



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF)



Monitorização terapêutica



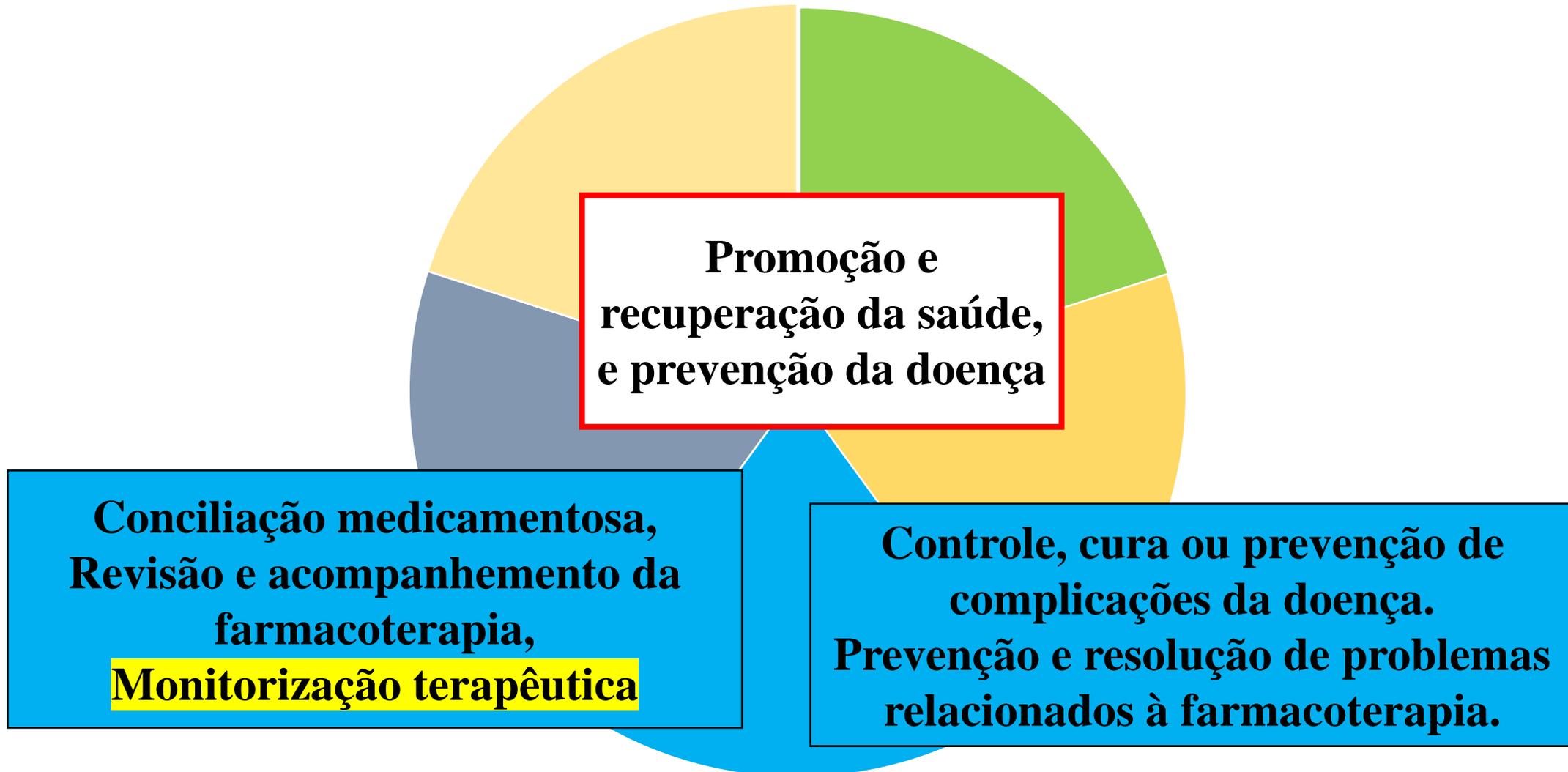
Prof. Dr. Jhohann Benzi

jbenzi@usp.br

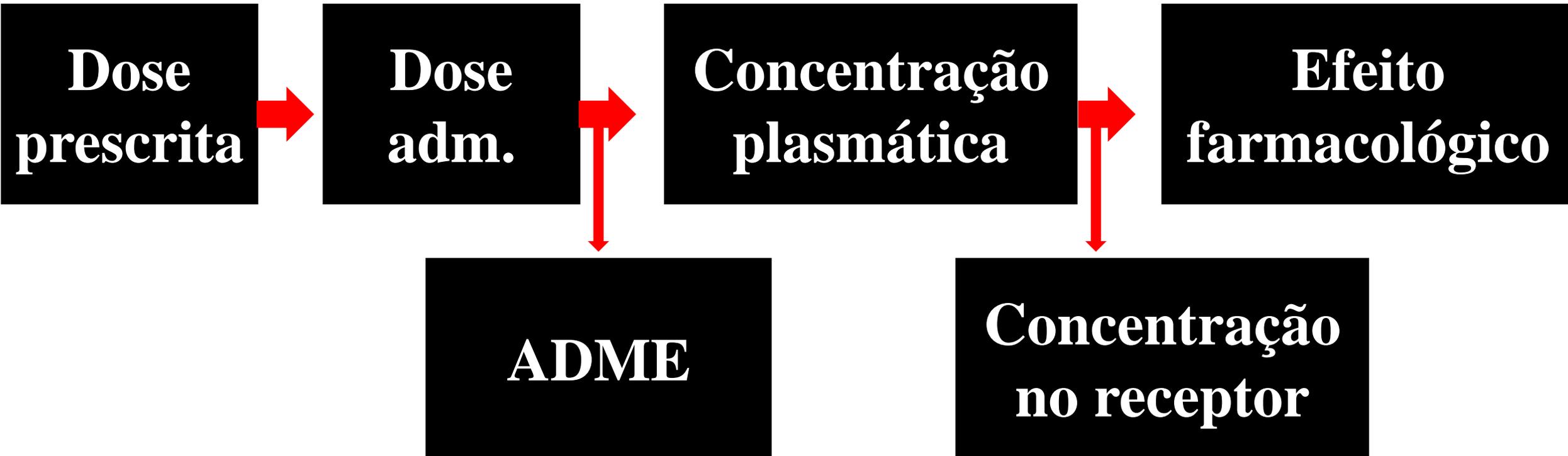
Objetivos

- **Discutir processos de ordem-zero e de primeira ordem.**
- **Conhecer a MT em casos de farmacocinética não linear**
- **Caso clínico → Monitorização terapêutica do bussulfano e vancomicina.**

