**1-**Uma paciente de 65 anos foi tratada com codeína para o alívio da dor. Apesar de ter recebido dose terapêutica, a paciente relatou ausência de eficácia. O teste genético da paciente para polimorfismos do CYP2D6 revelou a presença de dois alelos não funcionais (\*4/\*4), como ocorre em 5 a 10% dos pacientes.

1. Qual o fenótipo do CYP2D6 paciente?
2. Baseado nos conhecimentos da farmacocinética da codeína, qual a explicação para o efeito analgésico insuficiente da codeína?

**2-**Um paciente de 30 anos, 73 kg, em tratamento de leucemia mieloide crônica, foi submetido ao regime de condicionamento constituído por bussulfano oral (1mg/Kg 6/6h durante 4 dias) e ciclofosfamida (60mg/Kg/dia durante 2 dias após finalizado o tratamento com bussulfano). O paciente também fazia uso crônico de metronidazol (400 mg/ 8 h), um medicamento que reduz o clearance do bussulfano. As amostras seriadas de sangue foram coletadas até 360 min após a administração do bussulfano. As concentrações plasmáticas de bussulfano observadas em função do tempo resultaram em AUC0-∞ de 999,18 ug\*min/mL e t1/2 de 346,5 min.

Considerando que as concentrações plasmáticas médias de bussulfano no estado de equilíbrio (CSS) associadas com eficácia são de 600-900 ng/mL, responder:

1. Porque é necessária a monitorização terapêutica do bussulfano?
2. Calcular a dose necessária de bussulfano (intervalo de dose de 360 min) para atingir a concentração plasmática média no estado de equilíbrio de 900 ng/mL.

**3-**Considerando a recomendação da monitorização terapêutica na individualização do regime de dosagem do antiepiléptico fenitoína, responder:

a) Quais as principais indicações da monitorização terapêutica de antiepilépticos?

b) Considerando o intervalo de referência da fenitoína de 10-20 ug/mL de plasma, definir o intervalo de concentrações plasmáticas para a construção da curva de calibração, as concentrações dos controles de qualidade baixo, alto e médio (CQB, CQM e CQA) e definir os critérios de aceitação da curva de calibração.