

Dosagem prescrita



- adesão ao tratamento

Dosagem administrada



- absorção
- distribuição
- biotransformação
- excreção

Concentração sérica



- difusão passiva
- transporte ativo

Concentração no sítio de ação



- associação medicamentosa

Intensidade do efeito farmacológico

Falta de Resposta Terapêutica

- **Fármaco inadequado**
- **Dose inadequada**
- **Diagnóstico incorreto**
- **Falta de adesão ao
tratamento**

COMO AVALIAR A EFICÁCIA DE UM TRATAMENTO?

✓ Avaliação direta da resposta clínica

↳ crises epilépticas (antiepilépticos), lesões cutâneas (corticoides)

✓ Avaliação do efeito farmacológico do fármaco

↳ glicemia (diabetes), tempo de protrombina (anticoagulantes), pressão arterial (hipertensão), escalas de avaliação (doenças psiquiátricas)

✓ Determinação da concentração do fármaco

Monitorização Terapêutica de Fármacos

- **Concentração nos sítios de ação muitas vezes são impossíveis**
 - **Ex. fenitoína no SNC, digoxina no coração**



Concentrações plasmáticas tornam-se importantes

Monitorização Terapêutica

Objetivos

- ❖ **Otimização do tratamento com tentativa de manter monoterapia**
- ❖ **↓ dos efeitos adversos e evitar intoxicação aguda**
- ❖ **↓ dos custos do tratamento**

Monitorização Terapêutica

Medida das concentrações de um fármaco no sangue total, soro ou plasma com a finalidade de **individualização** da terapia farmacológica com o objetivo de maximizar a eficácia e minimizar os eventos adversos

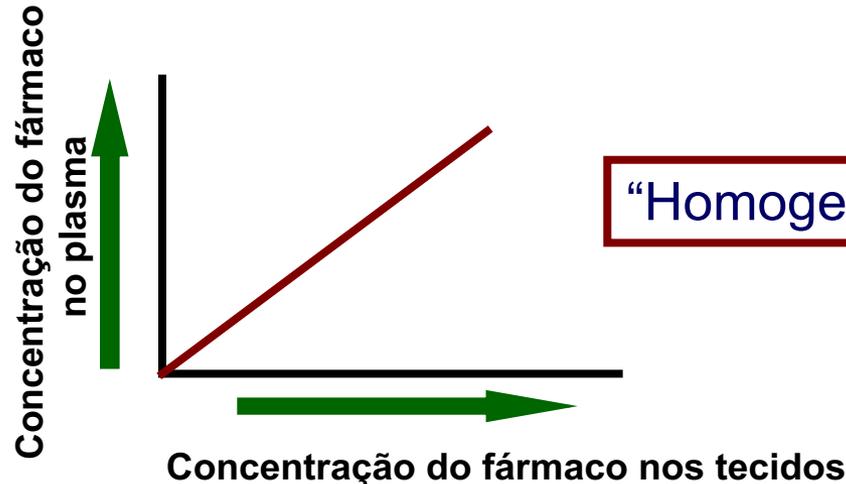
Fármaco total = livre + ligado

Monitorização Terapêutica de Fármacos

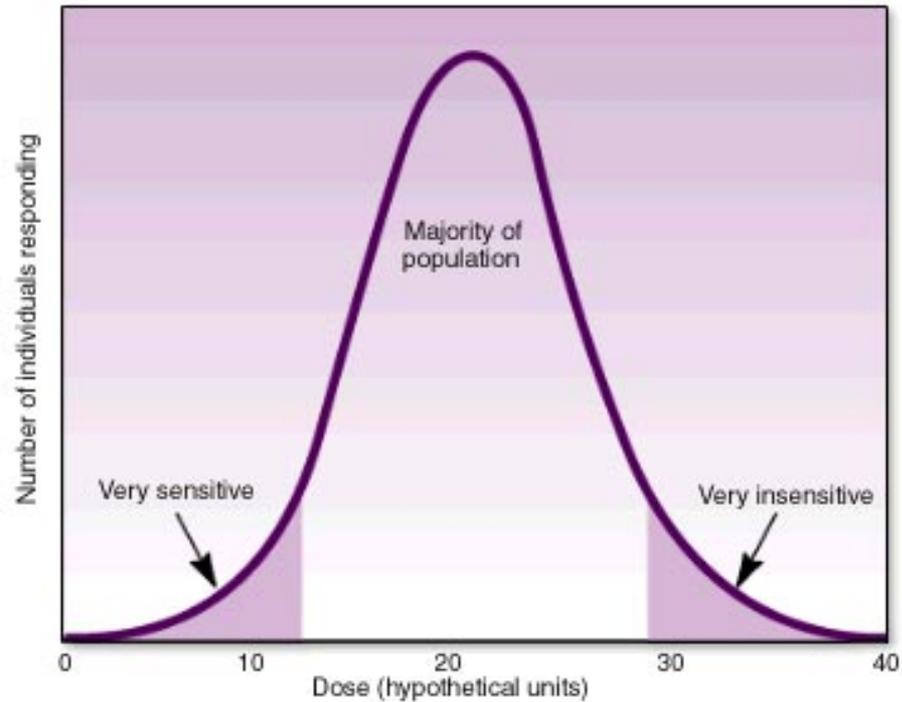
Princípio importante na Monitorização Terapêutica



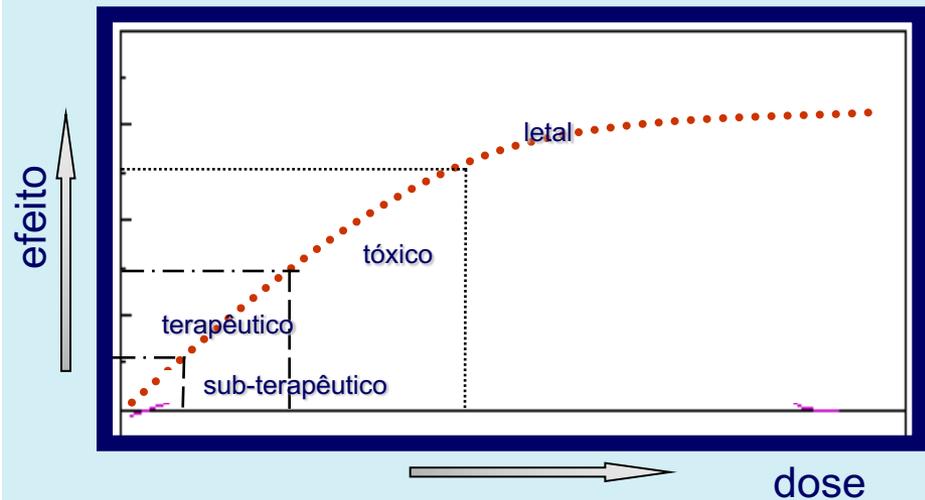
A concentração plasmática reflete a concentração no sítio de ação



RELAÇÃO DOSE X RESPOSTA

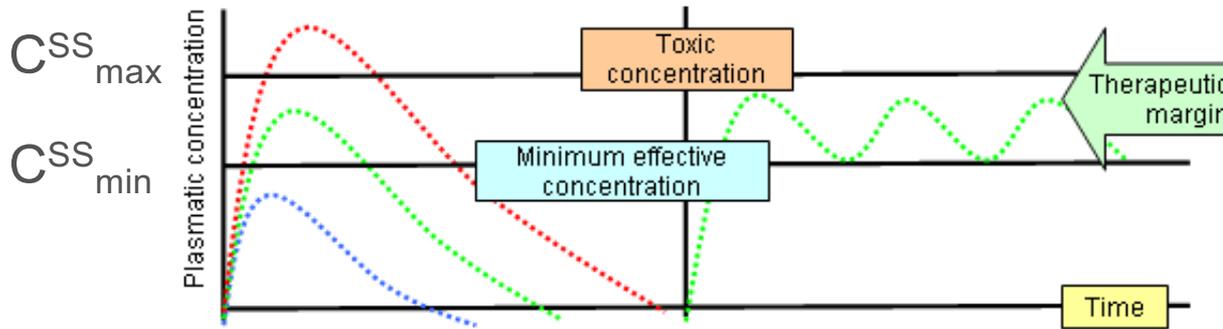


RELAÇÃO DOSE X EFEITO



FAIXA TERAPÊUTICA

Faixa de concentração plasmática, sanguínea ou sérica do fármaco **no estado de equilíbrio** que se correlaciona com a curva de eficácia



Fármaco	Faixa terapêutica*
Digoxina	0,9-2,0 ng/mL
Fenitoína	10-20 mg/L
Fenobarbital	15-40 mg/L
Gentamicina	< 2 mg/L (vale) 5-10 mg/L (pico)
Procainamida	4-8 mg/L
Teofilina	10-20 mg/L

* Goodman and Gilman, 12th, 2010.

FAIXA TERAPÊUTICA É PARA DETERMINADO EFEITO...