Serviços farmacêuticos e seu objetivo

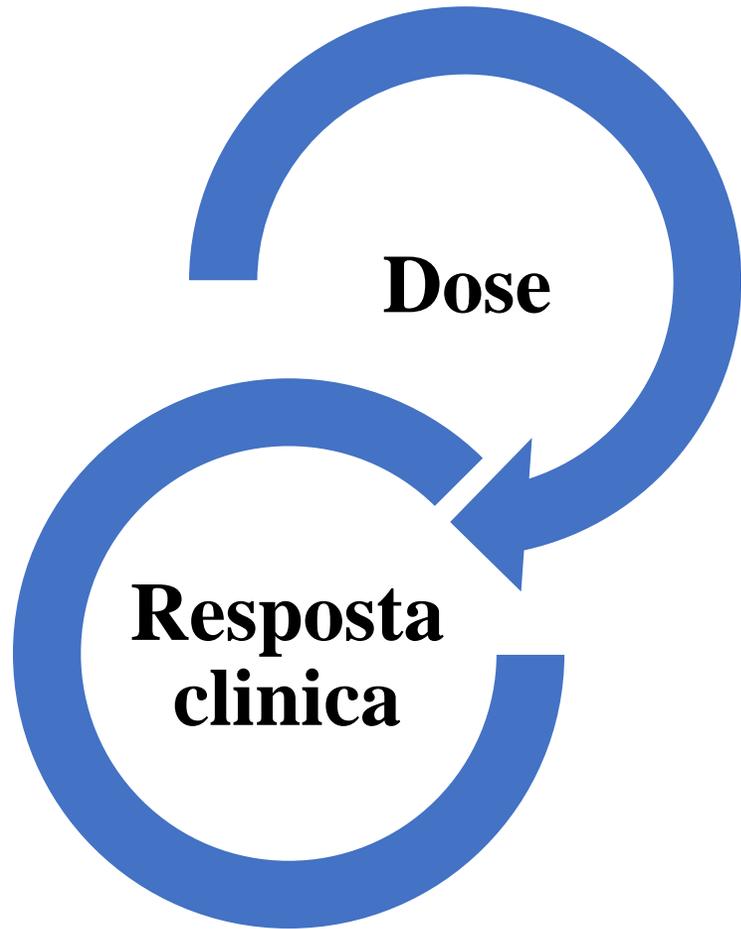


Uso de medicamentos

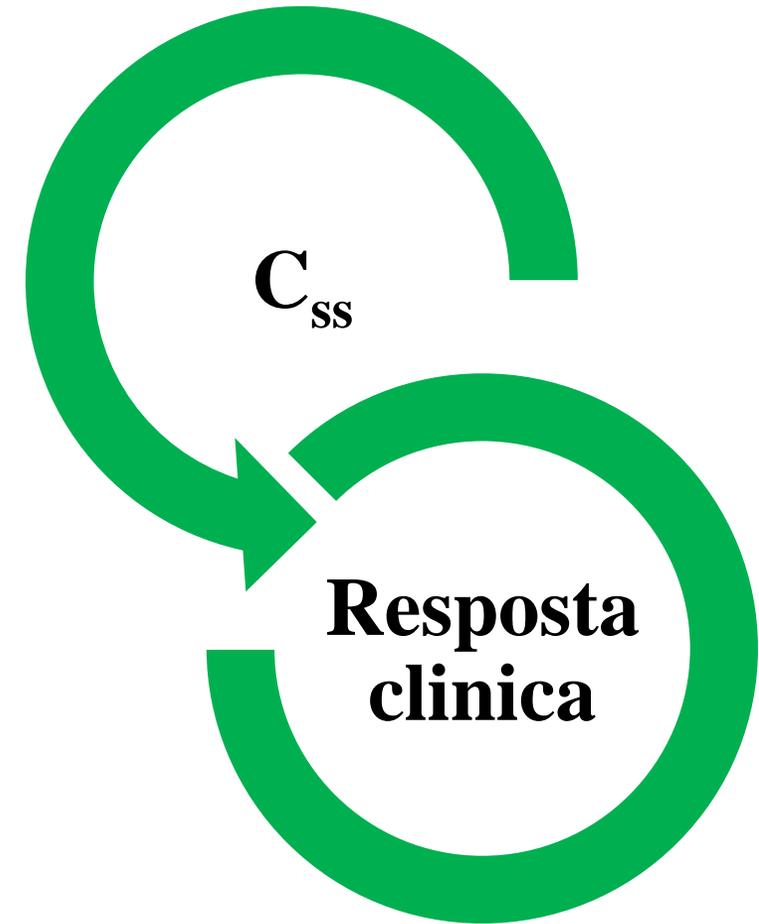


Farmacocinética

Farmacodinâmica



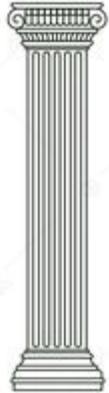
❖ **Antidiabéticos, anti-hipertensivos, Anticolesterolêmicos.**



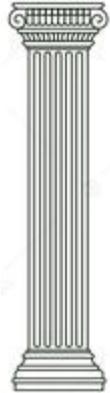
❖ **Bussulfano, vancomicina, fenitoína.**

Monitorização terapêutica

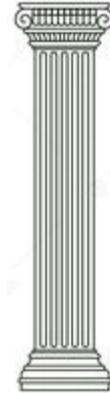
**Alta
variabilidade na
farmacocinética**



