



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF)



# Monitorização terapêutica



**Prof. Dr. Jhohann Benzi**

**[jbenzi@usp.br](mailto:jbenzi@usp.br)**

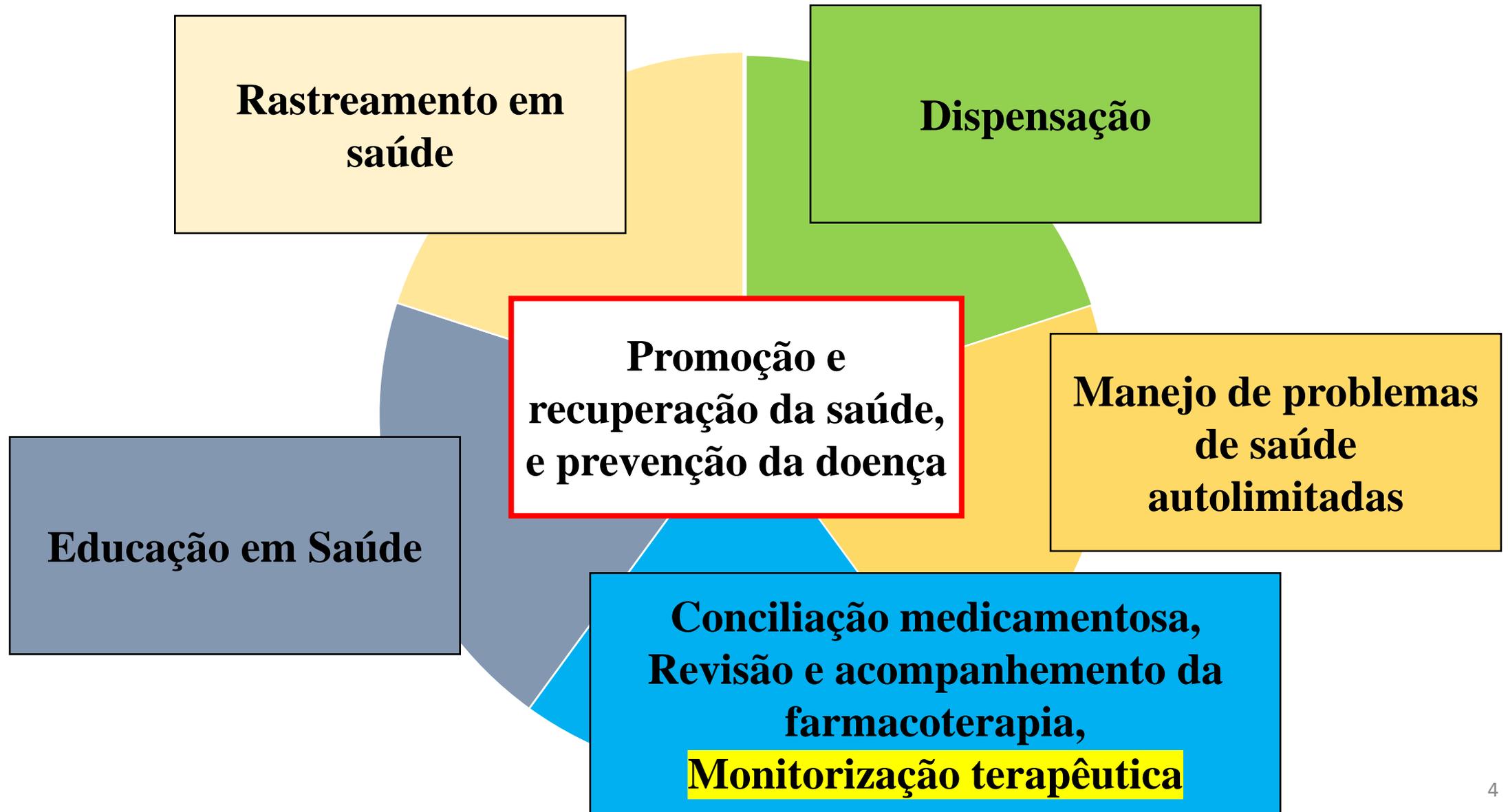
# Objetivos

- **Conhecer o arcabouço legal que a MT se insere na prática clínica**
- **Definições – Monitorização terapêutica**
- O estado de equilíbrio ou estacionário ( $C_{ss}$ ).
- Intervalo de referência, janela terapêutica ou intervalo terapêutico.
- Coleta de amostras, determinação de concentração, análise de dados e ajuste de dose.
- Caso clínico → Monitorização terapêutica do bussulfano e vancomicina.

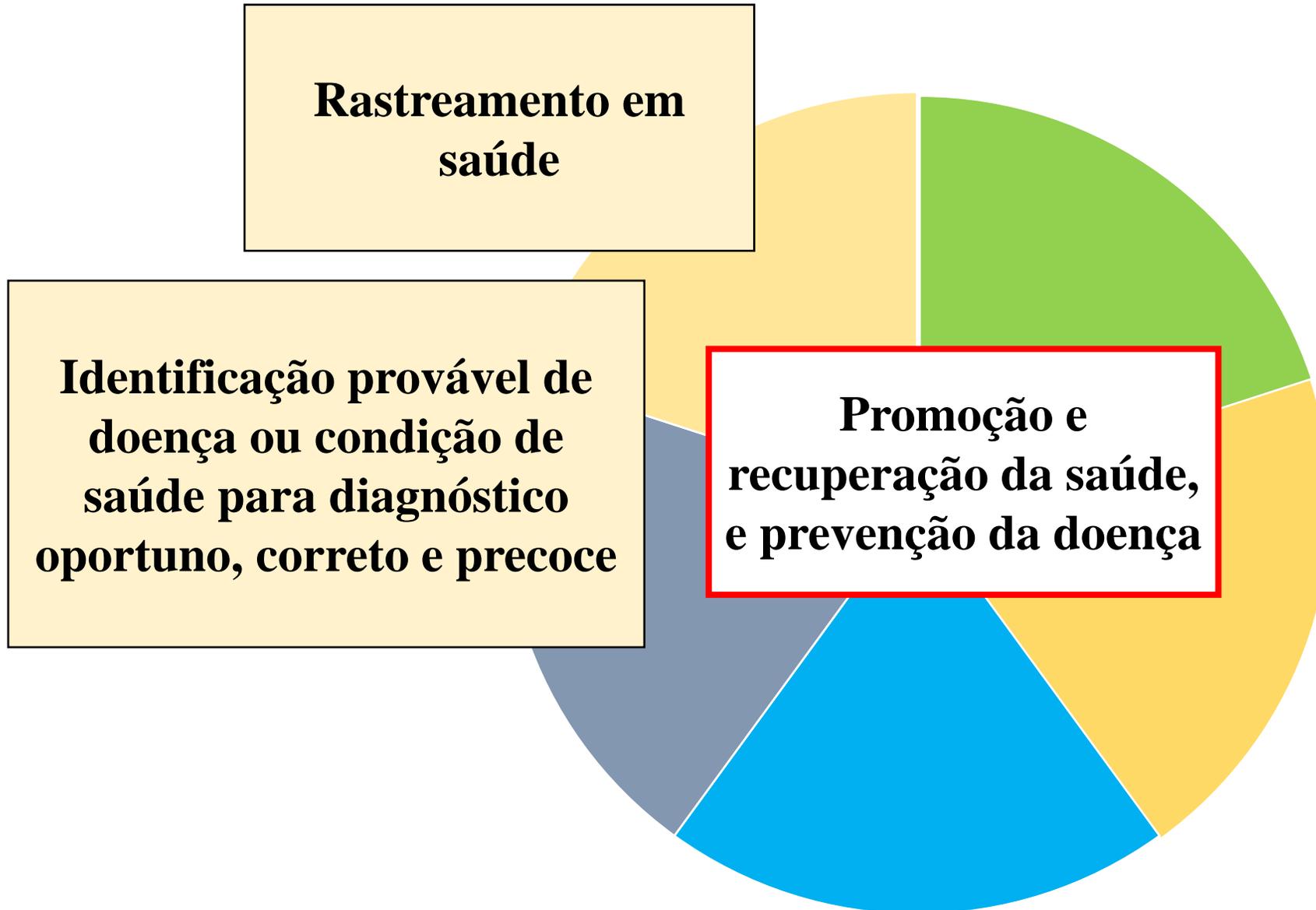
# Serviços farmacêuticos e seus objetivos



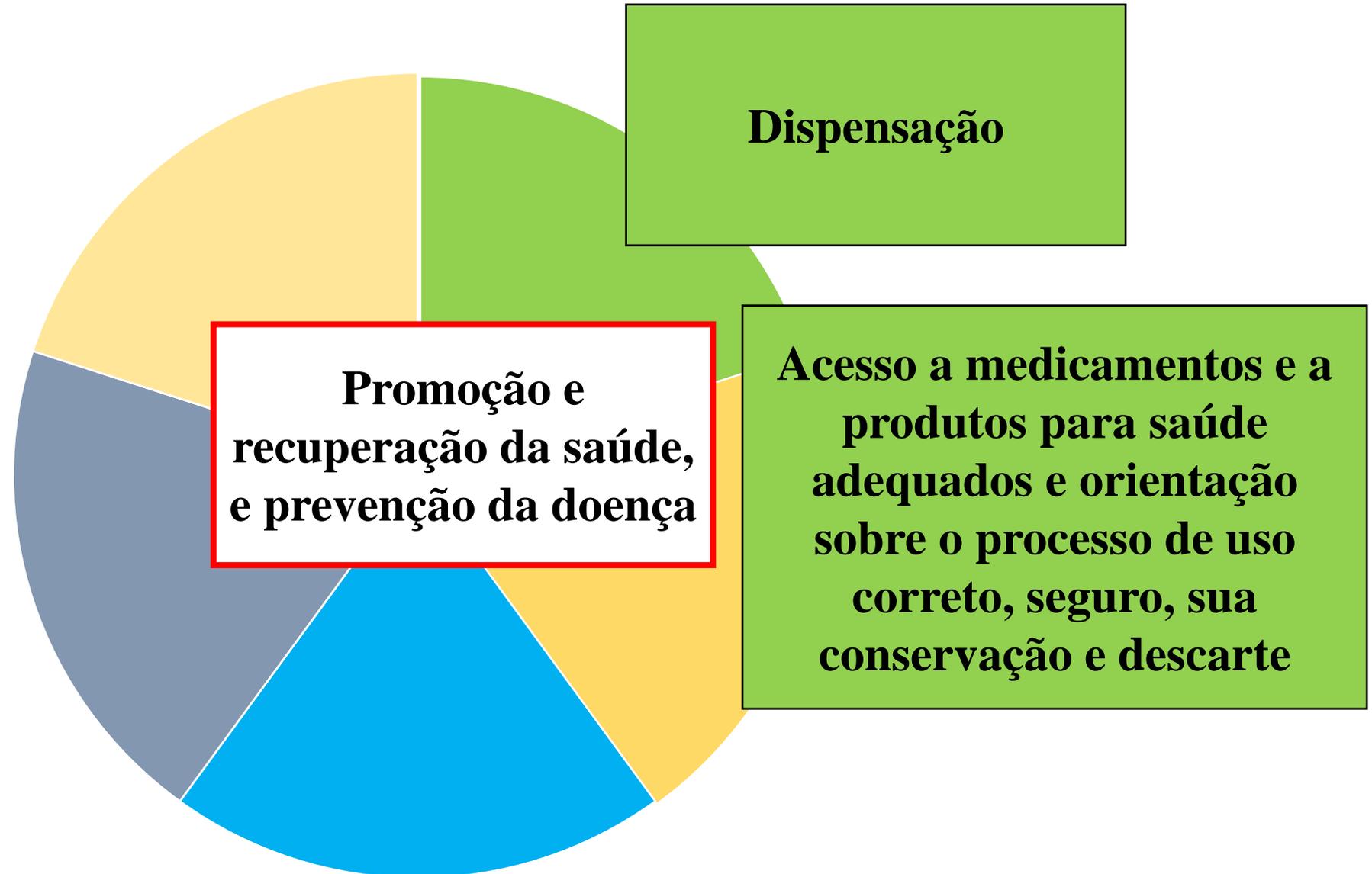
# Serviços farmacêuticos e seus objetivos