Clomipramina: uso na depressão, TP, TOC

Doses diferentes: TP- subantidepressiva

TOC- > que na depressão

- Depressão – correlação – MT

- TP e TOC - sem correlação estabelecida – não MT

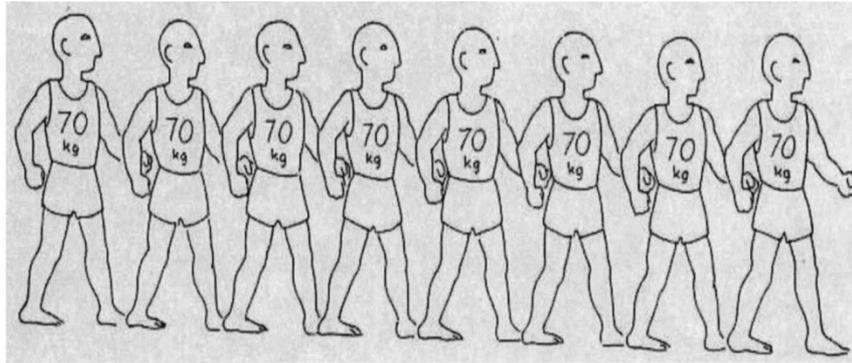
(Marcourakis et al., J. Psychopharmacol. 1999)

(Marcourakis et al, Int Clin Psychopharmacol, 2015)

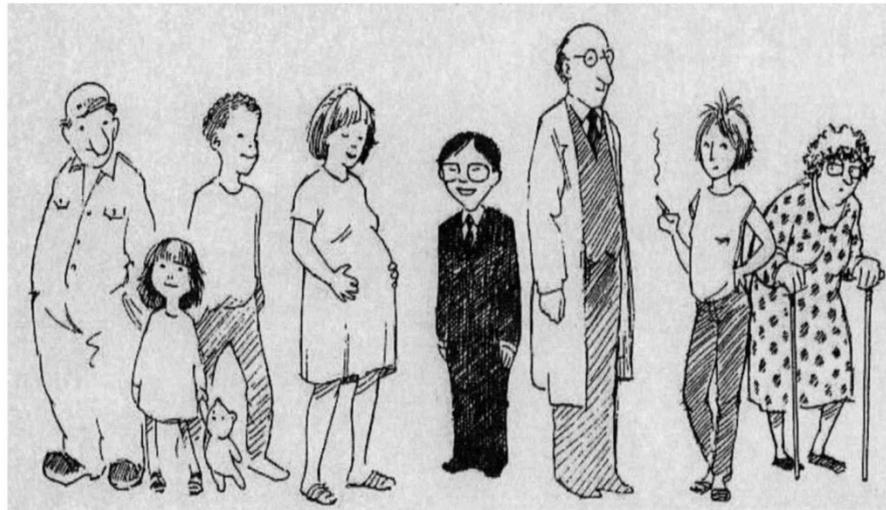
Carbamazepina: Faixa terapêutica para epilepsia: 4-10 mg/L
Poucas evidências de aplicação desta faixa terapêutica na profilaxia da enxaqueca, transtornos do humor

Fatores que afetam a resposta a um fármaco

- ❖ Idade
- ❖ Polimorfismos genéticos
- ❖ Estado fisiológico
- ❖ Fatores ambientais
- ❖ Hábitos (ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo)
- ❖ Dieta, doenças



5-10 x PK-variability in C_{ss} given the same dose for the healthy, young, male, fire-fighters (i.e. volunteers)...



...but 50-100 x PK-variability in C_{ss} given the same dose among the "real" population (the naturalistic clinical setting)

QUANDO A MT É EFICIENTE?

Paciente entende a finalidade do tratamento e adere ao regime prescrito

Fármaco é selecionado apropriadamente e usado com o conhecimento farmacocinético e farmacodinâmico

Fármaco é monitorado regularmente e ajustado de acordo com a evolução clínica e intercorrências

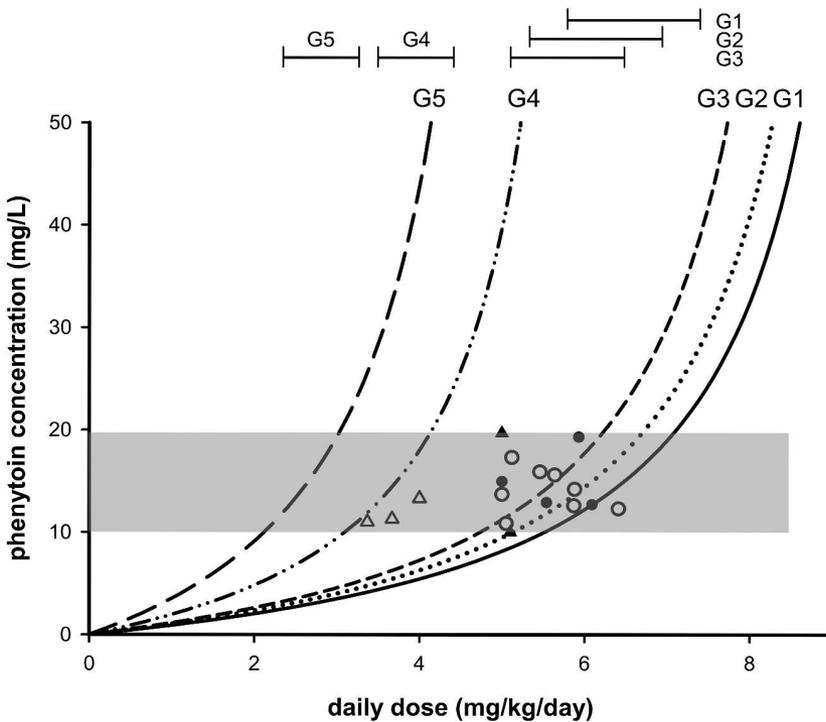
Requisitos do fármaco para MT

- ❖ Boa correlação entre resposta farmacológica e concentração plasmática
- ❖ Alta variabilidade interindividual das concentrações plasmáticas após mesma dose: **concentração plasmática imprevisível**
- ❖ Índice terapêutico estreito e bem definido
- ❖ Metabólitos ativos
 - ✓ Carbamazepina – epóxido de carbamazepina
 - ✓ Clomipramina – desmetilclomipramina
 - ✓ Amitriptilina – nortriptilina
 - ✓ Procainamida – N-acetilprocainamida

Dosage Recommendation of Phenytoin for Patients with Epilepsy with Different CYP2C9/CYP2C19 Polymorphisms

Chin-Chuan Hung,*† Chun-Jung Lin,† Chih-Chuan Chen,‡ Chee-Jen Chang,§ and Horng-Huei Liou*‡

169 pacientes



Grupo (mg/kg/d)	Classificação	Vmax
G1 e G2	EM CYP2C9 e CYP2C19	
G3	PM CYP2C19 e EM CYP2C9	8,29% < G1
G4	PM CYP2C9 e EM CYP2C19	36,96 < G1
G5	PM CYP2C9 e CYP2C19	45,75% < G1

Vmax= taxa máxima de biotransformação

Dose recomendada
G1: 5,5-7 mg/kg/dia
G2: 5-7 mg/kg/dia
G3: 5-6 mg/kg/dia
G4: 3-4 mg/kg/dia
G5: 2-3 mg/kg/dia

Em quais situações a MT é indicada?

- ❖ **Tratamentos crônicos**
- ❖ **Suspeita de intoxicação: simulação da doença**
- ❖ **Ausência de resposta terapêutica: adesão ao tratamento**
- ❖ **Doença intercorrente: renal, hepática, cardíaca**
- ❖ **Pacientes idosos, obesos, gestantes, puberdade**
- ❖ **Alteração da posologia**
- ❖ **Interação medicamentosa**

Em quais situações a MT é indicada?

- ❖ **Tratamentos crônicos**
- ❖ **Suspeita de intoxicação: simulação da doença**
- ❖ Ausência de resposta terapêutica: adesão ao tratamento
- ❖ Doença intercorrente: renal, hepática, cardíaca
- ❖ Pacientes idosos, obesos, gestantes, puberdade
- ❖ Alteração da posologia
- ❖ Interação medicamentosa

Casos de simulação da doença

Náuseas e vômitos: intoxicação digitálica ou insuficiência cardíaca

Fenitoína: ↑ das crises epilépticas

Insuficiência renal em pacientes com septicemia por agentes gram-negativos: doença ou efeito adverso da gentamicina

Em quais situações a MT é indicada?

- ❖ **Tratamentos crônicos**
- ❖ **Suspeita de intoxicação: simulação da doença**
- ❖ **Ausência de resposta terapêutica: adesão ao tratamento**
- ❖ Doença intercorrente: renal, hepática, cardíaca
- ❖ Pacientes idosos, obesos, gestantes, puberdade
- ❖ Alteração da posologia
- ❖ Interação medicamentosa

ADESÃO AO TRATAMENTO

Adesão ao tratamento

20% dos pacientes não compram a medicação prescrita

Depende do entusiasmo do médico, da doença, compreensão do paciente em relação à importância da doença

Como lidar

Administração de dose única; formulação de liberação lenta

Orientar um parente para administrar o medicamento

Adequar a forma farmacêutica à faixa etária

Orientação paciente

Em quais situações a MT é indicada?