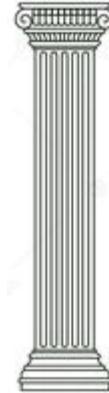
**Eficácia não
facilmente
avaliada**



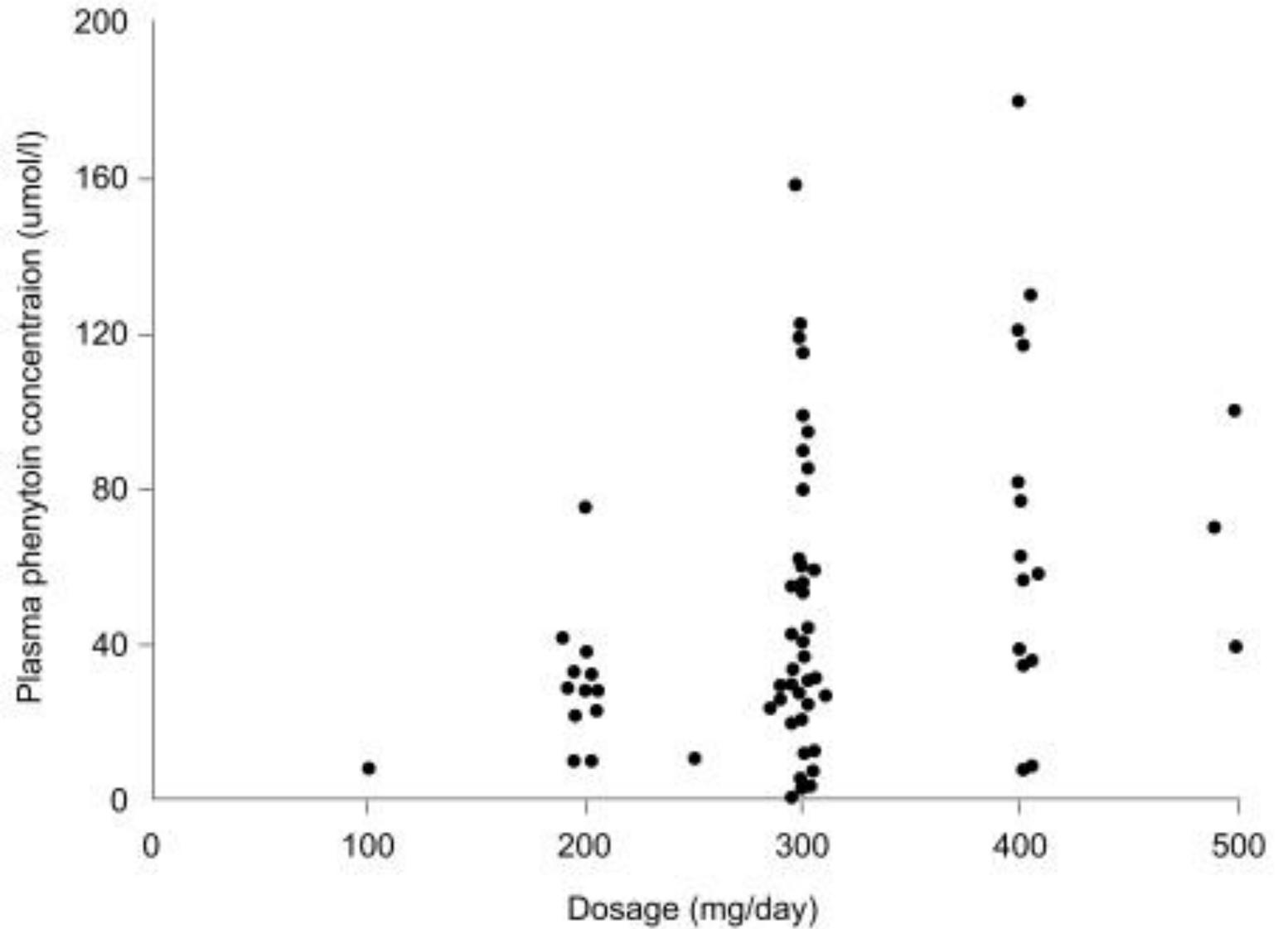
**Baixo índice
terapêutico**



**Intervalo de
referência
estabelecido**

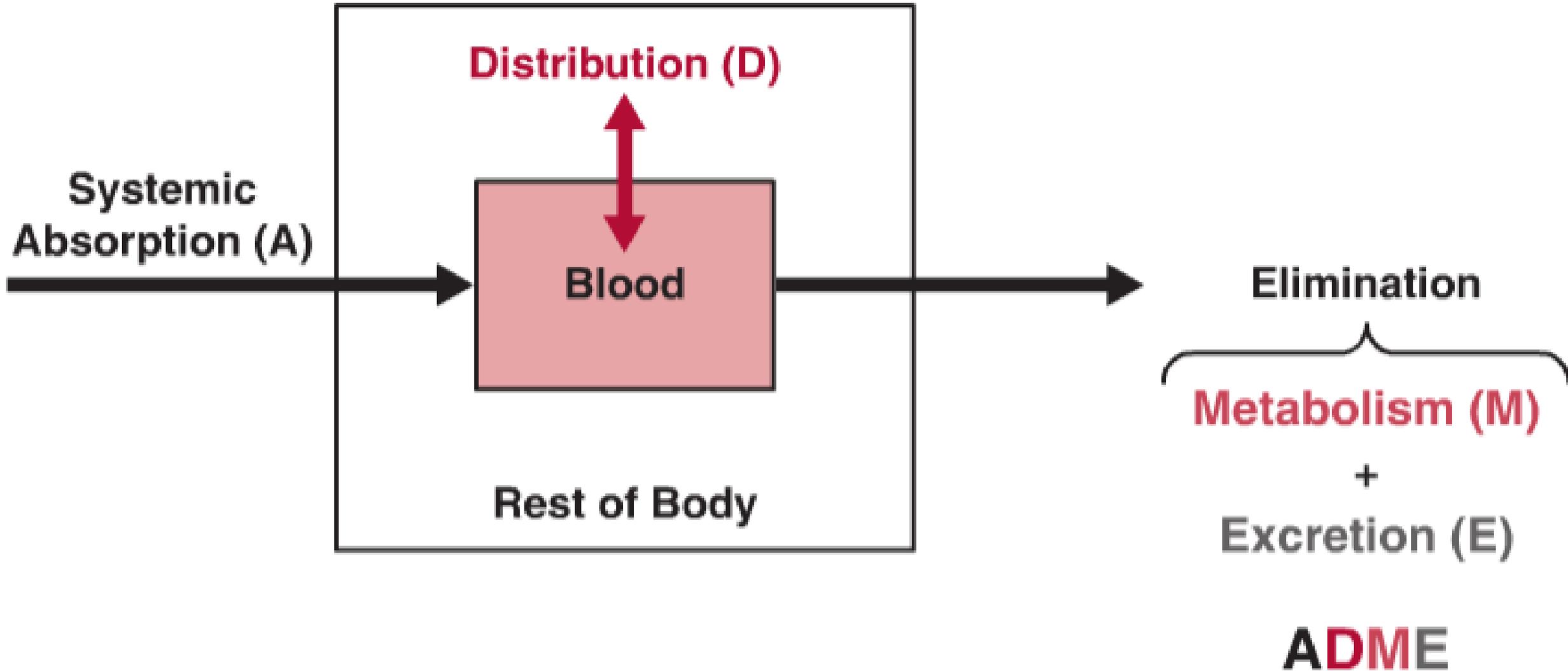


**Concentração plasmática
de fenitoína ($\mu\text{mol/L}$)**



Dosagem (mg/dia)

Farmacocinética = ADME



Farmacocinética linear (ou independente de dose)

- Parâmetros PK ($T_{1/2}$, Vd, CL) são **constantes**.
- Processos ADME respondem a **cinética de primeira ordem**.

Cinética de primeira ordem vs ordem zero

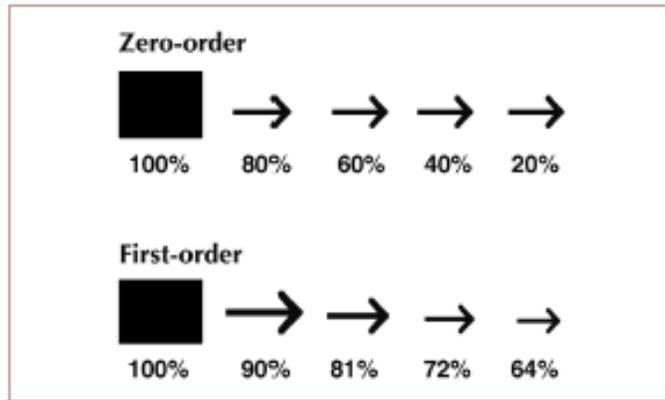


FIGURE 2-7. Zero- versus first-order elimination. The size of the arrow represents the amount of drug eliminated over a unit of time. Percentages are the fraction of the initial drug amount remaining in the body.

TABLE 2-4. Comparison of Zero-Order and First-Order Elimination

	First Order				Zero Order			
Time after Drug Administration (hr)	0	1	2	3	0	5	6	7
Amount of Drug in Body	1000	880	774	681	599	527	464	408
Amount of Drug Eliminated over Preceding Hour (mg)	—	120	106	93	82	72	63	—
Fraction of Drug Eliminated over Preceding Hour (mg)	—	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
Time after Drug Administration (hr)	0	1	2	3	4	5	6	7
Amount of Drug in Body	1000	850	700	550	400	250	100	—
Amount of Drug Eliminated over Preceding Hour (mg)	—	150	150	150	150	150	150	100*
Fraction of Drug Eliminated over Preceding Hour (mg)	—	0.15	0.18	0.21	0.27	0.38	0.6	1

*Because at this moment less than 150 mg of drug remains in the body, only the remaining amount of drug can be eliminated.

- ADME é regido por frações constantes vs frações fixas (saturação).

Farmacocinética linear (ou independente de dose)

- Parâmetros PK ($T_{1/2}$, V_d , CL) são **constantes**.
- Processos ADME respondem a **cinética de primeira ordem**.
- Concentração plasmática em qualquer tempo e exposição (AUC) são **diretamente proporcionais à dose**.

