

Coordenação e Edição: **Joaquim Faria Monteiro**

$$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$C_0 = A_0 + B_0$$

MANUAL DE

EXERCÍCIOS

RESOLVIDOS DE

FARMACOCINÉTICA

$$V_{dEE} = V_c \cdot \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right)$$

$$D^* = \overline{C}_{EE} \cdot V_d$$

À MINHA FAMÍLIA – PORTO SEGURO DE SEMPRE E PARA SEMPRE.

AO NICOLÁS VÍCTOR JIMÉNEZ TORRES – O MEU ORIENTADOR PELO MUNDO
DA FARMACOCINÉTICA CUJA MEMÓRIA PERPETUAREI E CUIDAREI.

PREÂMBULO

A farmacocinética é um dos pilares essenciais na prática clínica do farmacêutico hospitalar, permitindo transformar dados laboratoriais e clínicos em decisões terapêuticas seguras, efetivas e individualizadas. Contudo, a aplicação prática dos modelos farmacocinéticos no dia a dia hospitalar é muitas vezes limitada pelo acesso restrito a *softwares* de cálculo, pela pressão assistencial e pela escassez de ferramentas adaptadas à realidade nacional. Foi neste enquadramento que a Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH) lançou o desafio de criar um manual de exercícios resolvidos de farmacocinética, que conduzisse o leitor desde os fundamentos da administração intravascular e extravascular, passando pela farmacocinética não linear, até à individualização posológica em contexto real.

Este trabalho contou com a valiosa colaboração do Professor Jaime Conceição (Universidade do Algarve), da Professora Matilde Merino Sanjuán e da Professora Virginia Merino Sanjuán (Universidad de Valencia), cuja experiência e rigor científico enriqueceram de forma notável o conteúdo aqui apresentado. Agradecemos igualmente a todos os farmacêuticos hospitalares, docentes e profissionais de saúde que, com as suas sugestões, revisões e partilha de casos, tornaram este manual mais próximo da prática e mais útil para a comunidade. Um agradecimento especial ao Instituto Universitário Ciências da Saúde - Cespu e à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto – Departamento de Ciências do Medicamento, Laboratório de Farmacologia, por me proporcionarem as condições necessárias para o desenvolvimento deste projeto, permitindo que a sua concretização fosse possível.

O objetivo central desta obra é capacitar o farmacêutico hospitalar para aplicar modelos farmacocinéticos na individualização de terapêuticas, sem depender de *softwares* especializados, apenas com base no conhecimento teórico e na capacidade de cálculo manual. Adicionalmente, o manual poderá servir como recurso auxiliar para estudantes do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, permitindo-lhes treinar competências de resolução de problemas e consolidar o raciocínio farmacocinético aplicado à clínica.

Este manual é, assim, mais do que um conjunto de exercícios: é um convite ao raciocínio crítico, à autonomia e à confiança na aplicação prática da farmacocinética no hospital. Porque cada cálculo certo é um passo seguro para o doente e cada decisão fundamentada é uma vitória para a profissão.

Joaquim Faria Monteiro

Porto, novembro de 2025

MENSAGEM DA REDE DE FARMACOTERAPIA PERSONALIZADA DA APFH



A Rede de Farmacoterapia Personalizada da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH) surge com o propósito de incentivar o desenvolvimento de competências na área da Farmacocinética Clínica e promover a sua aplicabilidade nos hospitais portugueses. O objetivo deste trabalho é desmistificar a farmacocinética, apresentando-a não como uma área distante ou complexa, mas como um instrumento essencial para a segurança do doente e para o rigor na terapêutica. Este Manual de Exercícios Resolvidos de Farmacocinética reflete precisamente este objetivo, de demonstrar, de forma simples e prática, que é possível integrar a farmacocinética no quotidiano hospitalar, independentemente da existência de *softwares* sofisticados ou recursos tecnológicos avançados.

O dinamismo da Rede tem permitido unir farmacêuticos hospitalares, docentes e investigadores num esforço colaborativo e contínuo para reforçar o conhecimento científico nesta área. Cada membro da Rede partilha a convicção de que compreender os parâmetros farmacocinéticos é compreender o doente, num ato de responsabilidade clínica.

Mais do que um repositório de fórmulas, este manual é um convite à ação, para que a falta de ferramentas informáticas não seja uma barreira e que se adote a farmacocinética como um instrumento de decisão, rigor e confiança. A simplicidade metodológica aqui apresentada é intencional, pretendendo proporcionar autonomia aos profissionais, mostrando que o raciocínio farmacocinético está ao alcance de todos e que o conhecimento é o verdadeiro motor.

A APFH, através da sua Rede de Farmacoterapia Personalizada, reafirma o compromisso de apoiar o desenvolvimento técnico-científico dos farmacêuticos hospitalares portugueses, promovendo a atualização contínua e a partilha de boas práticas.

Manifesta-se profundo agradecimento a todos os envolvidos, aos professores especialistas que tornaram possível a concretização deste manual. Aos autores: Professor Jaime Conceição, Professora Matilde Merino Sanjuán e Professora Virginia Merino Sanjuán, pela dedicação, conhecimento e generosidade científica. De forma particular, ao Professor Doutor Joaquim Monteiro, autor e coordenador do projeto, este documento é reflexo da sua visão entusiasta e do seu rigor científico, das suas amplas competências e, sobretudo, da sua paixão pelo ensino.

Expectantes de que este manual possa inspirar as equipas dos serviços farmacêuticos de cada hospital, somos a convidar à vossa leitura e análise dos casos práticos descritos.

Pela importância da farmacocinética, pela segurança do doente e pela excelência do cuidado farmacêutico.

A Rede de Farmacoterapia Personalizada da APFH

Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
novembro de 2025

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AAG – Alfa 1 - glicoproteína ácida
APFH – Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
AUC – Área sobre a curva concentração *versus* tempo
C – Concentração de fármaco
C₀ – Concentração no tempo inicial
C_{extr} – Concentração extrapolada
C_p – Concentração plasmática
Cl – Clearance
Cl_{cr} – Clearance de creatinina
C_{máx} – Concentração máxima, concentração pico
C_{rs} – Creatinina sérica
D – Dose
D* – Dose de carga ou choque
D_m – Dose de manutenção
EE - Estado estacionário ou estado equilíbrio
Ev – Extravascular
E - Extração
f ou F – Fator de biodisponibilidade
FC ou PK – Farmacocinética
FD ou PD – Farmacodinâmica
FFUP – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
fu – fração não unida às proteínas plasmáticas ou fração livre
Iv – Intravascular
k₀ – Velocidade de incorporação
K₀ – Velocidade de perfusão
k₁₂ – Constante de velocidade de distribuição para o compartimento periférico
k₂₁ – Constante de velocidade de retorno para o compartimento central
k_a – Constante de velocidade de absorção
k_{el} – Constante de velocidade de eliminação
K_m – Constante de Michaelis-Menten
LADME – Libertação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção
Log – Logaritmo de base 10
Ln – Logaritmo neperiano
PFC – Parâmetros farmacocinéticos
Q – Quantidade de fármaco
r² – Coeficiente de determinação
t_{1/2} – Tempo de semi-vida
t, T, t' – Tempo
TFG – Taxa de filtração glomerular
t_{máx} – Tempo de concentração máxima
V_c – Volume aparente de distribuição do compartimento central
V_d – Volume aparente de distribuição
V_{máx} – Velocidade máxima
Vo – Via oral
V_p – Volume aparente de distribuição do compartimento periférico
τ – Intervalo de administração
Φ – Fluxo sanguíneo

FORMULÁRIO

A. ADMINISTRAÇÃO INTRAVASCULAR

A.1. Dose única

A.1.1. BÓLUS (injeção rápida) - Modelo monocompartimental

$$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$C_0 = \frac{D}{V_d}$$

A.1.2. BÓLUS (injeção rápida) - Modelo bicompartimental

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$C_0 = A_0 + B_0$$

$$C_0 = \frac{D}{V_c}$$

$$V_{dEE} = V_c \cdot \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right)$$

$$k_{21} = \frac{A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha}{A_0 + B_0}; k_{el} = \frac{\beta \cdot \alpha}{k_{21}}; k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el}$$

A.1.3. PERFUSÃO - Modelo monocompartimental

$$C_0 = C_{EE} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T})$$

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl}$$

$$k_0 = \frac{K_0}{V_d}$$

A.1.4 PERFUSÃO - Modelo bicompartimental

$$C = C_{EE} \cdot \left(1 - \frac{k_{el} - \beta}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{el} - \alpha}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\beta \cdot t} \right)$$

A.2 Doses múltiplas

$$\overline{C_{EE}} = \frac{D_m}{Cl \cdot \tau}$$

$$C_t^{EE} = \frac{D_m}{V_d} \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \right)$$

$$D^* = \overline{C_{EE}} \cdot V_d$$

$$D^* = C_{máx}^{EE} \cdot V_d$$

B. ADMINISTRAÇÃO EXTRAVASCULAR

B.1. Modelo monocompartimental – Dose única

$$C = C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - A^0 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$C = C^0 \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$C^0 = f \cdot C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}}$$

$$t_{máx} = \frac{\ln \left(\frac{k_a}{k_{el}} \right)}{k_a - k_{el}}$$

$$t_0 = \frac{\ln \left(\frac{A^0}{C^0} \right)}{k_a - k_{el}}$$

B.2. Modelo monocompartimental – Doses múltiplas

$$\overline{C_{EE}} = \frac{f \cdot D_m}{Cl \cdot \tau}$$

$$C_t^{EE} = f \cdot \frac{D_m}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot t}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right)$$

$$t_{máx}^{EE} = \frac{1}{k_a - k_{el}} \cdot \ln \left(\frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}{k_{el} \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right)$$

C. FARMACOCINÉTICA NÃO LINEAR

$$D_m \cdot f \cdot S = \frac{V_{\text{máx}} \cdot C_{EE}}{K_m + C_{EE}}$$

$$\frac{D}{\tau} \cdot f = V_{\text{máx}} - K_m \cdot \frac{D/r}{C_{EE}}$$

D. RELAÇÕES ENTRE PARÂMETROS E PARÂMETROS NÃO COMPARTIMENTAIS

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

$$Cl = k_{el} \cdot V_d ; v_{el\ t} = Cl \cdot c_t$$

$$c_t = \frac{Q_t}{V}$$

$$AUC_{iv} = \frac{D}{Cl} ; AUC_{ev} = \frac{f \cdot D}{Cl}$$

$$AUC_{0-\infty} = \frac{C_0}{k_{el}}$$

E. BIODISPONIBILIDADE (f)

$$f_{\text{absoluta}} = \frac{AUC_{0-\infty}^{\text{ev}}}{AUC_{0-\infty}^{\text{iv}}} \cdot \frac{D_{iv}}{D_{ev}}$$

$$f_{\text{relativa}} = \frac{AUC_{0-\infty}^{\text{problema}}}{AUC_{0-\infty}^{\text{referência}}} \cdot \frac{D_{\text{referência}}}{D_{\text{problema}}}$$

ÍNDICE

Dedicatória	I
Preâmbulo	II
Mensagem da Rede de Farmacoterapia Personalizada da APFH	III
Siglas, Abreviaturas e Acrónimos	IV
Formulário	V
Índice	VIII
Metodologia de resolução padrão	1
1. Administração intravascular	2
Exercício 1.1: Bólus intravenoso, dose única, modelo monocompartimental	3
Exercício 1.2: Bólus intravenoso, dose única, modelo monocompartimental	8
Exercício 1.3: Bólus intravenoso, dose única, modelo bicompartimental	10
Exercício 1.4: Perfusão intravenosa, modelo monocompartimental	17
Exercício 1.5: Perfusão + Bólus intravenoso, modelo monocompartimental	18
Exercício 1.6: Perfusão + Bólus intravenoso, modelo monocompartimental	20
2. Administração extravascular	21
Exercício 2.1: Parâmetros farmacocinéticos através do método dos residuais	24
Exercício 2.2: Parâmetros farmacocinéticos e biodisponibilidade absoluta	27
Exercício 2.3: Doses múltiplas e gestão de dados urinários	33
Exercício 2.4: Biodisponibilidades absoluta e relativa	40
Exercício 2.5: Extração hepática e concentração média em estado estacionário	44
Exercício 2.6: Individualização posológica	46
3. Farmacocinética não linear	49
Exercícios sobre Fenitoína	
Exercício 3.1: Dose inicial	50
Exercício 3.2: Dose de manutenção e método Graves- Cloyd	51
Exercício 3.3: Ajuste posológico após monitorização	52
Exercícios sobre Ácido Valpróico	
Exercício 3.4: Dose de manutenção	54
Exercício 3.5: Ajuste posológico após monitorização	55
Exercício 3.6: Previsão de concentração	56
Exercício 3.7: Caso clínico de ajuste posológico	57
4. Individualização Posológica	59
Exercício 4.1: Administração extravascular	60
Exercício 4.2: Administração intravascular	64
Exercícios de casos clínicos	
Caso clínico 1 – Aminofilina	67
Caso clínico 2 – Digoxina	70
Caso clínico 3 – Lidocaína	73
Caso clínico 4 – Piperacilina-tazobactam	74
Caso clínico 5 – Carboplatina	76

METODOLOGIA DE RESOLUÇÃO PADRÃO

A resolução sistemática de exercícios de farmacocinética exige uma abordagem organizada que permita interpretar os dados experimentais e aplicar os conceitos farmacocinéticos de forma prática. A metodologia proposta é composta pelos seguintes passos:

1. REPRESENTAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

O primeiro passo consiste em representar graficamente os dados fornecidos, permitindo uma visualização clara da evolução temporal das concentrações plasmáticas ou de outros parâmetros farmacocinéticos relevantes. Paralelamente, os dados devem ser agrupados de forma lógica, considerando fatores como momentos de colheita, doses administradas e características do regime posológico, facilitando a análise subsequente.

2. IDENTIFICAÇÃO DO MODELO FARMACOCINÉTICO

Com base nos dados gráficos e nas informações fornecidas, deve-se definir o modelo farmacocinético mais adequado. Para isso, é necessário considerar:

- A via de administração do fármaco;
- O regime posológico aplicado;
- A forma farmacêutica utilizada;
- A observação da representação gráfica;
- Critérios estatísticos de ajuste dos dados aos modelos.

Esta etapa é crucial, pois o modelo selecionado servirá de base para todos os cálculos posteriores.

3. DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Após a definição do modelo, devem ser determinados todos os parâmetros farmacocinéticos que o caracterizam (ex. k_a , k_{el} , $t_{1/2}$, V_d , Cl e AUC). Esses parâmetros permitem compreender o comportamento do fármaco no organismo e fornecem a base quantitativa para decisões clínicas e ajustes posológicos.

4. AJUSTES POSOLÓGICOS CONFORME OBJETIVOS TERAPÊUTICOS

Por fim, com base nos parâmetros farmacocinéticos obtidos e nos objetivos terapêuticos ou alvos clínicos desejados, devem ser efetuados os ajustes posológicos necessários. Isso inclui a modificação da dose, da frequência de administração ou da via de administração, de modo a alcançar concentrações plasmáticas eficazes e seguras, respeitando os limites de toxicidade e mantendo o tratamento farmacológico dentro da faixa terapêutica desejada.

1. ADMINISTRAÇÃO INTRAVASCULAR

Autor: **Jaime Conceição**

O Professor Doutor Jaime Conceição é farmacêutico, licenciado, mestre e doutor (com título de doutoramento europeu) em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP). Atualmente, é Professor Auxiliar na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve (UAlg), sendo regente das unidades curriculares "Farmacoterapia I", "Farmacoterapia II", "Farmacovigilância", "Assuntos Regulamentares" e "História e Sociologia da Farmácia" do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), membro da Direção do MICF e secretário do Departamento de Química e Farmácia. Exerceu funções como Assistente Convidado na FFUP (2012-2020), onde lecionou unidades curriculares como Tecnologia Farmacêutica, Biofarmácia e Farmacocinética.

Atualmente, é investigador integrado e membro do Conselho Científico do *Algarve Biomedical Center Research Institute* (ABC-Ri) onde lidera um grupo de Farmacoterapia e Farmacovigilância, e investigador colaborador do Centro de Estudos Interdisciplinares (CEIS20) da Universidade de Coimbra onde se dedica à História da Farmácia. É autor, coautor e editor de diversas publicações científicas de relevo (livros, capítulos de livro, artigos e resumos/comunicações em congressos), orientou inúmeros estudantes (nível pré-graduado, mestrado e doutoramento) e efetuou a revisão de mais de 100 artigos indexados. Participou em mais de 60 júris de provas académicas, proferiu cerca de 55 palestras e pertenceu a múltiplas comissões científicas e organizadoras de eventos nacionais e internacionais. Foi distinguido pelo *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Elsevier) pela "outstanding contribution in reviewing" (2017), com o Prémio Ensino e Aprendizagem UAlg - Professor do Ano (2023) e com o Prémio Egas Moniz pela Sociedade Portuguesa de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica (2024).

OBJETIVOS:

1. Aplicar os modelos farmacocinéticos clássicos de administração intravascular (monocompartimental e bicompartimental) ao tratamento de dados experimentais, através da construção de curvas concentração-tempo e da análise da sua adequação aos diferentes modelos.
2. Determinar parâmetros farmacocinéticos fundamentais (constantes de velocidade de eliminação, tempo de semi-vida, volumes aparentes de distribuição, clearance e área sobre a curva), interpretando-os em termos clínicos e terapêuticos.
3. Desenvolver competências práticas de análise gráfica e ajuste de modelos intravasculares, complementadas com competências clínicas que permitam aplicar os parâmetros farmacocinéticos à otimização de regimes posológicos, à individualização da farmacoterapia e à monitorização dos tratamentos.

No que diz respeito à administração intravenosa, salienta-se que:

- ✓ Não apresenta cinética de absorção, uma vez que se administra o fármaco na corrente circulatória através de um vaso, neste caso, uma veia;
- ✓ Utiliza-se quando se pretende obter um efeito farmacológico rápido e maior precisão na dose administrada.

EXERCÍCIO 1.1

Administrou-se uma dose única de 250 mg de um fármaco, por via intravenosa, a um doente. De seguida, determinaram-se as concentrações plasmáticas e obtiveram-se os resultados apresentados na Tabela 1.