- ❖ **Tratamentos crônicos**
- ❖ **Suspeita de intoxicação: simulação da doença**
- ❖ **Ausência de resposta terapêutica: adesão ao tratamento**
- ❖ **Doença intercorrente: renal, hepática, cardíaca**
- ❖ **Pacientes idosos, obesos, gestantes, puberdade**
- ❖ **Alteração da posologia**
- ❖ **Interação medicamentosa**



(*Ther Drug Monit* 2012;34:507–511)

Therapeutic Drug Monitoring in Pregnancy

Doreen M. Matsui, MD, FRCP

↑ Volume de plasma em 50%

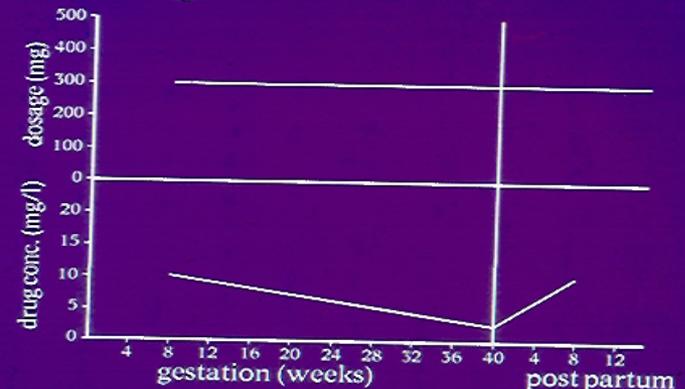
Alterações na farmacocinética:

- ✓ ↓ esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal
- ✓ Náuseas e vômitos: ↓ absorção
- ✓ ↑ de volume de líquido corpóreo
- ✓ ↑ fluxo hepático
- ✓ Biotransformação na placenta

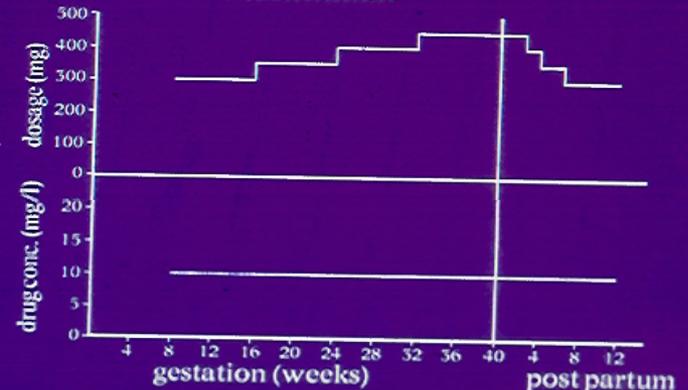
TABLE 2. Examples of Drugs for Which Therapeutic Drug Monitoring During Pregnancy Is Commonly Recommended

Drug	Pharmacokinetic Change
Lamotrigine	Enhanced elimination by induction of glucuronidation
Lithium	Increase in clearance secondary to increase in glomerular filtration rate
	TDM may also be helpful in patients with hyperemesis gravidarum as dehydration may lead to elevated lithium levels

Change of serum drug concentration with gestation on a constant dosage



Change of daily drug dosage with gestation to maintain a constant serum concentration



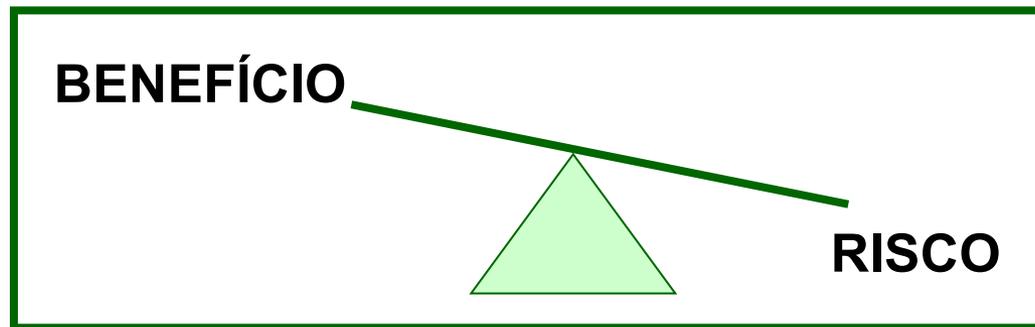
Em quais situações a MT é indicada?

- ❖ **Tratamentos crônicos**
- ❖ **Suspeita de intoxicação: simulação da doença**
- ❖ **Ausência de resposta terapêutica: adesão ao tratamento**
- ❖ **Doença intercorrente: renal, hepática, cardíaca**
- ❖ **Pacientes idosos, obesos, gestantes, puberdade**
- ❖ **Alteração da posologia**
- ❖ **Interação medicamentosa**

Interação medicamentosa

❖ Podem ser:

- ✓ Benéficas
- ✓ Prejudiciais ou inúteis



Interações Medicamentosas

Mecanismo de ação

❖ Interações físico-químicas

- ✓ reações de óxido-redução, precipitação, adsorção:
 - AAS/Tetraciclinas e metais (Fe / Ca / Mg / Al)
 - Anfotericina B precipita quando misturada em solução fisiológica (mas não em dextrose 5%)

❖ Interações farmacocinéticas: alteram a concentração no sítio de ação

- ✓ absorção } ↑ resulta em ↑ do efeito
- ✓ distribuição } ↓ resulta em ↓ do efeito
- ✓ biotransformação } ↑ resulta em ↓ do efeito
- ✓ excreção } ↓ resulta em ↑ do efeito

❖ Interações farmacodinâmicas: resultam das ações farmacodinâmicas dos fármacos envolvidos

- ✓ adição, sinergismo, potenciação, antagonismo → 1ª aula!!!

Interações Medicamentosas

Farmacocinéticas - absorção

❖ Velocidade de esvaziamento gástrico: estágio limitante na absorção

Inibem: anticolinérgicos, opiáceos, ADT

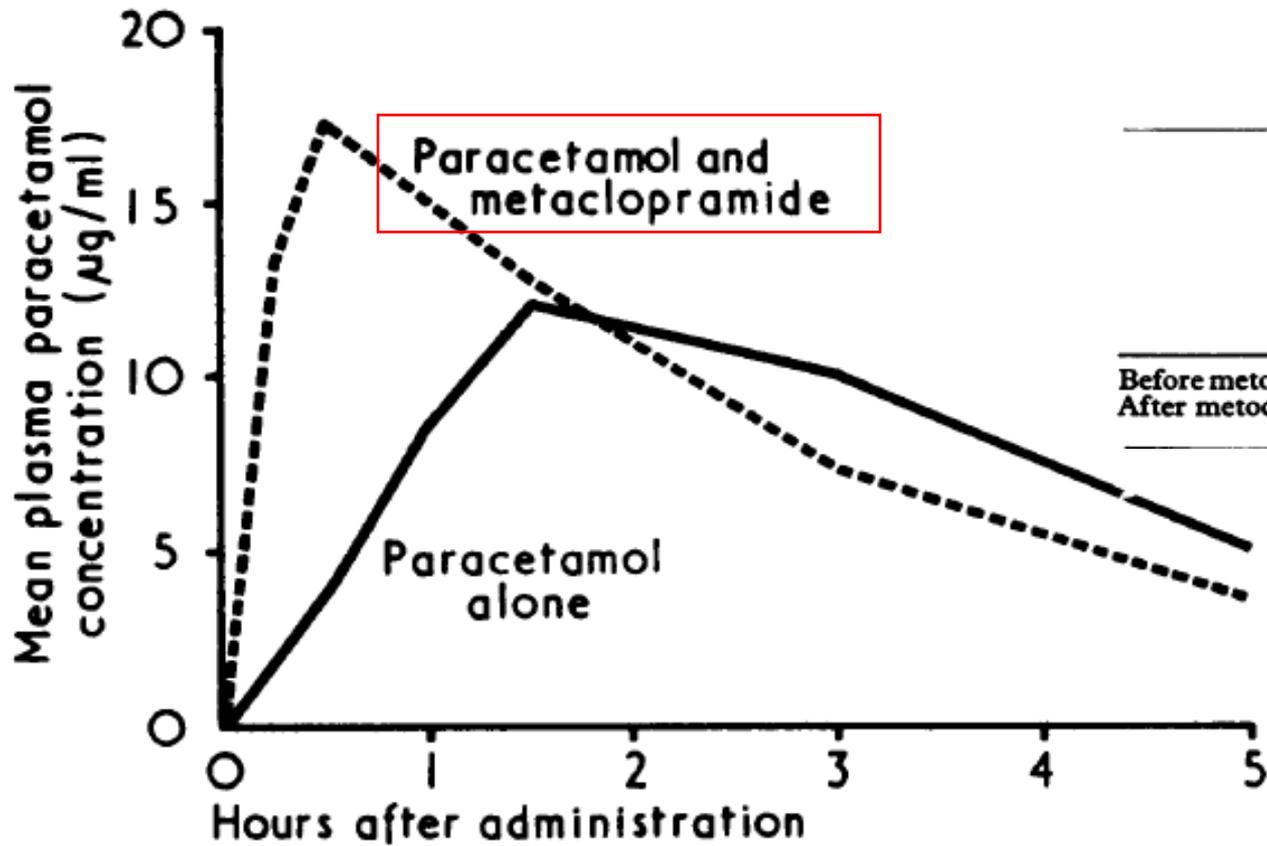
☒ o peristaltismo e ☒ a absorção ☒ substâncias permanecem no estômago

Aceleram:

- metoclopramida: acelera o esvaziamento gástrico e ☒ a absorção de analgésicos – útil na crise aguda de enxaqueca

Interações Medicamentosas

Farmacocinéticas – absorção
(esvaziamento gástrico)



	Maximum Plasma Concentration of Unchanged Paracetamol (µg/ml)	Time of Peak Plasma Concentration (min)
Before metoclopramide	12.5 ± 6	120 ± 25
After metoclopramide	20.5 ± 4	48 ± 12