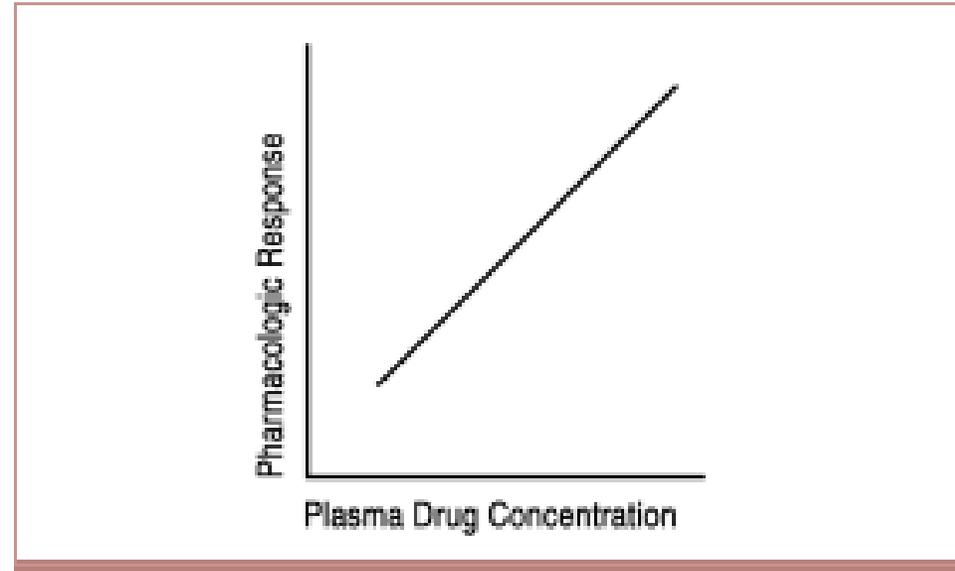
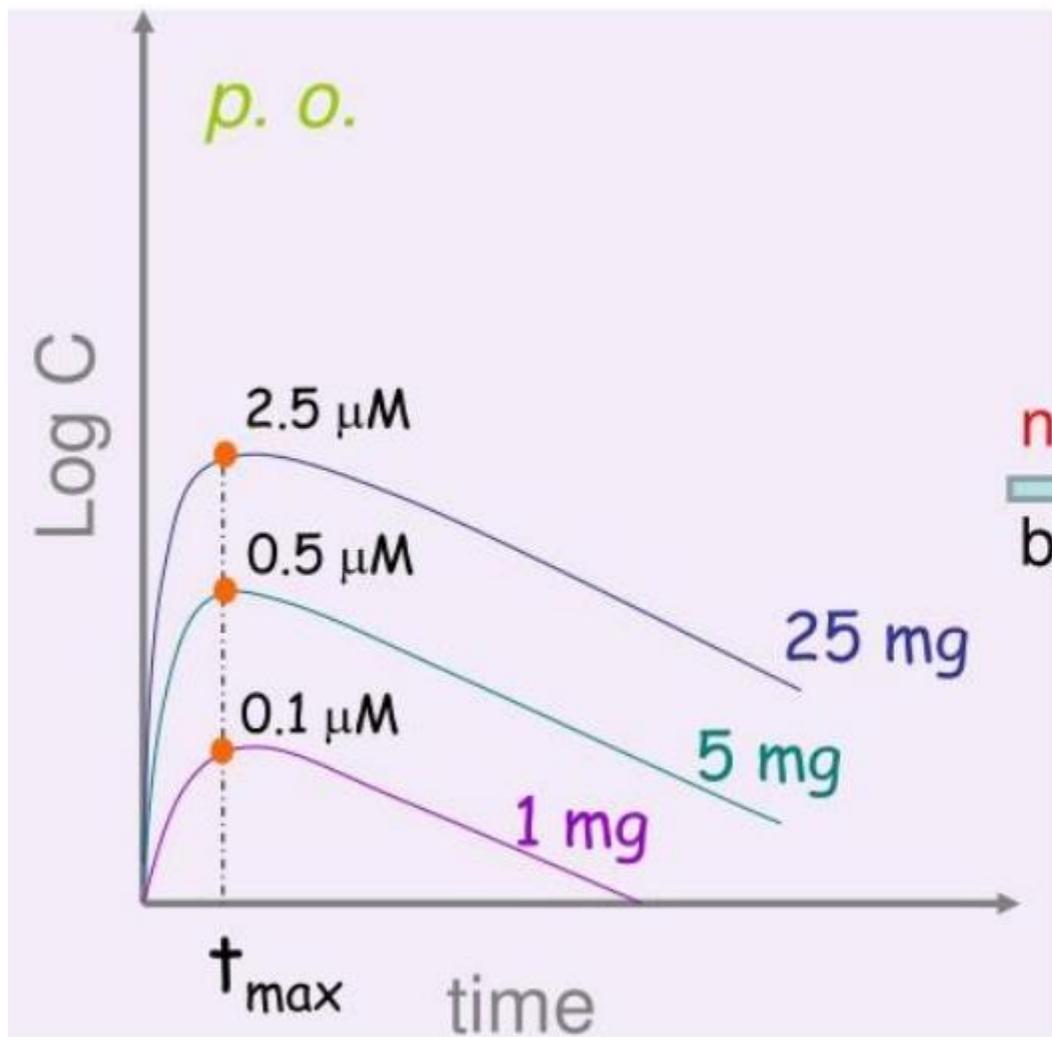


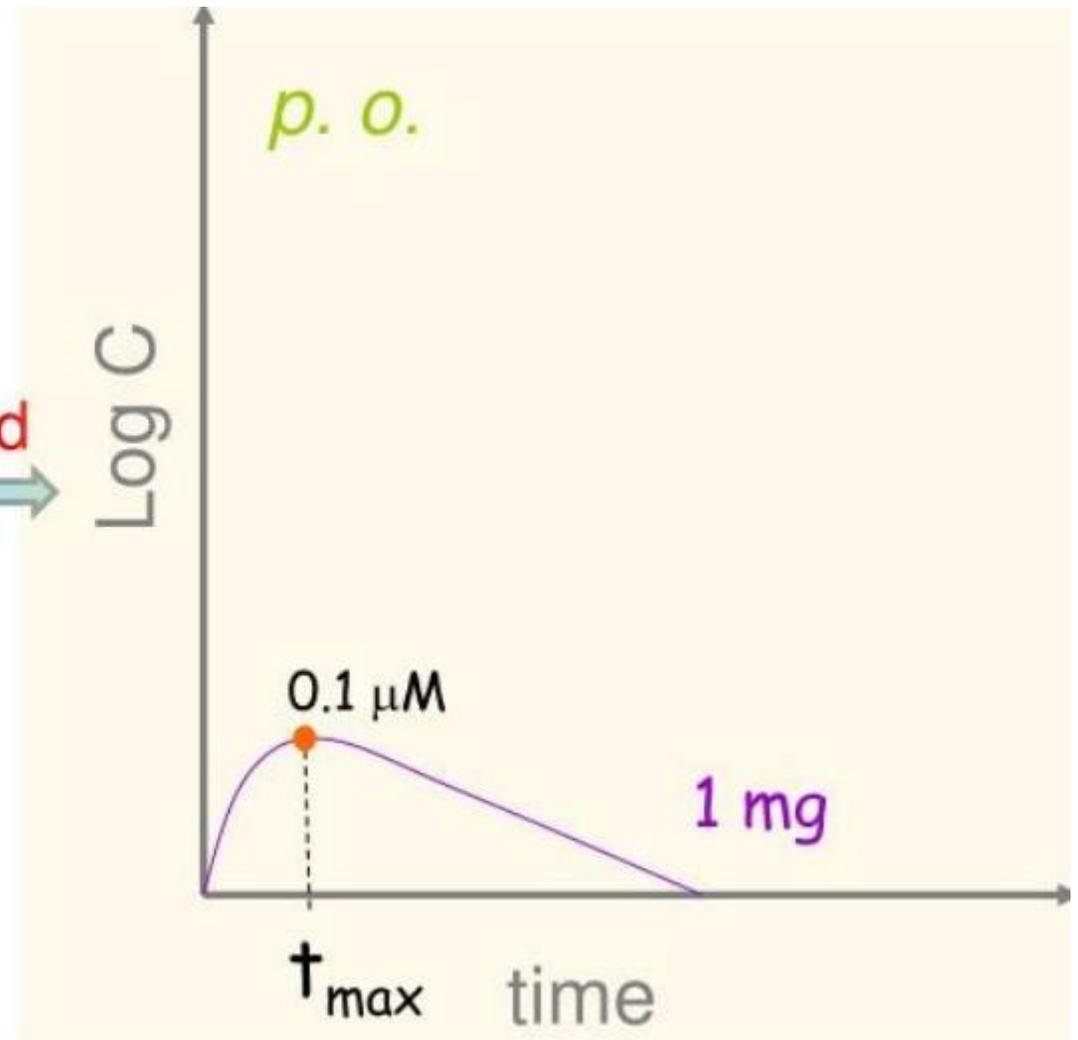
FIGURE 1-9.
When pharmacologic effects relate to plasma drug concentrations, the latter can be used to predict the former.