# Serviços farmacêuticos e seus objetivos

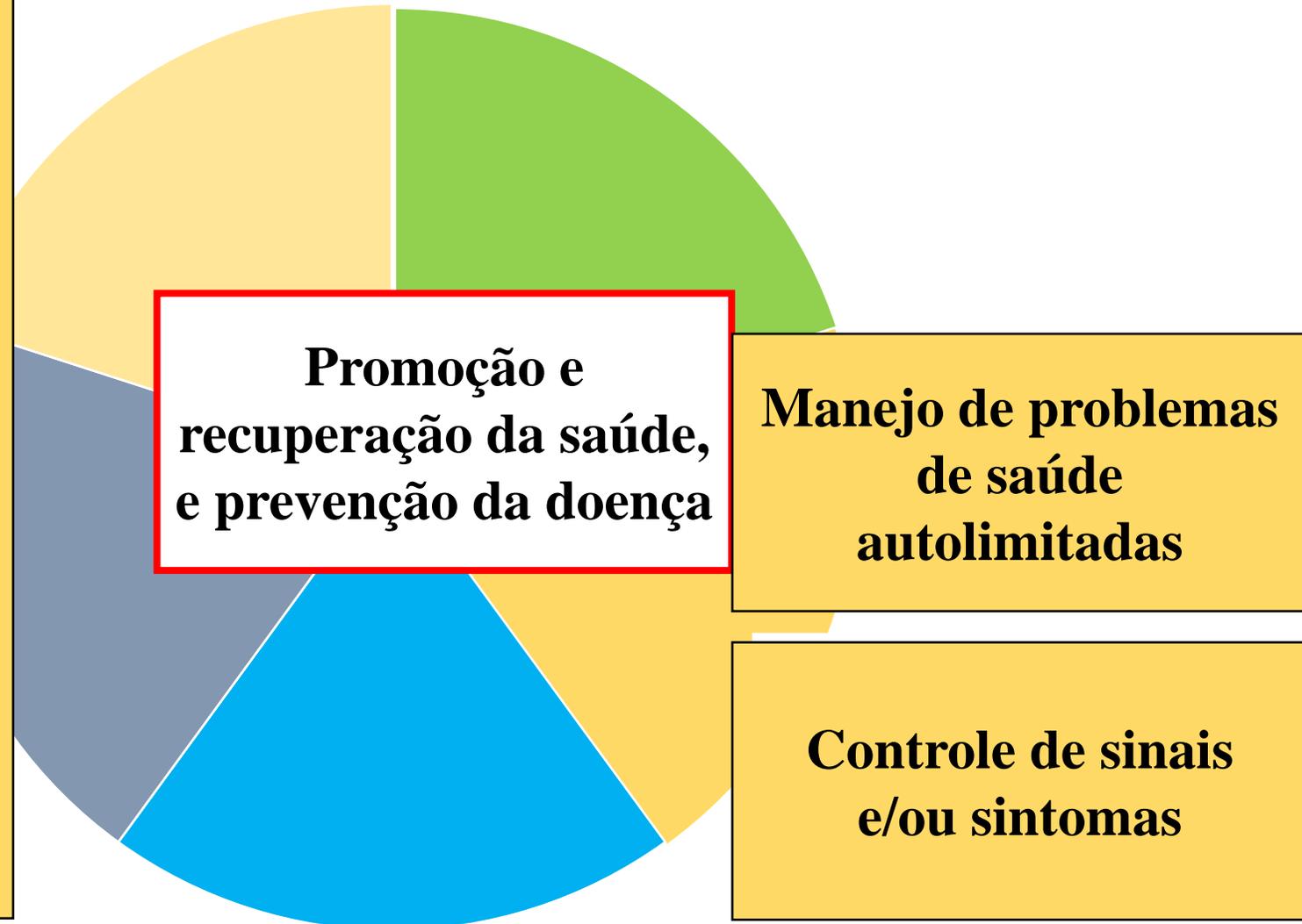


# Serviços farmacêuticos e seus objetivos

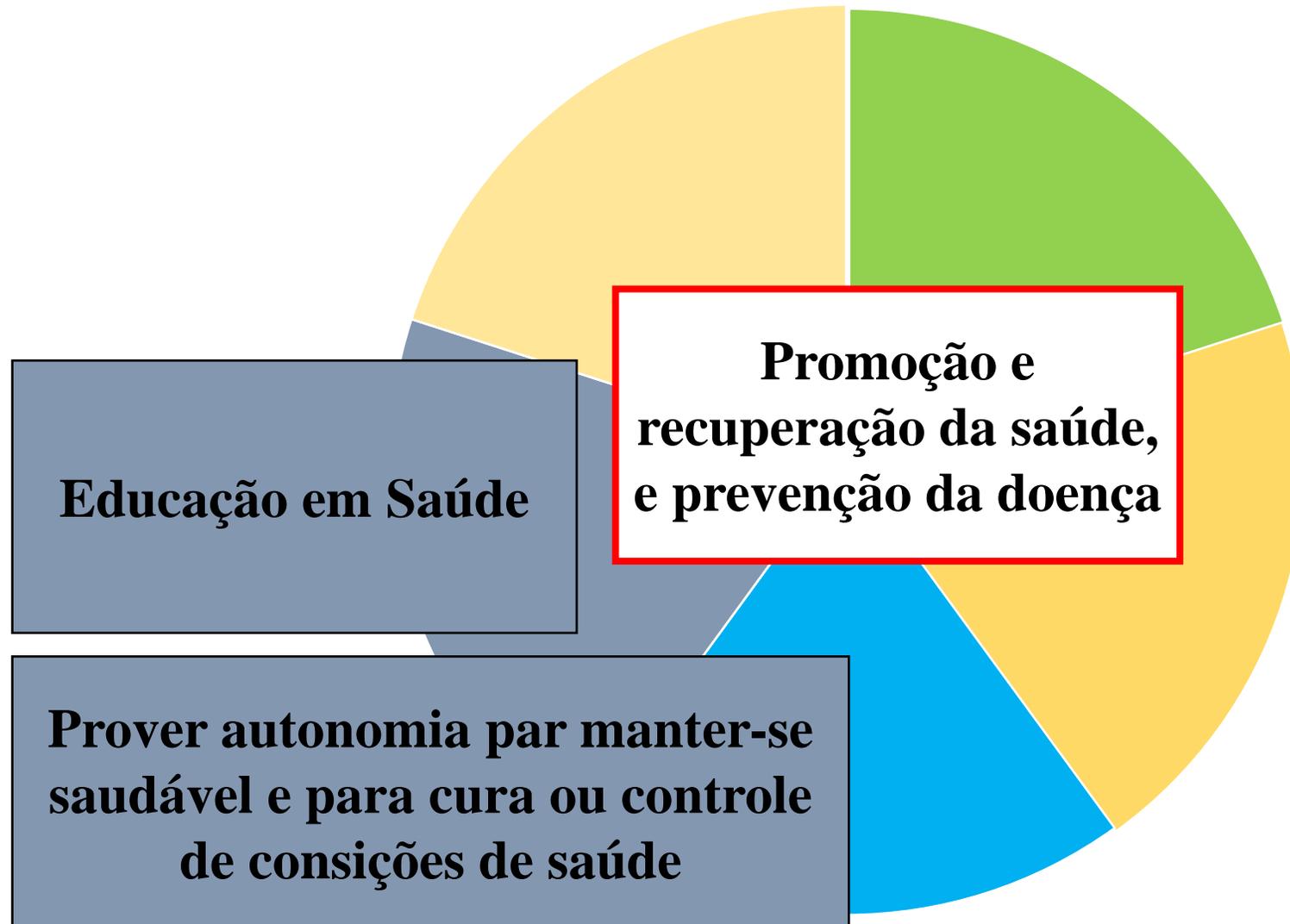


# Serviços farmacêuticos e seus objetivos

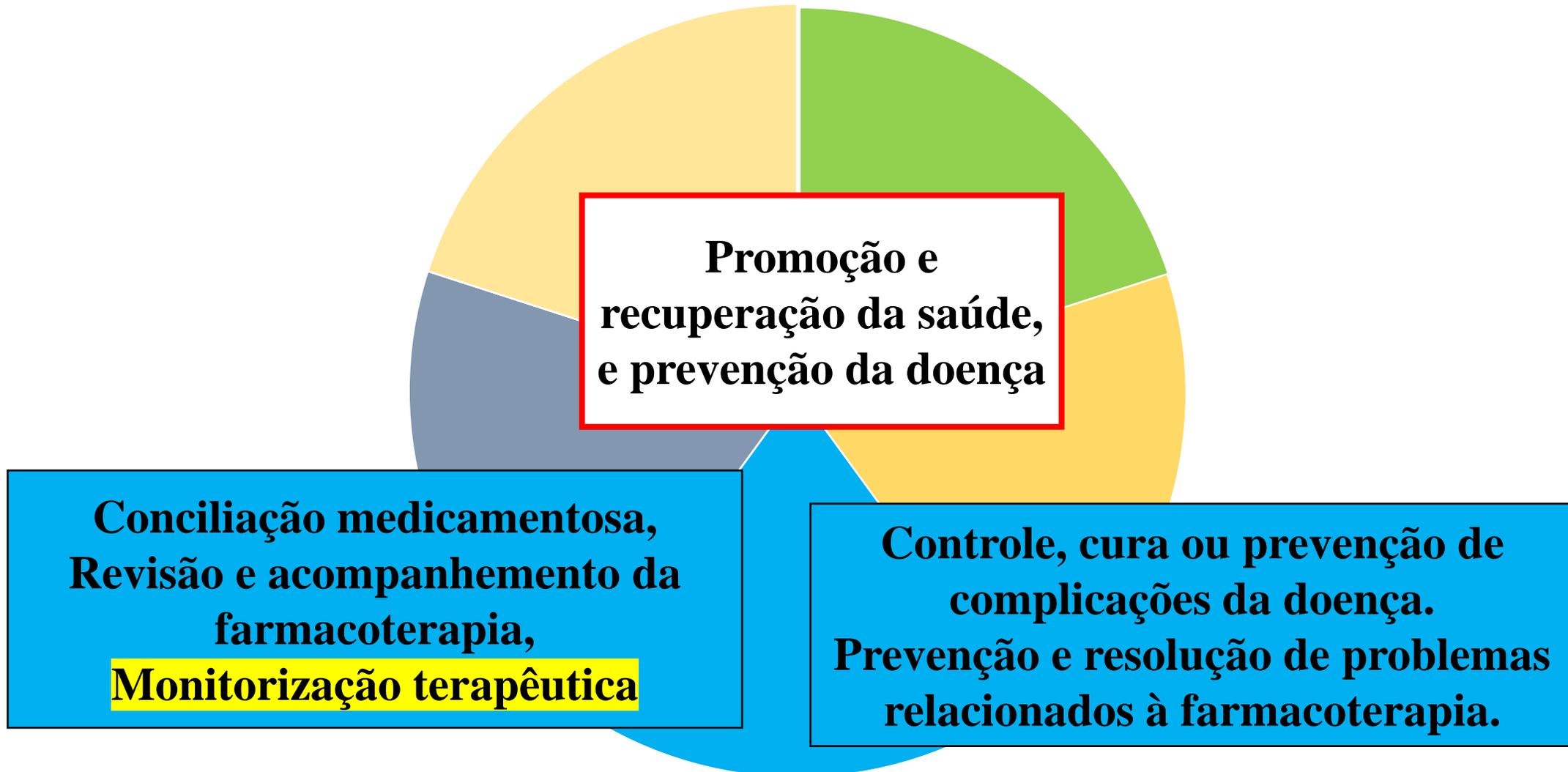
**Ou transtorno menor -** enfermidade **aguda**, de **baixa gravidade**, de **breve período de latência**, que desencadeia uma reação orgânica, **a qual tende a evoluir sem dano para o paciente**, e que pode ser tratada de forma **eficaz e segura** com medicamentos e produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação **não exija prescrição médica, ou com medidas não farmacológicas**



# Serviços farmacêuticos e seu objetivo



# Serviços farmacêuticos e seu objetivo



# Arcabouço legal

RDC nº 585/2013 – capítulo 1, artigo 7º, sobre exames laboratoriais



Conselho  
Federal de  
Farmácia

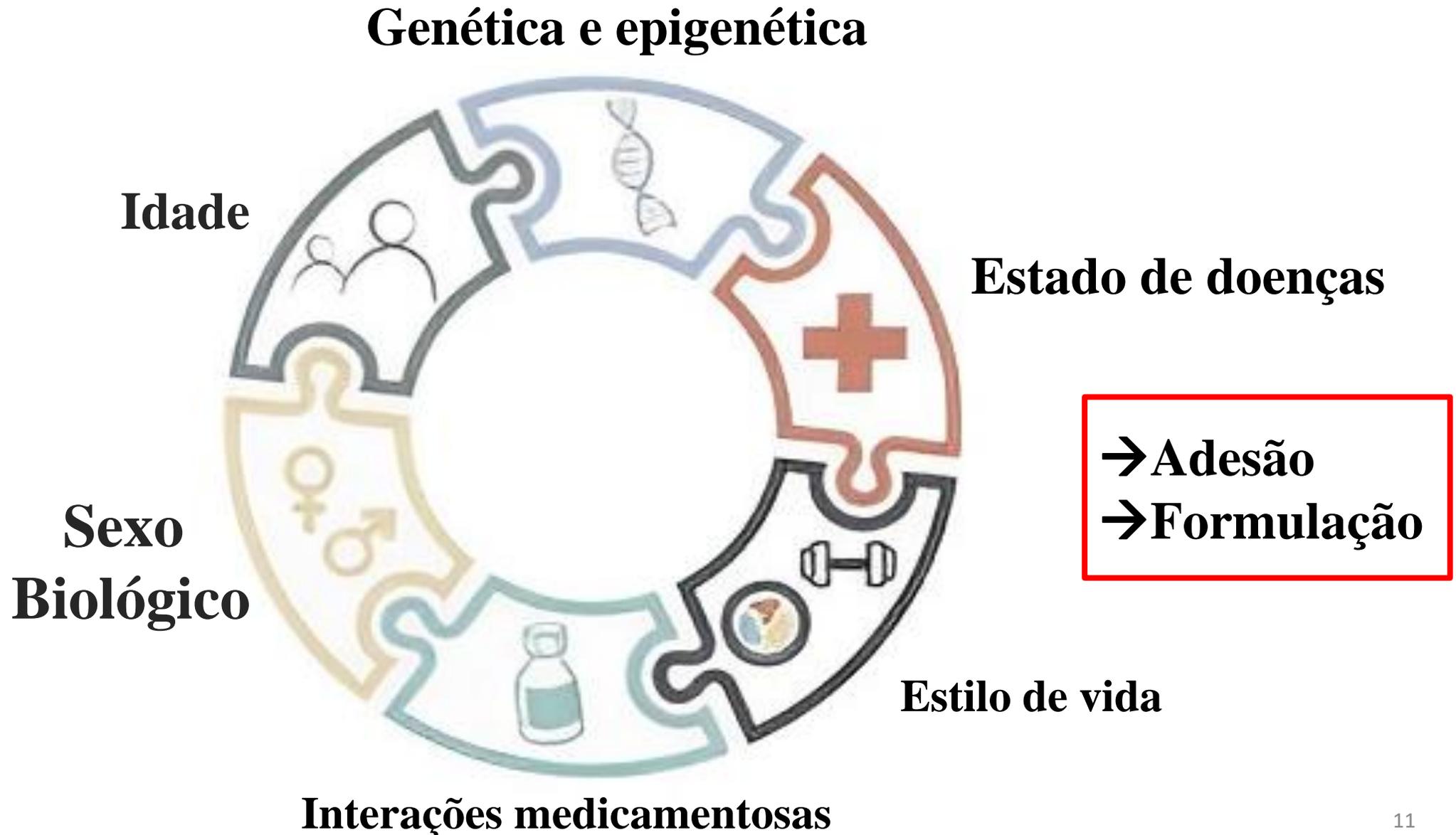
XI – Solicitar exames laboratoriais, no âmbito de sua competência profissional, com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia.

XII – Avaliar resultados de exames clínico-laboratoriais do paciente, como instrumento para individualização da farmacoterapia.

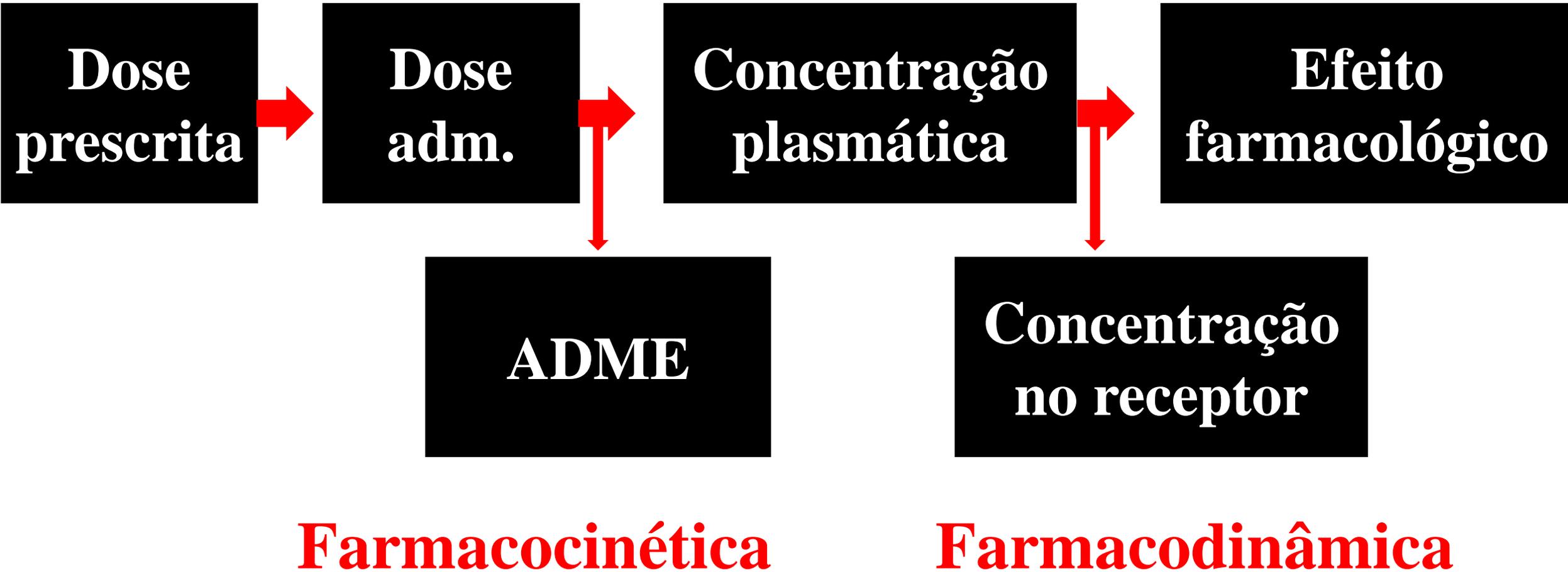
XIII – Monitorar níveis terapêuticos de medicamentos, por meio de dados de farmacocinética clínica.

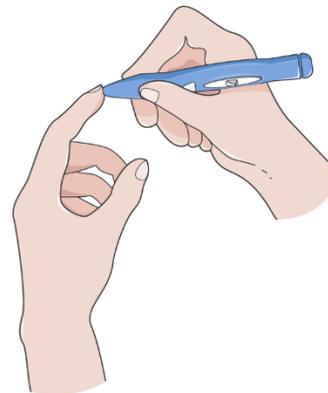
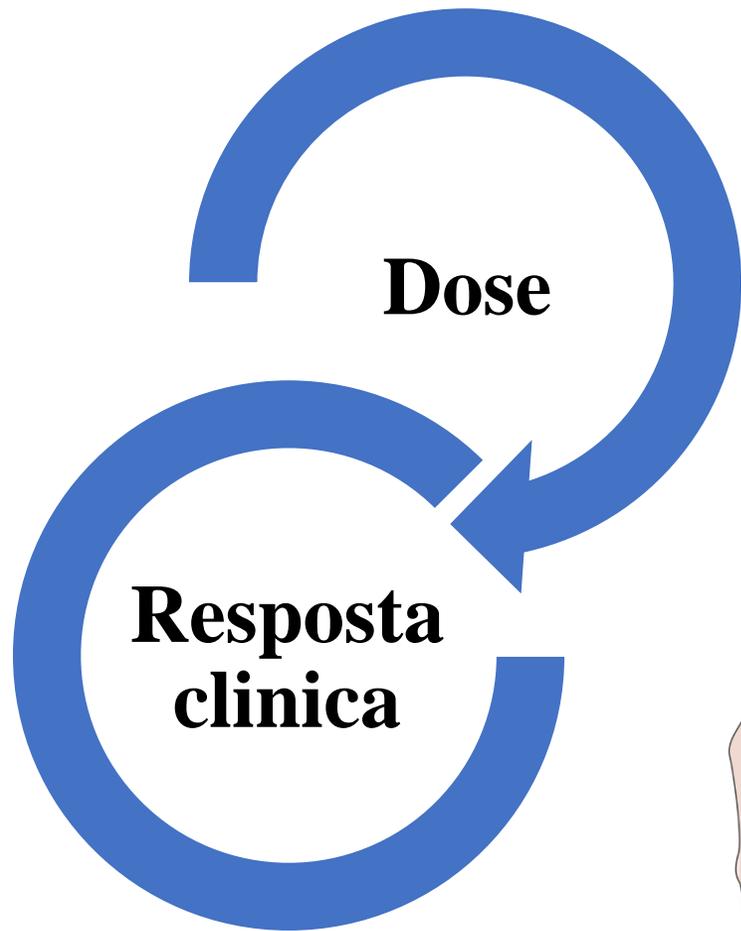
XIV – Determinar parâmetros bioquímicos e fisiológicos do paciente, para fins de acompanhamento da farmacoterapia e rastreamento em saúde.

# Resposta a medicamentos é variável



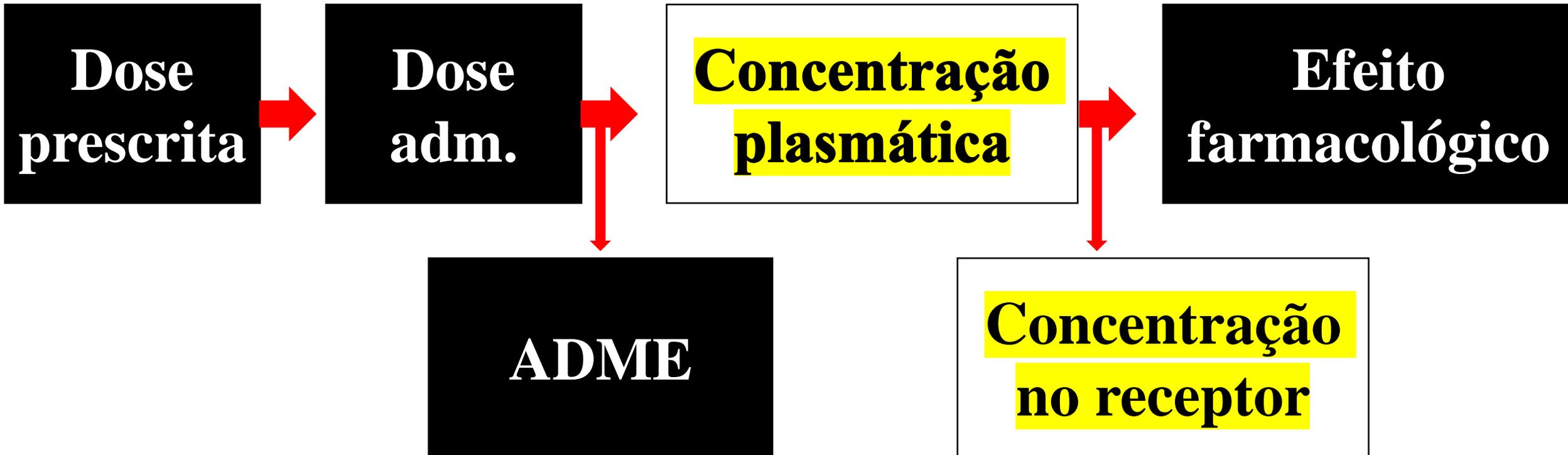
# Uso de medicamentos





❖ **Antidiabéticos, anti-hipertensivos,  
Anticolesterolêmicos.**

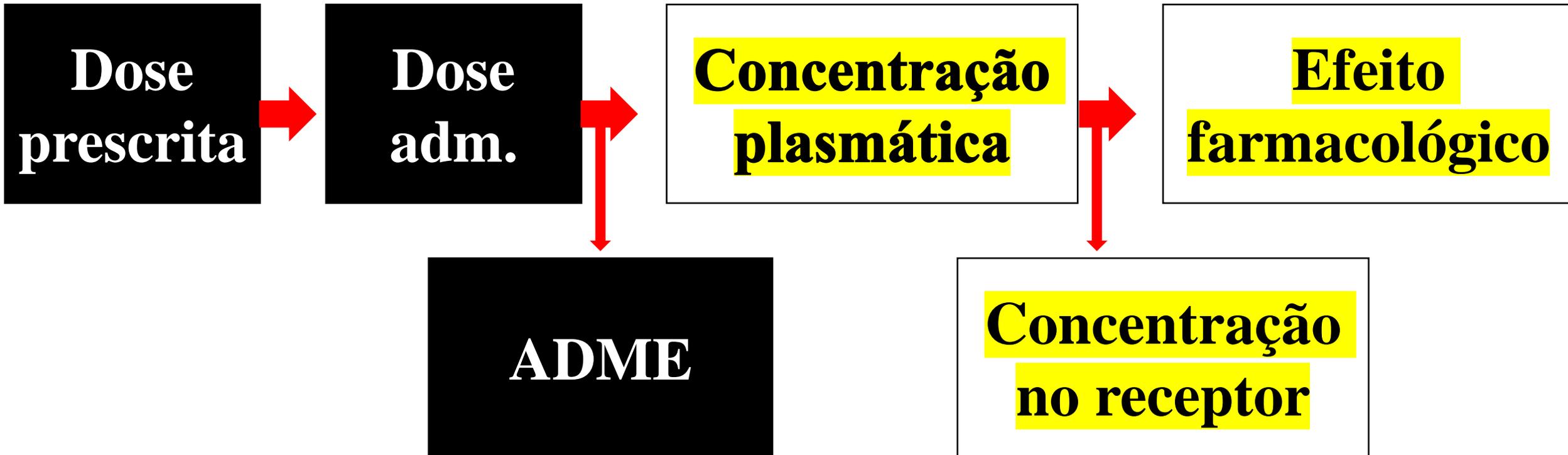
# Variabilidade na concentração plasmática



