxina administrada por via intravenosa (0,5 mg) como monoterapia (digoxina) ou em associação com o inibidor de protease ritonavir 300 mg/12h (digoxina + ritonavir). A digoxina, um substrato do transportador de efluxo P-gp, é eliminada por excreção renal e excreção biliar. O ritonavir é inibidor do CYP3A e da P-gp.

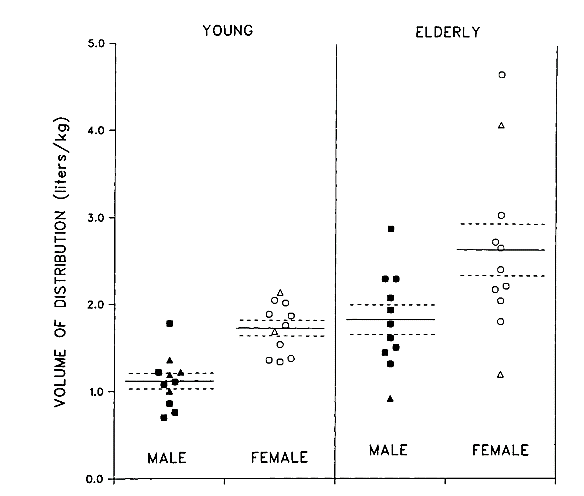
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tratamento** | ***clearance total***  **(mL/min)** | **clearance**  **renal**  **(mL/min)** | **volume de distribuição**  **(L)** |
| **digoxina** | 409 | 194 | 255 |
| **digoxina + ritonavir** | 238 | 126 | 451 |

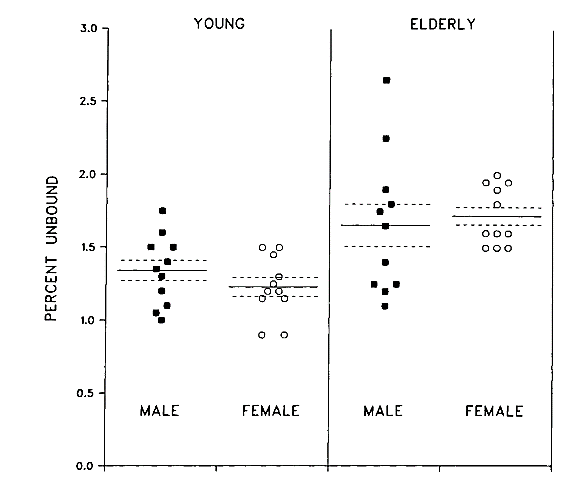
1. Qual é o provável mecanismo responsável pela redução do *clearance* renal da digoxina?
2. Qual é o provável mecanismo responsável pela redução do *clearance* não renal da digoxina?
3. Qual é o provável mecanismo responsável pelo aumento do volume de distribuição da digoxina?

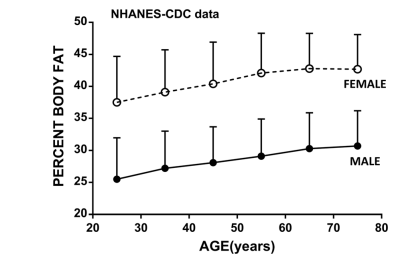
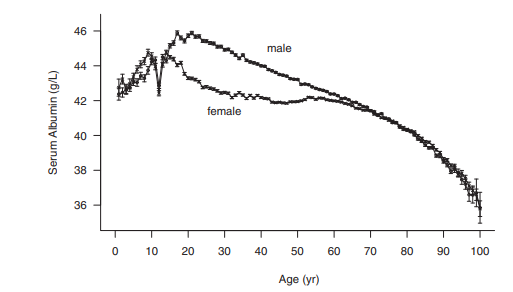
**9**- Determine e justifique as alterações nos parâmetros farmacocinéticos clearance (CL) e área sob a curva concentração plasmática versus tempo (AUC) do fármaco A nas seguintes situações descritas:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Situação | Clearance | AUC | Justificativa |
| Um inibidor do CYP2D6 foi administrado concomitantemente com o fármaco A que é substrato do CYP2D6 |  |  |  |
| Um indutor do CYP3A4 foi administrado concomitantemente com o fármaco A que é substrato do CYP2D6 |  |  |  |
| O fármaco A que é 98% ligado a albumina plasmática foi administrado em paciente gestante |  |  |  |
| O fármaco A que é eliminado principalmente por metabolismo hepático foi administrado em paciente neonato |  |  |  |
| O fármaco C que é eliminado por excreção renal foi administrado em paciente com IMC>40Kg/m2 (obeso) |  |  |  |

10- As figuras abaixo mostram valores de volume de distribuição e fração livre (fração não-ligada às proteínas plasmáticas) do diazepam, um fármaco lipofílico, bem como algumas modificações do organismo com o aumento da idade do Diazepam em jovens e idosos.





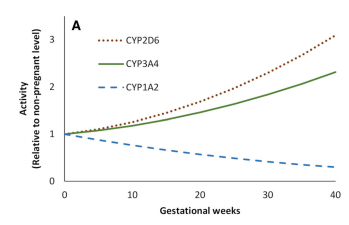


Considerando as informações fornecidas, responda:

A) Explique o volume de distribuição e a fração livre do diazepam observado em idosos.

11-

Atividade enzimática durante a gravidez



A tabela abaixo demonstra os valores de clearance (mL/h) do Fármaco A e B. De acordo com as informações de atividade enzimática do gráfico acima, responda:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Não-grávida** | **Grávida** | **Metabolismo** | **Consequência clínica** |
| Fármaco A | 122,6 | 43,2 |  |  |
| Fármaco B | 54 | 102 |  |  |

1. Qual(is) a(s) enzima(s) envolvida(s) no metabolismo do Fármaco A e B?
2. Considerando que ambos os Fármacos, A e B, são fármacos ativos que sofrem metabolismo produzindo metabólitos inativos, qual a provável consequência clínica (toxicidade ou falta de eficácia terapêutica) esperada para cada fármaco quando administrado durante a gravidez?