Farmacocinética linear

- Parâmetros PK ($T_{1/2}$, V_d , CL) **são constantes.**
- Processos ADME respondem a **cinética de primeira ordem.**
- Concentração plasmática em qualquer tempo e exposição (AUC) **são diretamente proporcionais à dose.**
- Perfis de concentração por tempo, ajustados por dose, são sobreponíveis.



normalized
by dose



Farmacocinética linear

- Parâmetros PK ($T_{1/2}$, V_d , CL) são **constantes**.
- Processos ADME respondem a **cinética de primeira ordem**.
- Concentração plasmática em qualquer tempo e exposição (AUC) são **diretamente proporcionais à dose**.
- Perfis de concentração por tempo, ajustados por dose, são sobreponíveis.
- **TDM** → Meia-vida determina o tempo para alcançar o estado de equilíbrio.

Farmacocinética Não-linear (ou dose dependente)

- Pelo menos 1 parâmetro PK ($T_{1/2}$, V_d , CL) não é **constante**.
- **ADME** (pelo menos 1) **passa por saturação**.
- Concentração plasmática em qualquer tempo e exposição (AUC) não **são** **diretamente proporcionais à dose**.

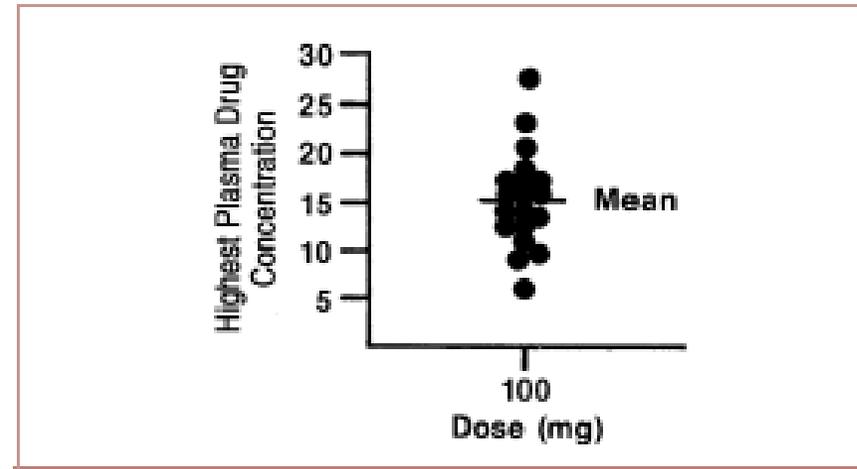


FIGURE 1-8.

Example of variability in plasma drug concentration among subjects given the same drug dose.

Farmacocinética Não-linear (ou dose dependente)

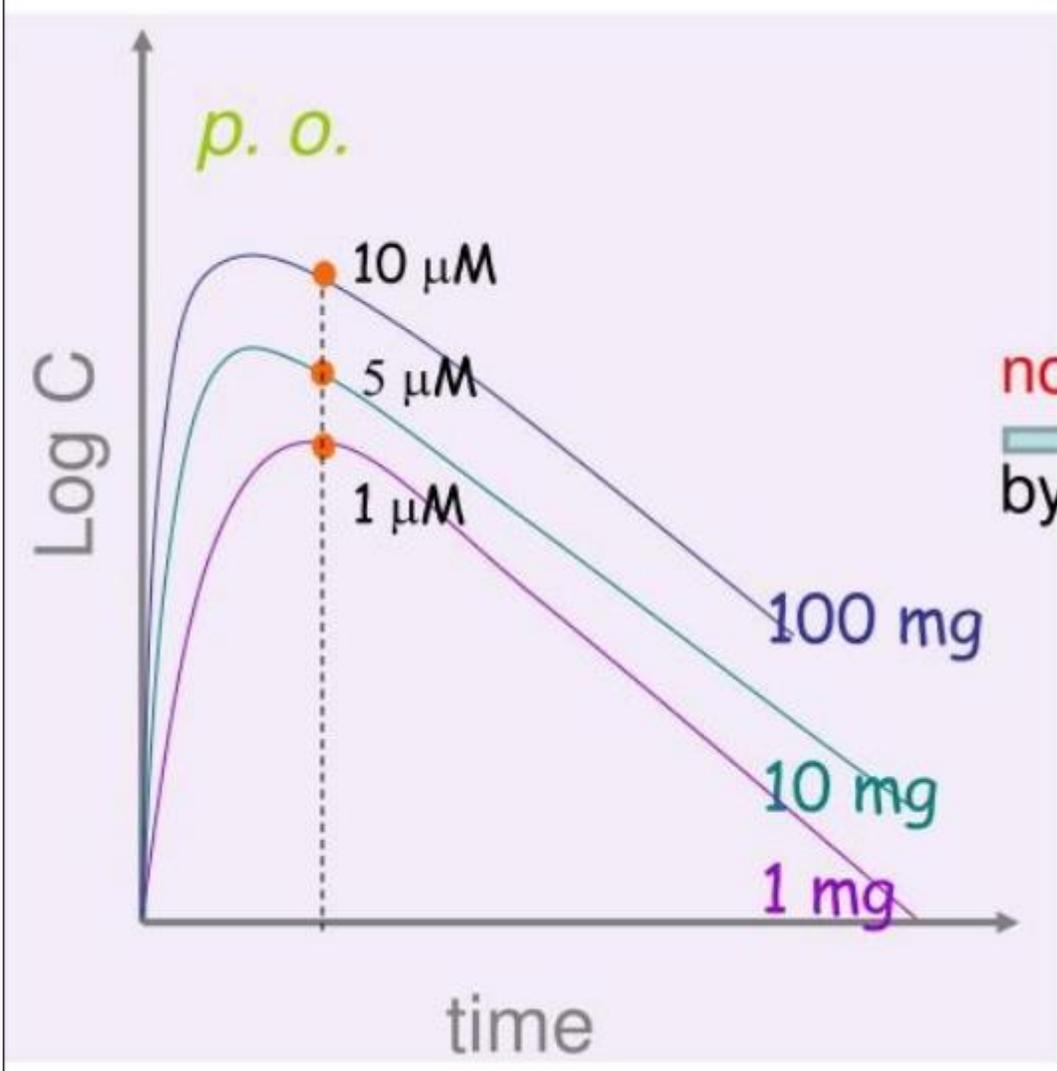
TABLE 10-1. Drugs Having Dose- or Time-Dependent Pharmacokinetics