**Farmacocinética**

**Farmacodinâmica**

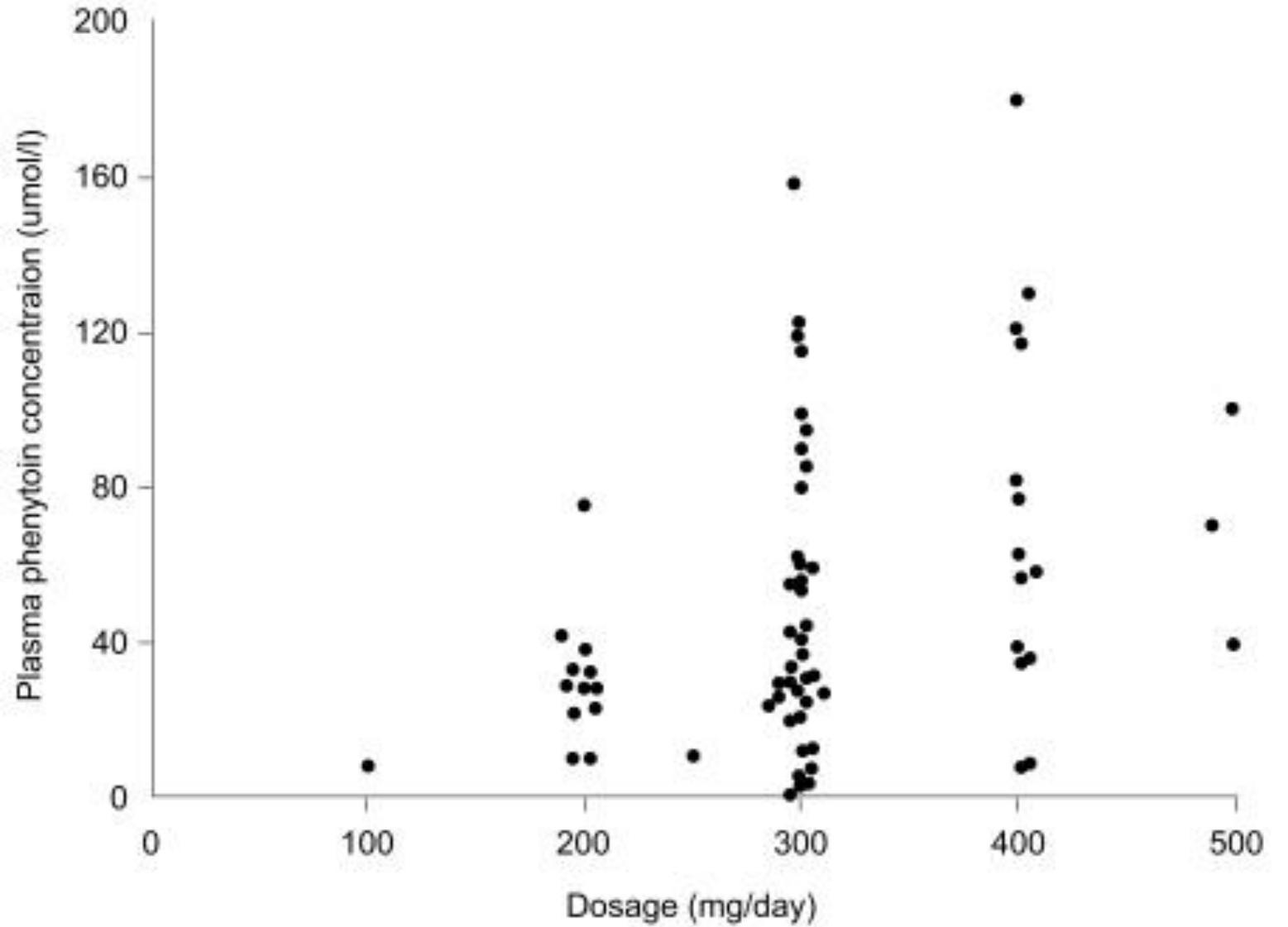
# Variabilidade na concentração plasmática



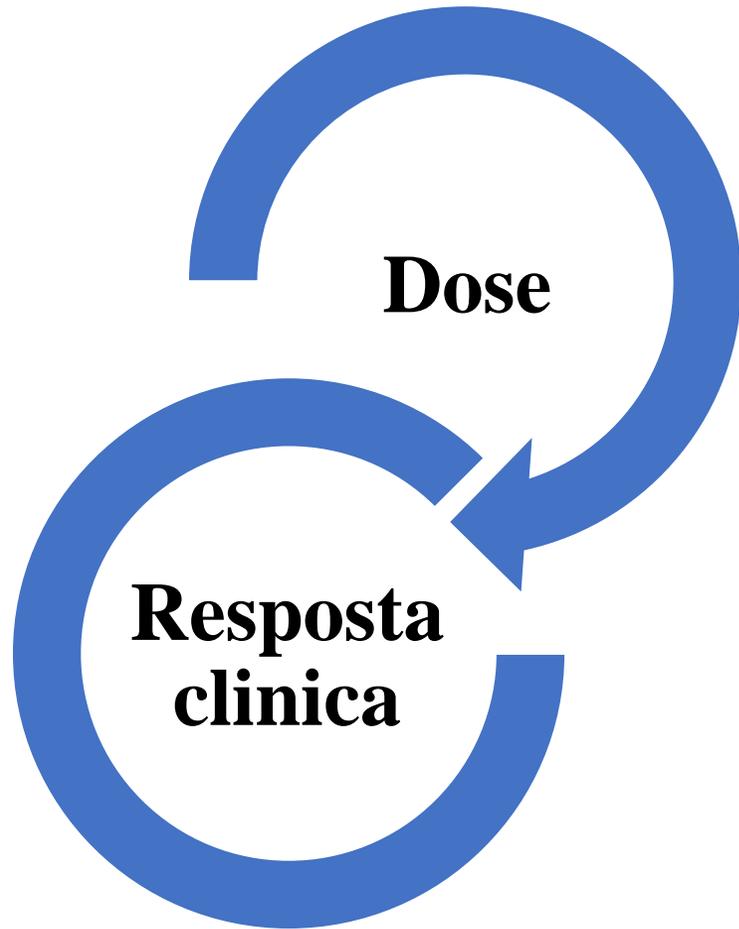
**Farmacocinética**

**Farmacodinâmica**

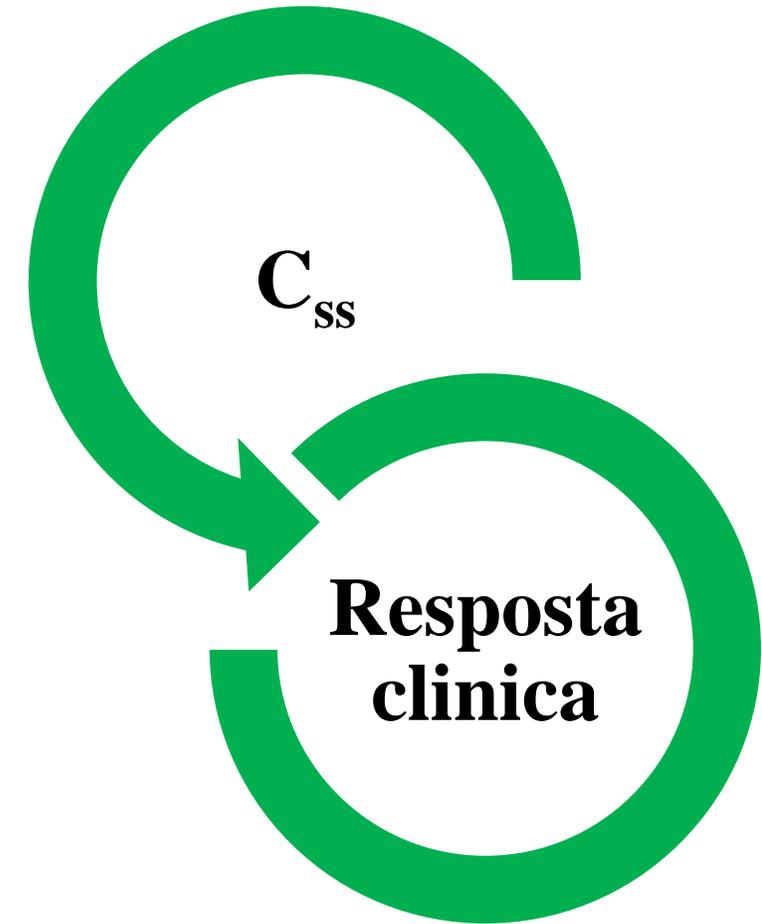
**Concentração plasmática  
de fenitoína (μmol/L)**



**Dosagem (mg/dia)**



❖ **Antidiabéticos, anti-hipertensivos, Anticolesterolêmicos.**



❖ **Bussulfano, vancomicina, fenitoína.**

# Monitorização terapêutica

## Definição

- ❖ Processo que propõe o **ajuste de dose por meio de dados de concentração plasmáticas no estado de equilíbrio ( $C_{ss}$ )** com o objetivo de aprimorar o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes, e desta maneira, **permitir a melhor resposta terapêutica e menor incidência de efeitos adversos.**

# Revisitando alguns conceitos

# Disposição cinética de um fármaco no organismo

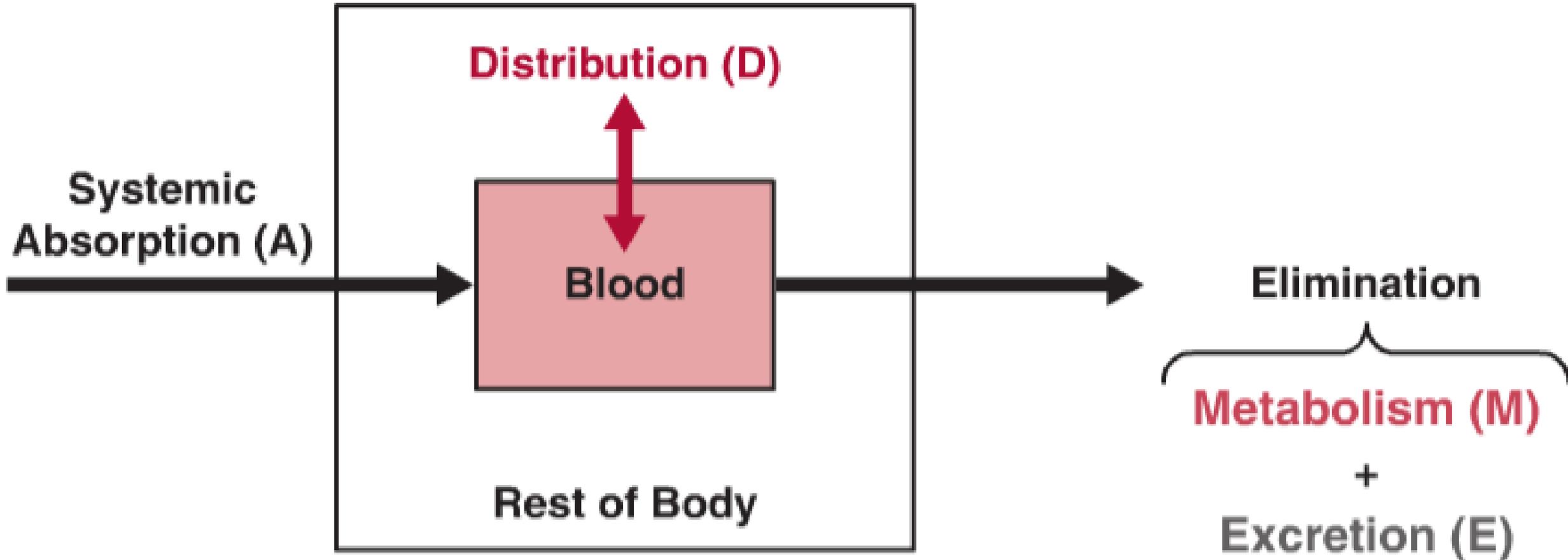
## FARMACOCINÉTICA

Adm: oral, dérmica, inalatórias, IV

comportamento de um fármaco nos diferentes compartimentos de um organismo.



# Farmacocinética = ADME



**ADME**

# Revisitando alguns conceitos

## ❖ Biodisponibilidade (F)

Fração da dose que atinge a circulação sistêmica de forma inalterada.

## ❖ Clearance (CL)

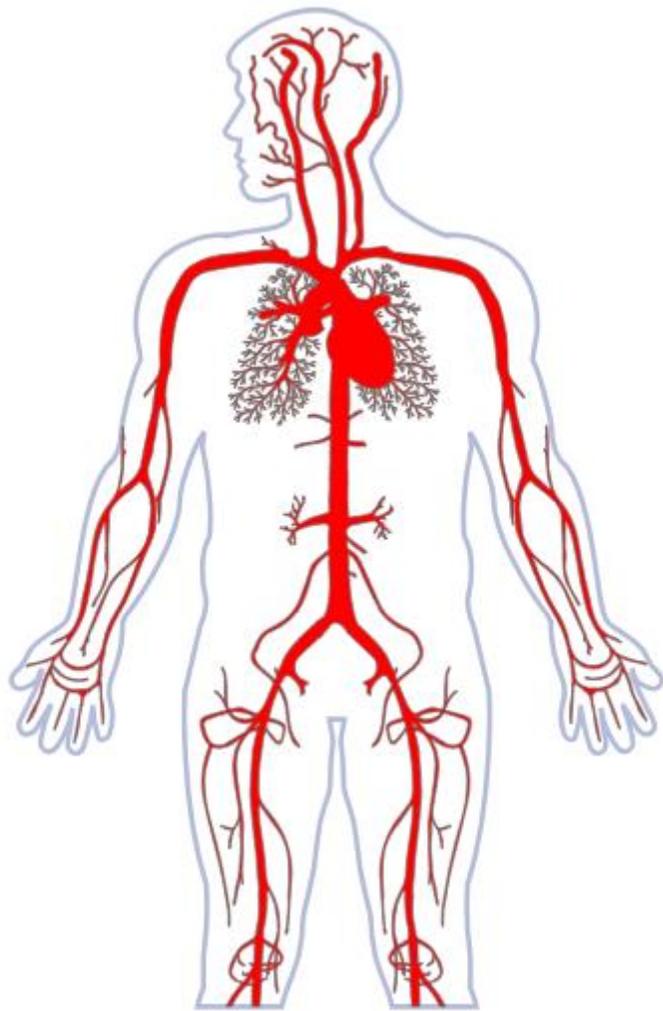
Quantidade de fármaco que é totalmente retirada de volume de plasma, por unidade de tempo. (Litros/hora; Mililitros/minuto).

## ❖ Meia vida ( $T_{1/2}$ )

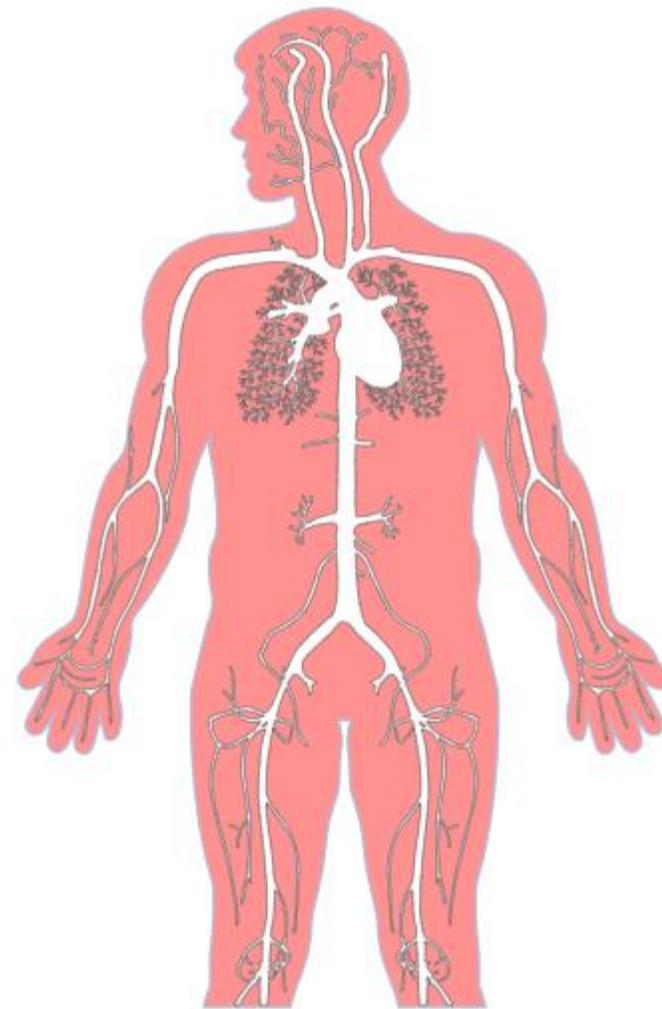
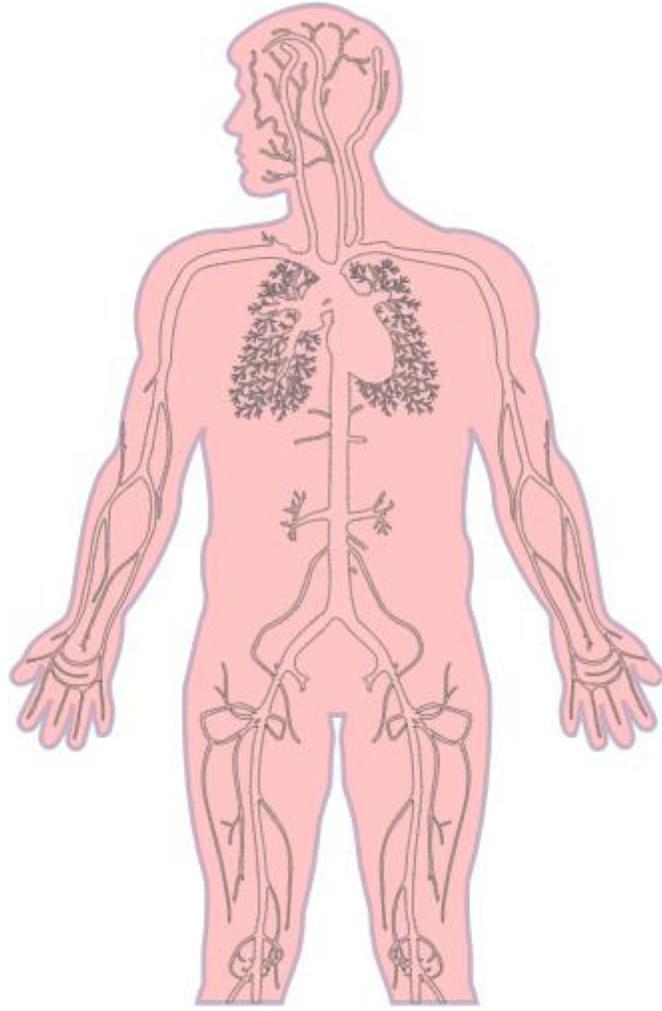
Tempo necessário para que a concentração do fármaco caia pela metade.