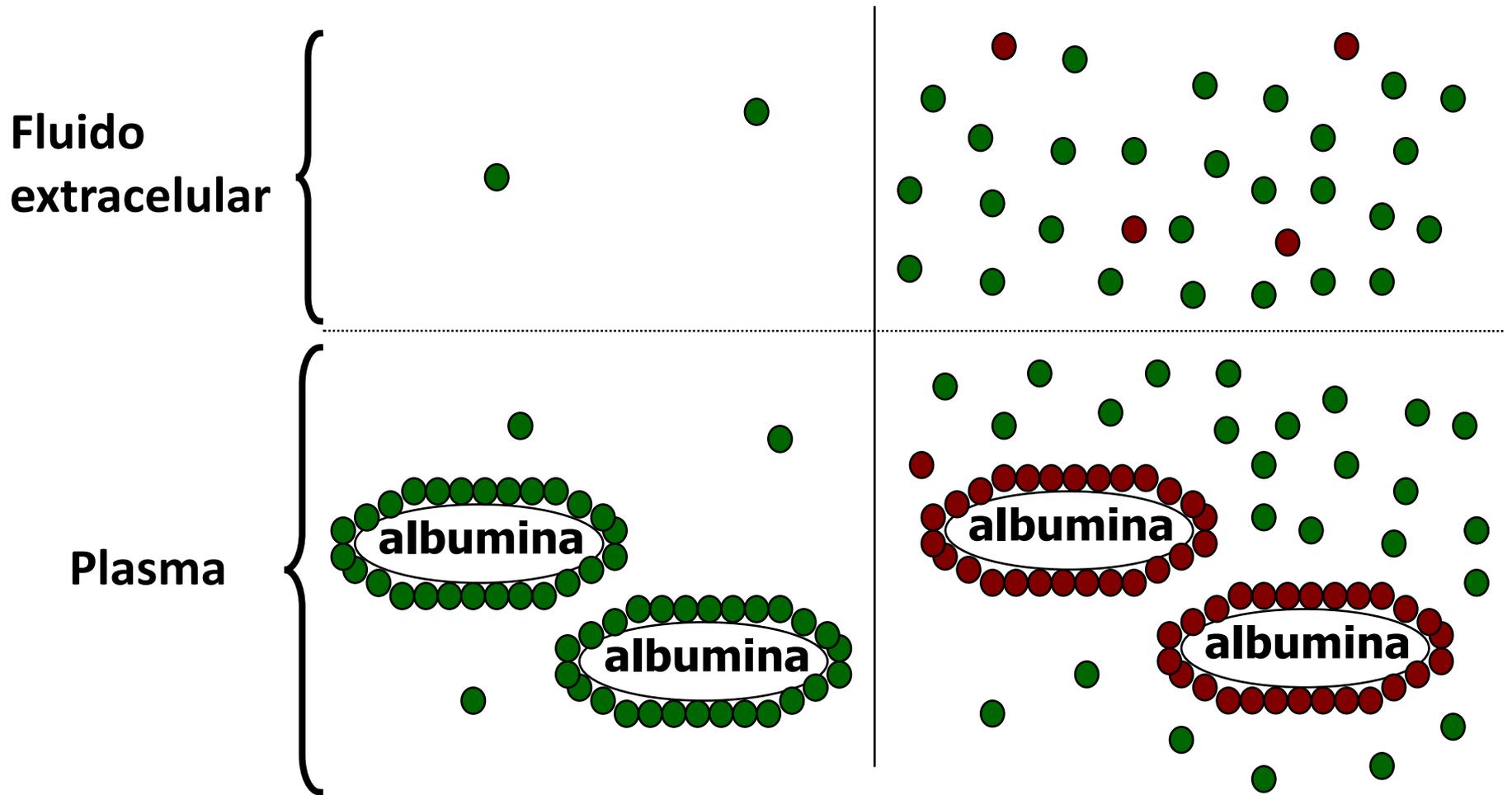
Interações Medicamentosas

Farmacocinéticas - distribuição

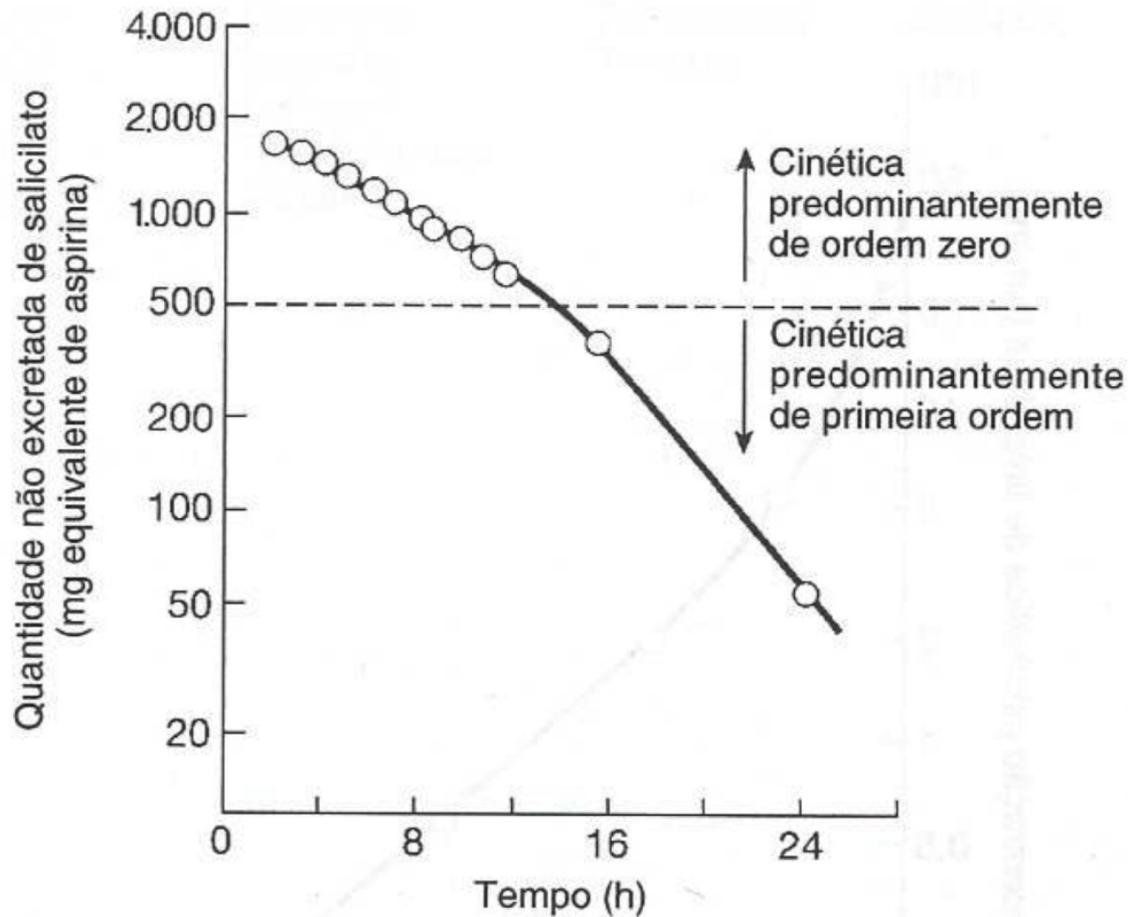
- ❖ **Ligação às proteínas plasmáticas:**
 - **que sofrem deslocamento:**
varfarina, fenitoína
 - **que deslocam:** sulfonamidas,
salicilatos, ácido valproico

Fármaco	Proteína	% Ligação
Fenitoína	Albumina	89
Fenobarbital	Albumina	51
Fenilbutazona	Albumina	99
Indometacina	Albumina	97
Primidona	Albumina	19
Ácido valproico	Albumina	>90

Competição pelas proteínas plasmáticas



CINÉTICA DE ORDEM ZERO E 1ª ORDEM



Fenitoína (10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Deslocamento dos sítios de ligação
às proteínas plasmáticas



↑ da fração livre
(cinética de ordem zero)



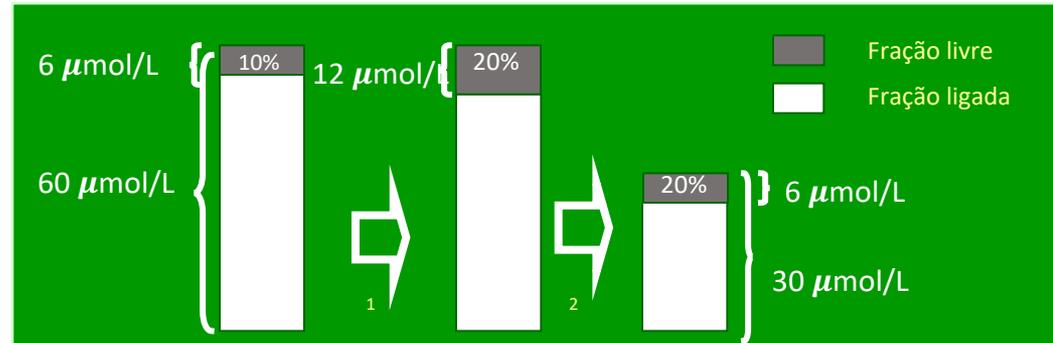
Sinais de intoxicação aguda



↑ da depuração



↑ da concentração plasmática total



\square + \blacksquare = 60 M (6+54 μM ; monoterapia)

\square + \blacksquare = 60 M (12+48 μM ; associação)