Process	Agent	Mechanism
Absorption	Riboflavin, methotrexate, gabapentin	Saturable gut wall transport
	Penicillins	Saturable decomposition in GI tract
Distribution	Methotrexate	Saturable transport into and out of tissues
	Salicylates	Saturable protein binding
Renal elimination	Penicillin G	Active tubular secretion
	Ascorbic acid	Active reabsorption
Extrarenal elimination	Carbamazepine	Enzyme induction
	Theophylline, phenytoin	Saturable metabolism

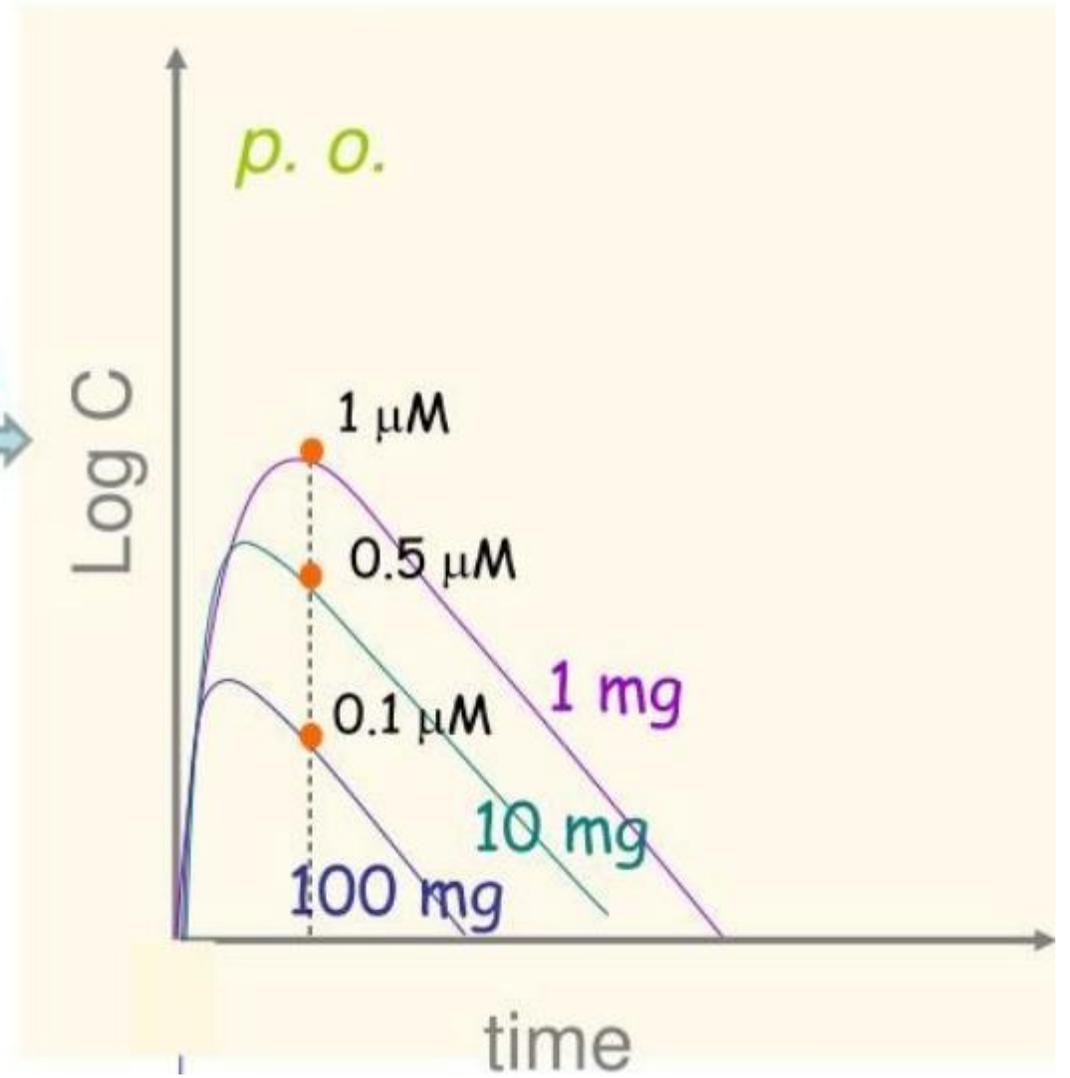
GI = gastrointestinal.

Farmacocinética Não-linear (ou dose dependente)

- Pelo menos 1 parâmetro PK ($T_{1/2}$, V_d , CL) não é **constante**.
- **ADME (pelo menos 1) passa por saturação.**
- Concentração plasmática em qualquer tempo e exposição (AUC) não **são diretamente proporcionais à dose.**
- Perfis de concentração por tempo, ajustados por dose, **não** são sobreponíveis.