## ❖ Volume de distribuição (Vd)

Volume (teórico) no qual a quantidade do fármaco estaria uniformemente dissolvida de forma a reproduzir a concentração sanguínea observada.

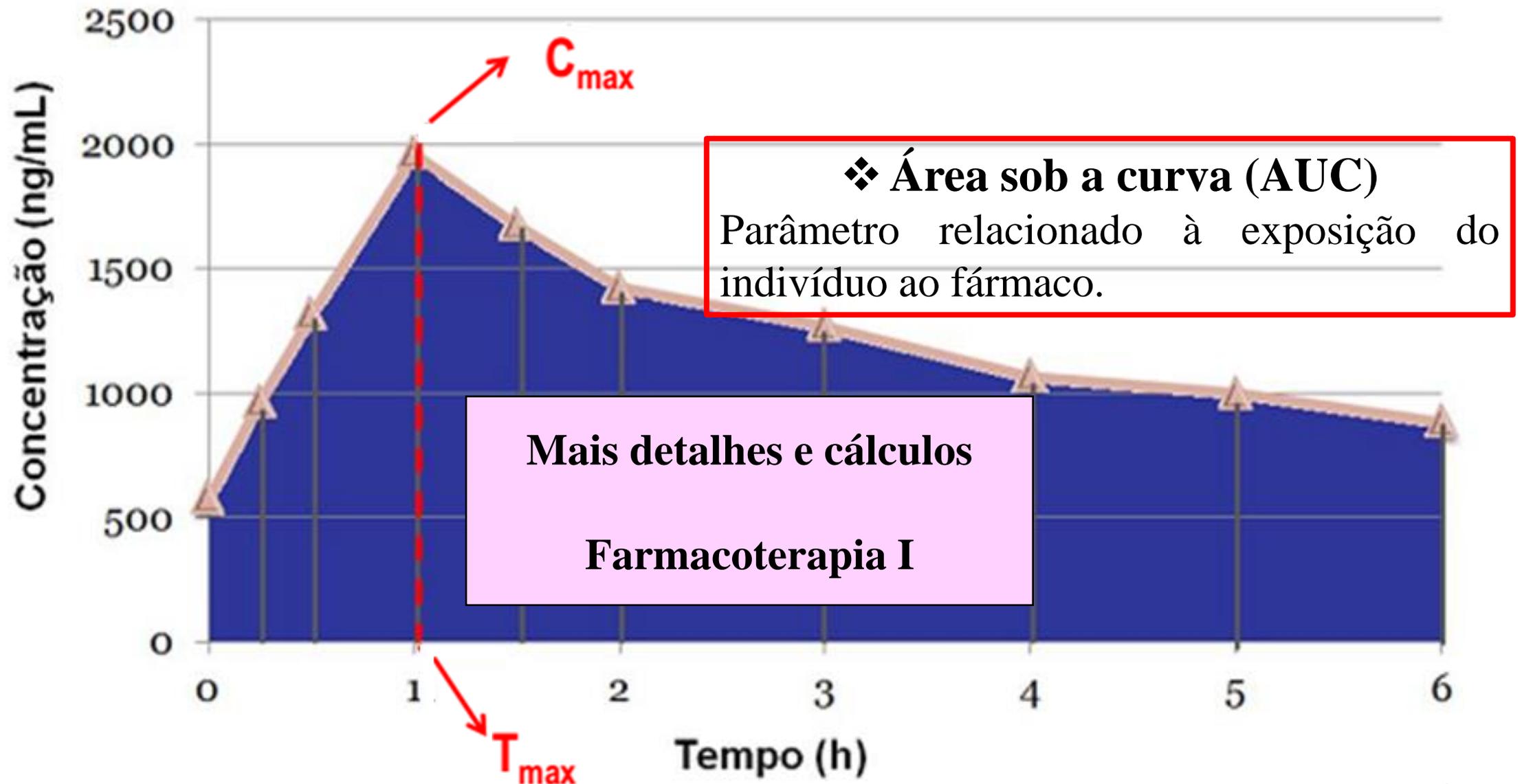


**Baixo Vd**



**Alto Vd**

# Revisitando alguns conceitos



# Monitorização terapêutica

## Definição

- ❖ Processo que propõe o **ajuste de dose por meio de dados de concentração plasmáticas no estado de equilíbrio ( $C_{ss}$ )** com o objetivo de aprimorar o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes, e desta maneira, **permitir a melhor resposta terapêutica e menor incidência de efeitos adversos.**

# Quando a Monitorização Terapêutica é indicada?

## ❖ Alta variabilidade na farmacocinética

Mesma dose em diferentes indivíduos resulta em diferentes concentrações plasmáticas.

## ❖ Eficácia não facilmente avaliada

Antiepilépticos? Antibióticos? Imunossupressores?

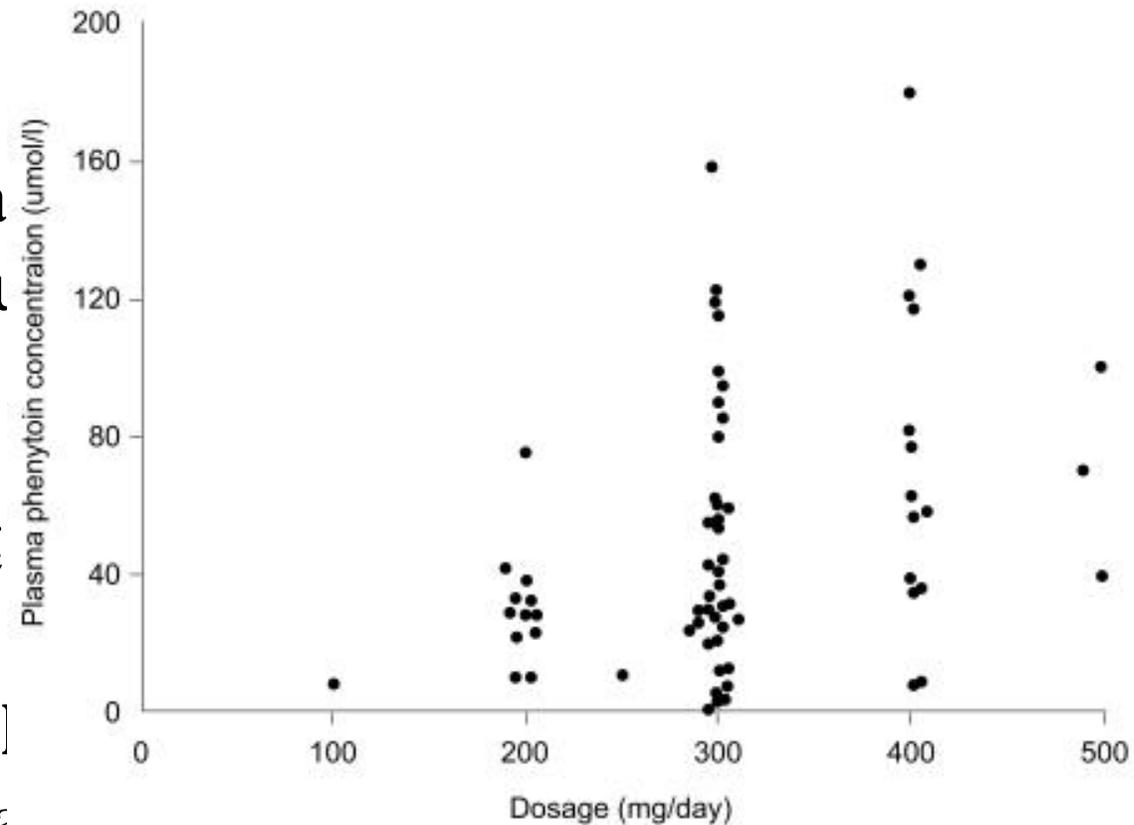
fenitoína ( $\mu\text{mol/L}$ )

## ❖ Baixo índice terapêutico

Concentração plasmática efetiva é

## ❖ Intervalo de referência estabelecido

No qual a concentração plasmática tem efeito terapêutico.



Dosagem (mg/dia)

# Exemplos de fármacos cuja MT pode ser necessária

Classe Terapêutica	Fármacos
Antibacterianos	Amicacina, beta-lactâmicos, cloranfenicol, etambutol, gentamicina, isoniazida, linezolida, rifampicina, teicoplanina, tobramicina e vancomicina
Antiepilépticos	Ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, primidona e topiramato
Antifúngicos	Voriconazol
Antineoplásicos	Bussulfano, metotrexato e tamoxifeno
Antivirais	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
Broncodilatador	Cafeína (neonatos)
Cardioativos	Amiodarona, cafeína, digoxina, disopiramida, flecainida, mexiletina, procainamida, quinidina e teoflina
Estabilizante do humor	Lítio
Imunossuppressores	Ácido micofenólico, ciclosporina, everolimo, sirolimo e tacrolimo

# Monitorização terapêutica

## Definição

❖ Processo que propõe o **ajuste de dose por meio de dados de concentração plasmáticas no estado de equilíbrio ( $C_{ss}$ )** com o objetivo de aprimorar o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes, e desta maneira, **permitir a melhor resposta terapêutica e menor incidência de efeitos adversos.**

1 - Coleta de amostras

3 - Interpretação dos dados

2 - Quantificação do fármaco

4 - Ajuste de dose



# O estado de equilíbrio

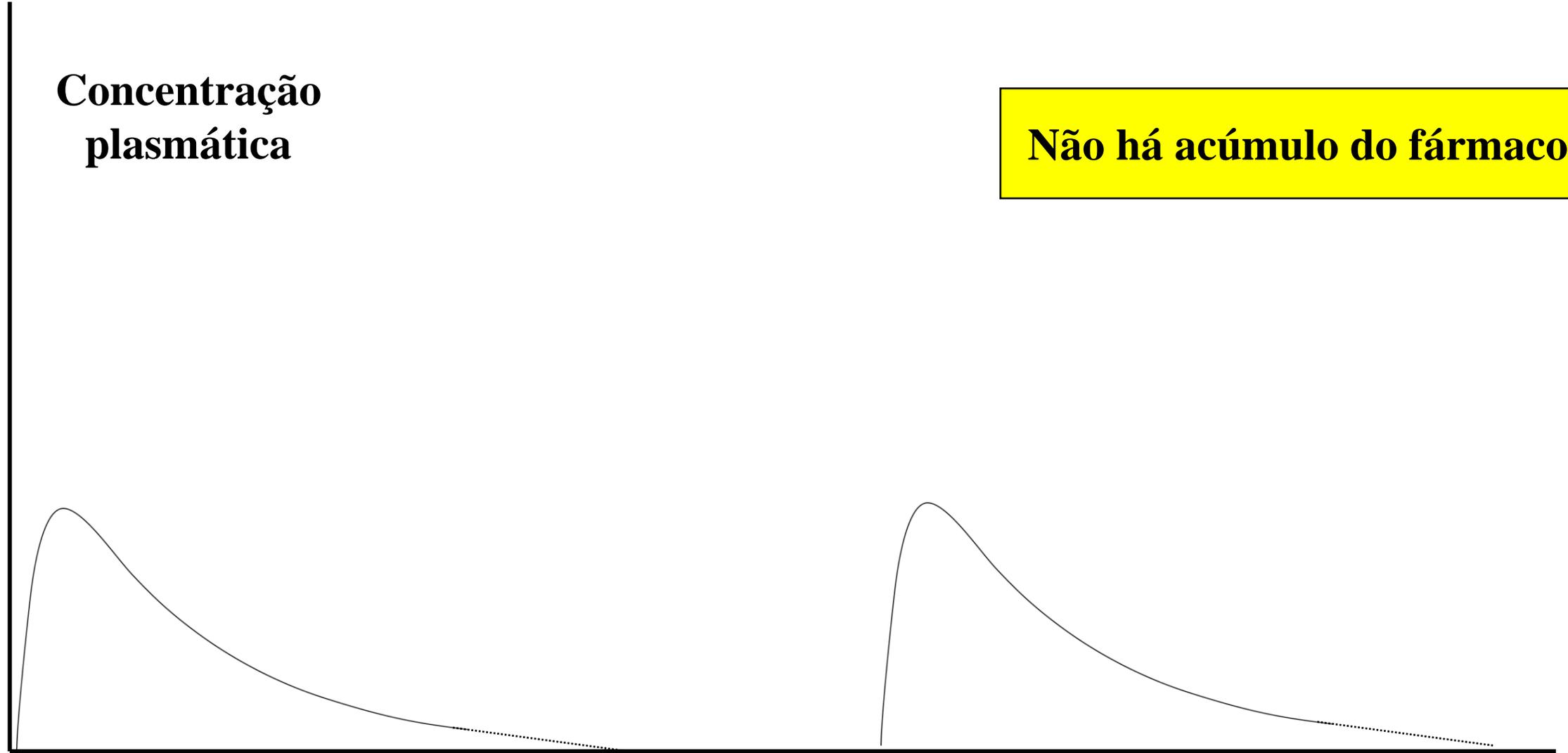
## Definição

- ❖ O estado de equilíbrio ou estacionário (ou *steady state*) é alcançada quando a velocidade de eliminação é igual à de administração, de modo que a concentração plasmática e nos tecidos fique **relativamente constante**.

# Administração de medicamentos – Dose única

Concentração  
plasmática

**Não há acúmulo do fármaco**



Tempo

# Administração de medicamentos – Dose única

- ❖ Um paciente recebe 250 mg de amoxicilina a cada 12 h ( $\tau$ ).
- ❖ A meia vida da amoxicilina é de 1 h.
- ❖ Supondo  $F = 1$ ;
- ❖ Calcule a quantidade residual de amoxicilina após 12 h (imediatamente antes da próxima dose).

# Administração de medicamentos – Dose única

Quantidade (mg)	Meias vidas	Tempo (h)
250		0
125	1	1
62,5	2	2
31,25	3	3
15,62	4	4
7,81	5	5
3,90	6	6
1,95	7	7
0,97	8	8
0,48	9	9
0,24	10	10
0,12	11	11
<b>0,06</b>	12	12

# Administração de medicamentos – Dose única

Concentração (mg/mL)	Meias vidas	Tempo (h)
<b>250,06</b>		12
125,30	1	13
62,65	2	14
31,32	3	15
15,66	4	16
7,83	5	17
3,91	6	18
1,95	7	19
0,97	8	20
0,48	9	21
0,24	10	22
0,12	11	23
<b>0,06</b>	12	24

Quando  $T_{1/2} \ll \tau$ , não há acúmulo.