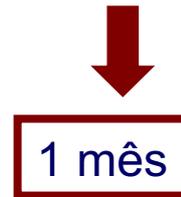
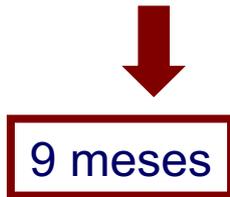
\square + \blacksquare = 30 M (6+24 μM ; associação)

Perigo: o médico solicita a concentração plasmática total,
a considera inadequada e ↑ a dose → intoxicação

Drug Interaction Between Phenytoin and Valproic Acid in a Child With Refractory Epilepsy: A Case Report

Indira Valadê Carvalho, MSc¹, Renata Cavalcanti Carnevale, MSc¹,
Marília Berlofa Visacri, MSc¹, Priscila Gava Mazzola, PhD¹,
Rosiane de Fátima Lopes Ambrósio², Marcelo Conrado dos Reis, MD³,
Rachel Alvarenga de Queiroz, MD³, and Patricia Moriel, PhD¹

Caso: criança de 12 anos com epilepsia refratária



ataxia, diplopia horizontal, nistagmo ao olhar fixo e moderado transtorno de atividade encefálica difusa

Conduta: ↓ 150 mg/d de DPH – criança sem sinais de intoxicação

Interação Medicamentosa

Farmacocinética - biotransformação

CYP 450

- ❖ **Indução enzimática:** antiepiléticos (fenobarbital), nicotina, etanol (crônico)
- ❖ **Inibição enzimática:** dissulfiram, fenilbutazona, metronidazol, cloranfenicol, tetraciclina

Interação Medicamentosa

Farmacocinética – biotransformação

Verapamil e ciclosporina

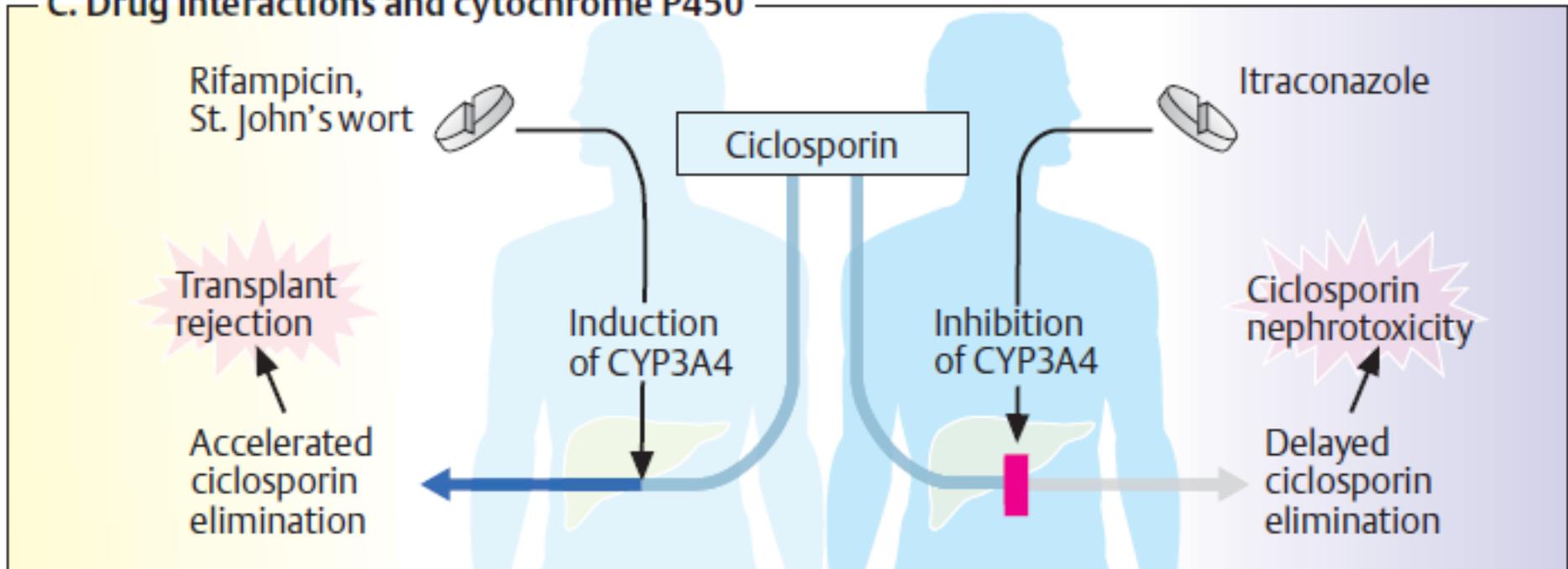
- ❖ Verapamil: antiarrítmico - bloqueador de canal de cálcio – **inibidor CYP 450**
- ❖ Ciclosporina: imunossupressor



↓ da dose de ciclosporina e ↓ do custo do tratamento

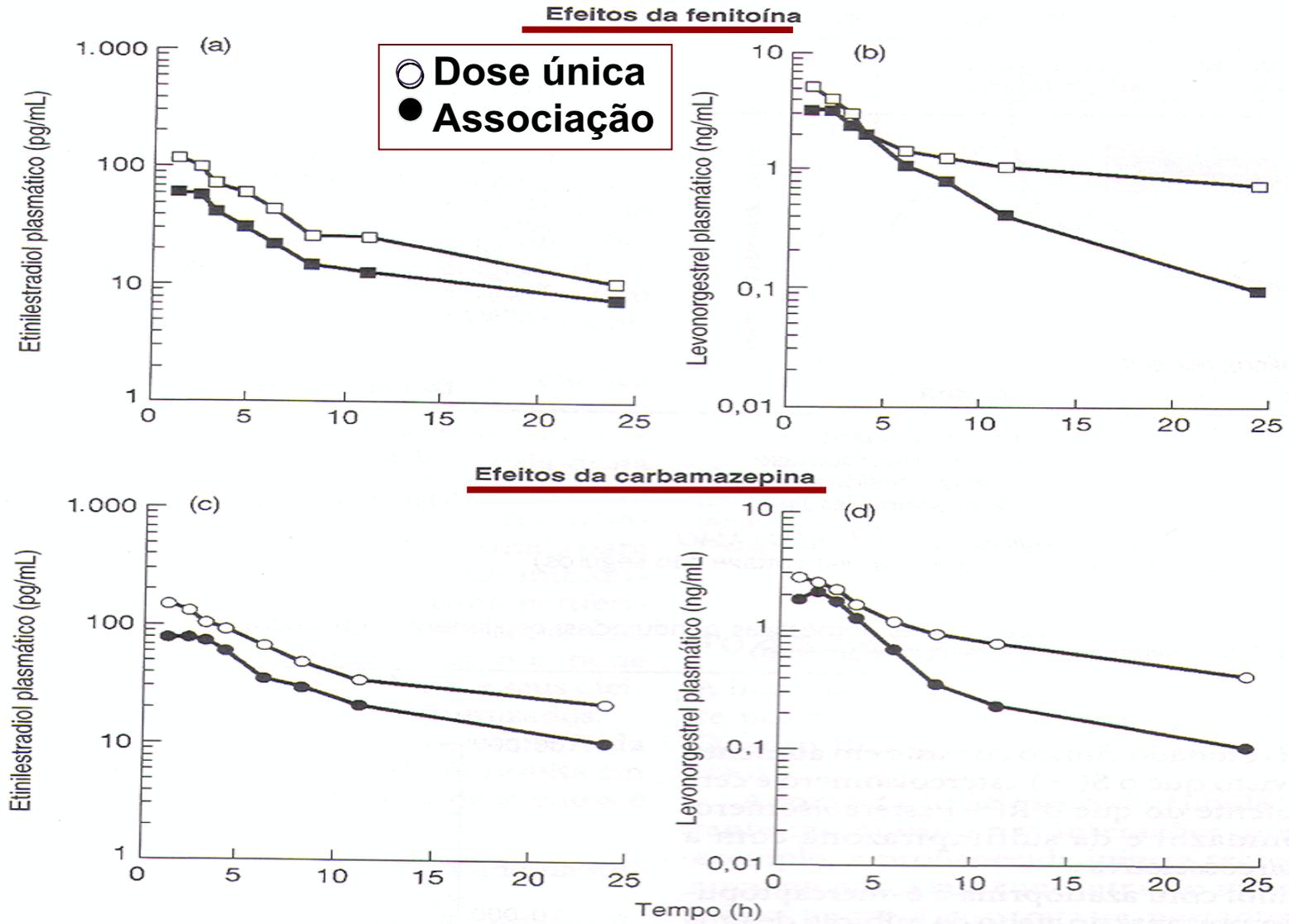
Exemplos de outras interações com ciclosporina