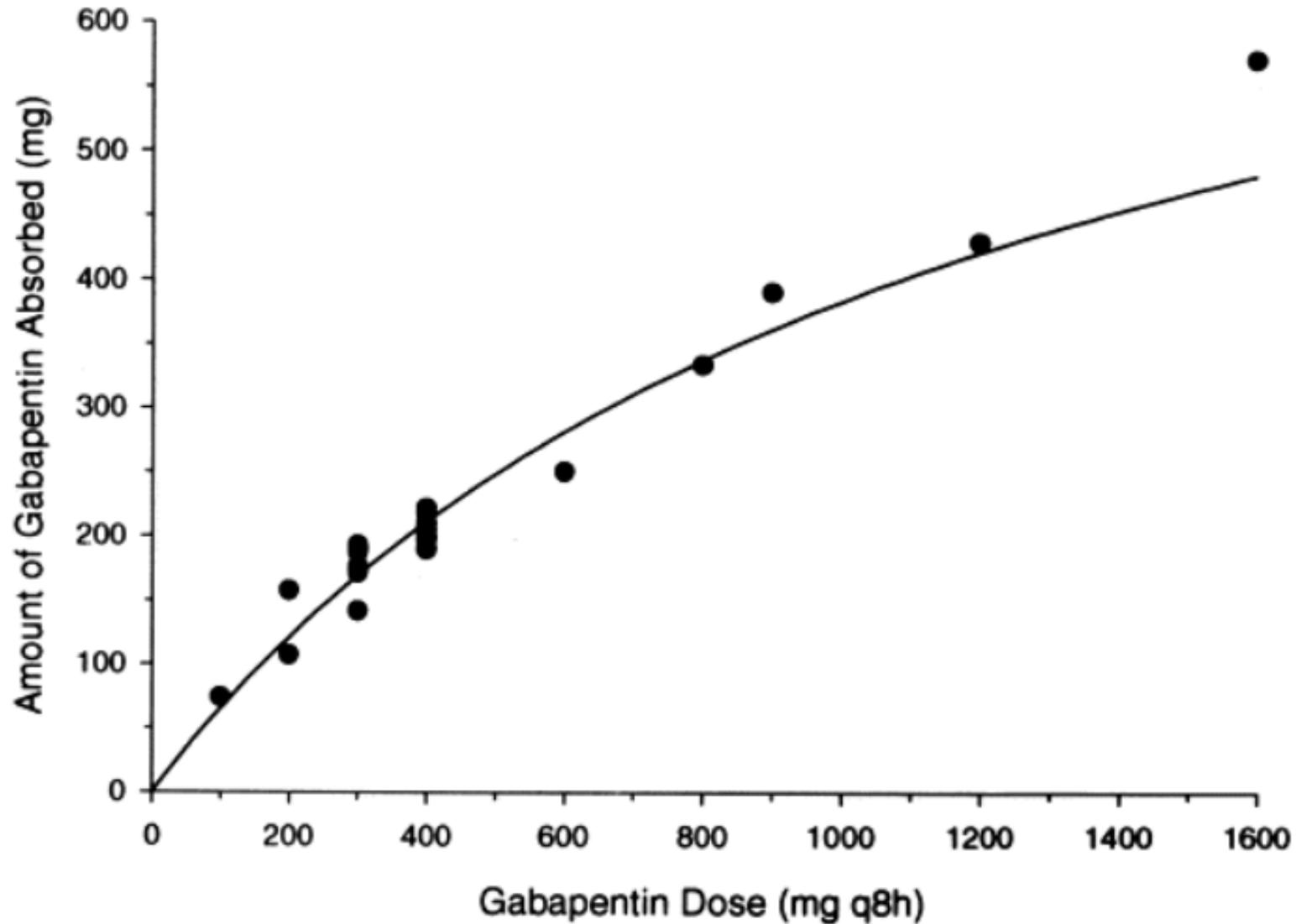
normalized
by dose



Farmacocinética Não-linear (ou dose dependente)

- Pelo menos 1 parâmetro PK ($T_{1/2}$, V_d , CL) não é **constante**.
- **ADME (pelo menos 1) passa por saturação.**
- Concentração plasmática em qualquer tempo e exposição (AUC) não **são diretamente proporcionais à dose.**
- Perfis de concentração por tempo, ajustados por dose, **não** são sobreponíveis.
- Fármacos podem apresentar PK linear em baixas doses e não-linear em altas.

Absorção gabapentina



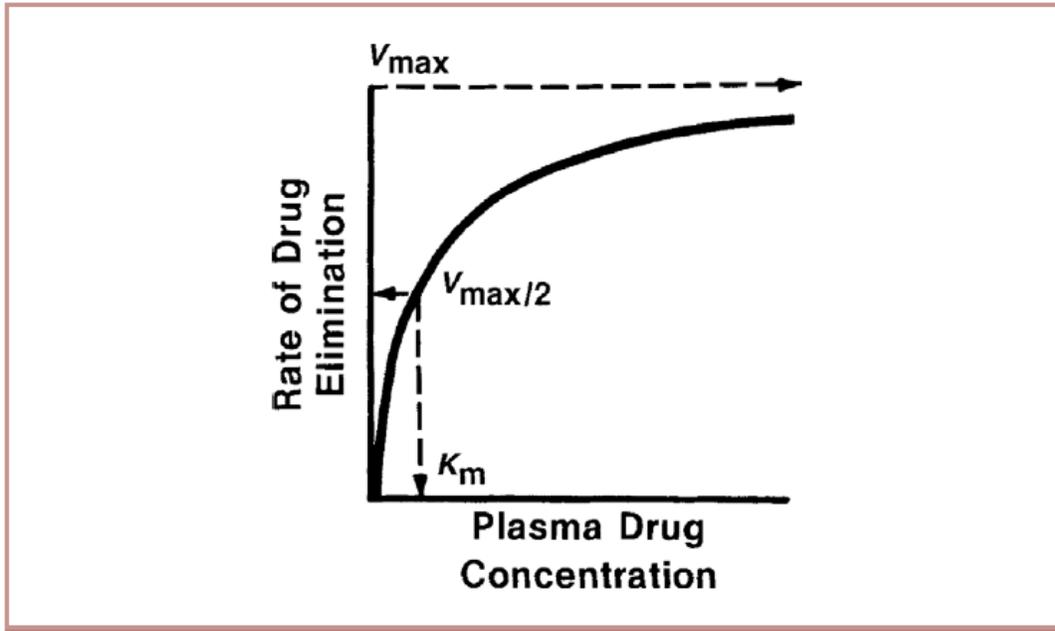


FIGURE 10-4.

Relationship of drug elimination rate to plasma drug concentration with saturable elimination.

No estado de equilíbrio:

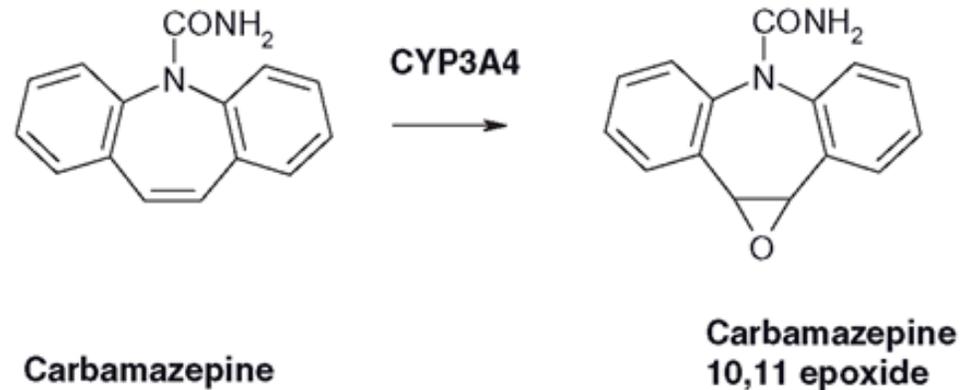
$$\text{Dose de manutenção} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

V_{\max} : maximum rate of metabolism

K_m : Michaelis constant, disassociation constant of ES

CARBAMAZEPINA

- Farmacocinética não-linear: Autoindução do metabolismo
- Faixa de referência 4-12 µg/mL