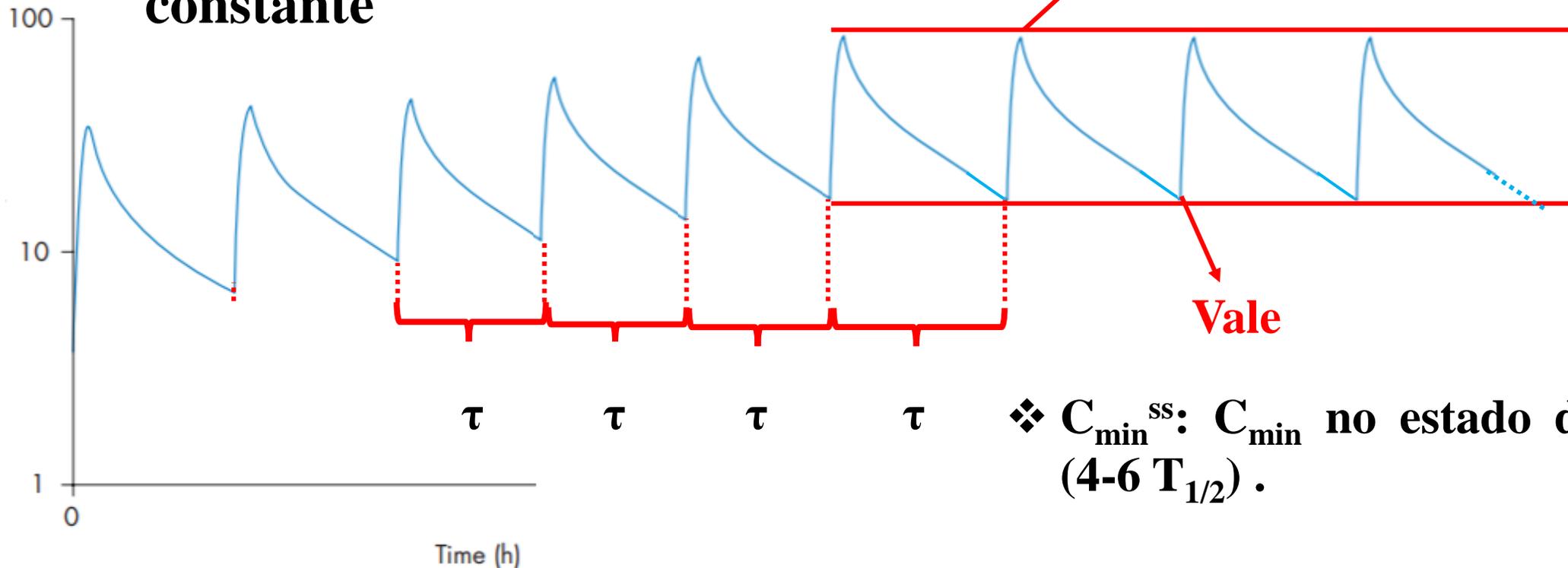
# Doses múltiplas – O estado de equilíbrio

- ❖ Dentro de um regime posológico **fixo** (dose **fixa** administrada em tempo **fixo**), após o período de tempo de 4-6  $t_{1/2}$ , as concentrações plasmáticas atingidas serão constantes.
- ❖ **Quantidade de fármaco eliminado = Quantidade de fármaco absorvido.**

# Doses múltiplas – O estado de equilíbrio

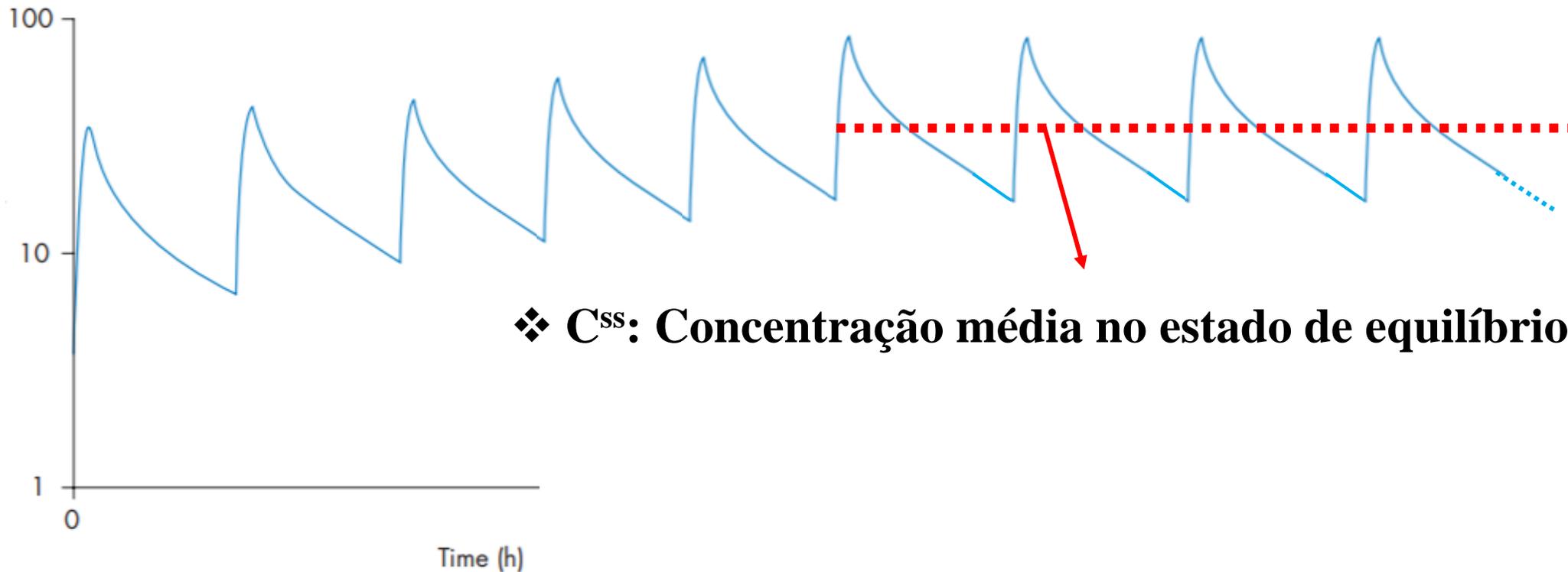
❖  $C_{\max}^{ss}$ :  $C_{\max}$  no estado de equilíbrio (4-6  $T_{1/2}$ )

❖ Intervalo de dose constante ( $\tau$ )



❖  $C_{\min}^{ss}$ :  $C_{\min}$  no estado de equilíbrio (4-6  $T_{1/2}$ ).

# Doses múltiplas – O estado de equilíbrio



# Doses múltiplas – O estado de equilíbrio

- ❖ Um paciente recebe 300 mg de tenofovir a cada 24 h ( $\tau$ ).
- ❖ A meia vida do tenofovir é de ~12 h.
- ❖ Supondo  $F = 1$ ;
- ❖ Qual será a quantidade residual de tenofovir após 6 meias vidas? E após 8 meias vidas? Considere que o paciente continua em uso do medicamento.

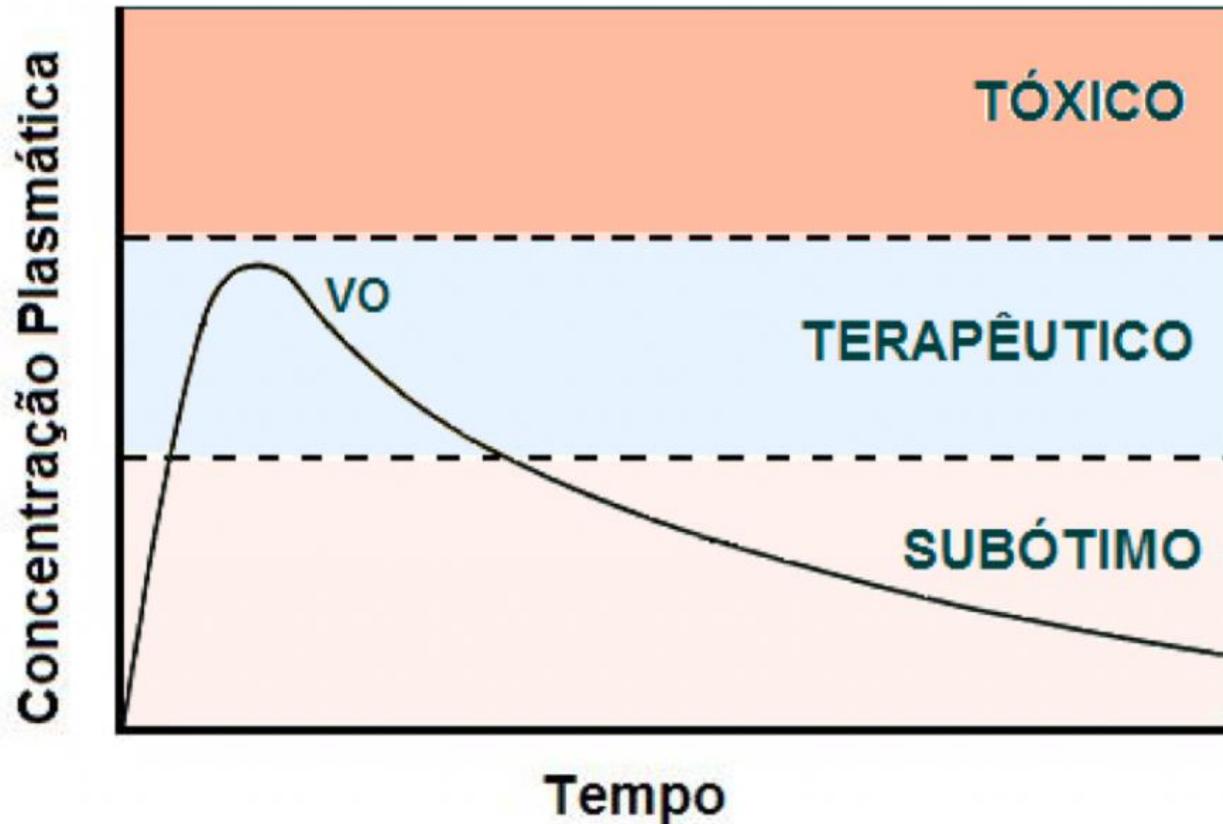
# Doses múltiplas – O estado de equilíbrio

	Concentração (mg/mL)	Meias vidas	Tempo (h)
<b>Administração</b>	300		0
	150	1	12
	75	2	24
<b>Administração</b>	375		24
	187,5	3	36
	93,75	4	48
<b>Administração</b>	393,75		48
	196,87	5	60
	<b>98,43</b>	<b>6</b>	<b>72</b>
<b>Administração</b>	398,43		72
	199,21	7	84
	99,6	8	96
<b>Administração</b>	399,6		96

# Doses múltiplas – O estado de equilíbrio

	Concentração (mg/mL)	Meias vidas	Tempo (h)
<b>Administração</b>	300		0
	150	1	12
	75	2	24
<b>Administração</b>	375		24
	187,5	3	36
	93,75	4	48
<b>Administração</b>	393,75		48
	196,87	5	60
	98,43	6	72
<b>Administração</b>	398,43		72
	199,21	7	84
	99,6	8	96
<b>Administração</b>	399,6		96

# Intervalo de Referência, Janela terapêutica ou intervalo terapêutico



## Definição

Range de concentração plasmática relacionada com **maior eficácia** e **mínimo efeito adverso** de um medicamento.

Monitorização → **Maximização** dos efeitos terapêuticos bem como a **minimização** dos efeitos tóxicos do fármaco.

---

## Fármaco

## Intervalos de referência

Digoxina

0,9 – 2 ng/mL

Fenitoína

10 - 20 mg/L

Fenobarbital

10 – 40 mg/L

Gentamicina

< 2 mg/L (vale), 5 – 10 mg/L (pico)

Lidocaína

1,5 – 5 mg/L

Lítio

0,6 – 1,4 mEq/L

Quinidina

2 – 5 mg/L

Procainamida

4 – 8 mg/L

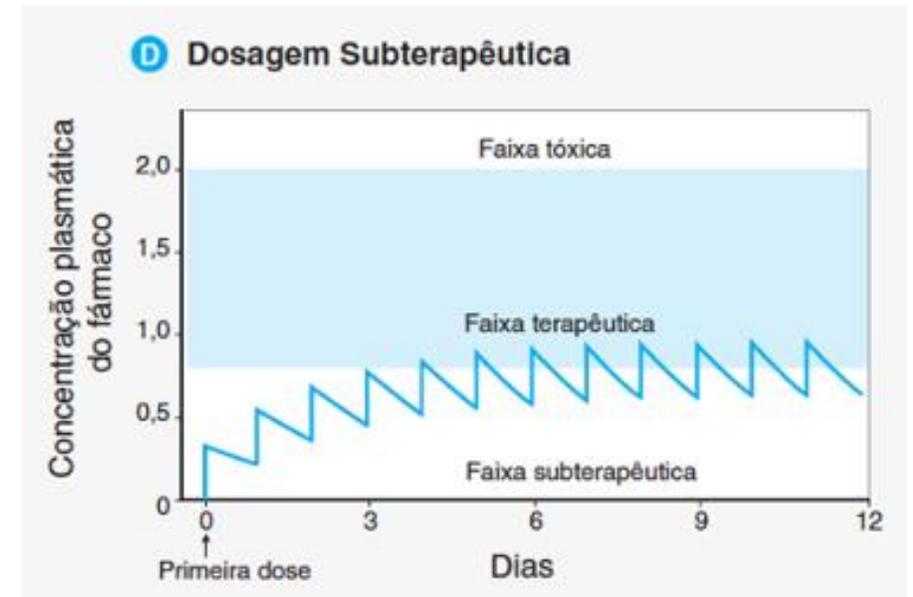
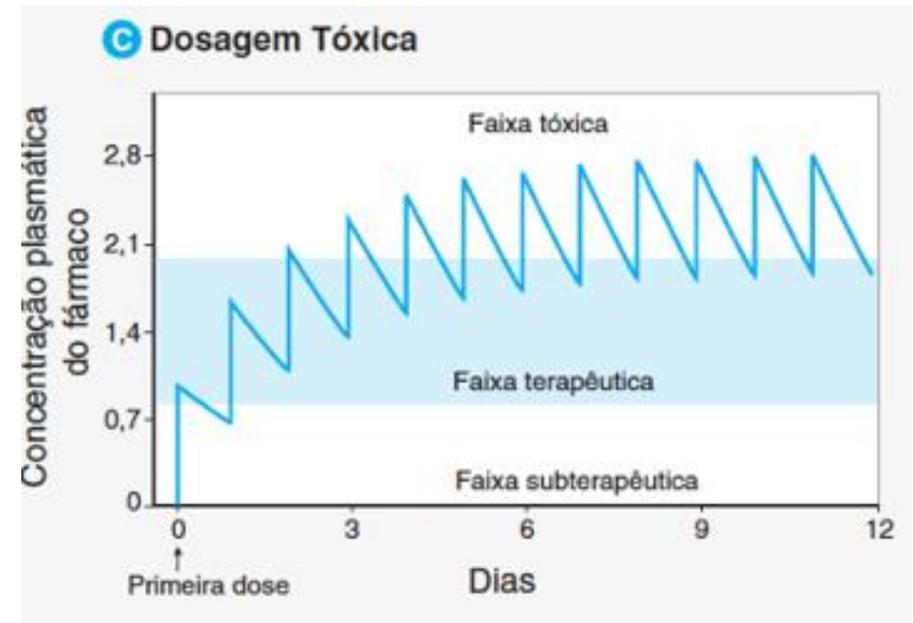
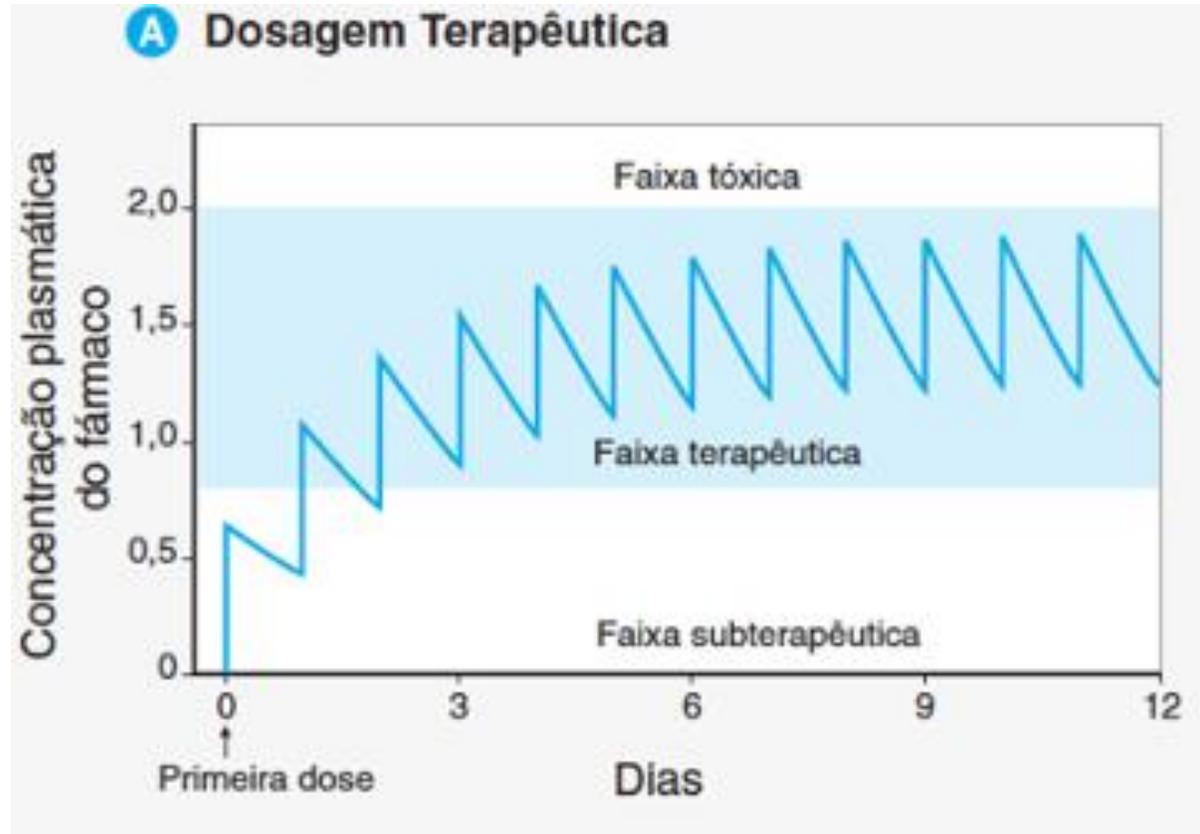
Teofilina

10 – 20 mg/L

Vancomicina

5 – 10mg/L (vale), 18-26 mg/L (pico)

---



# **Etapas da Monitorização Terapêutica**

# 1 – Coleta de amostras → C<sub>ss</sub>

## Tipos de amostras:

Tempo de amostragem

- Via oral: vale
- Infusão i.v. contínua: ao acaso
- Infusão i.v. intermitente: pico e vale