C. Drug interactions and cytochrome P450



Interações Medicamentosas

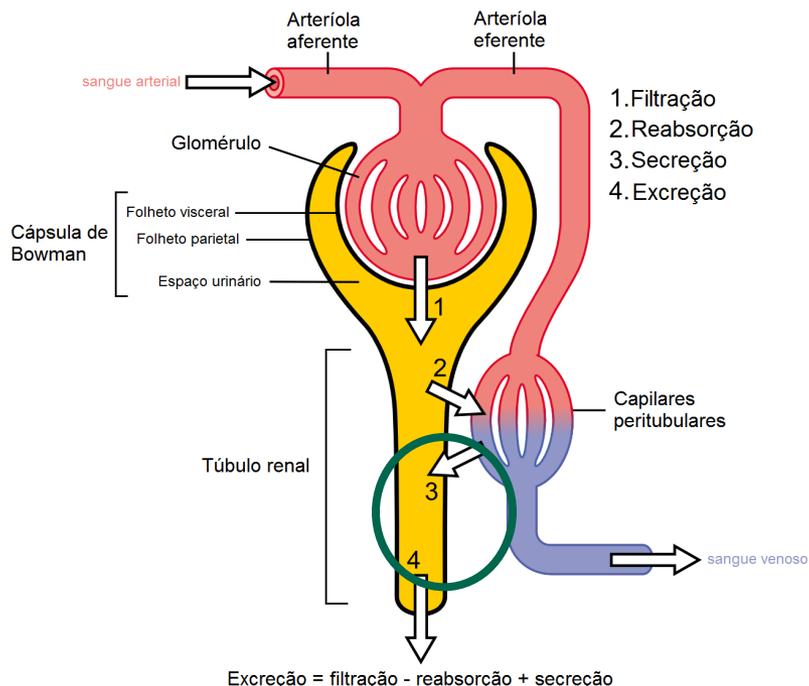
Farmacocinéticas – biotransformação



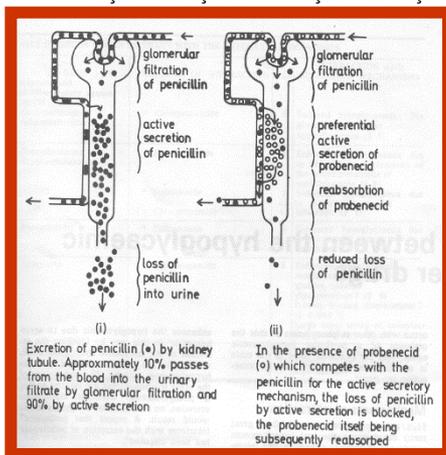
Interações Medicamentosas

Farmacocinéticas - excreção

Secreção ativa no túbulo proximal



Excreção = filtração - reabsorção + secreção



▪ **Metotrexato + probenecida:**
mielossupressão

▪ **Cloroquina + probenecida:**
toxicidade ocular

▪ **Penicilina + probenecida**

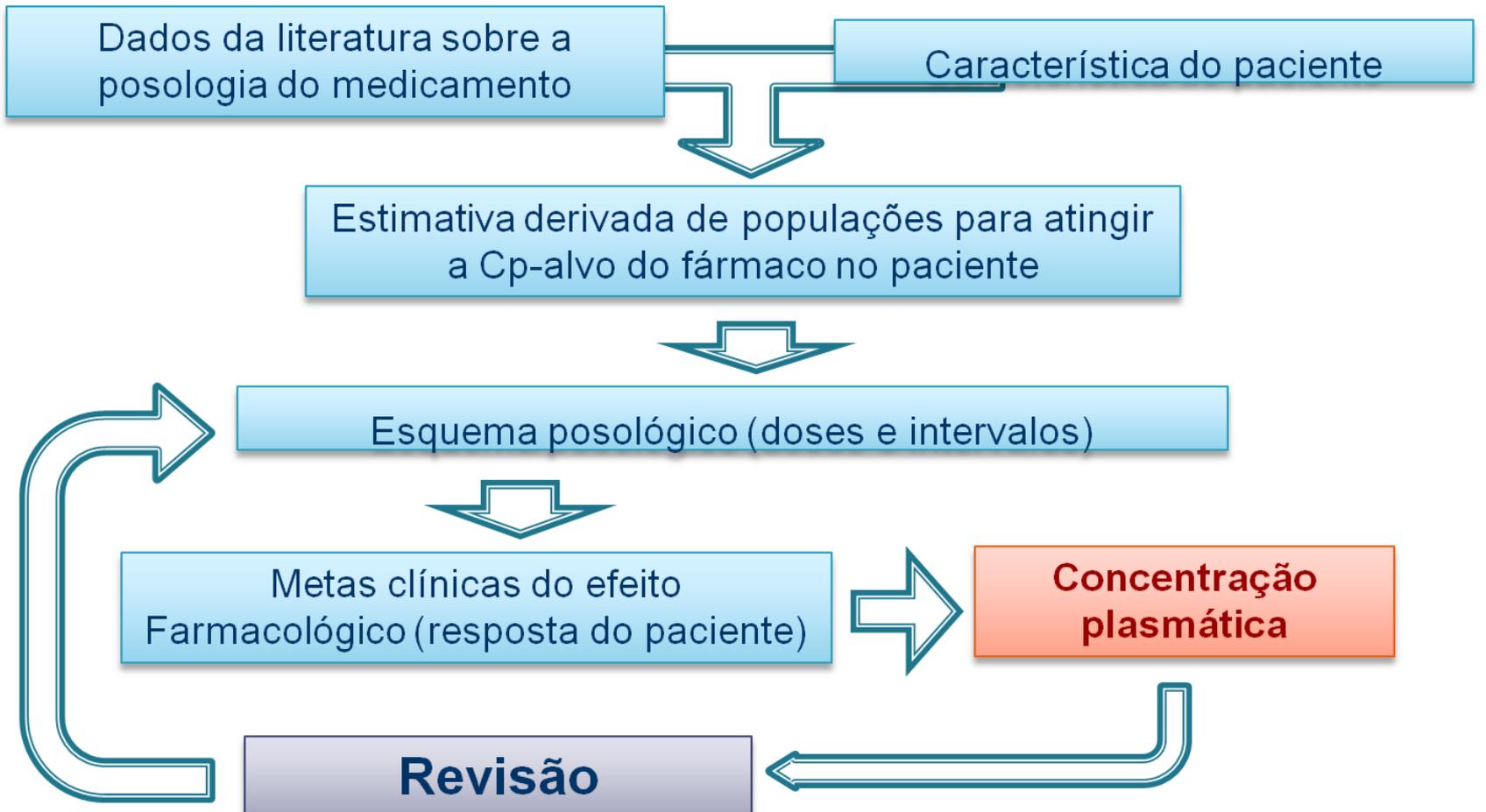
▪ **Quinidina + digoxina:** dobra
concentração plasmática de
digoxina (intoxicação digitálica)

**Fármaco que compete com a secreção
tubular ativa**

Cloroquina: antimalárico, lupus
Quinidina: antiarrítmico

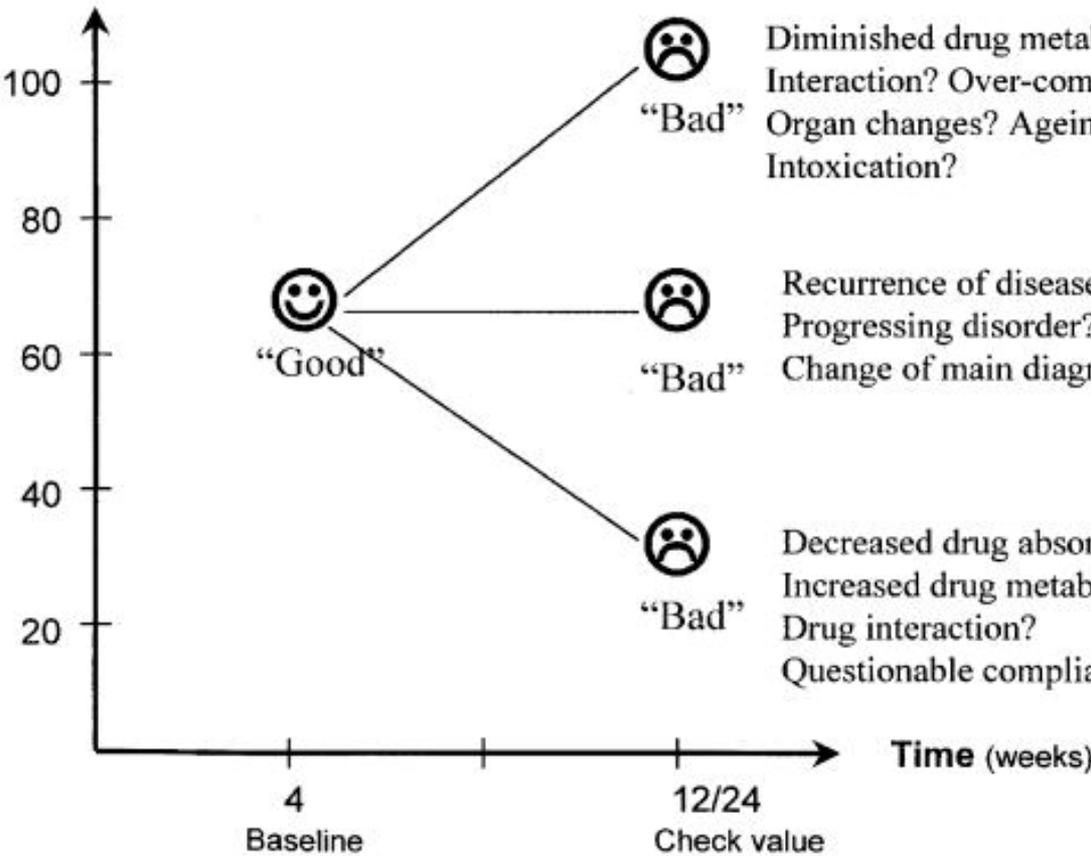
Monitorização terapêutica

ESTRATÉGIA



Intra-individual reference for TDM-*nouveau* (TDM with the patients as longitudinal "self-control")