TABELA.1. Concentrações plasmáticas do fármaco em função do tempo (administração intravenosa única).

Tempo (h)	Concentração plasmática (µg/ml)
4	4,65
8	3,60
12	3,10
16	2,45
20	1,40

a) Trace o gráfico $\log C$ versus tempo.

b) Calcule k_{el} , $t_{1/2}$, C_0 , V_d , Cl e AUC_{IV} .

A RELEMBRAR...

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL,
DOSE ÚNICA, INTRAVASCULAR

$$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$C_0 = \frac{D}{V_d}$$

RELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

$$Cl = k_{el} \cdot V_d$$

$$AUC_{iv} = \frac{D}{Cl}$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

A representação gráfica dos valores experimentais do logaritmo de base 10 (\log) ou logaritmo neperiano (\ln) da concentração plasmática (C_p) versus tempo irá permitir ter uma perspetiva se os dados se ajustarão ao modelo monocompartimental ou bicompartimental. Recomenda-se que se inicie por ajustar os valores ao modelo mais simples – modelo monocompartimental e se efetue progressivamente o ajuste a modelos mais complexos.

A resolução poderá ser efetuada com recurso a folhas de cálculo (como *Microsoft Excel®*) ou usando papel semi-logarítmico.

Se recorrer a folha de cálculo deve transformar logaritmicamente as concentrações plasmáticas, obtendo os seguintes pares de valores $\ln C_p$ vs Tempo – Tabela 2. Repare que esta transformação retira as unidades da concentração.

TABELA.2. Transformação logarítmica das concentrações plasmáticas do fármaco em função do tempo.

Tempo (h)	$\ln C_p$
4	1,54
8	1,28
12	1,13
16	0,90
20	0,34

De seguida, efetua-se a representação gráfica de duas variáveis numéricas contínuas, usando o tipo de gráfico de dispersão – regressão linear (Figura 1).

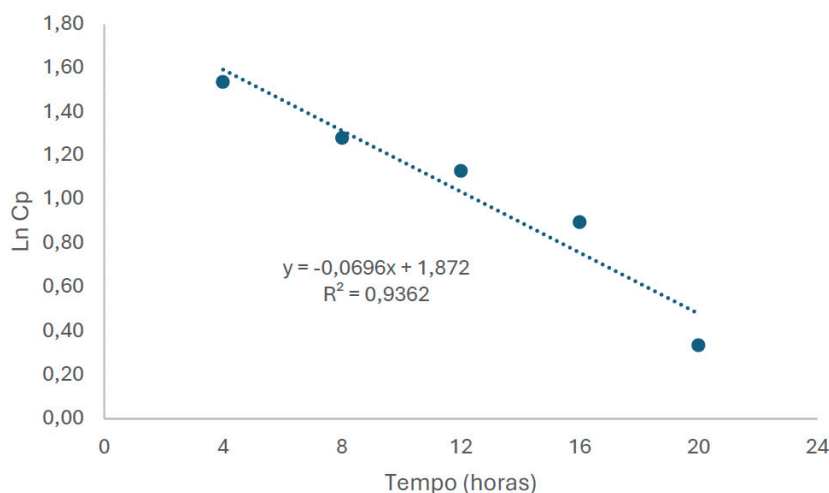


FIGURA.1. Representação gráfica do logaritmo neperiano das concentrações plasmáticas versus tempo em escala linear

Pela observação do gráfico dos valores de $\ln C_p$ vs tempo podemos verificar que obtemos uma reta. Esta observação indica-nos que, provavelmente, o modelo farmacocinético que melhor se ajusta a estes dados será o modelo monocompartimental (também se pode confirmar pelo coeficiente de determinação r^2).

Se efetuar a representação gráfica usando escala semi-logarítmica (Figura 2), em que o eixo das abcissas apresenta uma escala linear (ou aritmética) e o eixo das ordenadas constitui uma escala logarítmica, representam-se os pares de valores concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo (neste caso, não é necessário efetuar a transformação logarítmica das concentrações).

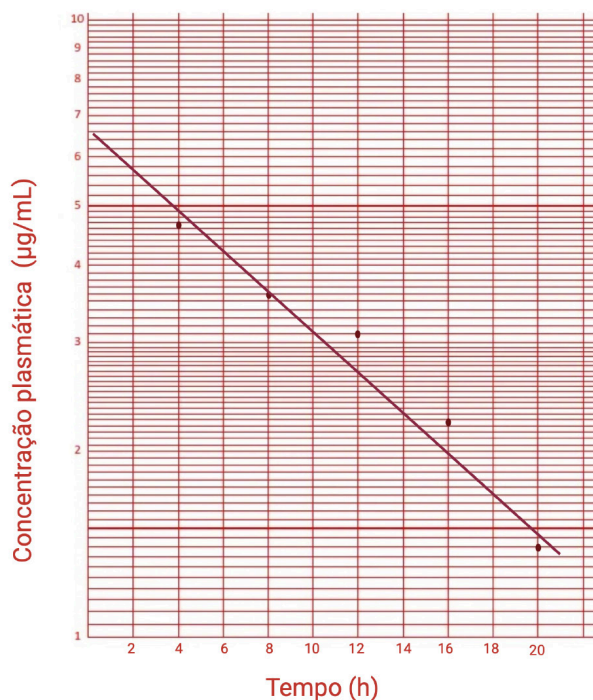


FIGURA.2. Representação gráfica das concentrações plasmáticas versus tempo em escala semi-logarítmica

ALÍNEA B.

A determinação de parâmetros farmacocinéticos característicos do modelo monocompartimental de administração de uma dose única, através de injeção rápida (bólus) intravenosa é o próximo passo. A identificação do modelo para o qual se efetuam os ajustes é um passo decisivo em farmacocinética. Neste caso, iremos ajustar os dados experimentais ao modelo $C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$. Existem várias metodologias para se efetuar este ajuste, no entanto, neste manual iremos abordar o ajuste usando folhas de cálculo e através de cálculo algébrico.

✓ Cálculo da constante de velocidade de eliminação - k_{el}

Se recorrer a folha de cálculo, pode verificar na Figura 1 que obtém uma equação da reta da transformação logarítmica das concentrações *versus* tempo. Pelo que o modelo exponencial acima representando, foi transformado numa reta e agora pode-se traduzir nas seguintes equações matemáticas:

$$\text{Se transformar em logaritmos de base 10: } \log_{C_p} = \log_{C_0} - \frac{k_{el}}{2,303} \cdot t$$

$$\text{Se transformar em logaritmos neperianos: } \ln_{C_p} = \ln_{C_0} - k_{el} \cdot t$$

As duas aproximações são corretas, mas recomendamos que efetuem a transformação neperiana por simplificação de cálculos. No gráfico da Figura 1 foi efetuada a transformação neperiana das concentrações e podemos então perceber que o declive da reta obtém o valor absoluto $0,070 \text{ h}^{-1}$. Este valor refere-se à k_{el} , uma constante de cinética de ordem um.

Se efetuar o cálculo manual, deve observar que este parâmetro farmacocinético é o declive da reta $\ln C_p$ vs. tempo, pelo que deve determinar os declives sucessivos dos valores experimentais e efetuar a média desses valores, para obter o valor estimado da k_{el} .

O declive calcula-se usando a seguinte relação: $m = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1}$, pelo que se obtém os seguintes valores de declives parciais:

$$m_1 = \frac{1,28 - 1,54}{8 - 4} = -0,064$$

$$m_2 = \frac{1,13 - 1,28}{12 - 8} = -0,037$$

$$m_3 = \frac{0,90 - 1,13}{16 - 12} = -0,059$$

$$m_4 = \frac{0,34 - 0,90}{20 - 16} = -0,140$$

O declive médio obtido é $-0,075$. O valor absoluto deste declive é a k_{el} e a unidade é o recíproco do tempo, neste caso, $0,075 \text{ h}$.

Obtém-se valores diferentes porque na folha de cálculo são usados valores com maior número de casas decimais. Pelo motivo de obtermos resultados mais exatos, recomendamos que seja efetuada a estimação dos parâmetros farmacocinéticos usando a estratégia da folha de cálculo.

✓ Cálculo do tempo de semi-vida biológico - $t_{1/2}$

O tempo de semi-vida biológico corresponde ao tempo necessário para a concentração do fármaco reduzir-se a metade. A relação matemática para a sua determinação é: $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$, ou substituindo $\ln 2$ pelo seu valor 0,693.

Pela sua fórmula é possível constatar que este parâmetro farmacocinético só depende de k_{el} .

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{0,070} = 9,9 \text{ h} \approx 10 \text{ h}$$

✓ Cálculo da concentração ao tempo zero ou inicial - C_0

A determinação da C_0 é importante neste modelo para a determinação do volume aparente de distribuição (V_d). À semelhança das resoluções anteriores, iremos efetuar a determinação desta concentração através das duas metodologias.

Se recorrer a folha de cálculo, pode verificar na Figura 1 que obtém uma equação da reta da transformação logarítmica das concentrações vs. tempo, cuja ordenada na origem (b) é o $\ln C_0$ que, neste caso, assume o valor de 1,872. A C_0 será então o expoente deste valor, cálculo matemático que retira a transformação logarítmica efetuada.

$$\ln C_0 = 1,872 \iff C_0 = e^{1,872} \iff C_0 = 6,50 \text{ mg/l}$$

Se efetuar o cálculo manual, deve observar que a C_0 pode ser determinada pelo modelo:

$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \iff C_0 = \frac{C}{e^{-k_{el} \cdot t}}$. Assim, procede-se à substituição de todos os valores de C_p vs. tempo experimentais para obtenção de C_0 e, posteriormente e à semelhança do cálculo da k_{el} , efetua-se a média dos valores obtidos $\overline{C_0}$.

$$C_0 = \frac{4,65}{e^{-0,070 \cdot 4}} = 6,15 \text{ mg/l}$$

$$C_0 = \frac{3,60}{e^{-0,070 \cdot 8}} = 6,30 \text{ mg/l}$$

$$C_0 = \frac{3,10}{e^{-0,070 \cdot 12}} = 7,18 \text{ mg/l}$$

$$C_0 = \frac{2,45}{e^{-0,070 \cdot 16}} = 7,51 \text{ mg/l}$$

$$C_0 = \frac{1,40}{e^{-0,070 \cdot 20}} = 5,68 \text{ mg/l}$$

$$\overline{C_0} = 6,56 \text{ mg/l}$$

/ Cálculo do volume aparente de distribuição – V_d

Este parâmetro farmacocinético é fundamental para a relação entre dose ou quantidade de fármaco e as respectivas concentrações. A sua determinação efetua-se através da relação:

$$C_0 = \frac{\text{Dose}}{V_d} \Leftrightarrow V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

$$\text{Neste caso, } V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0} = \frac{250}{6,50} = 38,46 \text{ l.}$$

/ Cálculo da clearance plasmática ou total - CI

A clearance pode ser definida como o volume de sangue depurado de fármaco por unidade de tempo e calcula-se através da seguinte fórmula: $CI = k_{el} \cdot V_d$.

$$\text{Neste caso, } CI = k_{el} \cdot V_d = 0,070 \cdot 38,46 = 2,69 \text{ l/h}$$

/ Cálculo da área sobre a curva C_p versus tempo - AUC_0^∞

Este parâmetro farmacocinético é não compartimental, pois determina-se diretamente através da área ocupada pela curva concentração plasmática *versus* tempo. O método dos trapézios é o mais adequado para a sua determinação quando estão disponíveis vários valores experimentais C_p vs. tempo. No entanto, existe uma aproximação matemática relevante e muito usada na prática clínica pela sua relação entre a dose e a clearance e pela sua simplicidade. Iremos usar esta relação para determinar este parâmetro nesta resolução por ser a aproximação mais usada na prática clínica. Aconselhamos a recorrer a manuais de farmacocinética básica para verificarem a determinação deste parâmetro pelo método dos trapézios (ou consultar o capítulo 2 deste manual – administração extravascular).

$$\text{A relação matemática a ser usada será: } AUC_0^\infty = \frac{\text{dose}}{CI}$$

$$\text{Neste caso, } AUC_0^\infty = \frac{250}{2,69} = 92,94 \text{ mg/l/h}$$

EXERCÍCIO 1.2

No âmbito da avaliação farmacocinética de um novo medicamento, administrou-se, por via intravenosa, em bólus, uma dose de 300 mg de fármaco a voluntários saudáveis. Na Tabela 3 expõem-se as concentrações plasmáticas obtidas.

TABELA 3. Concentrações plasmáticas médias do fármaco em função do tempo (administração intravenosa em bólus).

Tempo (h)	Concentração plasmática (µg/ml)
3	3,80
13	1,20
20	0,60

CALCULE:

- a) $t_{1/2}$
- b) V_d
- c) Cl
- f) A velocidade de eliminação, em µg/h, 8 horas após a administração.
- e) A quantidade de fármaco existente no organismo 9 horas após a administração

A RELEMBRAR...

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL,
DOSE ÚNICA, INTRAVASCULAR

$$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$C_0 = \frac{D}{V_d}$$

RELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS:

$$c_t = \frac{Q_t}{V}$$

$$v_{el\ t} = Cl \cdot c_t$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

Para a determinação do tempo de semi-vida biológica é necessário determinar a k_{el} , pela equação: $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$. Também não temos informação de qual o modelo que se ajusta aos dados, apenas sabemos que foi administrado por via intravenosa, em regime de bólus, dose única. O primeiro passo será então determinar o modelo que melhor se ajusta aos dados e determinar a k_{el} . Sugerimos que seja efetuada a metodologia apresentada na resolução do exercício anterior. Neste caso, iremos apenas apresentar a resolução com recurso a folha de cálculo.

Na Tabela 4 apresentamos a transformação logarítmica das concentrações (logaritmos neperianos) *versus* tempo.

TABELA 4. Transformação logarítmica das concentrações plasmáticas do fármaco em função do tempo.

Tempo (h)	Ln Cp
3	1,34
13	0,18
20	-0,51

Na Figura 3 apresentamos a regressão linear da transformação logarítmica das concentrações *versus* tempo.

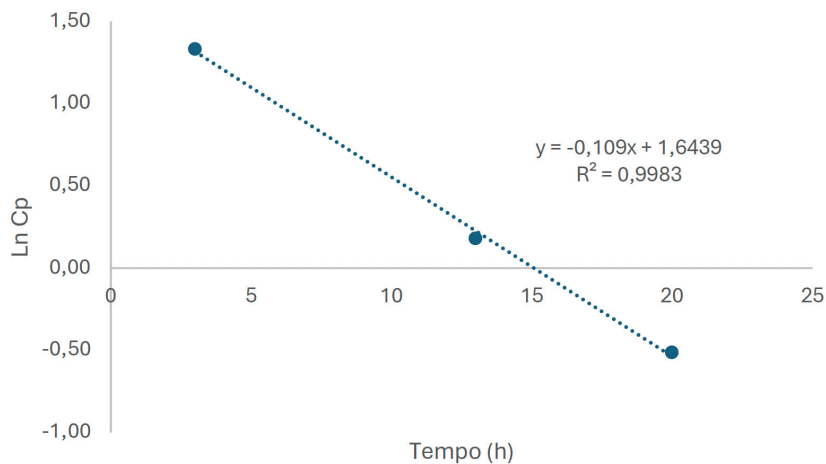


FIGURA 3. Representação gráfica do logaritmo neperiano das concentrações plasmáticas *versus* tempo em escala linear.

Pela observação do gráfico dos valores de $\ln C_p$ vs. tempo podemos verificar que obtemos uma reta. Esta observação indica-nos que, o modelo farmacocinético que melhor se ajusta a estes dados será o modelo monocompartimental (também se pode confirmar pelo coeficiente de determinação r^2). Pela equação da reta apresentada conseguimos determinar a $k_{el} = 0,109 \text{ h}^{-1}$.

Assim, pela equação que relaciona a k_{el} com o $t_{1/2}$, obtemos: $t_{1/2} = \frac{0,693}{0,109} = 6,36 \text{ h}$

ALÍNEA B.

De forma semelhante à alínea anterior, para a determinação do V_d necessitamos obter a C_0 para aplicarmos a relação:

$$C_0 = \frac{\text{Dose}}{V_d} \Leftrightarrow V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

Através da equação da reta da Figura 3, observamos que o $\ln C_0 = 1,644 \Leftrightarrow C_0 = e^{1,644} \Leftrightarrow C_0 = 5,18 \text{ } \mu\text{g/ml} = \text{mg/l}$

$$\text{Assim, } V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0} = \frac{300}{5,18} = 57,92 \text{ l.}$$

O modelo representativo deste fármaco é $C = 5,18 \cdot e^{-0,109 \cdot t}$.

ALÍNEA C.

Para a determinação da clearance usamos a relação $Cl = k_{el} \cdot V_d$. Neste caso, $Cl = 0,109 \cdot 57,92 = 6,31 \text{ l/h}$.

ALÍNEA D.

Para a determinação da velocidade de eliminação 8 horas após a administração (Vel_{8h}), em $\mu\text{g/h}$, que se traduz na equação: $Vel_{8h} = C_{8h} \cdot Cl$. A estratégia de resolução passa pela determinação da concentração plasmáticas às 8h usando o modelo representativo da farmacocinética do fármaco.

O modelo é $C = 5,18 \cdot e^{-0,109 \cdot t}$, pelo que $C_{8h} = 5,18 \cdot e^{-0,109 \cdot 8} = 2,17 \text{ } \mu\text{g/ml}$.

Uma vez que se pretende que a Vel_{8h} seja determinada em $\mu g/h$, temos de transformar a CI para unidades de ml/h . Assim, a CI assume o valor de 6,31 l/h , o que corresponde a 6310 ml/h . Pelo que, a $Vel_{8h} = C_{8h} \cdot CI = 2,17 \cdot 6310 = 13693 \mu g/h$.

ALÍNEA E.

Para a determinação da quantidade de fármaco existente no organismo 9 horas após a administração, necessitamos determinar a C_{9h} e através da relação $C_{9h} = \frac{Q_{9h}}{V_d}$ obter o valor pretendido.