❖ Plasma

❖ Soro

❖ Sangue total

❖ Saliva

**Fármaco inalterado ou metabolito?**

**Concentração total ou fração livre?**

**Fármaco livre**

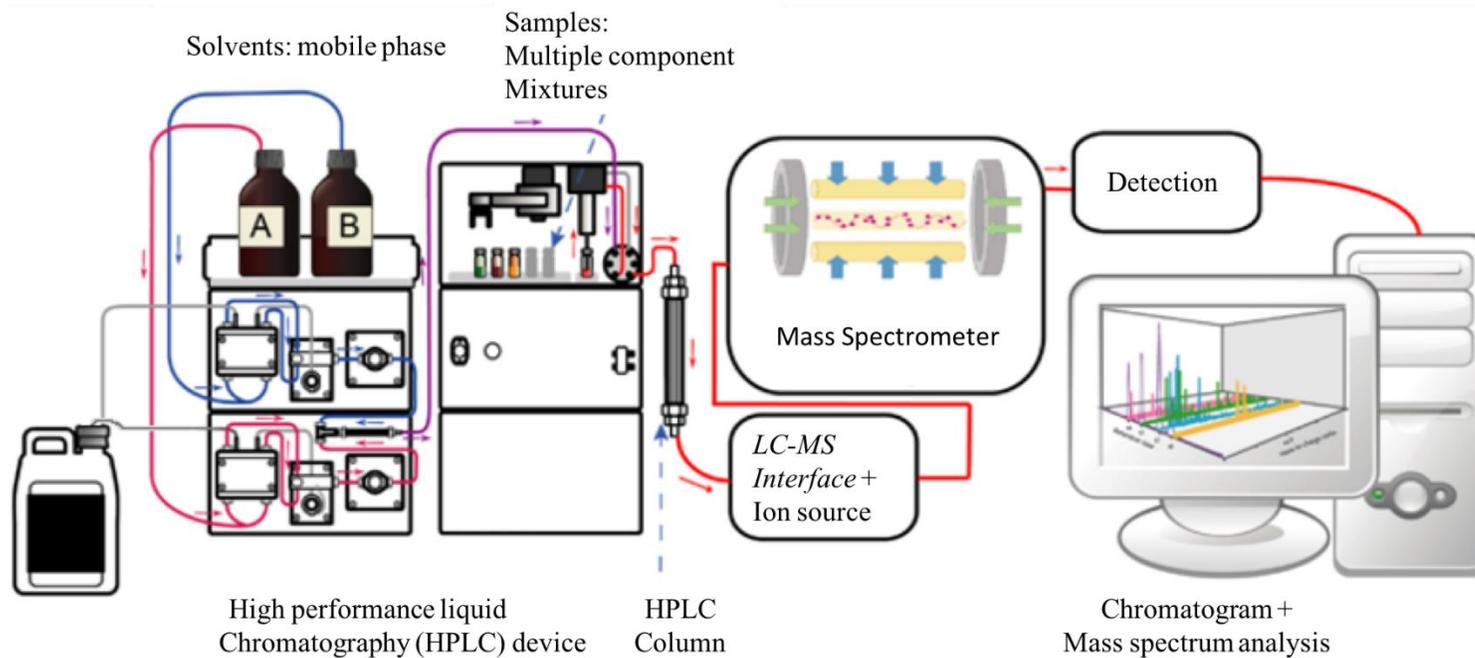


**Fármaco ligado a p.p**

# 2 - Determinação de fármacos em amostras biológicas



**Prática profissional**

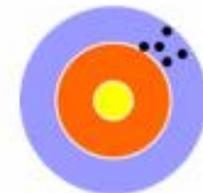
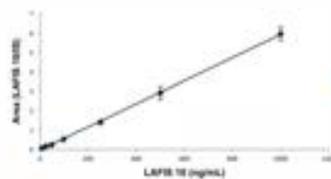
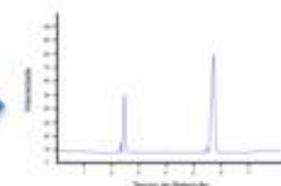
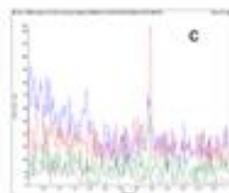
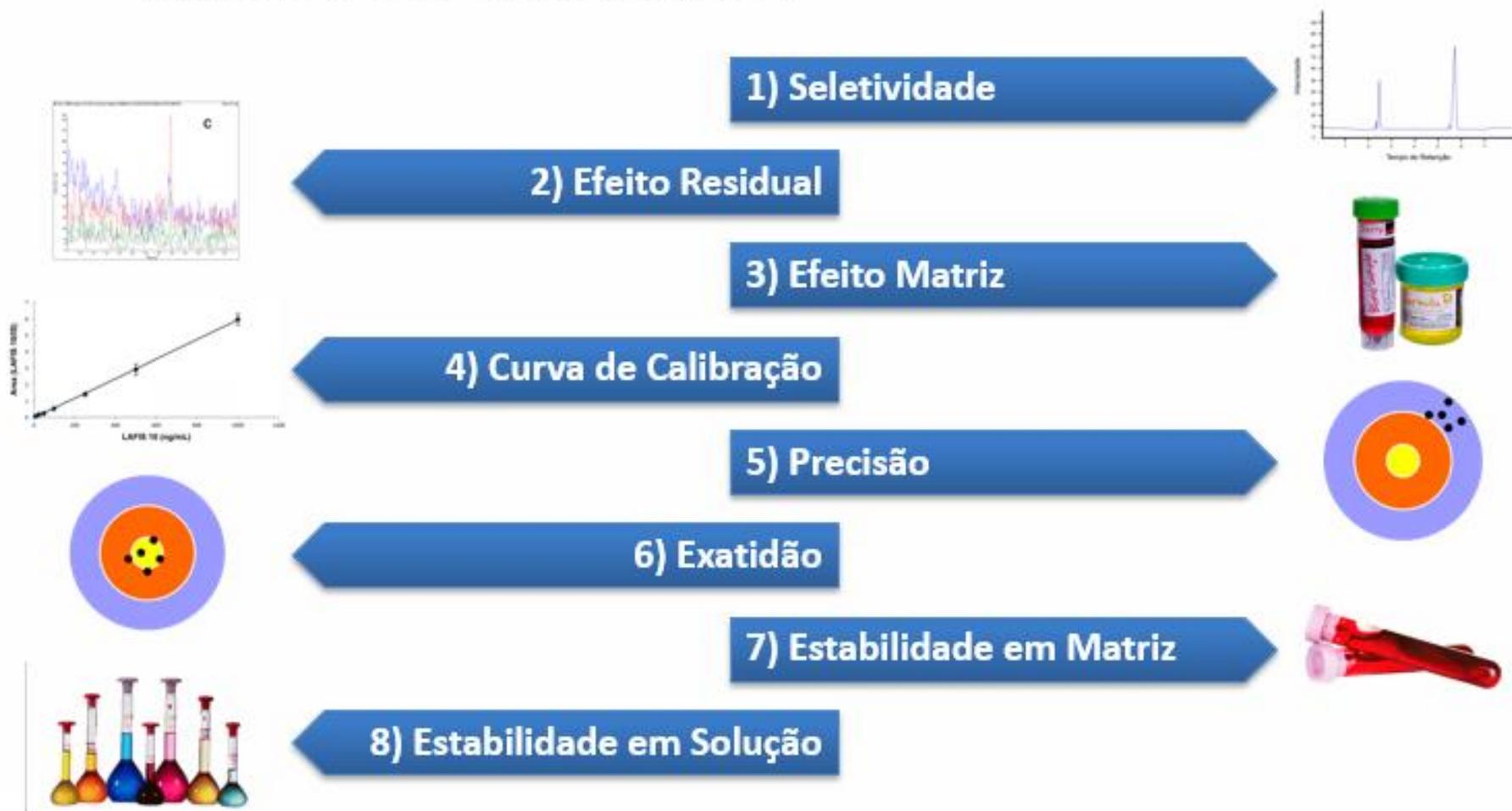


- Cromatografia:
  - HPLC-UV
  - LC-MS/MS
  - GC-MS
- Imunoensaios: ELISA
- Espectrofotometria
- Espectroscopia de absorção atômica: lítio
- Eletroforese Capilar

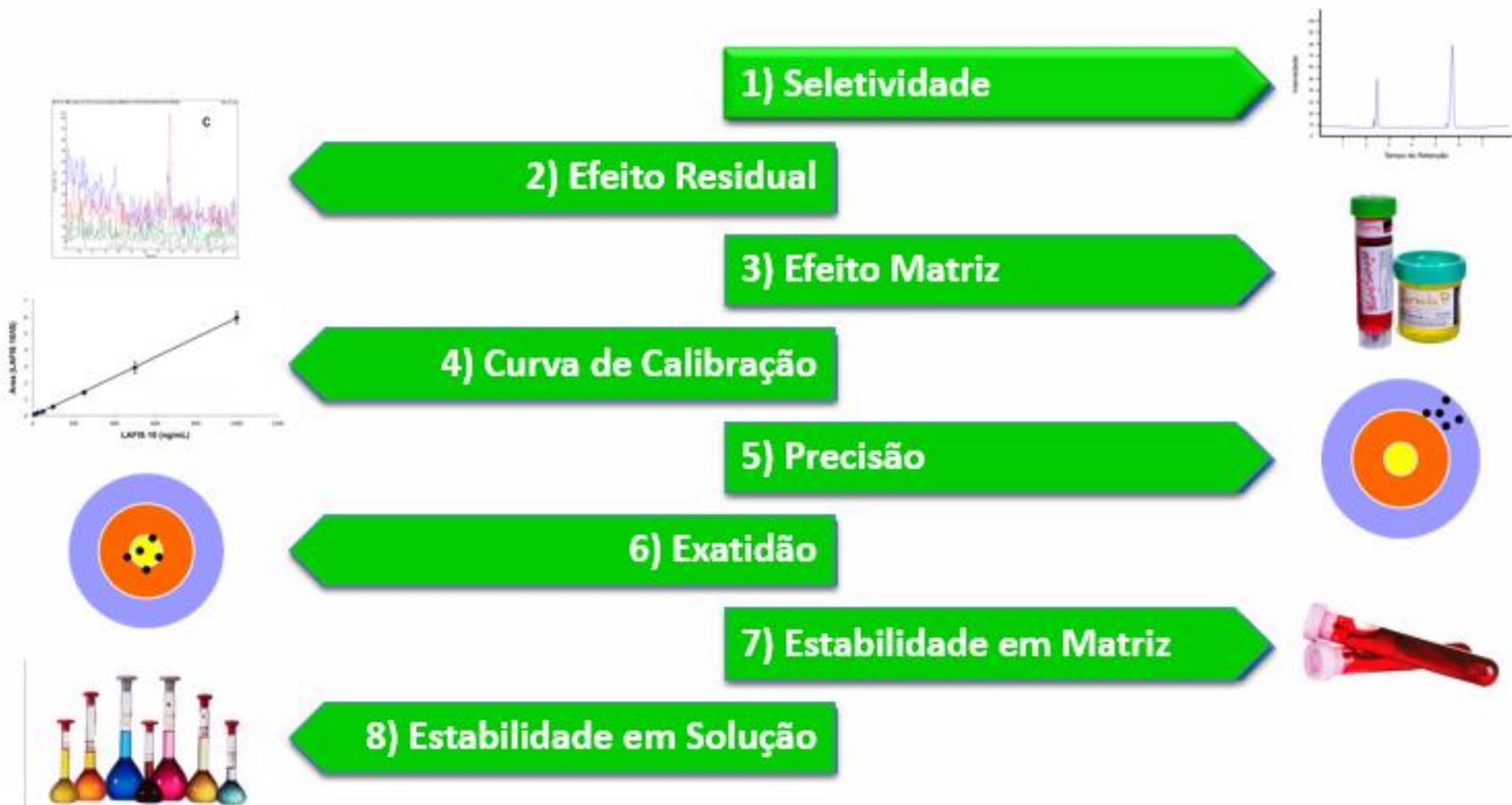
# RDC Nº 27, DE 17 DE MAIO DE 2012



A validação deve conter ensaios de:



# MÉTODO VALIDADO



# CRITÉRIOS DE APLICAÇÃO DO MÉTODO VALIDADO



- Deve ser o mesmo método validado incluindo:
  - Anticoagulante
  - Técnica de extração
  - Condições analíticas
- Cada corrida deve conter:
  - Curva de calibração
  - Amostras CQB, CQM e CQA.
  - Amostras de um ou mais voluntários do estudo
- As amostras de CQs devem ser distribuídas entre as amostras em estudo de forma balanceada.

# 3 – Interpretação dos dados



Prática profissional

IT = Intervalo de referência



# 4 – Ajuste de dose



## Dose de manutenção/Regime de Dosagem

**Prática profissional**

- Administração Oral

$$Dose\ de\ manutenção = \frac{C^{ss} \times Cl}{F}$$

**Mais detalhes e cálculos**

**Farmacoterapia I**

- Administração intravenosa

$$Dose\ de\ manutenção = C^{ss} \times Cl$$

# 4 – Ajuste de dose

## Dose de Ataque (*loading dose*, $D_L$ )

- É a dose necessária para alcançar a concentração no estado de equilíbrio ( $C^{ss}$ ) o mais rápido possível

- Administração IV

$$D_L = C^{ss} \times Vd$$

- Administração Oral

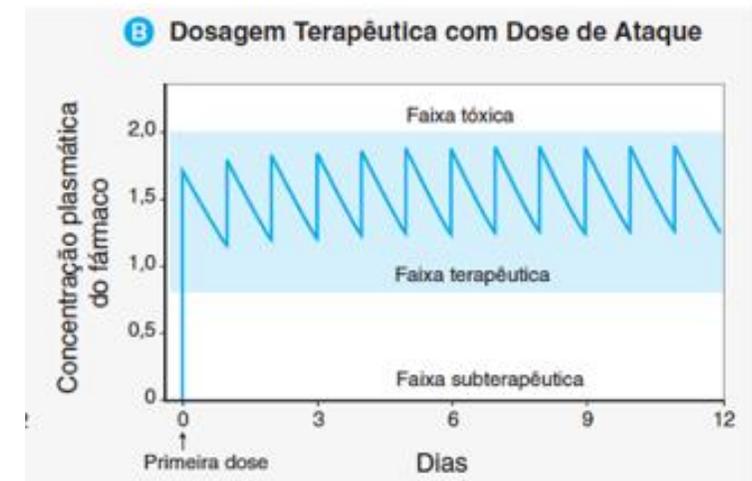
$$D_L = \frac{Vd \times C^{ss}}{F}$$



**Prática profissional**

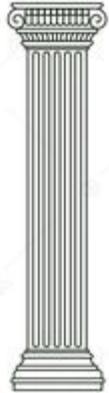
**Mais detalhes e cálculos**

**Farmacoterapia I**

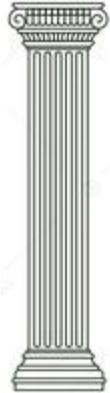


# Monitorização terapêutica

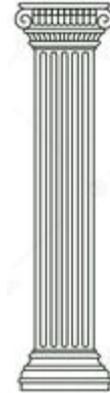
**Alta  
variabilidade na  
farmacocinética**



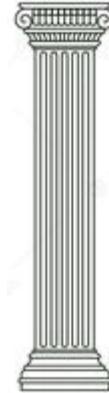
**Eficácia não  
facilmente  
avaliada**



**Baixo índice  
terapêutico**



**Intervalo de  
referência  
estabelecido**



# Monitorização terapêutica – Outras condições

- ❖ Alta variabilidade na farmacocinética
- ❖ Eficácia não facilmente avaliada
- ❖ Baixo índice terapêutico
- ❖ Intervalo de referência estabelecido

❖ **Doenças: renal, hepática, cardíaca.**



❖ **Polimorfismo genético.**

❖ **Estados fisiológicos: gravidez, extremos de idade.**

❖ **Não-aderência ao tratamento.**

❖ **Interações entre fármacos.**

**Caso clínico → Bussulfano**

# Caso clínico → Bussulfano

## ❖ Agente alquilante

Usado em regimes de **condicionamento** para o transplante de células tronco hematopoiéticas para o tratamento de leucemias, mieloma múltiplo, linfomas não Hodgking, entre outros.

## ❖ Mieloablação → Mielosupressão e imunossupressão → Anemia aplástica

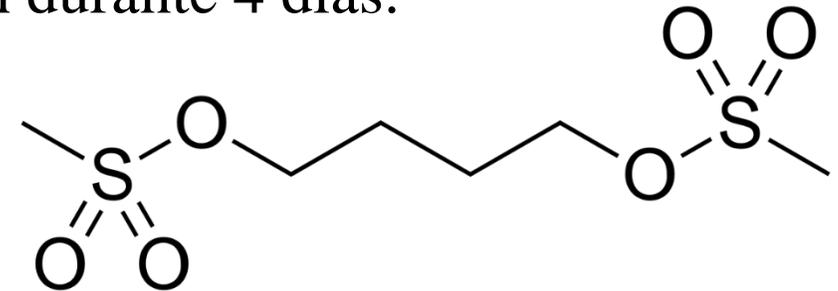
Para transplante de células tronco.



## ❖ Tratamento

16 doses de 1 mg/kg (oral) ou 0,8 mg/kg (i.v.) de 6 em 6 h durante 4 dias.

$T_{1/2} = 3-4$  h – *Steady-state* em: 12-16 h (4~5 dose)



# Caso clínico → Bussulfano

Falta de bussulfano  
afeta transplantes de  
medula: histórias de  
quem já usou

Risco de falta do medicamento bussulfano preocupa pacientes

11 de janeiro de 2021

Texto por: Andressa Villagra

Giulia Granchi e Luiza Vidal  
Do VivaBem, em São Paulo

15/01/2021 04h00



[HOME](#) | [A SBTMO](#) ▾ | [TMO NO BRASIL](#) ▾ | [EDUCAÇÃO E CIÊNCIA](#) ▾ | [AGENDA D](#)

Comunicado Conjunto SBTMO & SOBOPE

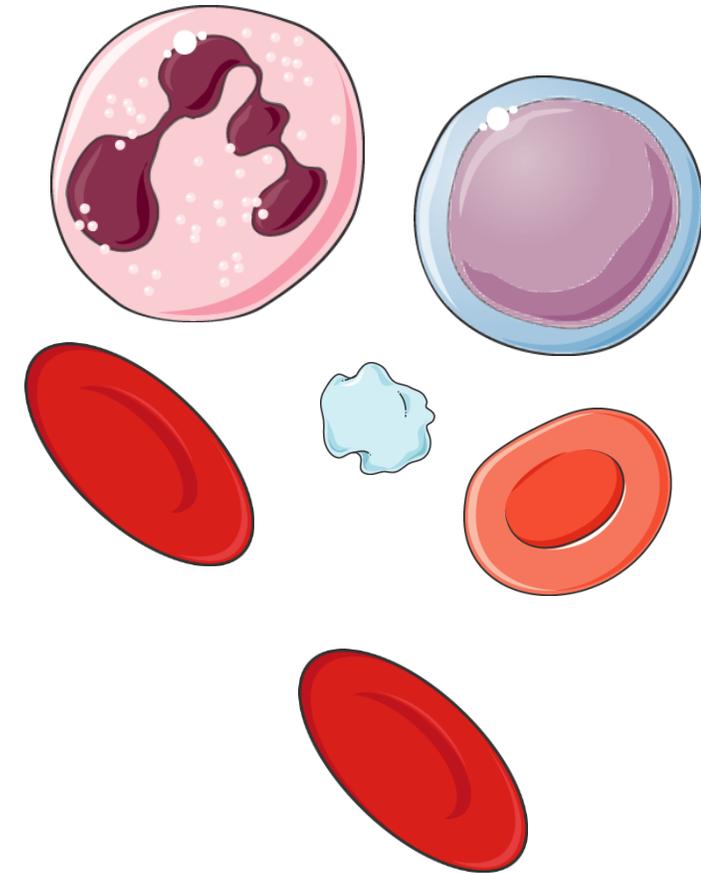
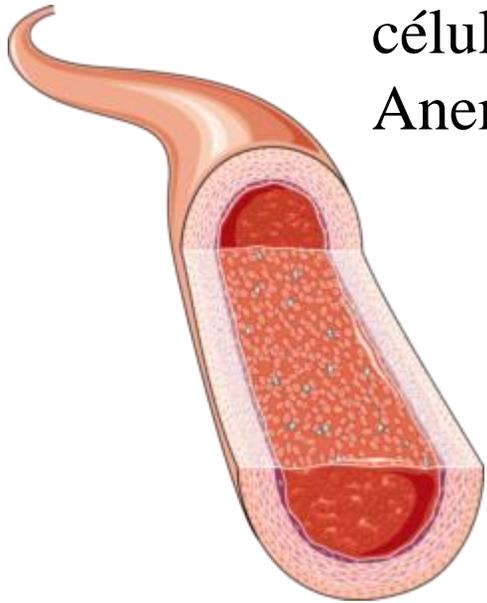
Desabastecimento de Bussulfano no Brasil: SBTMO e SOBOPE solicitam esclarecimentos à Anvisa

# Caso clínico → Bussulfano

## ❖ Pancitopenia periférica

Diminuição de todas as linhagens de células sanguíneas.