Psychoactive drug concentration
(parent compounds - relevant metabolite - ratio)
in serum/plasma (trough value at C_{ss})



CAUSE

CONSEQUENCE

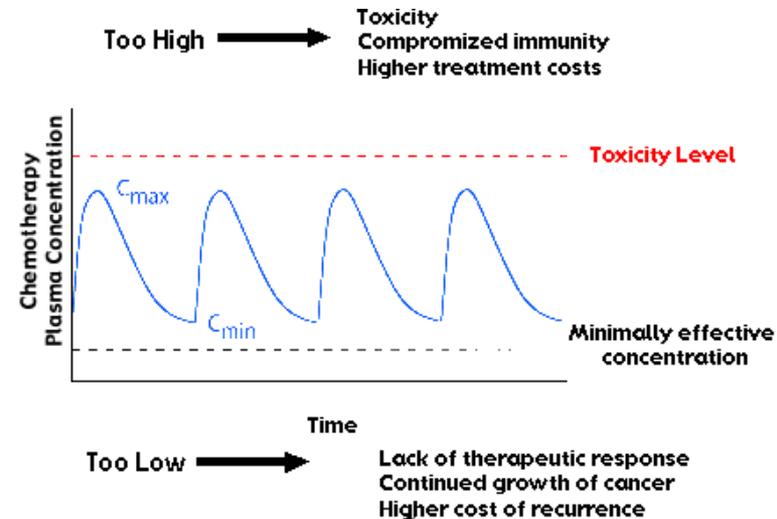
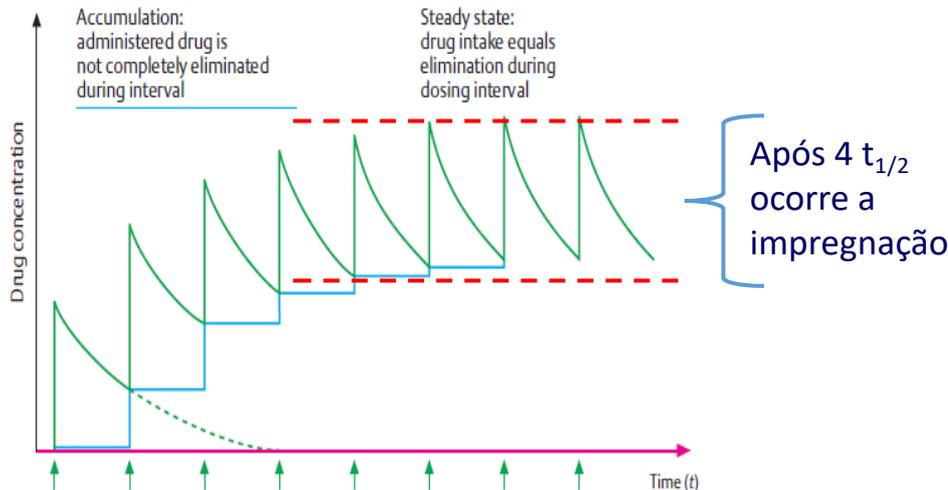
Dose can be *lowered* to achieve the **same amount** of active drug in the body as previously

Dose can be *increased* to achieve **higher amounts** of active drug in the body compared to previously. Or **change** of medication?

Dose can be *left unchanged* if non-compliance is revealed, or *increased* to achieve the **same amount** of active drug in the body as previously

Cuidados na Monitorização Terapêutica

- ❖ Escolha do material biológico apropriado
- ❖ Esperar o estabelecimento do estado de equilíbrio: normalmente de 4 a 5 $T_{1/2}$
- ❖ A determinação deve ser feita no pico baixo ou vale, normalmente, antes da administração da dose da manhã



Tempo de coleta de amostras

Table 1 Table summarizing the time necessary to achieve steady-state and the recommended sampling time for the most commonly monitored drugs.

Drug	Time to steady-state	Sample timing	
		Trough concentration	Peak concentration
Drugs with short half-lives	–	Just before next dose (a window of 30 min)	When toxicity is suspected
Drugs with long half-lives			
Digoxin	5–7 days	8–12 h after dosing	When toxicity is suspected
Lithium	2–7 days	6–12 h after dosing	
TCA (once-daily regimen)	5–6 days	10–14 h after the last dose for once-daily dosing and 4–6 h after the last dose for divided daily dosing	
Antibiotics conventional regimen	–	30–90 min before next dose	30–60 min after dose
Aminoglycosides once-daily dosing	10–15 h	–	8–12 h after dosing
Anticonvulsants			
Carbamazepine	2–6 days	Just before next dose	When toxicity is suspected
Phenobarbital	17–24 days	except phenobarbital (any time during dosage interval)	
Phenytoin	4–8 days		
Valproic acid	2–4 days		
Leviteracetam	2 days		
Oxcarbamazepine	2 days		
Theophylline	2–3 days	1–4 h after intravenous dose	When toxicity is suspected
Immunosuppressives			
Cyclosporine	2–6 days	Cyclosporine: 2 h after dosing (window of 10 min)	–
Mycophenolic acid	2–4 days	Tacrolimus: 4 and 6 h after dosing (C4 or C6)	
Everolimus	4–7 days		
Sirolimus	5–7 days		
Tacrolimus	3–5 days		
Antiretrovirals	48 h, except saquinavir (4 days)	At the end of dosing interval	When toxicity is suspected

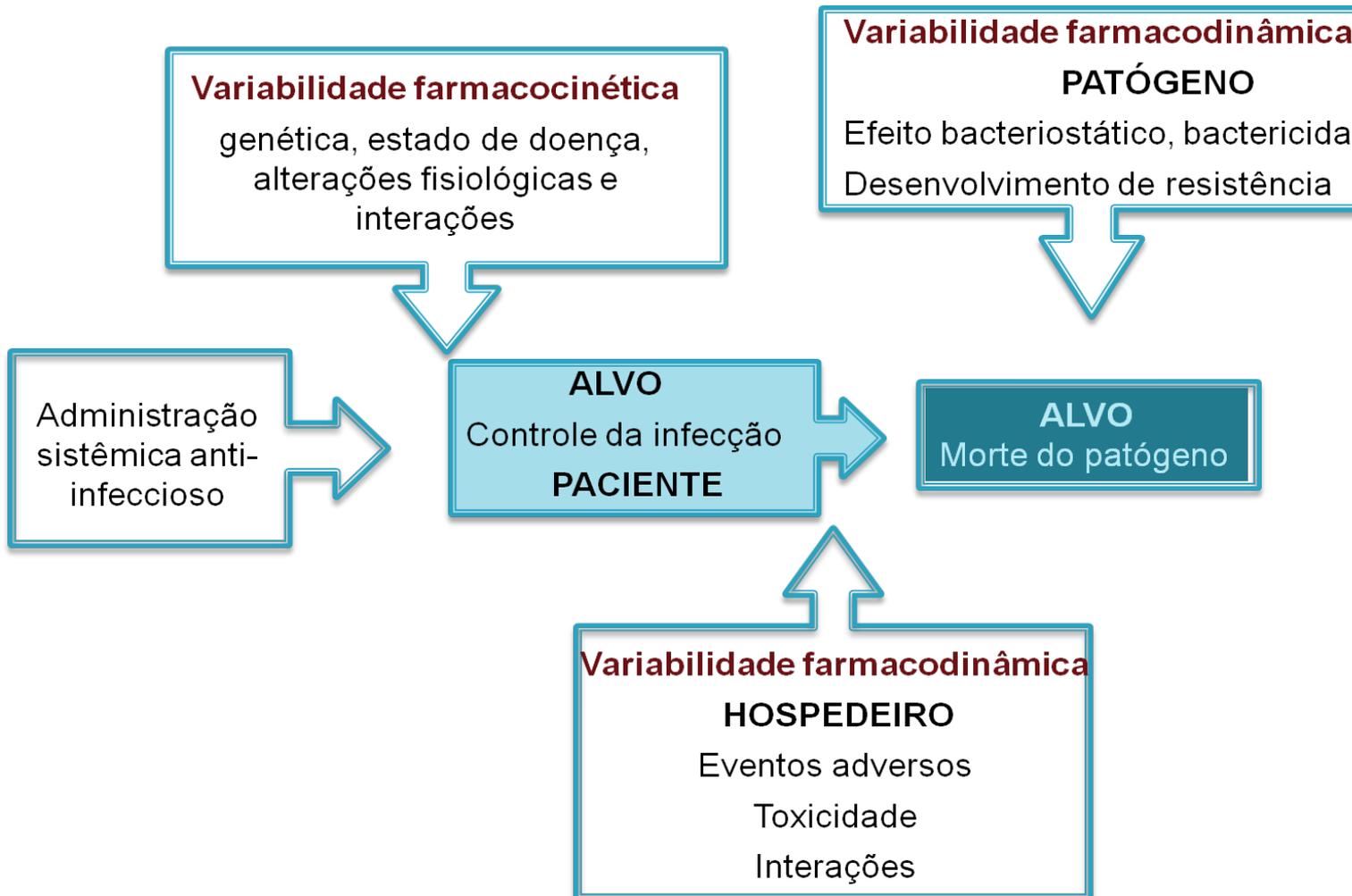
Lítio

- ❖ **Faixa terapêutica: 0,4-0,8 mmol/mL**
- ❖ **Toxicidade e efeitos a longo prazo: 1,0-1,5 mmol/mL, evitar concentrações acima de 1,5 mmol/mL**
- ❖ **Hora da coleta: 12 hs após a última dose**
- ❖ **Motivos para MT**
 - ✓ **Nefrotóxico e excretado pelos rins - provoca lesão renal, > retenção de Li^+ e > toxicidade**
 - ✓ **Biodisponibilidade sistêmica varia de pessoa para pessoa e é alterada pela ocorrência de diarreia**