A determinação da C_{9h} efetua-se pelo modelo: $C_{9h} = 5,18 \cdot e^{-0,109 \cdot 9} = 1,94 \mu g/ml = mg/l$

$$\text{Assim, } C_{9h} = \frac{Q_{9h}}{V_d} \Leftrightarrow Q_{9h} = C_{9h} \cdot V_d = 1,94 \cdot 57,92 = 112,4 \text{ mg}$$

EXERCÍCIO 1.3

Após a administração de 25 mg de um determinado fármaco, por via intravenosa, obtiveram-se as concentrações plasmáticas indicadas na Tabela 5.

TABELA 5. Concentrações plasmáticas do fármaco em função do tempo após administração intravascular.

Tempo (h)	Concentração plasmática ($\mu g/ml$)
0,5	0,45
1,0	0,32
1,5	0,25
2,0	0,21
2,5	0,18
3,0	0,155
4,0	0,126
6,0	0,090
8,0	0,068
10,0	0,054

A RELEMBRAR...

MODELO BICOMPARTIMENTAL,
DOSE ÚNICA, INTRAVASCULAR

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$C_0 = A_0 + B_0$$

$$C_0 = \frac{D}{V_c}$$

$$V_{dEE} = V_c \cdot \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right)$$

$$k_{21} = \frac{A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha}{A_0 + B_0}; k_{el} = \frac{\beta \cdot \alpha}{k_{21}}; k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el}$$

Considerando que o fármaco apresenta um modelo farmacocinético de dois compartimentos:

- Trace o gráfico $\ln C$ versus tempo.
- Calcule β , B_0 e $t_{1/2\beta}$.
- Calcule α , A_0 e $t_{1/2\alpha}$.
- Calcule o volume aparente de distribuição do fármaco.
- Calcule o volume aparente de distribuição do compartimento central.
- Calcule a concentração plasmática às 5 horas.

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

O enunciado do exercício refere que se pode considerar que o fármaco apresenta um modelo farmacocinético de dois compartimentos, ou seja, terá comportamento bicompartimental e se ajustará ao modelo biexponencial:

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Considerando que esta informação estaria omissa no enunciado, teríamos de iniciar o ajuste dos valores Cp vs. tempo ao modelo monocompartimental e, em seguida, ao bicompartimental e verificar que este último era o que melhor se ajustava aos valores. Este ponto poderá ser efetuado através da representação gráfica dos Ln Cp vs. tempo. À semelhança do exercício 1.1, poderemos efetuar a resolução desta alínea usando escala semi-logarítmica ou então determinando os Ln Cp e aplicar uma escala linear. Na Tabela 6 apresentamos a transformação das Cp para os Ln Cp.

TABELA 6. Logaritmos neperianos das concentrações plasmáticas do fármaco em função do tempo após administração intravascular.

Tempo (h)	Ln Cp
0,5	-0,80
1,0	-1,14
1,5	-1,39
2,0	-1,56
2,5	-1,71
3,0	-1,86
4,0	-2,07
6,0	-2,41
8,0	-2,69
10,0	-2,92

Na Figura 4 apresentamos a regressão linear da transformação logarítmica das concentrações *versus* tempo.

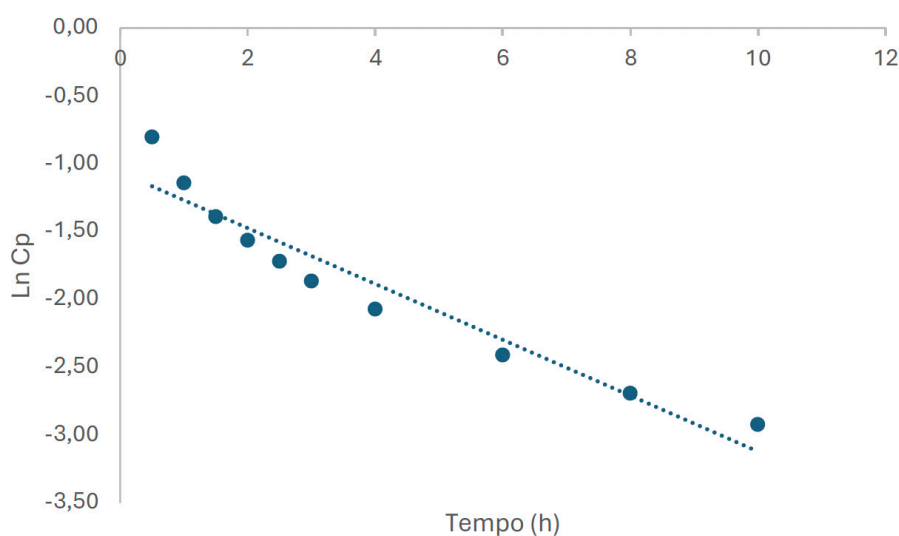


FIGURA 4. Representação gráfica do logaritmo neperiano das concentrações plasmáticas *versus* tempo em escala linear.

Pela observação da Figura 4 e comparando com o obtido nos exercícios 1.1 e 1.2, verificamos que existirá uma fase inicial em curva exponencial e uma fase final em reta. A transformação logarítmica apenas linearizou os dados na fase final (a partir do tempo de 4 horas). Na fase inicial, ainda obtemos uma função exponencial (que se traduz no formato de curva), pelo que, nesta fase, teríamos um modelo biexponencial e, na segunda fase, um modelo monoexponencial. Este comportamento é típico do modelo bicompartimental. O modelo de dois compartimentos em dose única por bólus intravenoso caracteriza-se por:

Fase inicial rápida biexponencial: A diminuição dos valores de concentração são explicadas pela presença de dois expoentes que caracterizam a distribuição do fármaco entre compartimentos (expoente alfa) e a excreção de fármaco (expoente beta). Nesta fase, o modelo será: $C = A_0 \cdot e^{-\alpha t} + B_0 \cdot e^{-\beta t}$ pelo que, quando aplicamos a transformação logarítmica apenas retiramos um expoente e o outro mantém o formato de curva exponencial nos dados, conforme se observa na Figura 4.

Fase final lenta monoexponencial: Após ser atingido o equilíbrio na distribuição, isto é, após a velocidade de distribuição para o compartimento periférico igualar a velocidade de retorno deste compartimento para o compartimento central, iremos observar o desaparecimento do exponencial alfa e a manutenção do expoente beta. Nesta fase, apenas a excreção explica a descida dos valores de Cp, porque a distribuição está em equilíbrio. O modelo pode ser simplificado para o seguinte: $C = B_0 \cdot e^{-\beta t}$

O modelo bicompartimental da administração intravascular em regime de bólus dose única é caracterizado por parâmetros denominados de macroconstantes (A_0 , B_0 , α e β) e microconstantes (k_{el} , k_{12} e k_{21}). Para a determinação destes parâmetros a partir dos dados fornecidos, podemos aplicar o método dos residuais. Este método irá ser aplicado na resolução da alínea b e d.

Na Figura 5, apresenta-se o raciocínio geral deste método.

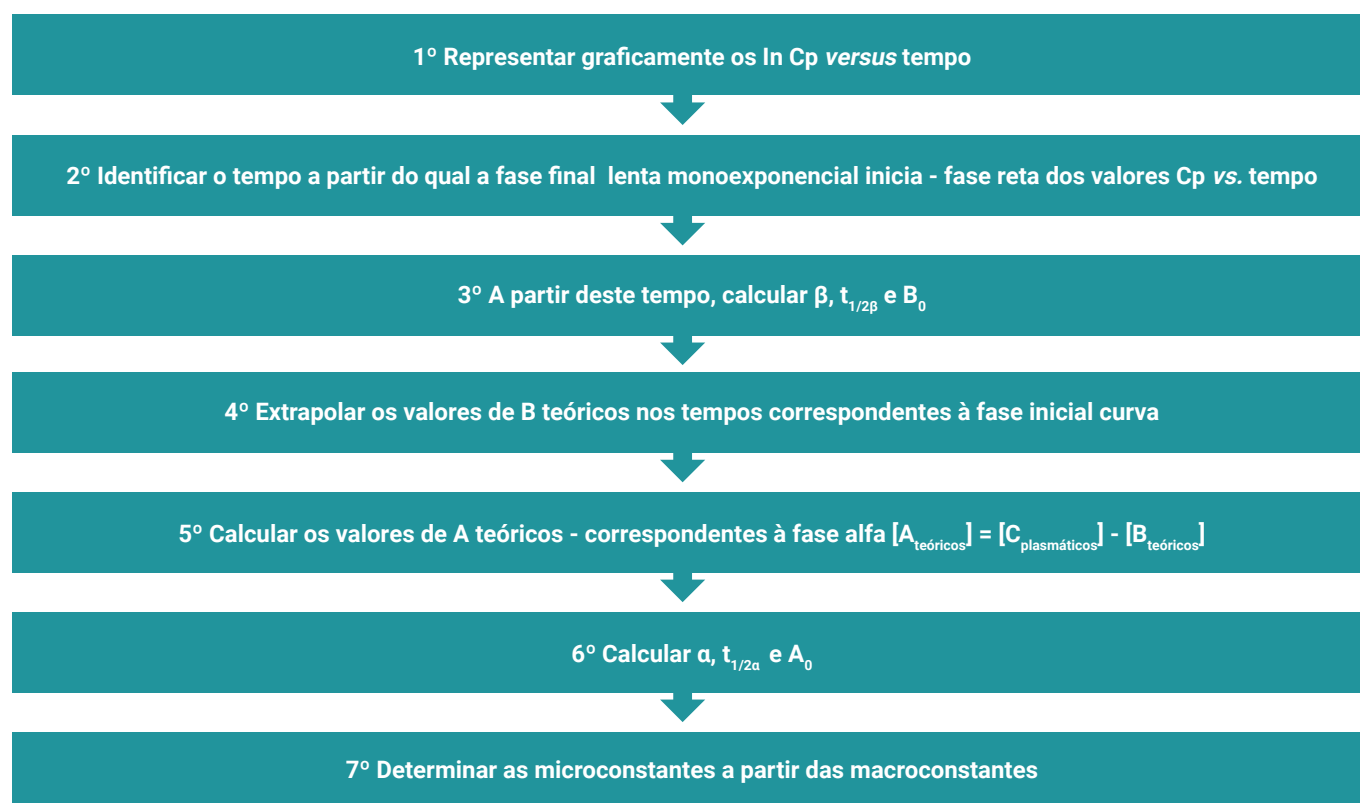


FIGURA 5. Representação esquemática do método dos residuais para determinação dos parâmetros farmacocinéticos representativos de modelo bicompartimental, dose única bólus intravascular.

ALÍNEA B.

Através da observação gráfica, identifica-se que a partir das 4 horas os valores do $\ln C_p$ vs. tempo parecem ajustar-se a uma reta. Neste caso, podemos assumir que estamos na fase final lenta, onde a excreção do fármaco é a única cinética responsável pela diminuição das C_p , uma vez que a distribuição se encontra em equilíbrio. Assim, nesta fase, podemos simplificar o modelo: $C = B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t}$. Uma vez que apenas temos um exponencial, podemos linearizar a função transformando as C_p em $\ln C_p$ e obteremos uma reta, cujo valor absoluto do declive será β e a ordenada na origem será $\ln B_0$. Para esta situação, poderemos resolver usando a folha de cálculo ou então algebricamente como efetuado no exercício 1.1. Iremos apresentar a resolução usando a folha de cálculo. Iniciamos pela seleção dos $\ln C_p$ da fase final lenta – Tabela 7.

TABELA 7. Aplicação do método dos residuais – passo 2.

Tempo (h)	$\ln C_p$
4,0	-2,07
6,0	-2,41
8,0	-2,69
10,0	-2,92

De seguida, iremos determinar a regressão linear $\ln C_p = \ln B_0 - \beta \cdot t$ destes valores – Figura 6 (representados pela cor laranja).

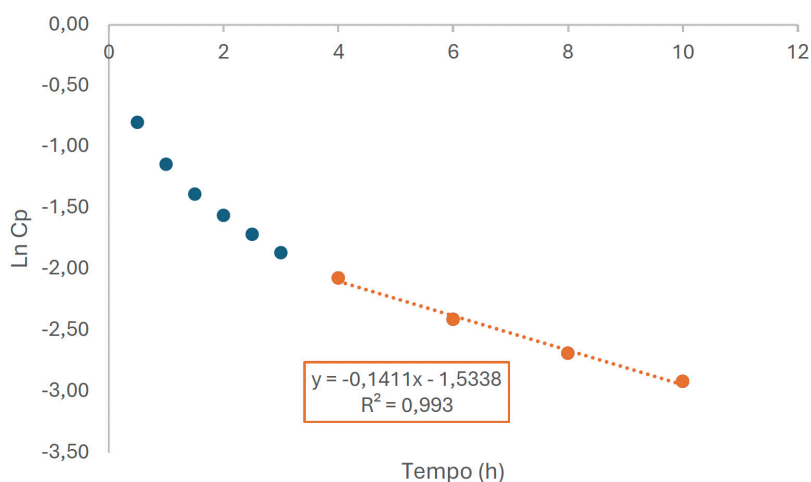


FIGURA 6. Representação gráfica do logaritmo neperiano das concentrações plasmáticas versus tempo em escala linear e a laranja a fase final lenta.

O valor absoluto do declive da reta apresentada será o parâmetro β que, neste caso, assume o valor de $0,141 \text{ h}^{-1}$. O $t_{1/2\beta}$ obtém-se através da equação $t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$. Neste caso, $t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{0,141} = 4,91 \text{ h}$.

A ordenada na origem traduz o $\ln B_0$, pelo que, quando se pretende obter o B_0 , teremos de retirar o logaritmo neperiano.

Assim, neste caso, $\ln B_0 = -1,534 \Leftrightarrow B_0 = e^{-1,534} = 0,22 \text{ } \mu\text{g/ml} = \text{mg/L}$.

O modelo da fase final lenta é $B = 0,22 \cdot e^{-0,141 \cdot t}$.

ALÍNEA C.

Para a determinação da fase alfa, necessitamos determinar os passos 4, 5 e 6 da Figura 5.

Inicia-se pela extrapolação dos valores de B teóricos nos tempos prévios às 4h, aplicando o modelo da fase β , substituindo os tempos no modelo. A título de exemplo: $B_{0,5} = 0,22 \cdot e^{-0,141 \cdot 0,5} = 0,21 \mu\text{g/ml} = \text{mg/l}$.

Os restantes valores encontram-se na Tabela 8.

TABELA 8. Aplicação do método dos residuais – passo 4.

Tempo (h)	Concentração plasmática ($\mu\text{g/ml}$)	B teóricos ($\mu\text{g/ml}$)
0,5	0,45	0,21
1,0	0,32	0,19
1,5	0,25	0,18
2,0	0,21	0,17
2,5	0,18	0,15
3,0	0,115	0,14
4,0	0,126	
6,0	0,090	
8,0	0,068	
10,0	0,054	

Na Figura 7 representamos o modelo da fase β - laranja.

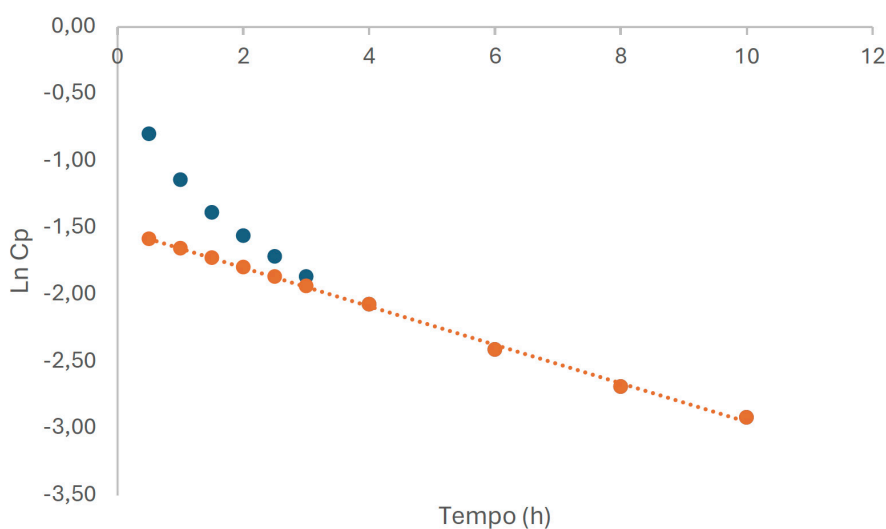


FIGURA 7. Representação gráfica do logaritmo neperiano beta versus tempo

Os residuais (valores da fase α teóricos – A) traduzem-se na diferença da concentração plasmática experimental e do valor de concentração B teórico para cada tempo. Poder-se-ia assumir que os valores de concentração B versus tempo traduzem a cinética de excreção e os valores de concentração A versus tempo traduzem a cinética de distribuição até ao seu equilíbrio:

$$[A] = [C_p] - [B] \Leftrightarrow [\text{Distribuição}] = [C_p] - [\text{Excreção}]$$

A título de exemplo, $[A] = [C_p] - [B] \Leftrightarrow [A] = 0,45 - 0,21 = 0,24 \mu\text{g/ml} = \text{mg/l}$.

Na Tabela 9, resumem-se os resultados destes cálculos nos diferentes tempos.

TABELA 9. Aplicação do método dos residuais – passo 5.

Tempo (h)	Concentração plasmática (µg/ml)	B teóricos(µg/ml)	A teóricos(µg/ml)
0,5	0,45	0,21	0,24
1,0	0,32	0,19	0,13
1,5	0,25	0,18	0,07
2,0	0,21	0,17	0,04
2,5	0,18	0,15	0,03
3,0	0,115	0,14	0,01
4,0	0,126		
6,0	0,090		
8,0	0,068		
10,0	0,054		

Uma vez obtidos os valores de concentração A teóricos, iremos ajustar ao modelo monoexponencial $A = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t}$. Este ajuste será efetuado conforme anteriormente apresentado, linearizando a função através dos logaritmos neperianos de A teóricos e determinando a equação da reta $\ln A = \ln A_0 - \alpha \cdot t$. Na Tabela 10, apresentam-se os $\ln A$ calculados e na Figura 8 a respetiva representação gráfica com a regressão linear obtida.

TABELA 10. Aplicação do método dos residuais – passo 6.