Anemia, leucopenia e trombocitopenia.





# Caso clínico → Bussulfano

## ❖ Terapia conta com:

❖ **Antifúngicos e antibióticos** (fluconazol, itraconazol, levofloxacino, etc).

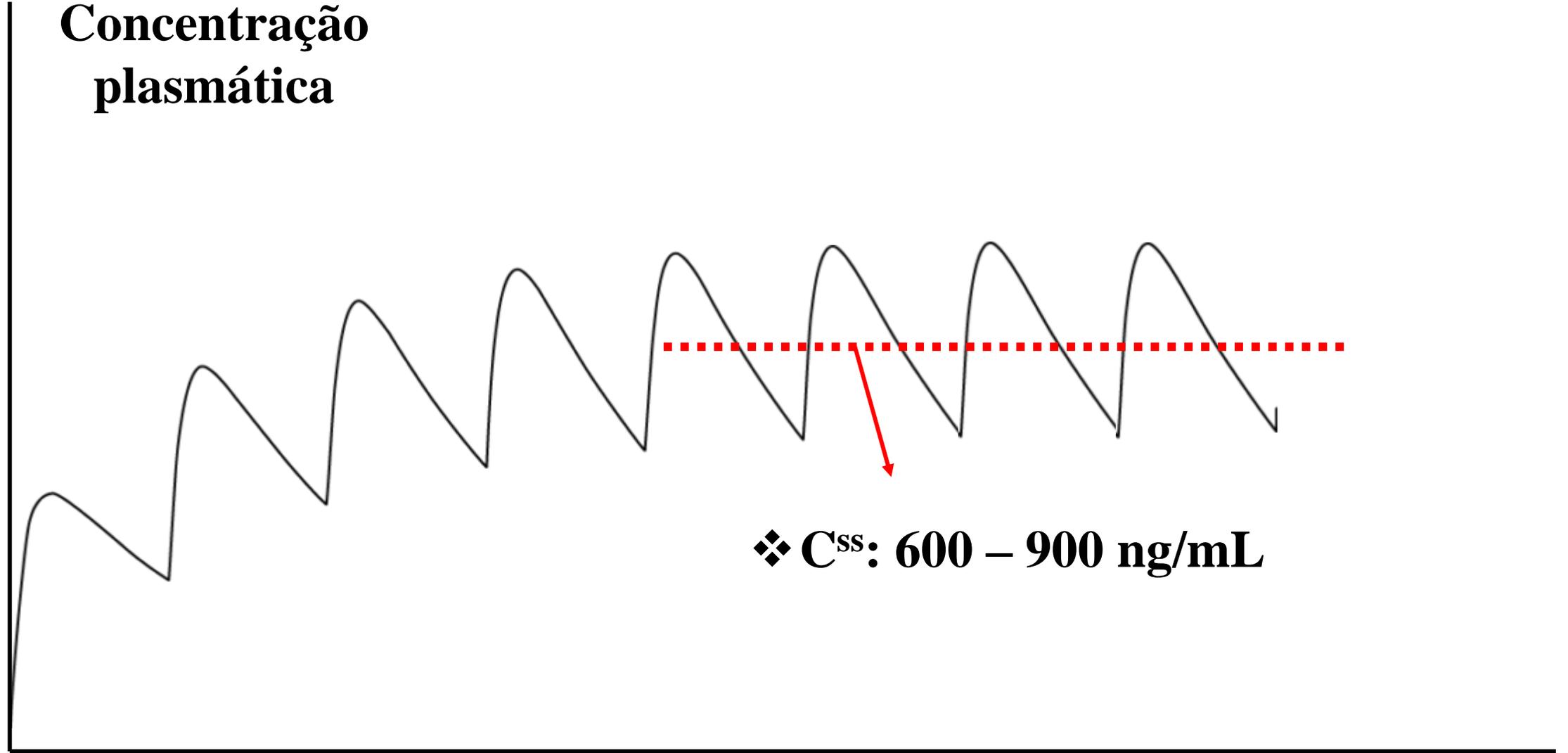
❖ **Antieméticos** (granisetrona).

❖ **Antiepilépticos** (fenitoína).



# Intervalo terapêutico do bussulfano

Concentração  
plasmática



❖ C<sup>ss</sup>: 600 – 900 ng/mL

Tempo

# Intervalo terapêutico do bussulfano

**$C^{ss} < 600$  ng/mL**

Rejeição do  
transplante

Recidiva da  
doença

**$C^{ss} > 900$  ng/mL**

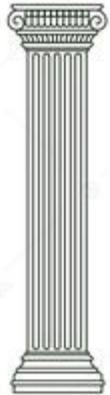
Hepatotoxicidade

Doença hepática  
veno-oclusiva

- ❖ 5-55% tratados
- ❖ 30% mortalidade

# Monitorização terapêutica do bussulfano

**Alta  
variabilidade na  
farmacocinética**



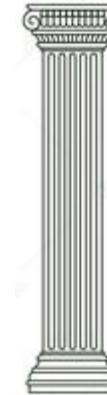
**Eficácia não  
facilmente  
avaliada**



**Baixo índice  
terapêutico**

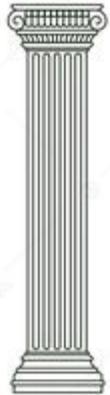


**Intervalo de  
referência  
estabelecido**



# Monitorização terapêutica do bussulfano

**Alta  
variabilidade na  
farmacocinética**



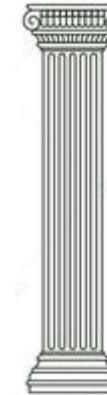
**Eficácia não  
facilmente  
avaliada**



**Baixo índice  
terapêutico**

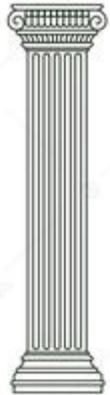


**Intervalo de  
referência  
estabelecido**



# Monitorização terapêutica do bussulfano

**Alta  
variabilidade na  
farmacocinética**



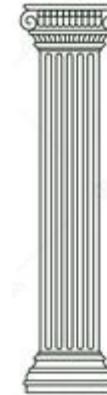
**Eficácia não  
facilmente  
avaliada**



**Baixo índice  
terapêutico**

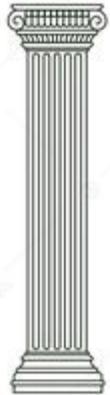


**Intervalo de  
referência  
estabelecido**



# Monitorização terapêutica do bussulfano

**Alta  
variabilidade na  
farmacocinética**



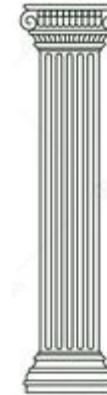
**Eficácia não  
facilmente  
avaliada**



**Baixo índice  
terapêutico**



**Intervalo de  
referência  
estabelecido**



# Dose teste → 0,25 mg/kg (oral)

Concentração  
plasmática

❖ 1ª Dose (Dose teste)

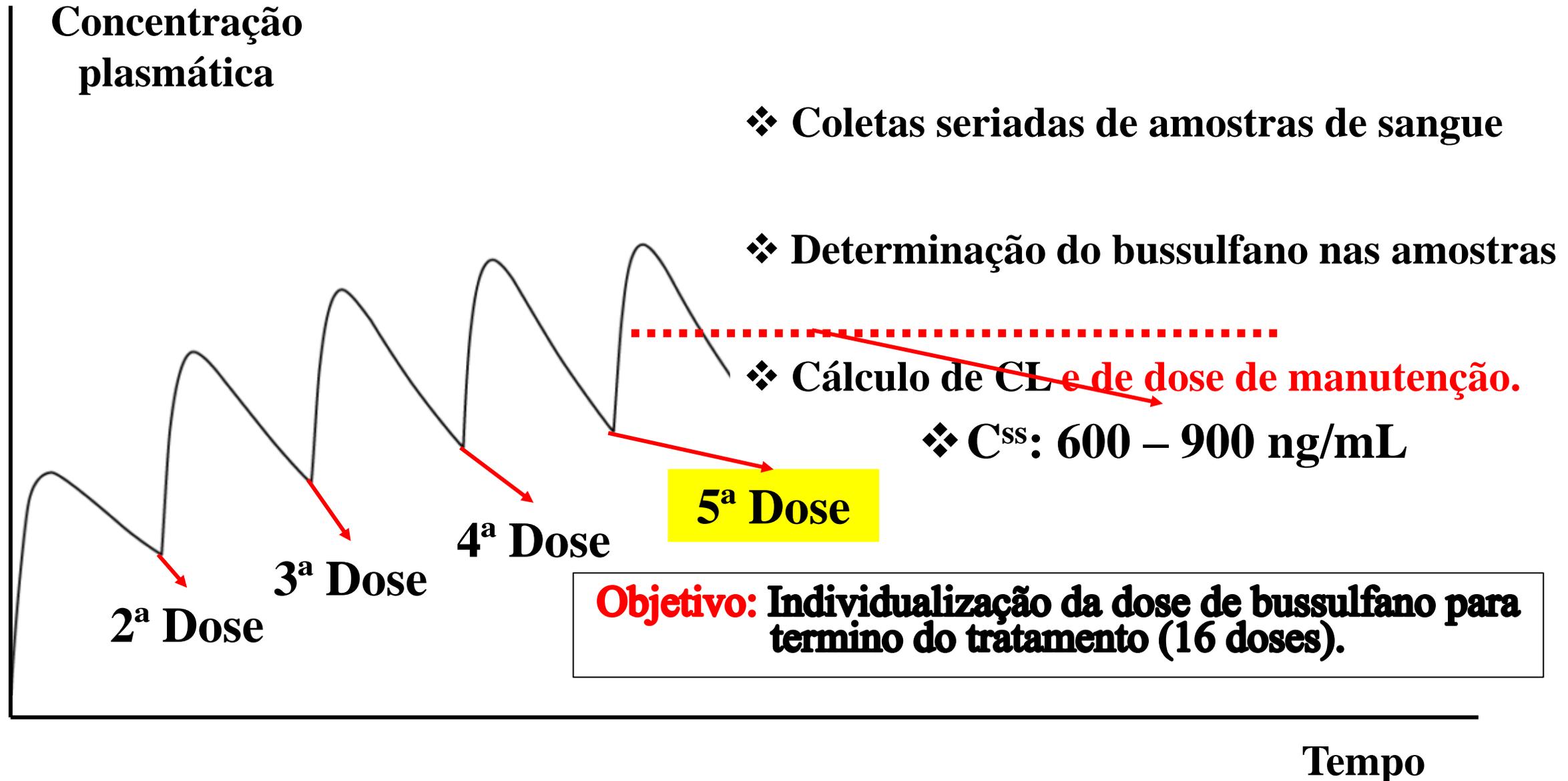
- ❖ Coletas seriadas de amostras de sangue
- ❖ Determinação do bussulfano nas amostras
- ❖ Cálculo de **CL de bussulfano do paciente**

**Objetivo:** Indicar dose de condicionamento de transplante de células tronco hematopoiéticas (**TCTH**).

Tempo

# Condicionamento TCTH → 1 mg/kg (oral) 6/6h por 4 dias.

Concentração  
plasmática



**Caso clínico → Vancomicina**

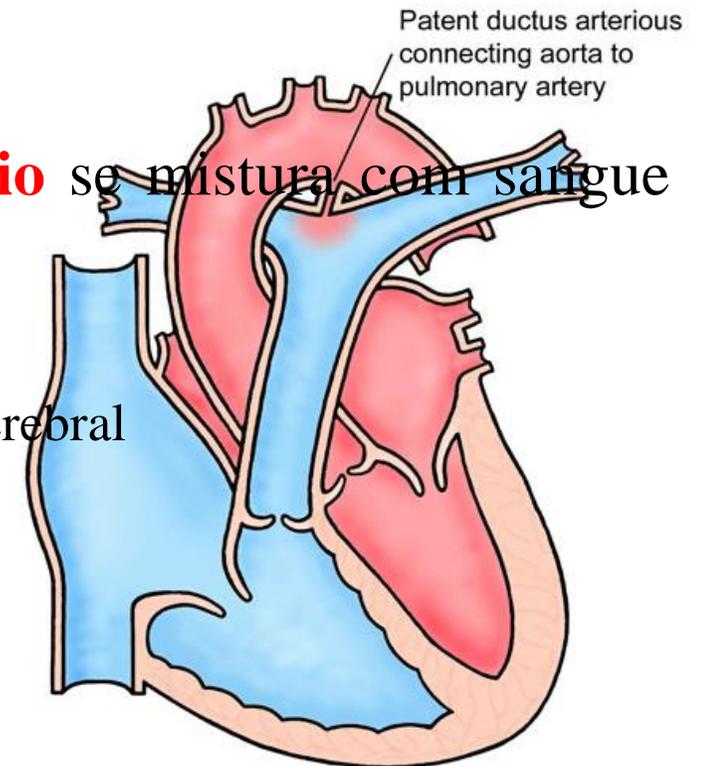


# Persistência do canal arterial (PCA)

- ❖ Problema de coração que ocorre **logo após nascimento** – extremamente comum em **neonatos prematuros** (incidência de 70%).
- ❖ Canal arterial (**CA**) - conexão entre a aorta e a artéria pulmonar – Parte **essencial** da circulação sanguínea fetal. Após nascimento, este canal se **fecha**.
- ❖ CA se mantém aberto (**persistência**), sangue rico em **oxigênio** se mistura com sangue pobre em **oxigênio**. Podendo levar à:

- ✓ Edema pulmonar
- ✓ Insuficiência cardíaca congestiva
- ✓ Aumento de pressão sanguínea do pulmão

- ✓ Acidente vascular cerebral
- ✓ **Morte**



# Levando em consideração...

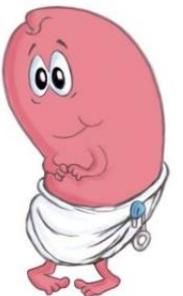
## ❖ PCA

- Condição comum em **neonatos prematuros**.
- Tratamento com ibuprofeno e indometacina (**AINEs**).
- **AINEs** podem causar **prejuízo** na **filtração glomerular**.

❖ **Vancomicina** excretada via **filtração glomerular** e utilizado em **neonatos prematuros** com septicemia (ou profilaxia).

Qual será o impacto dos **AINEs** na concentração da vancomicina?

**Ajuste de dose?**



# The Kinetic Profile of Vancomycin in Neonates

R. SILVA, E. REIS\*, M. A. BISPO\*, A. M. ALMEIDA†, I. M. COSTA†, F. FALCÃO, J. M. PALMINHA\* AND A. C. FALCÃO†

Idade (semanas)

Peso no nascimento (g)

1120 385-2550

Peso no nascimento (g)

2.500 – 4.000

to 42

n Neonates: Relation to weight

\* John N. van den Anker, PhD, †§¶  
 † Francis de Zegher, PhD\*

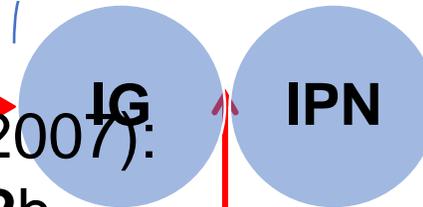
**Vancomicina – I.V 60 min**

**Silva (1998)**  
**20 mg/kg/24h**

**Allegaert (2007):**

**15 mg/kg/12h**

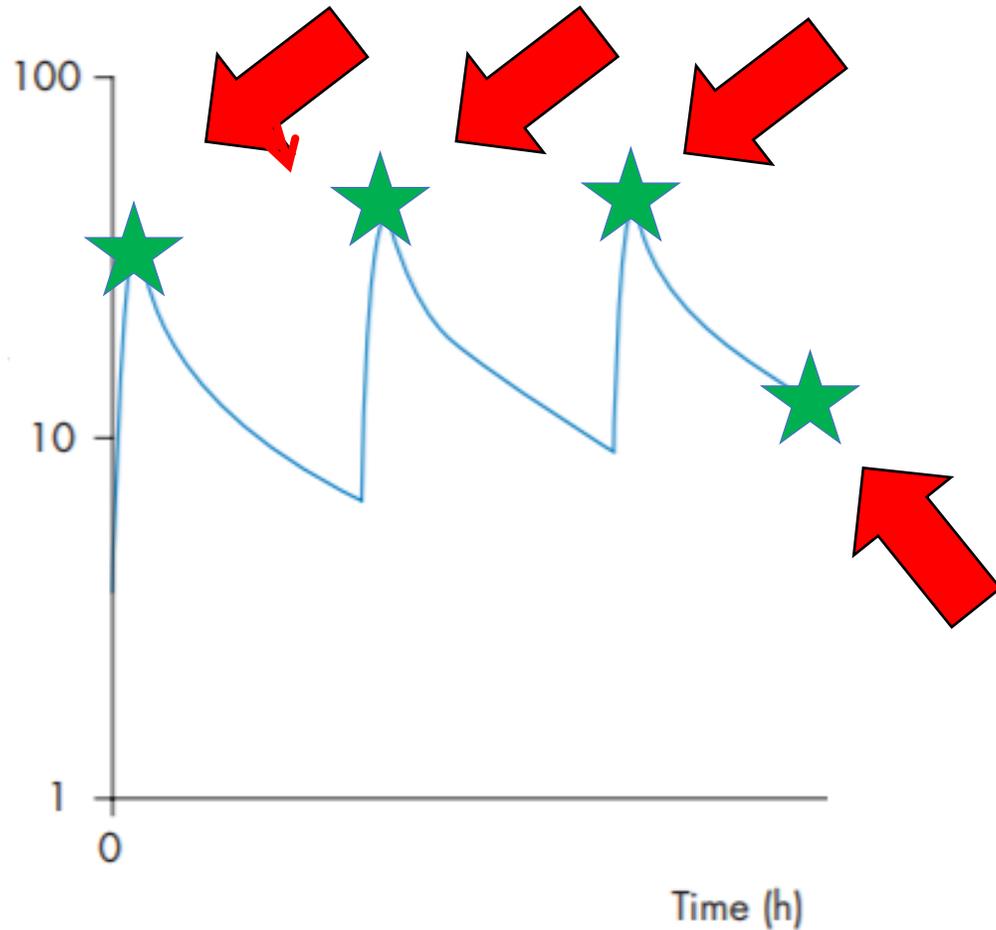
**15 mg/kg/24h** → > 7 dias ou CR sérica  
 menor 0.8 mg/dL