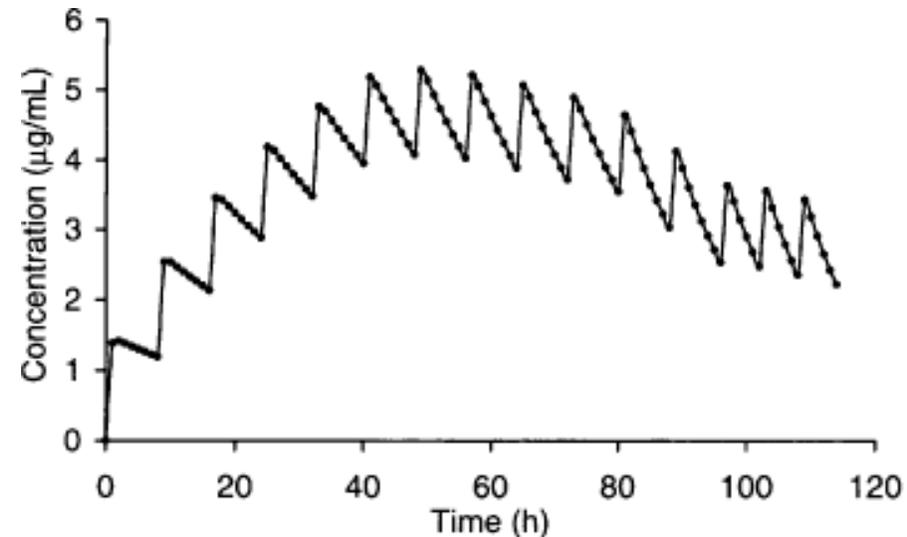


atividade equipotente

Faixa de referência sugerida: 0.4–4 µg/mL

CARBAMAZEPINA

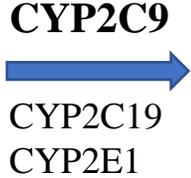
- Farmacocinética não-linear: Autoindução do metabolismo
- Monitorização terapêutica no **estado de equilíbrio** após 3 semanas do início de uma dose devido autoindução
- $t_{1/2}$ estado de equilíbrio:
 - Adultos: $t_{1/2}$ 8-20 h
 - Crianças $t_{1/2}$ 10-13 h
 - Idosos $t_{1/2}$ 30-50 h



Source: Bauer LA: *Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd Edition*:
<http://www.accesspharmacology.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

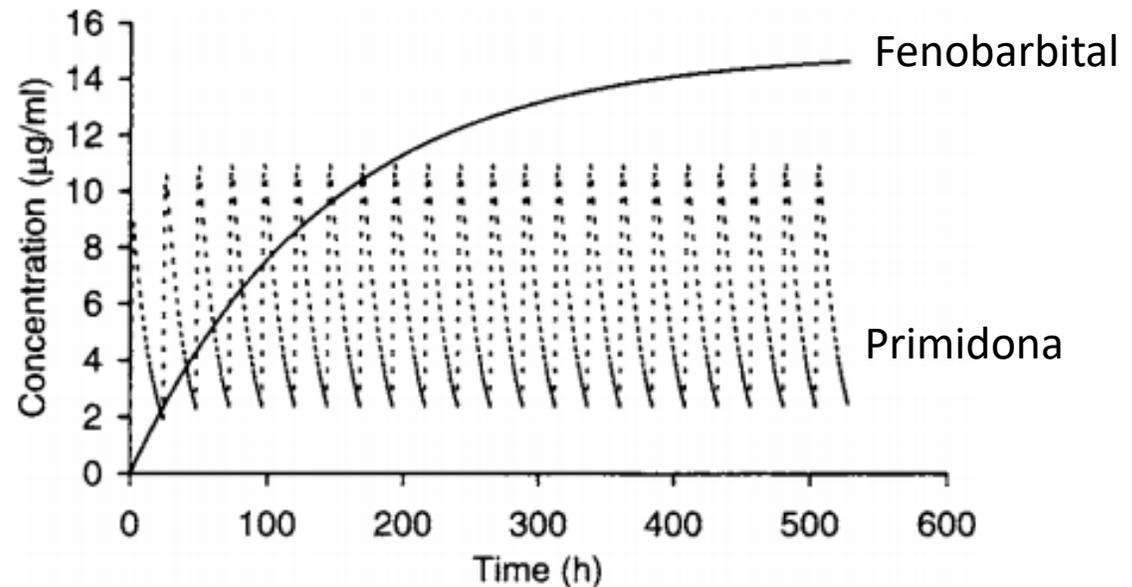
FENOBARBITAL

- Faixa de referência 15-40 $\mu\text{g/mL}$
- Farmacocinética linear
- Fenobarbital  Metabólitos inativos
- $t_{1/2}$ 70-140 h adultos (alta variabilidade)
- $t_{1/2}$ 100 -200 h neonatos
- Tempo para alcançar **estado de equilíbrio**: 3-4 semanas

PRIMIDONA

- Faixa de referência primidona: 5 -12 $\mu\text{g/mL}$ e fenobarbital 15-24 $\mu\text{g/mL}$
- Primidona $\xrightarrow{\text{CYP2E1}}$ Fenobarbital
- $t_{1/2}$ 7-22 h adultos
- $t_{1/2}$ 5-11 h crianças
- $t_{1/2}$ 8-80 h idosos
- Coleta no **estado de equilíbrio** 3-4 semanas (fenobarbital $t_{1/2}$ ~100 h)

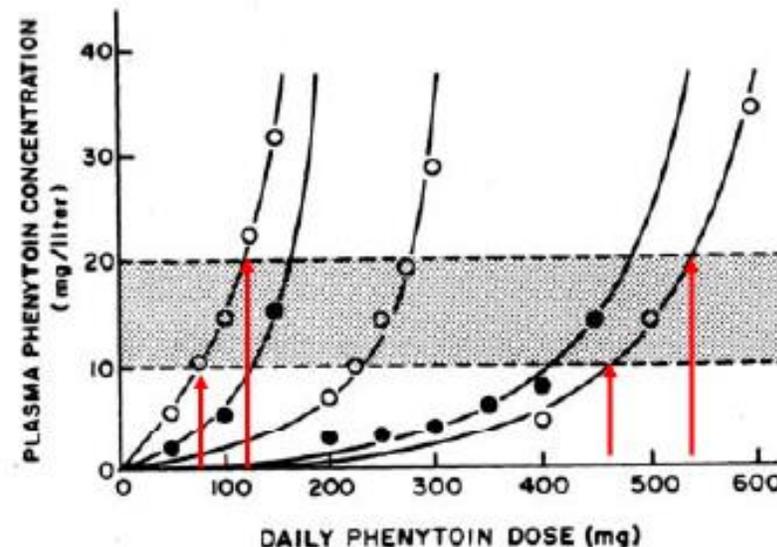
Determinar a concentração plasmática de primidona e seu metabólito fenobarbital



FENITOÍNA

- A dose diária varia grandemente entre os indivíduos para produzir concentrações terapêuticas
- C^{ss} aumenta desproporcionalmente com o aumento da dose
- A dose para produzir a concentração de 10 mg/L é muito próxima da dose para produzir 20 mg/L

Relação não-linear entre a dose diária de fenitoína e a C_{ss} no plasma em 5 indivíduos



FENITOÍNA

- Faixa de referência 10 -20 $\mu\text{g/mL}$
- $t_{1/2}$ adultos 30 -100 h
- Com o aumento da dose, o clearance diminui e a meia-vida aumenta
- $\uparrow t_{1/2} = (0.693 \cdot V) / \downarrow \text{Cl}$
- Coleta da amostra no **estado de equilíbrio**
- C^{ss} atingida em ~5 dias – dose 300 mg/dia
- C^{ss} atingida em ~15 dias – dose 400 mg/dia

Atividade

- Separar em grupos.
- Ler e discutir o artigo em aula. Não ficar restrito aos artigos (se quiserem).
- Explicar sobre o objetivo da MT no fármaco ou na classe de medicamentos avaliado no artigo.
- População, alvo terapêutico, toxicidade, metodologia analítica, recomendações.

▼ 07/05 - Monitorização Terapêutica ✎



ARQUIVO
MT_antiepiléticos ✎



ARQUIVO
MT_antifungals ✎



ARQUIVO
MT_antimicobac ✎



ARQUIVO
MT_antimicrobials ✎



ARQUIVO
MT_critically ill patients ✎



ARQUIVO
MT_leviracetam ✎



ARQUIVO
MT_mAB ✎



ARQUIVO
MT_precision_medicine ✎