Tempo (h)	Ln A
0,5	-1,41
1,0	-2,05
1,5	-2,63
2,0	-3,12
2,5	-3,67
3,0	-4,52

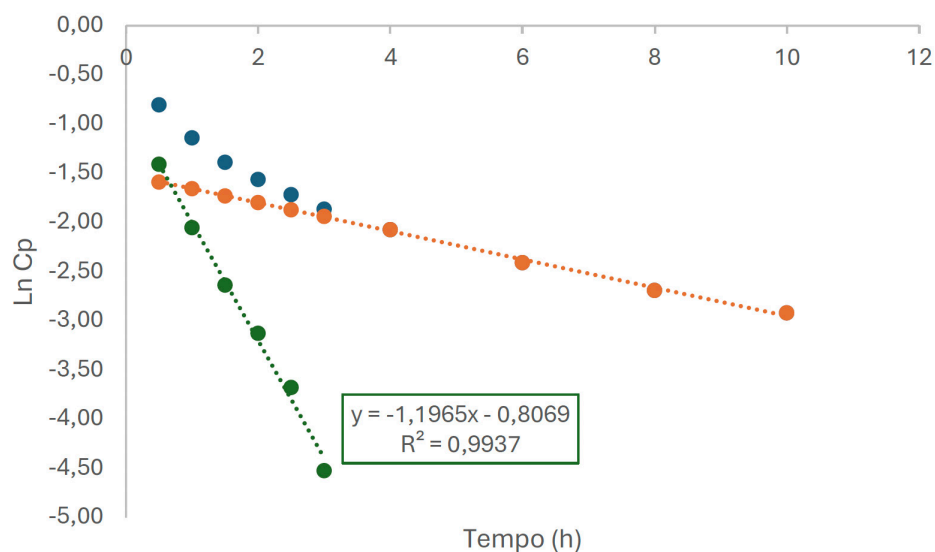


FIGURA 8. Representação gráfica do logaritmo neperiano alfa versus tempo – verde.

O valor absoluto do declive da reta apresentada será o parâmetro α que, neste caso, assume o valor de $1,197 \text{ h}^{-1}$. O $t_{1/2\alpha}$ obtém-se através da equação $t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha}$. Neste caso, $t_{1/2\alpha} = \frac{0,693}{1,197} = 0,58 \text{ h}$.

A ordenada na origem traduz o $\ln A_0$, pelo que, quando se pretende obter o A_0 , teremos de retirar o logaritmo neperiano. Assim, neste caso, $\ln A_0 = -0,807 \Leftrightarrow A_0 = e^{-0,807} = 0,45 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} = \text{mg/l}$.

O modelo aplicado a este fármaco é biexponencial e traduz-se em: $C = 0,45 \cdot e^{-1,197 \cdot t} + 0,22 \cdot e^{-0,141 \cdot t}$.

ALÍNEA D E ALÍNEA E.

As determinações dos parâmetros farmacocinéticos de volume de distribuição irão ser calculados conjuntamente. No instante inicial, a dose administrada encontrar-se-á distribuída pelo compartimento central e pode ser determinada pela relação matemática $C_0 = \frac{D}{V_c}$ sendo que a $C_0 = A_0 + B_0$. Neste caso, $C_0 = 0,45 + 0,22 = 0,67 \mu\text{g/ml} = \text{mg/l}$ e $V_c = \frac{\text{dose}}{C_0} = \frac{25}{0,67} = 37,3 \text{ l}$.

Para a determinação do V_d em modelos bicompartimentais é aconselhável determinar o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio de distribuição (V_{dEE}) usando a relação $V_{dEE} = V_c \cdot \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}}\right)$.

Assim, é necessária a determinação prévia das microconstantes (k_{el} , k_{12} e k_{21}), usando as equações:

$$k_{21} = \frac{A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha}{A_0 + B_0}; k_{el} = \frac{\beta \cdot \alpha}{k_{21}}; k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el}$$

Neste caso, $k_{21} = \frac{0,45 \cdot 0,141 + 0,22 \cdot 1,197}{0,45 + 0,22} = 0,49 \text{ h}^{-1}$; $k_{el} = \frac{0,141 \cdot 1,197}{0,49} = 0,34 \text{ h}^{-1}$; $k_{12} = 1,197 + 0,141 - 0,49 - 0,34 = 0,51 \text{ h}^{-1}$

De seguida, determina-se o $V_{dEE} = 37,3 \cdot \left(1 + \frac{0,51}{0,49}\right) = 37,3 + 38,8 = 76,1 \text{ l}$. Adicionalmente, podemos verificar que o volume aparente do compartimento periférico terá um valor de $38,8 \text{ l}$.

ALÍNEA F.

Para a determinação da concentração plasmática às 5 horas, aplica-se diretamente o tempo ao modelo bicompartimental que se ajustou aos dados: $C_{5h} = 0,45 \cdot e^{-1,197 \cdot 5} + 0,22 \cdot e^{-0,141 \cdot 5} = 0,115 \text{ mg/l} = \mu\text{g/ml}$. Podemos verificar também que a componente α às 5 h é praticamente nula, porque o equilíbrio de distribuição já terá sido atingido (podemos estimar o tempo necessário para obter o equilíbrio de distribuição, multiplicando o tempo de semi-vida α por 5, obtendo um tempo estimado de 2,9 h).

EXERCÍCIO 1.4

Procedeu-se à administração de um fármaco por perfusão intravenosa de modo a obter a concentração no estado de equilíbrio de 20 µg/ml. Considerando que o volume aparente de distribuição do fármaco é de 15000 ml e que o respetivo tempo de semi-vida é 30 minutos, calcule:

- a) A velocidade de perfusão (K_0).
- b) A quantidade de fármaco que se deve dissolver em 500 ml de solução isotónica de glucose para administrar ao ritmo de 20 gotas por minuto (1 gota < > 0,05 ml).

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

A fórmula da concentração no estado de estacionário (C_{EE}) é a seguinte: $C_{EE} = \frac{K_0}{Cl}$. Então, o primeiro passo consiste em calcular a k_{el} a partir do valor de tempo de semi-vida concedido (i.e., 30 min = 0,5 h):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0,693}{0,5} = 1,386 \text{ h}^{-1}$$

A seguir, calcula-se a $Cl = k_{el} \cdot V_d = 15 \cdot 1,386 = 20,8 \text{ l/h} = \frac{20800 \text{ ml}}{60 \text{ min}} = 347 \text{ ml/min}$.

Assim, $K_0 = 20 \text{ µg/ml} \cdot 347 \text{ ml/min} = 6940 \text{ µg/min} = 6,94 \text{ mg/min}$

Por último, sublinha-se que:

- A velocidade de perfusão (K_0) corresponde à quantidade de fármaco administrada por unidade de tempo (i.e., massa·tempo⁻¹);
- A perfusão intravenosa constitui um método de administração contínua de um ou vários fármacos por via intravenosa, cujo objetivo é atingir a C_{EE} ;
- De acordo com a Farmacopeia Portuguesa 9, atualmente em vigor em Portugal e publicada em 2008, as preparações para perfusão são soluções aquosas ou emulsões de fase externa aquosa, estéreis e normalmente isotónicas com o sangue. Em geral, são destinadas a serem administradas em grande volume (>100 ml). Todavia, uma solução para perfusão também pode ser administrada em pequeno volume (≤ 100 ml).

ALÍNEA B.

Esta alínea refere-se ao compartimento externo de onde desaparece o fármaco a uma velocidade constante, determinada na alínea anterior. Trata-se então de uma cinética de ordem zero e, como tal, poderemos aplicar a regra de três simples em alguns cálculos.

1 gota ----- 0,05 ml

20 gotas ----- A

A = 1,0 ml

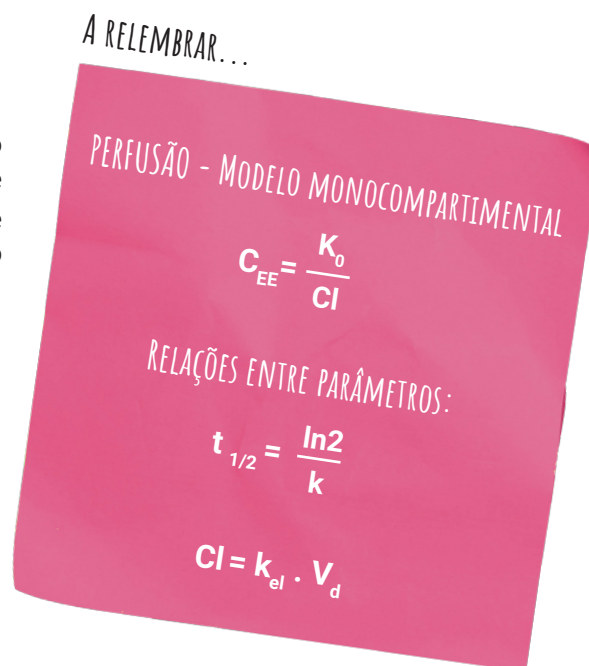
Deste modo, 20 gotas por minuto = 1,0 ml/min

Como $K_0 = 6,94 \text{ mg/min}$, então,

1,0 ml ----- 6,94 mg

500 ml ----- B

B = 3470 mg = 3,47 g



EXERCÍCIO 1.5

Dissolveram-se 87 mg de fármaco em 500 ml de solução isotónica de glucose e procedeu-se à administração por perfusão intravenosa ao ritmo de 20 gotas por minuto (1 gota < 0,05 ml). Assumindo que o volume aparente de distribuição do fármaco é 15 litros e que o respetivo tempo de semi-vida é 300 minutos, calcule:

- A concentração no estado de equilíbrio (C_{EE}) que se pretende obter.
- A quantidade de fármaco que se deve administrar simultaneamente, por via intravenosa rápida, de modo a obter, quase instantaneamente, a concentração no equilíbrio.
- Admitindo que se realiza estas duas administrações, calcule a concentração total de fármaco atingida ao fim de 2 horas.

A RELEMBRAR...

PERFUSÃO - MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

$$C = C_{EE} (1 - e^{-k_{el} \cdot T})$$

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl}$$

$$\text{DOSES MÚLTIPLAS: } D^* = C_{EE} \cdot V_d$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

O primeiro passo consiste em calcular a k_{el} a partir do valor do tempo de semi-vida (i.e., 300 min = 5 h):

$$k_{el} = \frac{0,693}{5} = 0,139 \text{ h}^{-1}.$$

$$\text{De seguida, calcula-se a } Cl = 15 \cdot 0,139 = 2,085 \text{ l/h} = \frac{2085 \text{ ml}}{60 \text{ min}} = 34,75 \text{ ml/min.}$$

Sabendo que, no compartimento externo,

1 gota ----- 0,05 ml

20 gotas ----- C

$C = 1,0 \text{ ml}$. Então, 20 gotas por minuto = 1,0 ml/min. O fármaco foi dissolvido em 500 ml, o que demoraria 500 min a ser perfundido. Pelo que a velocidade de perfusão, corresponderia aos 87 mg dissolvidos em 500 ml que seriam perfundidos em 500 min ao ritmo de perfusão estabelecido. Assim, $K_0 = \frac{87 \text{ mg}}{500 \text{ min}} = 0,174 \text{ mg/min} = 174 \text{ } \mu\text{g/min}$

Uma vez que pretendemos determinar qual a concentração no estado estacionário e, substituindo na fórmula:

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} = \frac{174}{34,75} = 5,0 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

ALÍNEA B.

A determinação da dose de choque ou carga (D^*) obtém-se através da equação:

$$D^* = C_{EE} \cdot V_d = 5,0 \cdot 15000 = 75000 \text{ } \mu\text{g} = 75 \text{ mg.}$$

Destaca-se que:

➔ A grande vantagem terapêutica da administração simultânea de um fármaco por injeção intravenosa rápida e por perfusão intravenosa é que desde o início até ao final, a concentração plasmática total é igual à C_{EE} . Assim, a concentração plasmática total de um fármaco ao tempo t ($C_{TOTAL\ t}$) é igual à soma da concentração plasmática do fármaco proveniente da injeção intravenosa rápida ao tempo t ($C_{IVR\ t}$) e da concentração plasmática do fármaco proveniente da perfusão intravenosa ao tempo t ($C_{Perfusão\ t}$): $C_{TOTAL\ t} = C_{EE} = C_{IVR\ t} + C_{Perfusão\ t}$

➔ A dose de fármaco administrada pela injeção intravenosa rápida corresponde à dose de carga ou choque (D^*). Por sua vez, a dose de fármaco administrada pela perfusão intravenosa corresponde à dose de manutenção (D_m).

ALÍNEA C.

Conforme referido na alínea anterior, a $C_{\text{Total } 2h} = C_{\text{IVR } 2h} + C_{\text{Perfusão } 2h}$. Pelo que, poderemos determinar as duas concentrações:

Administração IV rápida: $C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$. Neste caso, $C_{2h} = 5 \cdot e^{-0,139 \cdot 2} = 3,78 \mu\text{g/ml}$

Perfusão intravenosa: $C = C_{EE} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T})$. Neste caso, $C_{2h} = 5 \cdot (1 - e^{-0,139 \cdot 2}) = 1,22 \mu\text{g/ml}$

Deste modo, $C_{\text{Total } 2h} = C_{\text{IVR } 2h} + C_{\text{Perfusão } 2h} = 3,78 + 1,22 = 5,0 \mu\text{g/ml}$. Como seria de esperar, a concentração total ao fim de 2 horas é igual à concentração do fármaco no estado de equilíbrio (C_{EE}).

EXERCÍCIO 1.6

Para se obter uma concentração no equilíbrio de 10 µg/ml, administraram-se por perfusão intravenosa 578 mg de um fármaco dissolvidos em 450 ml de solução isotônica de cloreto de sódio.

- a) A que ritmo (em número de gotas por minuto) se deve proceder à administração, sabendo que o volume aparente de distribuição do fármaco é de 50000 ml e que o respetivo tempo de semi-vida é de 180 minutos? (1 gota < 0,05 ml).
- b) Ao fim de quanto tempo se alcança 60% da concentração no equilíbrio?

A RELEMBRAR...

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL,
DOSE ÚNICA, INTRAVASCULAR

$$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

RELAÇÕES ENTRE PARÂMETROS:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

$$Cl = k_{el} \cdot V_d$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

Sabendo o tempo de semi-vida (i.e., 180 min = 3 h), determina-se a $k_{el} = \frac{0,693}{3h} = 0,231 \text{ h}^{-1}$

Sabendo o volume aparente de distribuição (i.e., 50000 ml = 50 l) e a constante de eliminação, calcula-se:

$$Cl = 50 \cdot 0,231 = \frac{11550 \text{ ml}}{60 \text{ min}} = 192,5 \text{ ml/min}$$

Após a determinação dos parâmetros farmacocinéticos, iremos agora determinar as características do compartimento externo de onde desaparecerá o fármaco para ser perfundido no doente. Neste compartimento, iremos proceder ao cálculo da concentração de fármaco a partir dos dados fornecidos, $C = \frac{578 \text{ mg}}{450 \text{ ml}} = 1,284 \text{ mg/ml}$.

A partir da fórmula da concentração em estado de equilíbrio (C_{EE}), determina-se a velocidade de perfusão:

$$K_0 = C_{EE} \cdot Cl = 10 \text{ µg/ml} \cdot 192,5 \text{ ml/min} = 1925 \text{ µg/min} = 1,925 \text{ mg/min}.$$

Considerando,

$$1,284 \text{ mg} \text{ ----- } 1 \text{ ml}$$

$$1,925 \text{ mg} \text{ ----- } D$$

$$D = 1,50 \text{ ml}$$

Então, o ritmo de perfusão será

$$1 \text{ gota} \text{ ----- } 0,05 \text{ ml}$$

$$E \text{ ----- } 1,50 \text{ ml}$$

$$E = 30 \text{ gotas por minuto ou } 1,50 \text{ ml/min}.$$

ALÍNEA B.

Para calcular o tempo ao fim do qual se atinge uma determinada percentagem da C_{EE} , aplica-se a seguinte fórmula, onde X corresponde à fração da C_{EE} que é atingida: $t_x = -1,44 \cdot t_{1/2} \cdot \ln(1 - X)$

Substituindo, $t_{0,6} = -1,44 \cdot 3 \cdot \ln(1 - 0,6)$, obtemos $t_{0,6} = 3,95 \approx 4h$.

2. ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR VIA EXTRAVASCULAR

Autora: **Matilde Merino Sanjuán**

A Professora Doutora Matilde Merino Sanjuán é catedrática da *Universitat de València*, no Departamento de Farmácia e Tecnologia Farmacêutica, e investigadora do *Instituto Interuniversitario de Biotecnología y Tecnología Farmacéutica* (IDM). Doutorada em 1987 com uma tese sobre a absorção intestinal do baclofeno, desenvolveu carreira dedicada à tecnologia farmacêutica, farmacocinética e farmacometria, aplicando modelos PBPK e PK/PD ao desenvolvimento e uso racional de medicamentos. Coordena projetos como o ERAMET, focado em medicamentos órfãos e pediátricos, e outros sobre formulações oculares e tópicas. Com mais de 120 publicações, tem estudado a biodisponibilidade de fármacos como o ibuprofeno e a atorvastatina, a equivalência de formulações tópicas e a personalização terapêutica em áreas como a psoríase. Em 2025, foi distinguida como Académica de Número pela Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, destacando-se como referência ibérica na integração da modelação farmacocinética com a prática clínica.

OBJETIVOS:

1.

Cálculo de parâmetros farmacocinéticos extravasculares a partir dos dados de concentração plasmática-tempo (C_p-t).

2.

Cálculo da biodisponibilidade absoluta e relativa. Avaliar a fração da dose que atinge a circulação sistémica, comparando diferentes vias de administração ou formulações do mesmo fármaco.

3.

Cálculo de doses de manutenção e individualização dos regimes posológicos. Estimar doses adequadas com base nos parâmetros farmacocinéticos e adaptar o regime de administração extravascular às características do doente.

Passos a seguir para calcular os parâmetros farmacocinéticos do modelo monocompartimental extravascular

Representar graficamente, em escala semi-logarítmica, os dados disponíveis e observar o perfil da curva de concentração plasmática-tempo (C_p-t). Se se obter um perfil biexponencial, o modelo cinético mais provável será o monocompartimental, e se se obter um perfil triexponencial, o modelo cinético mais provável será o bicompartimental.

O modelo monocompartimental após a administração do fármaco por via extravascular representa-se graficamente através de dois compartimentos: um compartimento que corresponde ao local de absorção (A), e um compartimento interno, que representa o organismo (C) (Figura 9). Os parâmetros do modelo monocompartimental extravascular são a constante de velocidade de absorção (k_a), a constante de velocidade de eliminação (k_{el}) e o volume de distribuição do fármaco (V_d).