## Amostragem de pico

1h após adm (**Silva, 1998**)

5 min após segunda ou terceira dose (**Allegaert, 2007**)



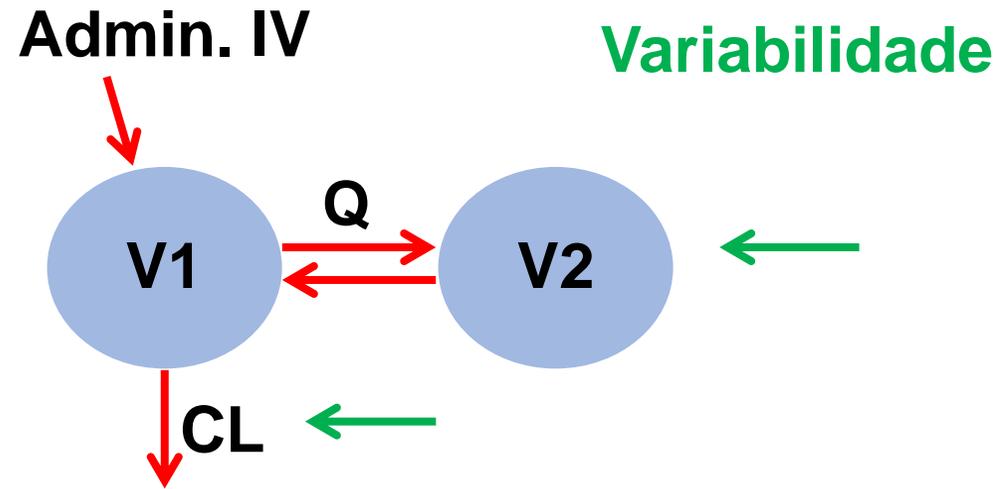
## Amostragem de vale

1h antes da próxima dose (**Silva, 1998**)

Imediatamente antes da próxima dose  
(**Allegaert, 2007**)



# Modelo

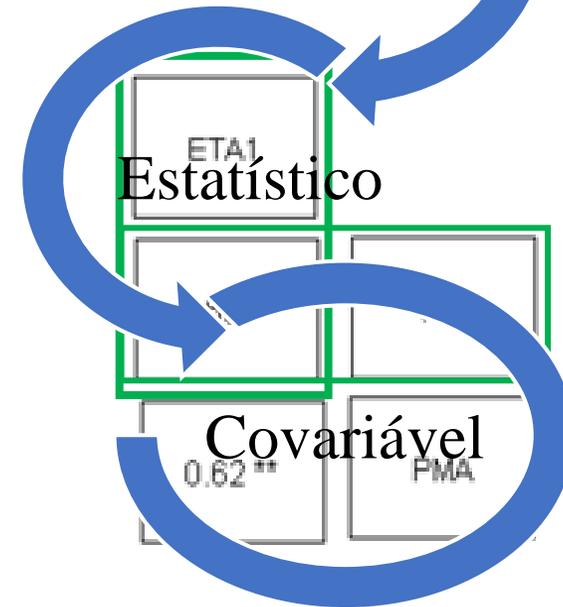


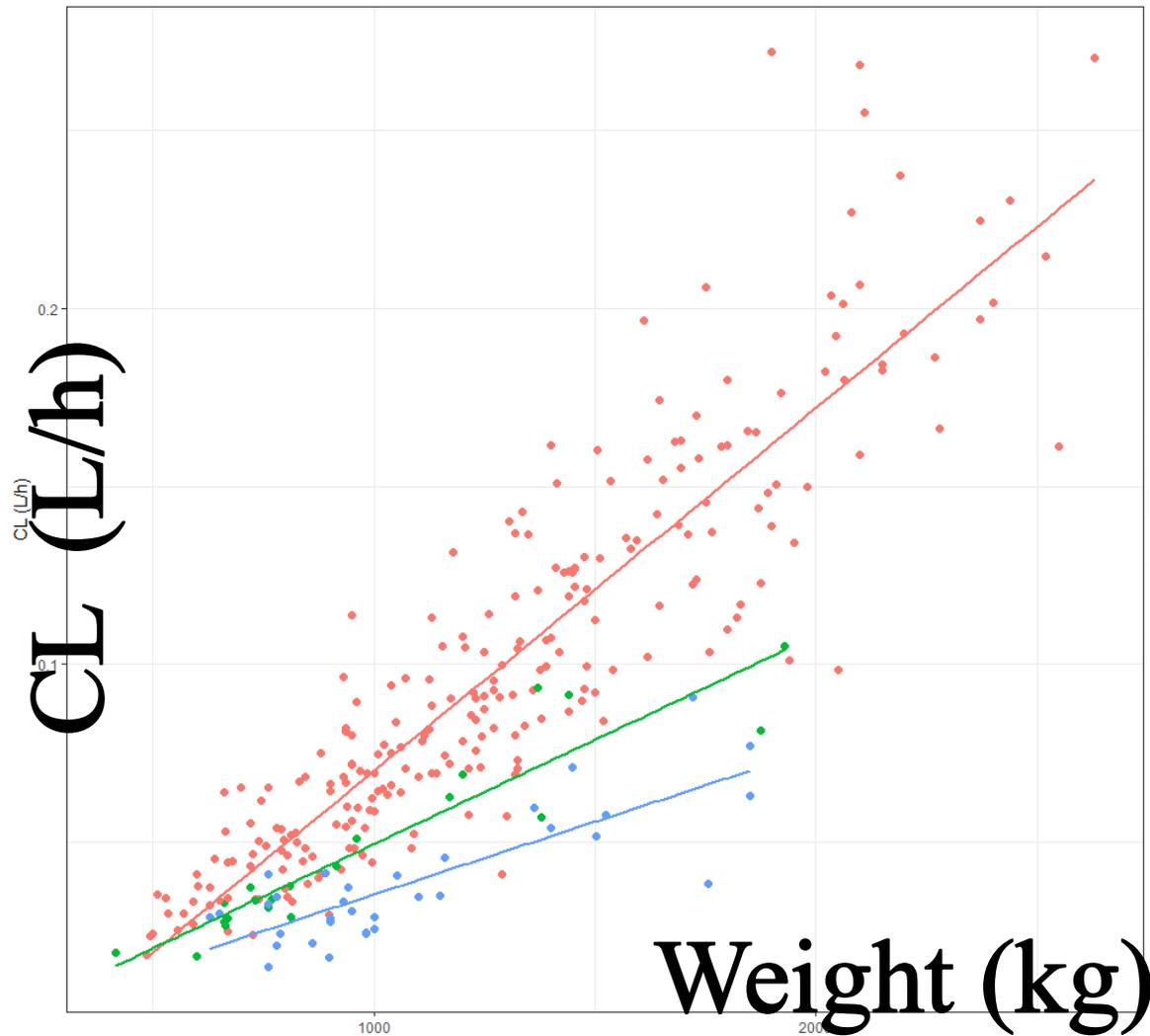
Análise covariável também leva em conta

- Expectativas em termos de biologia e fisiologia
- Relevância clínica – **objetivo do estudo**

Análise inicial covariável

Correlação de Spearman





■ Vanco   
 ■ Vanco + ibu   
 ■ Vanco + indo  
 WT (g)   
 Peso ao nascer  
 IG

IDs que receberam **ibuprofeno**:  
 ↓  
 o recrutamento  
 na sérica  
 ↓  
 IDs que receberam **indometacina**:  
 ↓  
 o nascer

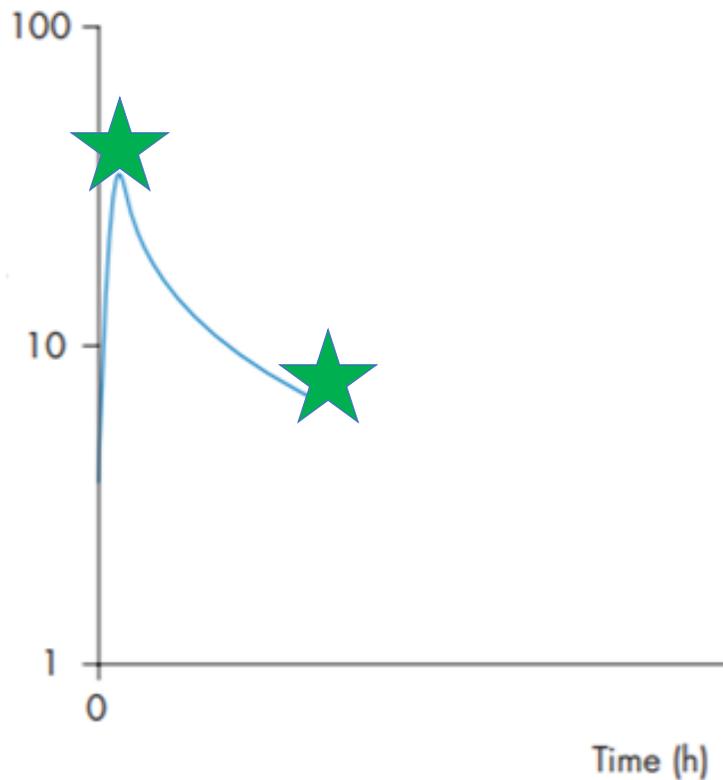
**CL vancomicina diminui em 12%**  
**CL vancomicina diminui em 39%**



# Simulação

**População simulada** (2.000 NP) → Baseado no dataset original

**Dose única** de vancomicina baseado em 2 regimes



al Pharmacology & Therapeutics, 2000

## **Amostragem pico**

1h depois adm

**Concentração alvo:** 20-40 mg/L

•  $\leq 2,5$  kg e IPN  $\leq 7$  dias

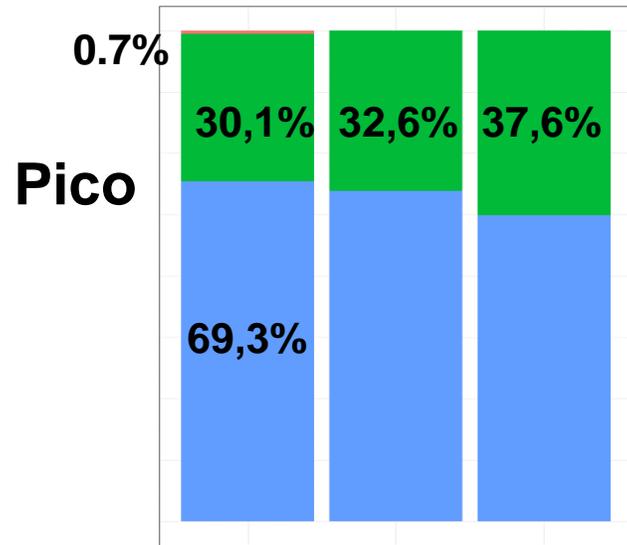
## **Amostragem vale**

Imediatamente antes da próxima dose

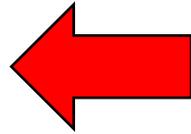
• Se Peso ao nascer  $> 2,5$  kg  
**Concentração alvo:** 5-10 mg/L

• **5,3 mg/kg/6h**

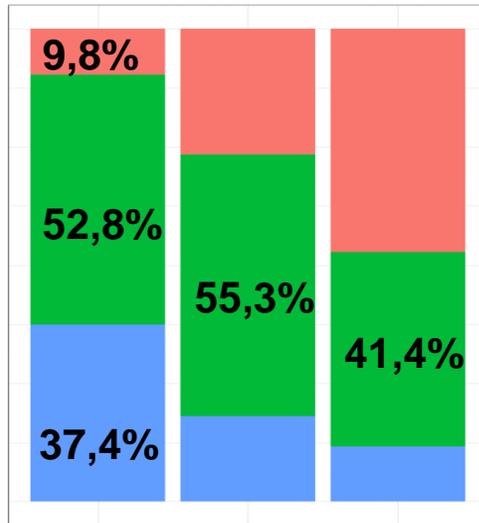
# Kinderformularium



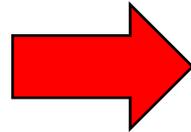
**+ seguro  
- eficaz**



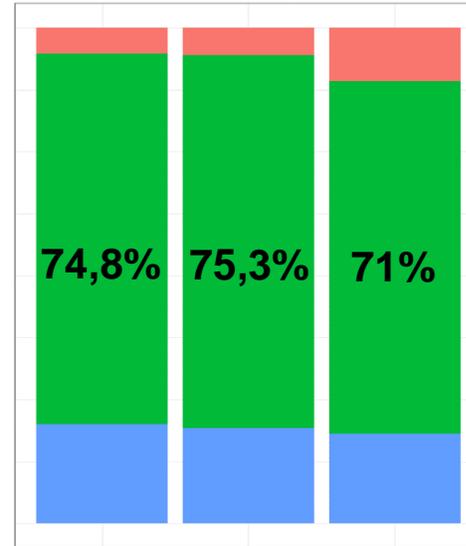
**Vale**



**- seguro  
+ eficaz**



# De Hoog et al., 2000



- Maior que a concentração alvo
- Concentração alvo
- Menor que a concentração alvo

**Propor de novos regimes posológicos**

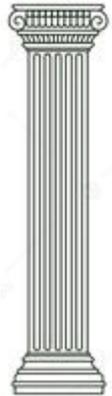


Vanco Vanco + Ibu Vanco + indo

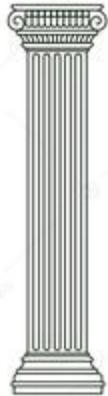
Vanco Vanco + Ibu Vanco + indo

# Revisão

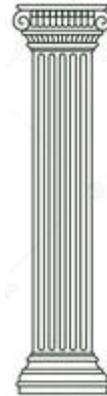
**Alta  
variabilidade na  
farmacocinética**



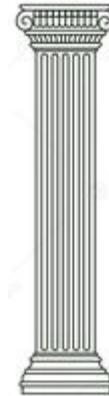
**Eficácia não  
facilmente  
avaliada**



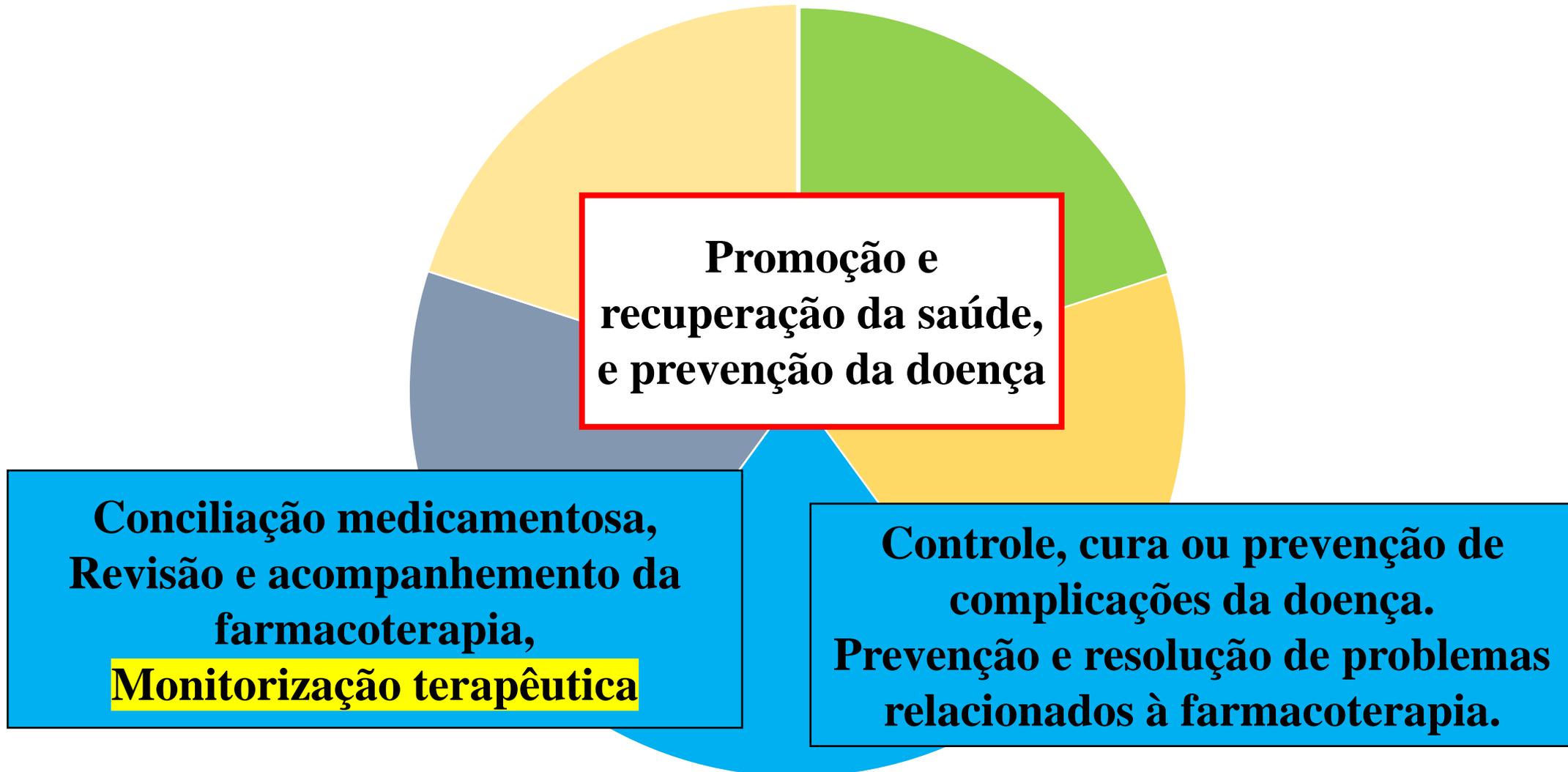
**Baixo índice  
terapêutico**



**Intervalo de  
referência  
estabelecido**



# Serviços farmacêuticos e seu objetivo



# Revisão

1 - Coleta de amostras

3 - Interpretação dos dados

2 - Quantificação do fármaco

4 - Ajuste de dose

- ❖ **Doenças: renal, hepática, cardíaca.**
- ❖ **Polimorfismo genético.**
- ❖ **Estados fisiológicos: gravidez, idade.**
- ❖ **Não-aderência ao tratamento.**
- ❖ **Interações entre fármacos.**