Ciclosporina

- ❖ Determinação no sangue total
- ❖ Risco de rejeição de transplante nos 1^{os}. 6 meses com baixas concentrações de ciclosporina
- ❖ **Risco de nefro e hepatotoxicidade: 200-400 ng/mL**
- ❖ **Hora da coleta: imediatamente antes da próxima dose**
- ❖ **MT**
 - ✓ Individualização da dose no início do tratamento
 - ✓ Ajuste da dose nas interações medicamentosas
 - ✓ Detecção da adesão ao tratamento
 - ✓ **Transplante renal: útil para distinguir entre rejeição do transplante e farmacoterapia inadequada como causas de deterioração da função renal**

PK/PD – Tratamento de infecções

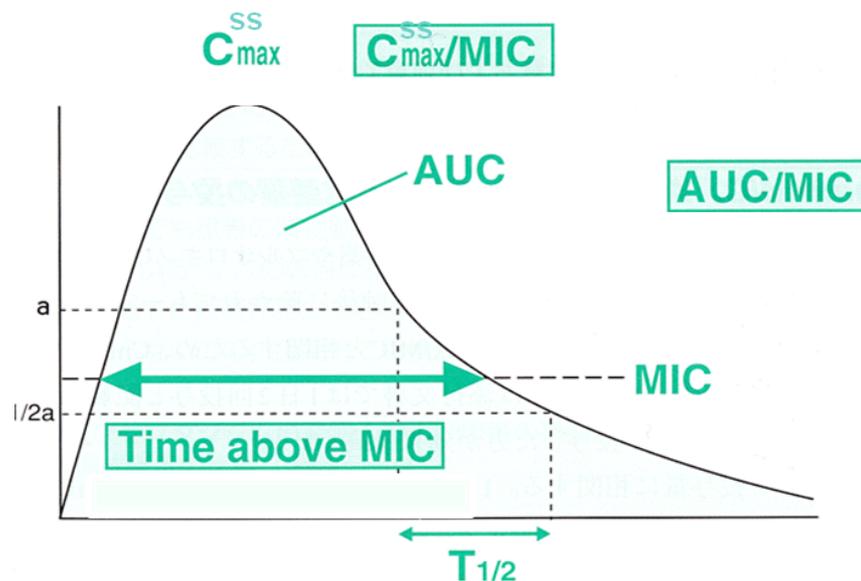


(Adaptado de Oga, Fundamentos de Toxicologia, 2014)

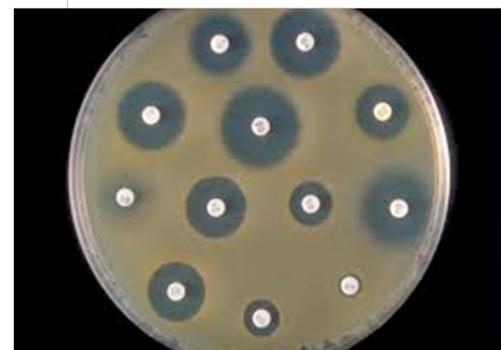
PK/PD

Parâmetros PK/PD

- $\% \Delta T > CMI$ – tempo dependente
- C_{max}^{ss}/CMI – concentração dependente
- ASC_{0-24}^{ss} – tempo e concentração dependente



Agentes antimicrobianos e antifúngicos



Ex.1 mg/L

Individualised vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets

David S. Gomez^a, Edvaldo V. Campos^a, Rodrigo P. de Azevedo^a, João Manoel da Silva-Jr^a, Marcus C. Ferreira^a, Cristina Sanches-Giraud^b, Carlindo Vieira Silva-Jr^b, Silvia R.C.J. Santos^{b,*}



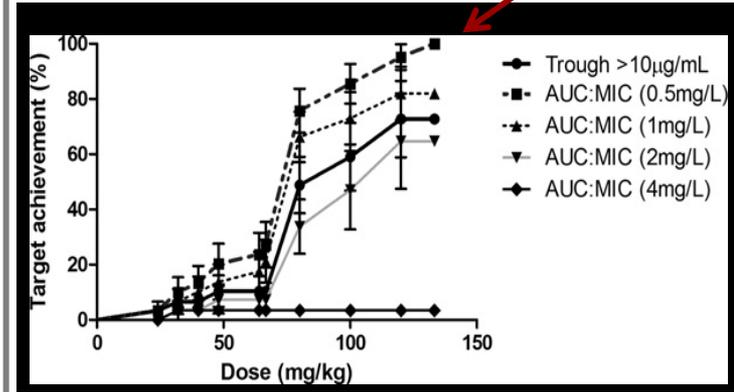
Table 2 – Burn Unit guidelines for dose adjustment of vancomycin based on trough vancomycin concentrations.

Trough (µg/mL)	Dose adjustment required
<5	↑ 100%
5-10	↑ 50%
10-20	↔
20-30	↓ 50%
>30	↓ 75%

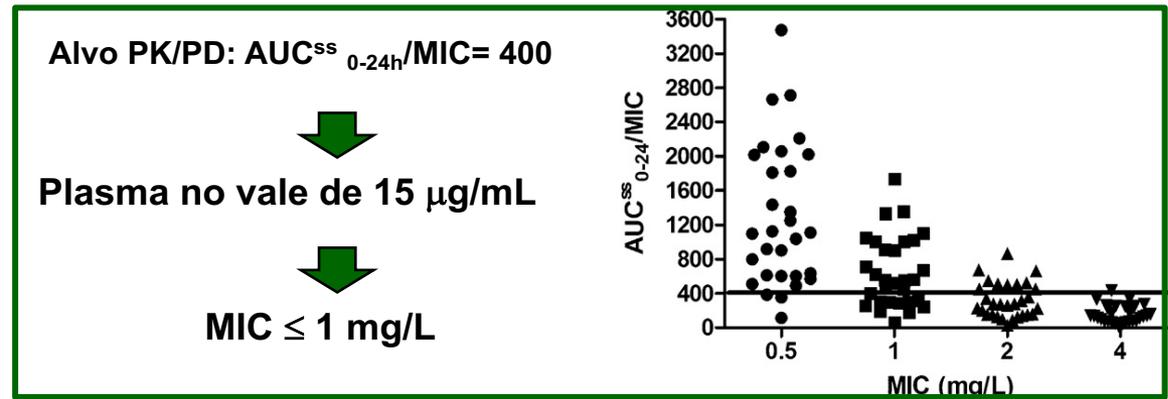
alvo →

Symbols: (<) below; (>) above; (↑) increase; (↔) unchanged; (↓) decrease.

**Melhor resposta:
MIC 0,5 e 1 mg/L**



Para MIC > 1 mg/L: dose diária deve ser aumentada
Criança Queimada: 100% da dose
Criança não queimada: 66% da dose



Interpretação dos Resultados

Subterapia

- Má colaboração do paciente: **75% dos resultados**
- Paciente fazendo uso de fármaco por tempo insuficiente: **esperar de 4-5 $T_{1/2}$**
- Medicamento não é administrado em intervalo de tempo correto: **$T_{1/2}$ curta**
- Dose insuficiente: **mg/kg/dia**
- Má absorção do fármaco: **distúrbios GI**
- Associação medicamentosa: **ativação da biotransformação**
- Metabolismo rápido: **comportamento individual**

Interpretação dos Resultados

Concentração acima da faixa terapêutica

- **Má colaboração do paciente, intervalo incorreto de administração, dose diária incoerente, associação medicamentosa**
- **Puberdade**
- **Hepatopatia e/ou nefropatia**
- **Metabolismo lento**

Interpretação dos Resultados

Concentração na faixa terapêutica
e sinais de intoxicação

- **↑ da fração livre do fármaco:**
hipoproteïnemia, idosos, competição com outros fármacos
 - **Fenitoína x ácido valproico**

Interpretação dos Resultados

**Concentração na faixa terapêutica
e ausência de resposta terapêutica**

- **Coleta de sangue em horário inadequado**
- **Comportamento individual**

Vantagens da MT

- **Identificação de variações individuais no padrão de biotransformação dos fármacos**
- **Adequação da dose a pacientes portadores de doenças hepáticas e renais**
- **Compensar alterações produzidas por estados fisiológicos como: gravidez, puberdade, envelhecimento**
- **Identificação de pacientes que não fazem uso da medicação de forma adequada**

Importante

*Tratar o paciente e não a
concentração plasmática*

*"We treat patients, not
levels" (Vajda, 2007)*

MT e farmacogenética

- ❖ **Avaliação farmacogenética:**
- ❖ Estabelecimento do perfil metabólico do paciente que sofrem influência genética
- ❖ **CYP2D6** (deficiência afeta 9% dos caucasianos)
 - ✓ **Recomendações para nortriptilina**
 - ML (50%)
 - MR heterozigotos (100%)
 - MR homozigotos (120%)
 - MUR (até 230%)
- ❖ **Azatioprina** (imunossupressor) é metabolizada pela tiopurina metiltransferase (TPMT)
 - ✓ 10% dos brancos têm deficiência da TPMT
 - ✓ Farmacogenética identifica estes indivíduos antes do tratamento