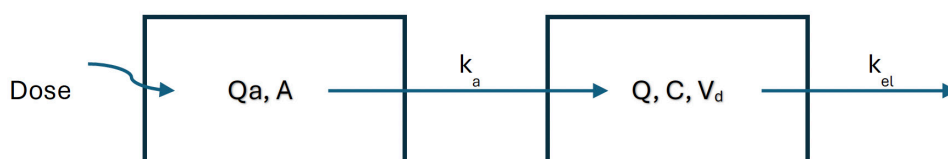


FIGURA. 9. Representação gráfica do modelo monocompartimental extravascular.

Qa: quantidade de fármaco remanescente no local de absorção; A: concentração de fármaco remanescente no local de absorção; Qc: quantidade de fármaco no organismo; C: concentração plasmática do fármaco; k_a : constante de velocidade de absorção do fármaco; k_{el} : constante de velocidade de eliminação do fármaco; V_d : volume de distribuição do fármaco.

Pressupondo que o fármaco apresenta comportamento linear e que, portanto, todos os processos LADME obedecem a cinética de primeira ordem, a equação diferencial que caracteriza o modelo farmacocinético monocompartimental extravascular é a seguinte: $\frac{dC}{dt} = k_a \cdot A - k_{el} \cdot C$

Ao integrar esta equação obtém-se a equação de Bateman ou a equação integrada que se apresenta em seguida:

$$\text{Equação de Bateman: } C = \frac{f \cdot D}{V_d} \left(\frac{k_a}{k_a - k_{el}} \right) \cdot (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

$$\text{Equação integrada: } C = C^0 \cdot e^{-k_{el}t} - A^0 \cdot e^{-k_a t}$$

Nas equações, C é a concentração plasmática de fármaco a um tempo t; f a biodisponibilidade do fármaco; D a dose administrada; C^0 a ordenada na origem obtida pela extrapolação até ao eixo das ordenadas da fase terminal da curva concentração plasmática-tempo; A^0 a ordenada na origem obtida pela extrapolação até ao eixo das ordenadas dos residuais (explicados mais adiante); k_a a constante de velocidade de absorção do fármaco; k_{el} a constante de velocidade de eliminação do fármaco e V_d o volume de distribuição do fármaco.

Se, além da informação do fármaco obtida após a sua administração por via extravascular, se dispuser também de dados após a sua administração por via intravenosa, será possível verificar se, após a administração extravascular, ocorre (ou não) o fenómeno flip-flop (quando $k_a < k_{el}$).

O cálculo dos parâmetros do modelo monocompartimental, a partir dos dados experimentais de C_p-t após administração extravascular, pode ser realizado recorrendo às equações diferenciais ou às equações integradas do modelo. No caso de se utilizarem as equações integradas, aplicam-se:

a) O método dos residuais;

b) O método de Wagner-Nelson.

Passos a seguir para calcular os parâmetros farmacocinéticos do modelo monocompartimental utilizando o método dos residuais:

1. Selecionar os pares de valores experimentais (C_p-t) que definem uma reta em escala semi-logarítmica. A equação que descreve a fase terminal da curva (quando o processo de absorção do fármaco já terminou) é a seguinte:

$$C = C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

Esta equação transforma-se numa reta quando se utilizam os logaritmos neperianos da concentração ($\ln C_p$). Deste modo, a equação anterior, na sua forma logarítmica, apresenta-se da seguinte forma:

$$\ln C = \ln C^0 - k_{el} \cdot t$$

Equação de uma reta cujo declive, em valor absoluto, corresponde à constante de velocidade de eliminação do fármaco (k_{el} , unidades de tempo recíproco, h^{-1}), e cuja ordenada na origem é o valor do \ln da concentração extrapolada ao tempo zero ($\ln C^0$).

2. Obter os \ln das concentrações plasmáticas dos pares de valores C_p-t selecionados anteriormente, realizar a regressão linear por mínimos quadrados dos $\ln C$ em função do tempo de colheita das amostras e calcular os parâmetros da reta (k_{el} e $\ln C^0$). Calcular o antilogaritmo de $\ln C^0$ para determinar C^0 .
3. Transformar a equação da reta anterior para a sua forma exponencial e obter, para os mesmos tempos de medição experimental, os valores das concentrações extrapoladas (C_{extr}).
4. Determinar os valores de concentração residual (A), calculando para cada tempo de colheita a diferença entre a concentração extrapolada e a concentração plasmática experimental ($C_{extr} - C_p$).
5. Obter os logaritmos neperianos das concentrações residuais ($\ln A = \ln(C_{extr} - C_p)$) e, através de regressão linear por mínimos quadrados das concentrações residuais em função do tempo, obter os parâmetros da equação. A expressão geral da equação da reta residual é: **$\ln A = \ln A^0 - k_a \cdot t$**

O declive da reta, em valor absoluto, corresponde à constante de velocidade de absorção do fármaco (k_a , h^{-1}) e a ordenada na origem ($\ln A^0$) é o valor da concentração residual extrapolada ao tempo zero. Esta equação, na sua forma exponencial, é a seguinte: **$A = A^0 \cdot e^{-k_a \cdot t}$**

EXERCÍCIO 2.1

Após a administração por via oral de uma formulação sólida contendo 500 mg de um fármaco antidepressivo, obtiveram-se os seguintes pares de valores de concentração plasmática-tempo. Após a administração de uma dose de 300 mg do mesmo fármaco por via intravenosa, determinou-se o valor da constante de velocidade de eliminação, que foi de $0,345 \text{ h}^{-1}$, e obteve-se um valor da área total sob a curva de C_p-t (AUC) igual a $106 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$. Com a informação disponível, **calcule todos os parâmetros do modelo.**

TABELA.11. Valores experimentais de concentração plasmática de fármaco versus tempo

Tempo(h)	Cp (experimental) (mg/L)
0,25	16,17
0,5	26,52
1	36,16
2	35,47
3	27,80
5	14,66
7	7,41
9	3,72
12	1,32

A RELEMBRAR...

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL
DOSE ÚNICA, EXTRAVASCULAR

$$C = C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - A^0 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

RELAÇÕES ENTRE PARÂMETROS:

$$AUC_{0-\infty} = \frac{C_0}{k_{el}}$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

1. Representar graficamente, em escala semilogarítmica, os dados disponíveis de concentração plasmática-tempo (C_p-t) – Figura 10.

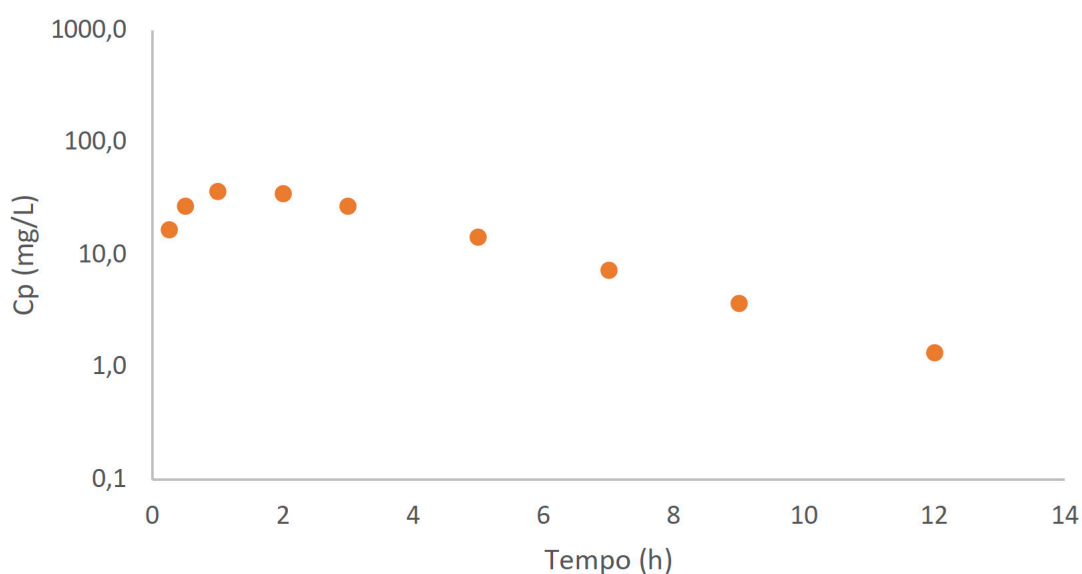


FIGURA.10. Representação gráfica da concentração plasmática de fármaco versus tempo.

A representação gráfica dos dados disponíveis em escala semi-logarítmica é biexponencial, o que sugere que se trata de um fármaco monocompartimental administrado por via extravascular. Por conseguinte, devem calcular-se os parâmetros k_a , k_{el} e V_d .

2. Cálculo dos parâmetros do modelo utilizando o método dos residuais

Após observar a representação gráfica das C_p - t em escala semi-logarítmica, selecionam-se os últimos quatro pares de valores experimentais C_p - t , uma vez que definem uma reta nesta escala. As concentrações plasmáticas (C_p) são transformadas em logaritmos neperianos (Tabela 12) e, através de regressão linear dos $\ln C_p$ em função do tempo de colheita, obtêm-se os parâmetros da equação (k_{el} e C^0) (Figura 11, A).

TABELA.12. Transformação logarítmica dos valores experimentais de concentração plasmática de fármaco versus tempo.

Tempo (h)	C_p (experimental) (mg/l)	$\ln C_p$
0,25	16,17	
0,5	26,52	
1	36,16	
2	35,47	
3	27,80	
5	14,66	2,67
7	7,41	1,99
9	3,72	1,31
12	1,32	0,29

TABELA.13. Parâmetros farmacocinéticos de eliminação estimados.

k_{el}	$0,339 \text{ h}^{-1}$
C^0	$78,84 \text{ mg/l}$

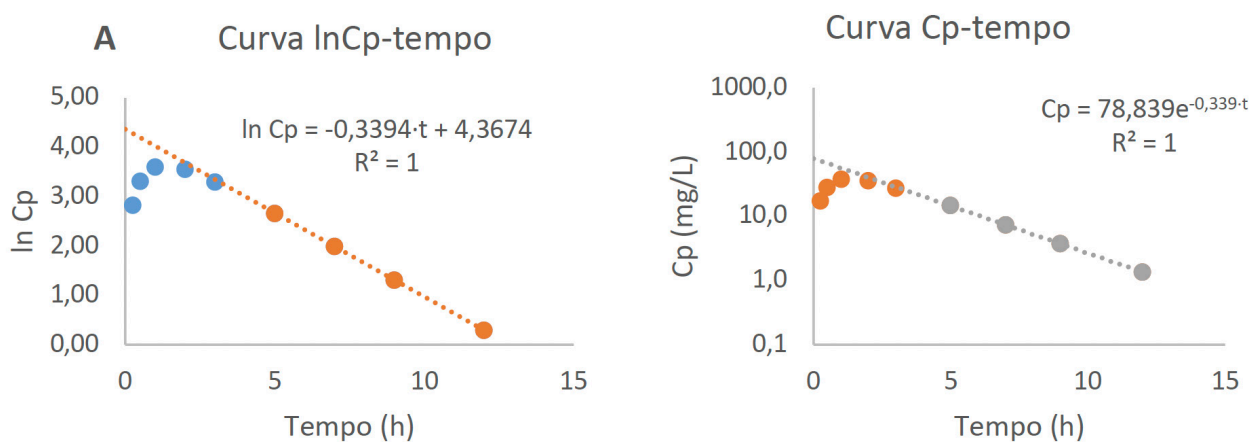


FIGURA.11. Representação gráfica de $\ln C_p$ versus tempo (A) e C_p versus tempo, com respectivas regressões lineares e exponenciais, respetivamente

Utilizando a expressão da equação exponencial anterior ($C_p = 78,84 \cdot e^{-0,339 \cdot t}$), obtêm-se as concentrações extrapoladas (C_{extr}) para cada um dos tempos em que se dispõe de C_p . De seguida, calcula-se a concentração residual (A), que corresponde à diferença entre a C_{extr} e a concentração experimental ($A = C_{extr} - C_p$). Posteriormente, determinam-se os logaritmos neperianos das concentrações residuais ($\ln A$) e, através de regressão linear dos $\ln A$ em função do tempo de colheita das amostras, obtêm-se os parâmetros da reta residual ($\ln A^0$ e k_a) – Tabela 14.

TABELA.14. Aplicação dos métodos dos residuais para determinação da componente de absorção do modelo.

Tempo (h)	Cp (experimental) (mg/l)	Ln Cp	C _{extr} (mg/l)	A=C _{extr} - Cp (mg/l)	Ln A
0,25	16,17		74,59	57,65	4,05
0,5	26,52		68,46	40,95	3,71
1	36,16		57,67	20,79	3,03
2	35,47		40,93	5,56	1,72
3	27,80		29,04	1,62	0,48
5	14,66	2,67			
7	7,41	1,99			
9	3,72	1,31			
12	1,32	0,29			

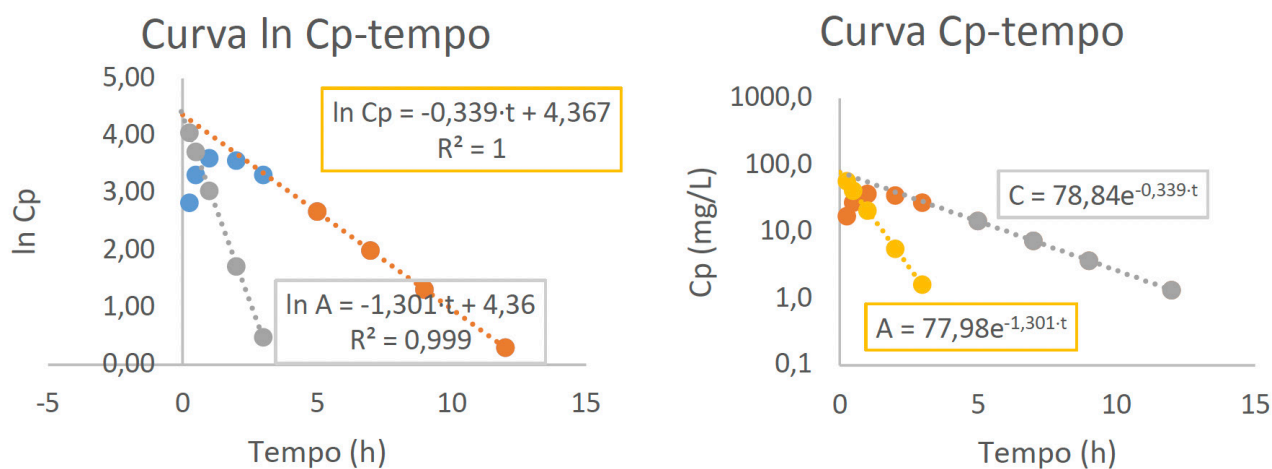


FIGURA.12. Representação gráfica de $\ln A$ versus tempo (A) e A versus tempo, com respetivas regressões lineares e exponenciais, respetivamente

Os valores dos parâmetros A^0 e k_a obtidos para este fármaco são:

TABELA.15. Parâmetros farmacocinéticos de eliminação estimados.

k_a	1,30 h ⁻¹
A^0	77,98 mg/l

Para o cálculo do volume de distribuição (V_d), pode utilizar-se a informação do fármaco obtida após a sua administração por via intravenosa, uma vez que, se apenas se dispuser de dados experimentais obtidos após administração extravascular, o cálculo do V_d será distorcido pela biodisponibilidade.

A informação disponível do fármaco após a sua administração por via intravenosa é a seguinte:

TABELA.16. Informação sobre administração intravenosa do fármaco.

Dose (mg)	300
$k_{el}(h^{-1})$	0,34
$AUC_{0-\infty}(mg.h/l)$	106

Sabendo que $AUC = \frac{C_0}{k_{el}}$ e que $C_0 = \frac{D}{V_d}$ podemos obter o volume de distribuição (V_d).

TABELA.17. Parâmetros farmacocinéticos complementares

C_0	36,04 mg/l
V_d	8,32 l

Por último, pode afirmar-se que não existe fenómeno flip-flop quando o fármaco é administrado por via extravascular, utilizando a formulação que forneceu os dados, uma vez que o valor da constante que governa a fase terminal da curva C_p-t , obtido após a decomposição da curva C_p-t após administração extravascular, coincide com o valor de k_{el} obtido após administração intravenosa. Isto indica que o processo de absorção do fármaco é regido por uma constante de velocidade superior à constante de eliminação ($k_a > k_{el}$).

EXERCÍCIO 2.2

Após a administração a um grupo de voluntários saudáveis de uma dose de 250 mg de um fármaco administrado por via oral utilizando uma formulação de libertação modificada, obtiveram-se os seguintes valores médios de concentração plasmática:

TABELA.11. Valores experimentais de concentração plasmática de fármaco versus tempo

Tempo (h)	Concentração (mg/l)
1	0,322
2	0,600
4	1,044
6	1,374
8	1,618
12	1,932
20	1,600
22	1,185
24	0,878
30	0,357
36	0,145
42	0,059
48	0,024
54	0,010

A RELEMBRAR...

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL,
DOSE ÚNICA, EXTRAVASCULAR

$$C = C^0 \cdot e^{-k_{el}t} - A^0 \cdot e^{-k_a t}$$

RELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS:

$$AUC_{0-\infty} = \frac{C_0}{k_{el}}$$

BIODISPONIBILIDADE (f)

$$f_{absoluta} = \frac{D_{iv}}{D_{ev}}$$

A partir desta informação, **calcule os valores dos parâmetros do modelo e a biodisponibilidade absoluta**, sabendo que após a administração de uma dose de 250 mg do fármaco por via intravenosa a área sob a curva de concentração plasmática-tempo é de 94,21 mg·h/l e a constante de velocidade de eliminação do fármaco é de 0,15 h⁻¹.

RESOLUÇÃO COMENTADA

1. **Representar graficamente, em escala semilogarítmica, os dados disponíveis da concentração plasmática-tempo (Cp-t) – Figura 13.**

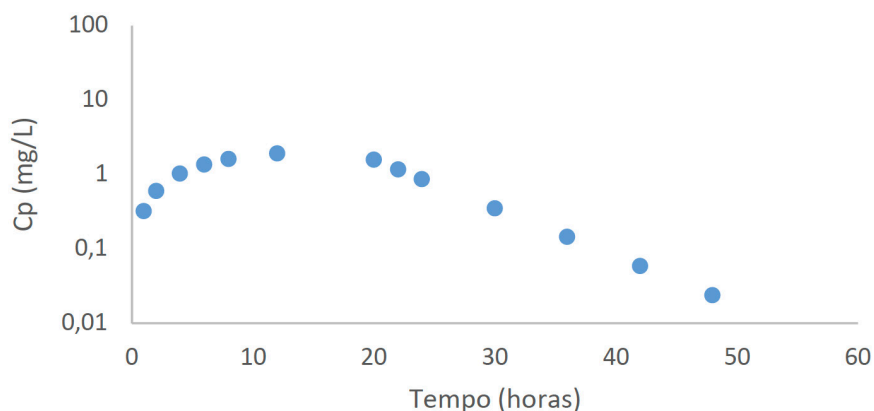


FIGURA.13. Representação gráfica da concentração plasmática *versus* tempo.

A representação gráfica dos dados experimentais disponíveis em escala semilogarítmica é biexponencial, o que parece indicar que se trata de um fármaco monocompartimental administrado por via extravascular. Devem calcular-se os parâmetros k_a , k_{el} e V_d .

2. **Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos de um fármaco monocompartimental administrado por via extravascular utilizando o método dos resíduos.**

Após observar a representação gráfica das Cp-t em escala semilogarítmica, selecionam-se os pares de valores experimentais Cp-t que definem uma reta em escala semilogarítmica (7 pares de valores experimentais, a partir de t = 20 h). Estas Cp são transformadas em logaritmos neperianos e, por regressão linear dos logaritmos neperianos de Cp em função do tempo de colheita da amostra, obtêm-se os parâmetros da equação (k_{el} e C^0) – Tabela 19.

TABELA.19. Transformação logarítmica dos valores de concentração plasmática da fase terminal – laranja.

Tempo (h)	Concentração (mg/l)	ln Cp
1	0,322	
2	0,600	
4	1,044	
6	1,374	
8	1,618	
12	1,932	
20	1,600	0,47
22	1,185	0,17
24	0,878	-0,13
30	0,357	-1,03
36	0,145	-1,93
42	0,059	-2,83
48	0,024	-3,73

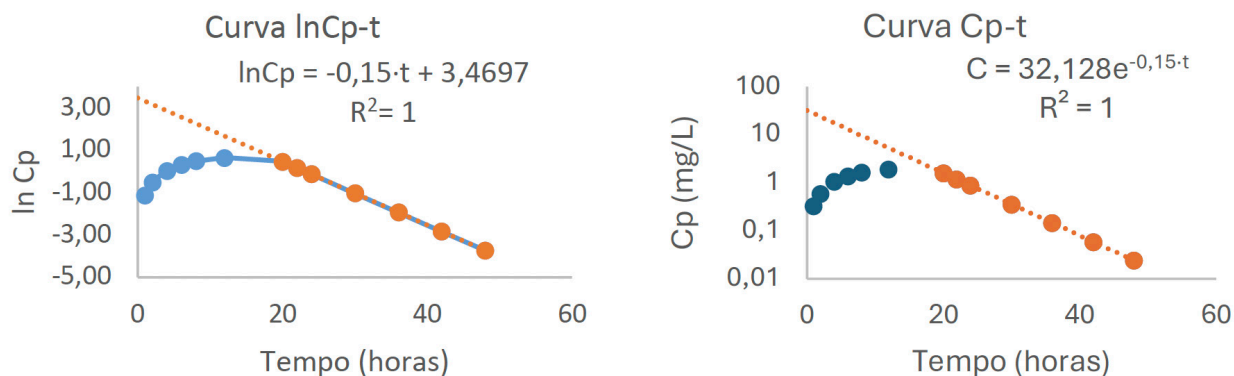


FIGURA.14. Representação gráfica de $\ln C_p$ versus tempo e C_p versus tempo e respetivos regressões lineares e exponenciais – laranja.

A partir dos dados experimentais de C_p -t obtidos após a administração do fármaco por via extravasal que definem uma reta em escala semilogarítmica obtém-se que:

TABELA.20. Parâmetros farmacocinéticos de eliminação estimados

k_{el}	$0,15 \text{ h}^{-1}$
C^0	$32,128 \text{ mg/l}$

Utilizando a expressão da equação exponencial acima ($C_p = 32,128 \cdot e^{-0,15 \cdot t}$), obtêm-se as concentrações extrapoladas (C_{extr}) para cada um dos tempos em que existe valor experimental de C_p . De seguida, calcula-se a concentração residual (A), que corresponde à diferença entre a C_{extr} e a concentração experimental (C_p) ($A = C_{extr} - C_p$). Posteriormente, calculam-se os logaritmos neperianos das concentrações residuais (A) e, por regressão linear dos $\ln A$ em função dos tempos de amostragem, obtêm-se os parâmetros da reta residual ($\ln A^0$ e k_a).

TABELA.21. Aplicação do método dos residuais para determinação da componente de absorção do modelo PK

Tempo (h)	C_p (experimental) (mg/l)	$\ln C_p$	C_{extr} (mg/l)	$A = C_{extr} - C_p$ (mg/l)	$\ln A$
1	0,322	-1,13	27,65	27,33	3,31
2	0,600	-0,51	23,80	23,20	3,14
4	1,044	0,04	17,63	16,59	2,81
6	1,374	0,32	13,06	11,69	2,46
8	1,618	0,48	9,68	8,06	2,09
12	1,932	0,66	5,31	3,38	1,22
20	1,600	0,47			
22	1,185	0,17			
24	0,878	-0,13			
30	0,357	-1,03			
36	0,145	-1,93			
42	0,059	-2,83			
48	0,024	-3,73			

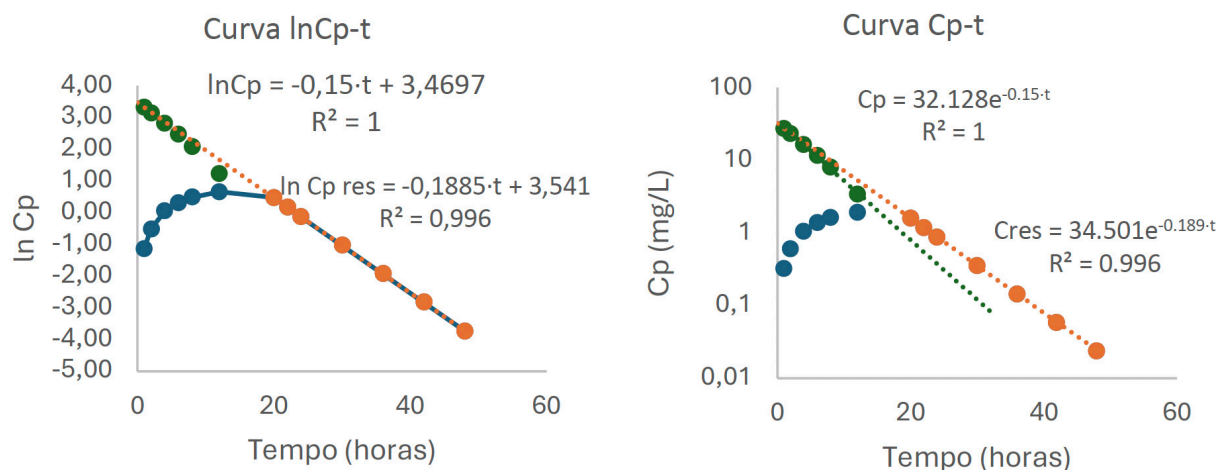


FIGURA.15. Representação gráfica dos ln Cp residuais versus tempo e Cp residuais *versus* tempo e respectivos modelos de regressão linear e exponencial.

Os valores dos parâmetros A^0 e k_a obtidos para este fármaco são:

TABELA.22. Parâmetros farmacocinéticos de absorção estimados

k_a	0,189 h ⁻¹
A^0	34,501 mg/l

A informação disponível do fármaco após a sua administração por via intravenosa é a seguinte:

TABELA.23. Informação de dados da administração intravenosa

Dose (mg)	250
k_{el} (h ⁻¹)	0,15
$AUC_{0-\infty}$ (mg.h/l)	94,21

Sabendo que $AUC = \frac{C_0}{k_{el}}$ e que $C_0 = \frac{D}{V_d}$ pode-se obter o volume de distribuição (V_d).

TABELA.24. Parâmetros farmacocinéticos complementares estimados

C_0	14,13 mg/l
V_d	17,69 l

3. Cálculo da biodisponibilidade absoluta em magnitude

A área sobre a curva Cp-t ($AUC_{0-\infty}$) é o parâmetro de eleição para o cálculo da biodisponibilidade em termos de magnitude. A equação que permite determinar a biodisponibilidade absoluta (f_{abs}) é a seguinte:

$$f_{abs} = \frac{AUC_{0-\infty}^{EV}}{AUC_{0-\infty}^{IV}} \cdot \frac{D_{IV}}{D_{EV}}$$

Expressão em que $AUC_{0-\infty}^{EV}$ corresponde ao $AUC_{0-\infty}$ obtido após administração do fármaco por via extravascular, $AUC_{0-\infty}^{IV}$ ao $AUC_{0-\infty}$ obtido após administração do fármaco por via intravenosa, e D_{EV} e D_{IV} são as doses administradas por via extravascular e intravenosa, respetivamente. Para o cálculo da biodisponibilidade, recomenda-se que o AUC seja calculado pelo método não compartimental (soma dos trapézios).

3.1. Cálculo do $AUC_{0-\infty}^{EV}$ pelo método dos trapézios

A determinação da $AUC_{0-\infty}$ por este método pressupõe o cálculo de AUC entre concentrações (AUC_{t1-t2}) e a estimação da AUC do último ponto de concentração até ao infinito ($AUC_{t^*,\infty}$).

A determinação AUC_{t1-t2} efetua-se através do cálculo da área da figura geométrica existente sobre a curva de concentração *versus* tempo. Na administração intravascular em bólus, esta área é representada por um trapézio em toda a sua extensão, enquanto, na administração extravascular, a primeira área será de um triângulo e as restantes serão trapézios (deve-se à circunstância que a concentração inicial na administração extravascular é zero). Lembra-se a forma de cálculo da área do triângulo:

$$\text{Área}_{\Delta} = \frac{\text{Base} \cdot \text{Altura}}{2} \text{ e do trapézio } \text{Área}_{\text{trapézio}} = \frac{\text{Base}_{\text{maior}} + \text{Base}_{\text{menor}}}{2} \cdot \text{Altura}.$$

Como exemplo, determinamos a: $\text{Área}_{\Delta 0-1} = \frac{0,322 \cdot 1}{2} = 0,161 \text{ mg/l/h}$ e $\text{Área}_{\text{trapézio } 1-2} = \frac{0,6 + 0,322}{2} \cdot 2 - 1 = 0,461 \text{ mg/l/h}$

(restantes cálculos na coluna AUC_{t1-t2} da Tabela 25). Uma vez determinadas todas estas áreas entre tempos, necessitamos determinar o somatório das áreas para determinar a AUC_{0-t^*} ou seja, 0,161 é o primeiro valor, o segundo valor será **0,161 + 0,461 = 0,622** e por aí em diante. Pelo que o último valor da coluna AUC_{0-t} da tabela 25 representa a área sobre curva deste o tempo zero até ao último tempo de concentração – 48h (AUC_{0-48}).

Finalmente, necessitamos estimar a AUC do último ponto de concentração até ao infinito ($AUC_{t^*,\infty}$), esta pode ser determinada pela equação:

$$AUC_{t^*,\infty} = \frac{C_{t^*}}{k_{el}} \text{ Neste caso, } AUC_{48-\infty} = \frac{0,024}{0,15} = 0,160 \text{ mg/l/h}.$$

A $AUC_{0-\infty}$ será então o somatório da $AUC_{48-\infty}$ com AUC_{0-48} que, neste caso assume o valor de 39.984 mg/l/h

TABELA.25. Determinação da $AUC_{0-\infty}^{EV}$ através do método dos residuais.

Tempo (h)	Cp (experimental) (mg/l)	AUC_{t1-t2}	AUC_{0-t}	$AUC_{t^*-\infty}$	$AUC_{0-\infty}$
1	0,322	0,161	0,161		
2	0,600	0,461	0,622		
4	1,044	1,644	2,266		
6	1,374	2,418	4,684		
8	1,618	2,992	7,676		
12	1,932	7,100	14,776		
20	1,600	14,128	28,904		
22	1,185	2,785	31,689		
24	0,878	2,063	33,752		
30	0,357	3,705	37,457		
36	0,145	1,506	38,963		
42	0,059	0,612	39,575		
48	0,024	0,249	39,824	0,160	39,984

A determinação da biodisponibilidade absoluta será: $f_{abs} = \frac{39,984}{94,21} \cdot \frac{250}{250} = 0,4244$

TABELA.26. Parâmetros de biodisponibilidade estimados para este fármaco

f	0,4244
F (%)	42,44

EXERCÍCIO 2.3

A um doente foi administrada uma dose de 425 mg de um fármaco antiarrítmico por perfusão intravenosa durante 0,5 horas. Três dias depois, foi administrada ao mesmo doente uma dose de 625 mg por via oral. Esta mesma dose foi então administrada por via oral em regime de doses múltiplas, de 4 em 4 horas, durante três dias. Seguem-se os valores das concentrações plasmáticas do fármaco ao longo do tempo e os dados obtidos a partir da urina recolhida após a administração do fármaco nas condições indicadas.

TABELA. 27. Dados procedentes da avaliação do fármaco no plasma e na urina, nas diferentes administrações

Dose única IV (perfusão IV)		Dose única via oral		Estado estacionário, num intervalo de administração	
Dados procedentes da avaliação do fármaco no plasma sanguíneo					
Tempo (h)	Concentração (mg/l)	Tempo(h)	Concentração (mg/l)	Tempo(h)	Concentração (mg/l)
0,25	1,66	0,5	2,5	0	3,6
0,5	3,2	1	3,2	0,5	5,8
1	2,9	1,5	3,2	1	6,1
2	2,4	2,0	3	1,5	5,8
3	1,9	2,5	2,8	2	5,4
4	1,55	3	2,5	2,5	4,9
6	1,0	6	1,34	3	4,4
12	0,29	12	0,38	4	3,6
Dados procedentes da urina recolhida durante					
24H		24H		Intervalo de administração	
Volume urina (l) 1,3		Volume urina (l) 1,25		Volume urina (l) 0,24	
Conc. urina (mg/l) 180		Conc. urina (mg/l) 233		Conc. urina (mg/l) 1213	

Calcule:

- A constante de velocidade de eliminação do fármaco no doente.
- A AUC após a administração de uma dose única por via oral e por via intravenosa, bem como num intervalo e administração quando se atinge o estado de equilíbrio.
- A biodisponibilidade absoluta após administração do fármaco por via oral.
- A clearance total ou plasmática a partir dos dados obtidos após administração de dose única por via oral e intravenosa, e a partir de dados provenientes da administração oral em doses múltiplas.
- A clearance renal do fármaco, utilizando os dados das três administrações (dose única por via oral, intravenosa e doses múltiplas por via oral).

A RELEMBRAR...

PERFUSÃO - MODELO MONOCOMPARTIMENTAL;
INTRAVASCULAR

$$C = C_{EE} (1 - e^{-k_{el} \cdot T})$$

BÓLUS - MODELO MONOCOMPARTIMENTAL;
INTRAVASCULAR

$$D^* = C_{EE} \cdot V_d$$

DOSES MÚLTIPLAS:
MODELO MONOCOMPARTIMENTAL, EXTRAVASCULAR

$$C_{EE}^t = f \cdot \frac{D_m}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot t}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right)$$

- f) O volume de distribuição do fármaco, utilizando os dados das três administrações (dose única por via oral, intravenosa e doses múltiplas por via oral).
- g) O valor da concentração plasmática média em estado de equilíbrio, $C_{\text{máx,ee}}$ e $C_{\text{min,ee}}$, no caso de se administrar a mesma dose de manutenção (625 mg) a cada três horas.

A RELEMBRAR...

DOSES MÚLTIPLAS:
MODELO MONOCOMPARTIMENTAL, EXTRAVASCULAR

$$t_{\text{máx}}^{\text{EE}} = \frac{1}{k_a - k_{el}} \cdot \ln \left(\frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}{k_{el} \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right)$$

BIODISPONIBILIDADE (f)

$$f_{\text{absoluta}} = \frac{AUC_{0-\infty}^{\text{ev}}}{AUC_{0-\infty}^{\text{iv}}} \cdot \frac{D_{\text{iv}}}{D_{\text{ev}}}$$

RELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS

$$AUC_{\text{ev}} = \frac{f \cdot D}{Cl}; Cl = k_{el} \cdot V_d$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

A k_{el} calcula-se a partir dos valores experimentais obtidos após administrar o fármaco por via IV.

A equação geral que permite calcular as C_p na fase de incorporação após administração do fármaco por perfusão IV a velocidade constante é: $C_p = \frac{K_0}{Cl} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot t})$

No tempo que finaliza a perfusão $t=T$: $C_p = \frac{K_0}{Cl} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T})$

E uma vez finalizada a perfusão a equação que permite calcular as C_p é a seguinte:

$$C_p = \frac{K_0}{Cl} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T}) \cdot e^{-k_{el} \cdot t'}$$

T é o tempo durante o qual se mantém a perfusão; t' corresponde ao tempo decorrido desde que a perfusão é interrompida, sendo igual à diferença $(t-T)$, onde t é o tempo desde o início da administração, K_0 representa a velocidade de perfusão e Cl é a clearance plasmático do fármaco.

Para calcular a k_{el} , utilizam-se os valores de C_p após o término da perfusão IV do fármaco ($t > 0,5h$), representam-se numa escala semilogarítmica e determina-se a inclinação da reta, sendo o valor absoluto dessa inclinação igual à k_{el} do fármaco.

TABELA 28. Transformação logarítmica das C_p versus tempo após o término da perfusão IV

Tempo(h)	C_p (mg/l)	$\ln C_p$	$t'=t-T$
0,25	1,66	0,507	
0,5	3,2	1,163	
1	2,9	1,065	0,5
2	2,4	0,875	1,5
3	1,9	0,642	2,5
4	1,55	0,438	3,5
6	1	0,000	5,5
12	0,29	-1,238	11,5

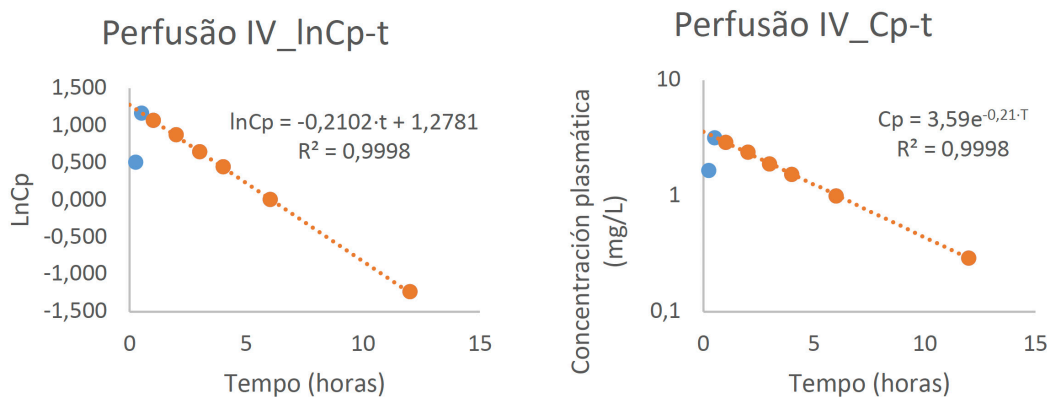


FIGURA. 16. Representação gráfica dos $\ln C_p$ versus tempo e C_p versus tempo após o término da perfusão (laranja) e respetivos modelos de regressão linear e exponencial

TABELA. 29. Parâmetros de eliminação estimados para este fármaco

k_{el}	$0,21h^{-1}$
----------	--------------

ALÍNEA B.

A determinação da AUC após administração do fármaco por via oral e por IV efetua-se através do método de trapézios (para maior detalhe da aplicação deste método, veja a resolução do exercício anterior).

Via oral dose única:

TABELA. 30. Determinação da AUC via oral, dose única, usando o método dos trapézios

Tempo (h)	C_p (mg/l)	$AUC_{(t1-t2)}$	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(t^*-\infty)}$	$AUC_{0-\infty}$ (mg.h/l)
0,5	2,5	0,625	0,625		
1	3,2	1,425	2,05		
1,5	3,2	1,6	3,65		
2	3	1,55	5,2		
2,5	2,8	1,45	6,65		
3	2,5	1,325	7,975		
6	1,34	5,76	13,735		
12	0,38	5,16	18,895	1,8	20,7

TABELA. 31. AUC oral, dose única, para este fármaco

$AUC_{0-\infty}(ORAL)$	20,70 mg.h/l
------------------------	--------------

Perfusão IV:

TABELA.32. Determinação da AUC perfusão iv usando o método dos trapézios.

Tempo (h)	Cp (mg/l)	AUC _(t1-t2)	AUC _(0-t)	AUC _(t*-∞)	AUC _{0-∞} (mg.h/l)
0,25	1,66	0,2075	0,2075		
0,5	3,2	0,6075	0,815		
1	2,9	1,525	2,34		
2	2,4	2,65	4,99		
3	1,9	2,15	7,14		
4	1,55	1,725	8,865		
6	1	2,55	11,415		
12	0,29	3,87	15,285	1,381	16,7

TABELA.33. AUC perfusão iv para este fármaco

AUC_{0-∞}(IV)	16,70 mg.h/l
------------------------------	--------------

Via oral doses múltiplas:

TABELA.34. Determinação da AUC via oral, durante um intervalo de administração de doses múltiplas, usando o método dos trapézios

Tempo(h)	Cp (mg/l)	AUC _(t1-t2)	AUC _(0-t)
0	3,6		
0,5	5,8	2,4	2,4
1	6,1	3,0	5,3
1,5	5,8	3,0	8,3
2	5,4	2,8	11,1
2,5	4,9	2,6	13,7
3	4,4	2,3	16,0
4	3,6	4,0	20,0

TABELA.35. AUC via oral, durante um intervalo de administração de doses múltiplas para este fármaco.

AUC_{0-∞}(ORAL MÚLTIPLAS)	20 mg.h/l
--	-----------

ALÍNEA C.

Para a determinação da biodisponibilidade absoluta por via oral, aplicamos as seguintes equações.

$$f_{abs} = \frac{AUC_{0-\infty}^{EV}}{AUC_{0-\infty}^{IV}} \cdot \frac{D_{IV}}{D_{EV}} \quad \text{e} \quad f_{abs} = \frac{20,7}{16,7} \cdot \frac{425}{625} = 0,84$$

TABELA. 36. Parâmetros de biodisponibilidade estimados para este fármaco.

f	0,84
F (%)	84

ALÍNEA D.

Para a determinação da clearance plasmática ou total usamos as seguintes equações:

$$Cl = \frac{f \cdot D}{AUC_0^\infty}$$

TABELA. 37. Parâmetros de clearance estimados para este fármaco.

	Cl (l/h)
Adm IV	25,50
Oral dose	25,50
Oral dose	26,40

ALÍNEA E.

A partir dos dados provenientes da urina, calcula-se a quantidade de fármaco eliminado de forma inalterada pela urina durante as 24 horas no caso da administração por via intravenosa, por via oral em dose única, assim como durante um intervalo de administração no caso da administração por via oral em regime de doses múltiplas.

TABELA. 38. Determinação da quantidade e percentagem de fármaco eliminado na urina

Via de administração	Dose (mg)	Vu (l)	C_{urina} (mg/l)	Vu · C_{urina} = Q_{el,urina} (mg)	% de fármaco eliminado de forma inalterada na urina
Única IV	425	1,3	180	234	55
Única Oral	625	1,25	233	291,25	55
Múltipla oral	625	0,24	1213	292,12	55

Vu - Volume urina

Um 55% da dose de fármaco elimina-se por via renal (forma inalterada) o que indica que a clearance renal, CL_R (l/h), corresponde a 55% da clearance total ou plasmática.

TABELA. 39. Parâmetros de clearance renal estimados para este fármaco

	CL _R (l/h)
Adm IV	14,58
Oral dose única	14,07
Oral dose múltiplas	14,64

ALÍNEA F.

A partir dos dados experimentais obtidos por via IV e por via oral pode-se calcular o V_d a partir da expressão:

$$Cl = k_{el} \cdot V_d$$

A partir dos dados obtidos após administrar o fármaco em perfusão IV também é possível calcular a Cl a partir da equação seguinte, sabendo que a perfusão realizou-se durante meia-hora (T = 0,5 h) e que a Cp ao finalizar a perfusão foi igual a 3,2 mg/L.

$$Cp = \frac{K_0}{Cl} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T}) = \frac{K_0}{k_{el} \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T})$$

TABELA. 40. Parâmetros de volume de distribuição estimados para este fármaco.

	V _d (l)
Adm IV	126,08
Oral dose única	121,43
Oral dose múltiplas	125,71

ALÍNEA G.

As equações que permitem calcular a C_{máx,EE} e C_{min,EE} de um fármaco monocompartimental administrado por via extravasal em regime de doses múltiplas são as seguintes:

$$C_{máx}^{EE} = f \cdot \frac{D_m}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot t_{máx}}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot t_{máx}}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right)$$

$$C_{min}^{EE} = f \cdot \frac{D_m}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot \tau}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right)$$

Para calcular a C_{máx,EE} e C_{min,EE} é necessário conhecer a constante de velocidade de absorção (k_a), a constante de velocidade de eliminação (k_{el}), a biodisponibilidade (f), o volume de distribuição (V_d) do fármaco e o tempo em que se atinge a C_{máx,EE} (t_{máx,EE}). A k_{el}, a f e o V_d já foram calculados nas secções anteriores. Para calcular a k_a, a curva Cp-t é decomposta pelo método dos residuais – Tabela 41 e Figura 17.

TABELA. 41. Parâmetros de eliminação e absorção estimados para este fármaco.

Tempo	Cp (mg/l)	C _{extr} (mg/l)	A=C _{extr} -Cp (mg/l)
0,5	2,5	4,241	1,741
1	3,2	3,818	0,618
1,5	3,2	3,437	0,237
2	3	3,095	0,095
2,5	2,8		
3	2,5		
6	1,34		
12	0,38		

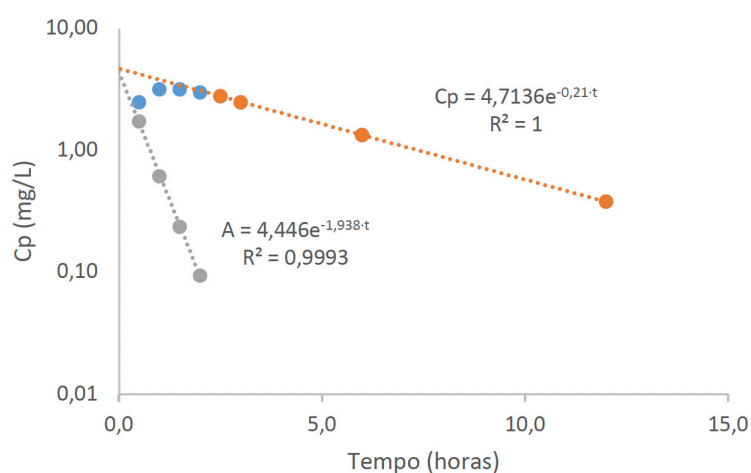


FIGURA. 17. Representação gráfica do método dos residuais para determinação dos parâmetros de eliminação (laranja) e absorção (cinza)

TABELA. 42. Parâmetros de eliminação e absorção estimados para este fármaco

C⁰ (mg/l)	4,71	k_{el} (h⁻¹)	0,21
A⁰ (mg/l)	4,45	k_a (h⁻¹)	1,94

E uma vez conhecida a K_a calcula-se o $t_{máx,EE}$, a partir da seguinte equação:

$$t_{máx}^{EE} = \frac{1}{k_a - k_{el}} \cdot \ln \left(\frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}{k_{el} \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right)$$

Obtendo-se os valores seguintes:

TABELA. 43. Estimação do tempo máximo no estado estacionário e respectivas concentrações máxima e mínima

t_{máx,EE} (h)	0,85
C_{máx,EE} (mg/l)	7,79
C_{min,EE} (mg/l)	5,54

EXERCÍCIO 2.4

No desenho de um estudo de biodisponibilidade de um medicamento, foram obtidos os valores de concentração plasmática em função do tempo, apresentados na tabela seguinte. Por via intravenosa, foi administrada uma dose de 300 mg do medicamento em solução aquosa; após um período de lavagem, foi administrada ao mesmo voluntário, por via oral, uma dose de 500 mg do mesmo medicamento em comprimidos. De seguida, após um tempo igual ao período de lavagem, foi administrada, também por via oral ao mesmo voluntário, uma dose de 500 mg do medicamento em solução aquosa.

TABELA. 44. Valores de concentração *versus* tempo de diferentes administrações deste fármaco (iv- intravenosa, ev- extravasal em solução e em comprimidos)

tempo (h)		0,25	0,5	1	2	4	6	9	12	
Cp (mg/l)	Administração	17,65	15,58	12,13	7,36	2,71	1,00	0,22	0,05	
	Adm EV (solução)	8,44	13,61	17,84	15,88	7,12	2,72	0,61	0,14	
	Adm EV (compr)	3,87	6,66	9,88	10,90	6,69	3,13	0,83	0,20	

A RELEMBRAR...

Com a informação disponível, **calcule**:

- Os parâmetros que caracterizam a fase de absorção do medicamento administrado em comprimidos (k_a , $C_{máx}$ e $t_{máx}$).
- A biodisponibilidade absoluta do medicamento administrado em solução e em comprimidos.
- A biodisponibilidade relativa do medicamento.

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

Para o cálculo da k_a , $C_{máx}$ e $t_{máx}$ após administração oral de comprimidos aplicam-se os passos descritos para o cálculo da constante de velocidade de absorção pelo método dos residuais:

- Representar numa escala semilogarítmica os dados experimentais disponíveis.
- Selecionar os pares de valores experimentais que definem uma reta na escala semilogarítmica e obter os valores dos \ln das Cp
- Realizar a regressão linear dos \ln Cp em função dos tempos de colheita das amostras.
- Obter as Cp (extrapoladas) para cada um dos tempos nos quais existem Cp não utilizados na regressão anterior.
- Para cada tempo de amostragem, calcular as concentrações residuais (A) fazendo a diferença entre as Cp (extrapoladas) e as Cp (experimentais).
- Calcular os \ln A e efetuar a regressão linear por mínimos quadrados dos \ln A em função do tempo de colheita. O valor absoluto da inclinação desta reta corresponde à constante de velocidade de absorção.

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL
DOSE ÚNICA, EXTRAVASCULAR

$$C = C^0 \cdot (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

$$t_{máx} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)}{k_a - k_{el}}$$

BIODISPONIBILIDADE (f)

$$f_{absoluta} = \frac{AUC_{0-\infty}^{ev}}{AUC_{0-\infty}^{iv}} \cdot \frac{D_{iv}}{D_{ev}}$$

$$f_{relativa} = \frac{AUC_{0-\infty}^{problema}}{AUC_{0-\infty}^{referencia}} \cdot \frac{D_{referencia}}{D_{problema}}$$

TABELA. 45. Aplicação do método dos residuais para determinação do modelo extravascular para a forma farmacêutica comprimidos.

Tempo (h)	Cp(exp) comprimidos (mg/l)	lnCp(exp)	Cp (extrapoladas) (mg/l)	A (residual) (mg/l)	ln A
0,25	3,87		36,940	33,074	3,499
0,5	6,66		33,100	26,443	3,275
1	9,88		26,577	16,700	2,815
2	10,90		17,134	6,238	1,831
4	6,69	1,90			
6	3,13	1,14			
9	0,83	-0,18			
12	0,20	-1,60			

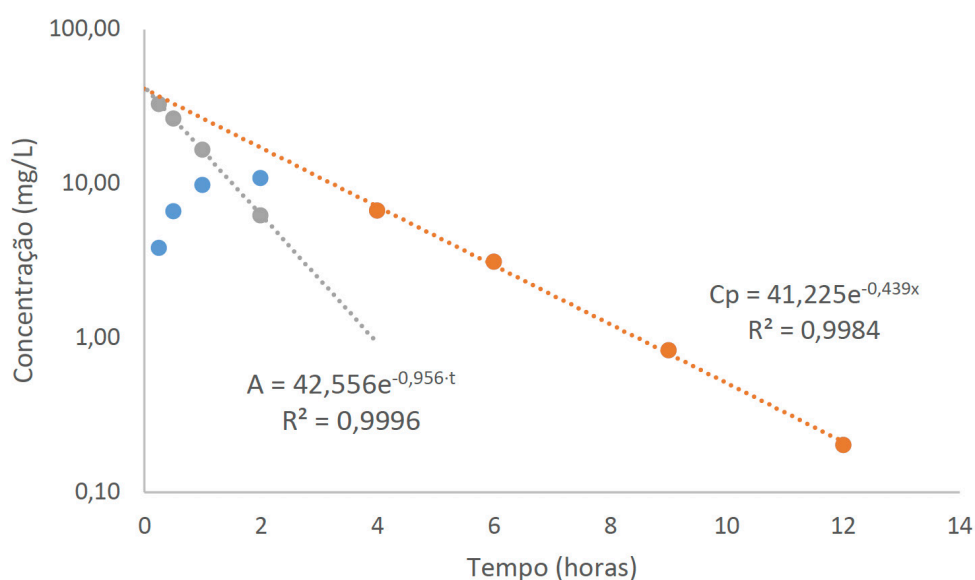


FIGURA. 18. Representação gráfica do método dos residuais para determinação da componente de eliminação (laranja) e de absorção (cinzento) do modelo extravascular (comprimidos)

TABELA. 46. Parâmetros farmacocinéticos de eliminação e absorção estimados para este fármaco (comprimidos)

C⁰ (mg/l)	41,23	k_{el} (h⁻¹)	0,439
A⁰ (mg/l)	42,56	k_a (h⁻¹)	0,956

O cálculo do $t_{\text{máx}}$ e $C_{\text{máx}}$ após administração de uma dose única pode ser realizado a partir da equação do modelo farmacocinético ou utilizando o método não compartimental. A determinação do $t_{\text{máx}}$ e da $C_{\text{máx}}$ quando o medicamento segue um modelo monocompartimental é feita através das seguintes equações:

$$t_{\text{máx}} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)}{k_a - k_{el}} \quad \text{e} \quad C_{\text{máx}} = C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{\text{máx}}} - A^0 \cdot e^{-k_a \cdot t_{\text{máx}}}$$

O cálculo destes parâmetros utilizando o método não compartimental consiste em selecionar, entre os valores experimentais de C_p disponíveis, o valor mais elevado, que corresponde à $C_{m\acute{a}x}$ e o tempo em que este valor é atingido é considerado o parâmetro $t_{m\acute{a}x}$.

TABELA. 47. Tempo e concentração máxima estimados para este fármaco (comprimidos).

	Método compartimental	Método Não compartimental
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	1,51	2,00
$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	11,20	10,90

ALÍNEA B.

Para a determinação da biodisponibilidade absoluta usamos a seguinte equação:

$$f_{abs} = \frac{AUC_{0-\infty}^{EV}}{AUC_{0-\infty}^{IV}} \cdot \frac{D_{IV}}{D_{EV}}$$

Para a sua determinação necessitamos calcular a AUC a partir de cada uma das formas de administração utilizando o método não compartimental (método dos trapézios) – para maior detalhe da aplicação do método dos trapézios ver exercício 2.2.

Solução IV

TABELA. 48. Determinação da AUC para solução IV usando o método dos trapézios

Dose (mg)	Tempo (h)	C_p experimental (mg/l)	AUC_{0-t} (mg.h/l)
300	0,25	17,65	4,71
	0,5	15,58	8,86
	1	12,13	15,79
	2	7,36	25,53
	4	2,71	35,59
	6	1,00	39,30
	9	0,22	41,12
	12	0,05	41,53
	∞		41,63

Solução Oral

TABELA. 49. Determinação da AUC para solução oral usando o método dos trapézios

Dose (mg)	Tempo (h)	Cp experimental (mg/l)	Cp (extrapoladas) (mg/l)	$A=C_{\text{exp}} - C_{\text{extrap}}$ (mg/l)	AUC_{0-t} (mg.h/l)
500	0,25	8,44	46,16	37,72	1,05
	0,5	13,61	40,84	27,23	3,81
	1	17,84	31,97	14,12	11,67
	2	15,88	19,58	3,70	28,54
	4	7,12			51,54
	6	2,72			61,39
	9	0,61			66,39
	12	0,14			67,51
	∞				67,79

Comprimidos

TABELA. 50. Determinação da AUC para comprimidos usando o método dos trapézios

Dose (mg)	Tempo (h)	Cp experimental (mg/l)	Cp (extrapoladas)(mg/l)	$A=C_{\text{exp}} - C_{\text{extrap}}$ (mg/l)	AUC_{0-t} (mg.h/l)
500	0,25	3,87	36,940	33,074	0,48
	0,5	6,66	33,100	26,443	1,80
	1	9,88	26,577	16,700	5,93
	2	10,90	17,134	6,238	16,32
	4	6,69			33,91
	6	3,13			43,73
	9	0,83			49,67
	12	0,20			51,22
	∞				51,68

TABELA. 51. Estimação da biodisponibilidade absoluta para as diferentes formas farmacêuticas por via oral

Biodisponibilidade absoluta	
Solução Oral	0.98 (98%)
Comprimidos	0.75 (75%)

ALÍNEA C.

Para a determinação da biodisponibilidade relativa (f_{relativa}) usaremos a equação seguinte, considerando a solução oral como referência:

$$f_{\text{relativa}} = \frac{AUC_{0-\infty}^{\text{EV - comprimidos}}}{AUC_{0-\infty}^{\text{EV - solução}}} \cdot \frac{D_{\text{EV-solução}}}{D_{\text{EV-comprimidos}}}$$

TABELA. 52. Estimação da biodisponibilidade relativa para a forma farmacêutica comprimidos (referência – solução oral)

Biodisponibilidade relativa	
Comprimidos/solução	0,77 (77%)

EXERCÍCIO 2.5

Utilizando a informação que se fornece e as seguintes equações:

$$Cl_H = \emptyset \cdot E = \frac{\emptyset \cdot Cl_{\text{int}} \cdot f_u}{\emptyset + Cl_{\text{int}} \cdot f_u}$$

$$f = \frac{\emptyset}{\emptyset + (Cl_{\text{int}} \cdot f_u)}$$

$$\overline{C_{EE}} = \frac{f \cdot D}{Cl_H \cdot \tau}$$

Cl_H – Clearance hepática, \emptyset - Fluxo sanguíneo, E – Taxa de Extração, Cl_{int} - Clearance hepática intrínseca, f_u - fração de fármaco livre (*unbound*), f - biodisponibilidade

Indique as possíveis mudanças (Aumenta, Diminui ou Não se modifica) dos parâmetros indicados e responda as seguintes perguntas:

2.5.1

A lidocaína é administrada por via intravenosa e apresenta uma taxa de extração hepática de 0,8. A um doente que está a receber lidocaína para tratamento de arritmia ventricular, é administrado em simultâneo, por via oral, um betabloqueador que reduz o fluxo sanguíneo hepático.

- Clearance hepática intrínseca (Cl_{int}).
- Fração de fármaco livre (f_u).
- Clearance hepática (Cl_H).
- Concentração plasmática média em estado de equilíbrio ($\overline{C_{EE}}$).
- Concentração plasmática média em estado de equilíbrio não unido às proteínas plasmáticas ($\overline{C_{u,EE}}$).
- Explique a relação entre as alterações verificadas nos parâmetros dos pontos a e e.

2.5.2

O verapamil apresenta uma taxa de extração hepática elevada e uma clearance não restritiva. Une-se em grande parte à alfa-1-glicoproteína ácida (AAG), pelo que a fração de fármaco livre (f_u) é de 0,1. Um doente com artrite que está a ser tratado com verapamil por via oral apresenta uma exacerbação aguda da artrite, levando ao aumento da concentração plasmática de AAG e consequente diminuição da f_u do verapamil.

a) Clearance hepática intrínseca (Cl_{int}).

b) Clearance hepática (Cl_H).

c) Biodisponibilidade oral (f).

d) Concentração plasmática média em estado de equilíbrio ($\overline{C_{EE}}$).

e) Concentração plasmática média em estado de equilíbrio não unida às proteínas plasmáticas ($\overline{C_{u,EE}}$).

f) Ajuste de dose.

g) Explique a relação entre as alterações dos parâmetros indicados nos pontos a e f.

RESOLUÇÃO COMENTADA

2.5.1

Alínea a. Não se modifica

Alínea b. Não se modifica

Alínea c. Diminui

Alínea d. Aumenta

Alínea e. Aumenta

Alínea f. Lidocaína apresenta alta taxa de extração hepática pelo que a $Cl_H \equiv \emptyset$, se \emptyset diminui, a concentração média no estado estacionário aumenta porque:

$$\overline{C_{EE}} = \frac{D}{Cl_H \cdot \tau} = \frac{D}{\emptyset \cdot \tau}$$

A $\overline{C_{u,EE}}$ aumenta porque $\overline{C_{u,EE}} = f_u \cdot \overline{C_{EE}}$ e $\overline{C_{EE}}$ aumenta.

2.5.2

Alínea a. Não se modifica

Alínea b. Não se modifica

Alínea c. Não se modifica

Alínea d. Não se modifica

Alínea e. Diminui

Alínea f. Aumenta

Alínea g. A Cl_H do verapamil não se altera porque a taxa de extração hepática é elevada e a clearance não é restritiva. Alterações na união do fármaco às proteínas plasmáticas não afetam a Cl_H nem a biodisponibilidade (f). A $\overline{C_{EE}}$ mantém-se porque f e Cl_H não se modificam. $\overline{C_{u,EE}}$ diminui porque diminui a fração livre do fármaco (f_u)

$$\overline{C_{u,EE}} = f_u \cdot \overline{C_{EE}}$$

A concentração plasmática total do fármaco não se altera, mas a concentração do fármaco livre diminui. Por isso, pode ser necessário ajustar a dose de verapamil, de modo a obter as mesmas concentrações de verapamil livre antes de se manifestar a fase aguda da artrite.

EXERCÍCIO 2.6

Um doente do sexo masculino, com 65 anos de idade, está a receber, por via oral, uma dose de 500 mg de um fármaco anti-hipertensor de administração a cada 12 horas, que é absorvido de forma rápida e completa a partir de comprimidos de libertação imediata. Foi determinado que, com este regime de administração, o doente atinge uma concentração plasmática média em estado de equilíbrio de 20 mg/L. Sabe-se ainda que, após a administração de uma dose única de 500 mg, 375 mg são excretados de forma inalterada pela urina e que o tempo de semivida biológico do fármaco é de 8 horas.

- Calcule o volume de distribuição do fármaco neste doente.
- Este doente desenvolve insuficiência renal aguda e a clearance da creatinina desce de 120 mL/min para 30 mL/min. Calcule a clearance total do fármaco depois do aparecimento da insuficiência renal, assumindo que esta condição não altera as características de distribuição do fármaco.
- Recomende a dose de manutenção adequada para este doente.
- Calcule a concentração plasmática máxima e mínima em estado de equilíbrio que seria atingida com o regime posológico proposto no ponto c.

A RELEMBRAR...

MODELO MONOCOMPARTIMENTAL,
DOSE ÚNICA, EXTRAVASCULAR

$$\overline{C_{EE}} = \frac{f \cdot D_m}{Cl \cdot \tau}$$

$$C_t^{EE} = f \cdot \frac{D_m}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot t}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right)$$

RELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS:

$$Cl = k_{el} \cdot V_d$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

A partir da equação $\overline{C_{EE}} = \frac{D \cdot f}{Cl \cdot \tau}$

e supondo que a biodisponibilidade é completa ($f=1$) calcula-se a Cl e a partir da equação:

$$Cl = k_{el} \cdot V_d = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \cdot V_d \text{ pode-se conhecer o } V_d.$$

$$Cl = \frac{D}{\overline{C_{EE}} \cdot \tau} = \frac{500}{20 \cdot 12} = 2,083 \text{ l/h}$$

$$V_d = \frac{Cl \cdot t_{1/2}}{\ln 2} = \frac{2,083 \cdot 8}{0,693} = 24,05 \text{ l}$$

ALÍNEA B.

Quando se administra uma dose de 500 mg, a quantidade de fármaco eliminada de forma inalterada na urina é de 375 mg, o que significa que 75% do fármaco é excretado inalterado por via renal.

A clearance total do fármaco é a soma da clearance renal e da clearance por outras vias:

$$Cl = Cl_R + Cl_{NR}$$

Neste fármaco a Cl_R é 75% da Cl , de tal forma que:

$$Cl_R = 0,75 \cdot Cl = 0,75 \cdot 2,083 = 1,562 \text{ l/h}$$

$$Cl_{NR} = 0,521 \text{ l/h}$$

Se o doente sofre lesão renal (pelo que a Cl de creatinina de 120 ml/min diminui a 30 ml/min) indica que a Cl_R diminui 75%. Assim a Cl do doente após a lesão renal calcula-se:

$$Cl = 0,25 \cdot Cl_R + Cl_{NR} = 0,25 \cdot 1,562 + 0,521 = 0,911 \text{ l/h}$$

ALÍNEA C.

Considerando que a biodisponibilidade é completa e conhecendo a nova clearance do fármaco no doente, mantendo a $\overline{C_{EE}}$ em 20 mg/l, podemos determinar o novo regime de administração a partir da seguinte equação:

$$\frac{D}{\tau} = \overline{C_{EE}} \cdot Cl = 20 \cdot 0,911 = 18,231 \text{ mg/h}$$

$$\text{Se } \tau = 12\text{h} \rightarrow D = 219 \text{ mg}$$

$$\text{Se } \tau = 24\text{h} \rightarrow D = 438 \text{ mg}$$

ALÍNEA D.

Como não se conhece a constante de velocidade de absorção do fármaco, a $C_{\text{máx,EE}}$ e $C_{\text{mín,EE}}$ podem calcular-se a partir das equações simplificadas:

$$C_{\text{máx}}^{\text{EE}} = f \cdot \frac{D_m}{V_d} \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \right)$$

$$C_{\text{mín}}^{\text{EE}} = f \cdot \frac{D_m}{V_d} \cdot \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \right)$$

O primeiro passo é conhecer a k_{el} deste doente. Para isso, utiliza-se a seguinte equação: $Cl = k_{el} \cdot V_d$

Assumindo que as mudanças na clearance ocorrem porque muda a k_{el} e o V_d não se modifica:
A k_{el} neste doente será:

$$k_{el} = \frac{Cl}{V_d} = \frac{0,911}{24,05} = 0,038 \text{ h}^{-1}$$

E aplicando as equações anteriores obtêm-se:

TABELA. 53. Previsão da $C_{máx,EE}$ e $C_{mín,EE}$ para estes fármacos nos dois regimes posológicos previstos.

Dose (mg)	Tempo (h)	$C_{máx,EE}$ (mg/l)	$C_{mín,EE}$ (mg/l)
219	12	24,86	15,76
438	24	30,44	12,23

Sabendo a quantidade de fármaco presente nas formulações disponíveis, é necessário ajustar a dose e recalcular os valores de $C_{máx,EE}$ e $C_{mín,EE}$. Da mesma forma, se estiver disponível o intervalo terapêutico do medicamento, é possível escolher o esquema mais adequado, garantindo que a $C_{máx,EE}$ permaneça abaixo da concentração máxima tolerada e que a $C_{mín,EE}$ fique acima da concentração mínima eficaz.

3. FARMACOCINÉTICA NÃO LINEAR

Autora: **Virginia Merino Sanjuán**

A Professora Virginia Merino Sanjuán é Catedrática de Universidade na Faculdade de Farmácia da Universidade de Valência, especialista em Biofarmácia e Farmacocinética. Doutorada em 1993, dedica a sua investigação ao estudo da absorção, distribuição e libertação controlada de fármacos, com especial atenção às formulações tópicas e orais. No Instituto de Reconhecimento Molecular e Desenvolvimento Tecnológico (IDM) lidera projetos sobre a otimização farmacocinética de terapias para doenças oculares e a avaliação *in vitro-in vivo* da biodisponibilidade de medicamentos e cosméticos. É autora de mais de 130 artigos científicos, vários focados em modelos farmacocinéticos, bioequivalência e dissolução *in vitro-in vivo*, e detentora de patentes em sistemas de libertação modificada. Na docência, ensina Biofarmácia, Farmacocinética e Farmácia Clínica, formando gerações de farmacêuticos com sólida base em modelos farmacocinéticos aplicados ao desenvolvimento de medicamentos.

OBJETIVOS:

1.

Compreender o impacto da saturação enzimática:

Identificar a relação entre concentração plasmática e saturação enzimática e reconhecer como as cinéticas não lineares afetam os parâmetros farmacocinéticos

2.

Aplicar equações de farmacocinética não linear em cálculos práticos:

Utilizar a equação de *Michaelis-Menten* para estimar taxas de eliminação, calcular concentrações plasmáticas em diferentes regimes de dose e resolver problemas que envolvam $V_{\text{máx}}$ e K_m em situações clínicas simuladas

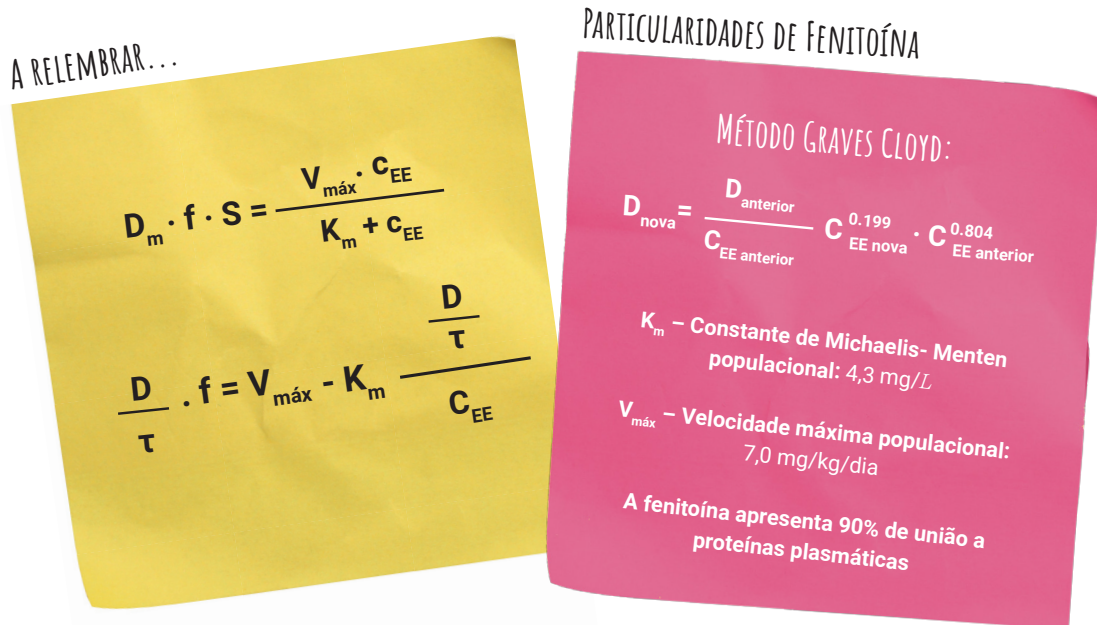
3.

Avaliar implicações clínicas da não linearidade:

Determinar o impacto das interações farmacológicas na farmacocinética, prever alterações na exposição sistémica em resposta aos ajustes de dose e justificar ajustes posológicos em medicamentos com cinéticas não lineares.

EXERCÍCIOS SOBRE FENITOÍNA:

Para a resolução destes exercícios recomenda-se a leitura das referências bibliográficas indicadas no final deste capítulo.



EXERCÍCIO 3.1

Um homem de 75 kg e 50 anos, com convulsões focais, sem perda de consciência (anteriormente designadas parciais simples) necessita de tratamento com fenitoína por via oral. As funções renais e hepáticas encontram-se normais. **Sugira uma dose inicial de fenitoína com o objetivo de obter uma concentração no estado de estacionário (C_{EE}) de 12 mg/L.**

RESOLUÇÃO COMENTADA

A fenitoína apresenta farmacocinética não linear por eliminação metabólica e apresenta uma percentagem de união às proteínas plasmáticas de 90%, principalmente à albumina, mas, ao contrário do ácido valpróico, esta união não é saturável.

Para o cálculo da dose diária, tomam-se como referência os valores populacionais dos parâmetros farmacocinéticos – velocidade máxima (V_{\max}) e Constante de Michaelis-Menten (K_m) para o grupo populacional do doente, adulto entre 18 e 59 anos.

V_{\max} (mg/Kg/d) = $7,0 \pm 3,0$; V_{\max} estimada para este doente é: $7 \cdot 75 \text{ kg} = 525 \text{ mg/d}$

K_m (mg/L) = $4,3 \pm 3,5$.

Agora, calcula-se a dose de tratamento usando a equação da velocidade de eliminação de uma cinética não linear:

$$D_m \cdot f \cdot S = \frac{V_{\max} \cdot C_{EE}}{K_m + C_{EE}}$$

Onde S é o fator do sal utilizado, f a biodisponibilidade da formulação. Assim, $D \cdot F \cdot S$ (mg) = 386,50.

EXERCÍCIO 3.2

Um homem, de 37 anos e 70 kg, fez tratamento com 300 mg de fenitoína sódica durante vários meses. Verificou-se uma redução da frequência das convulsões, mas ainda mantém uma crise por semana. Não apresentava sintomas relacionados com concentrações elevadas de fenitoína, além disso, a albumina sérica, provas hepáticas e creatinina estão normais. Não está a tomar outros medicamentos. A concentração em estado de equilíbrio (C_{EE}) é de 8 mg/L.

Qual deve ser a dose de manutenção para atingir uma C_{EE} de 15 mg/l ? Resolva pelo método de Graves-Cloyd.

RESOLUÇÃO COMENTADA

Trata-se de uma monitorização com um único ponto de colheita. Como está em tratamento há vários meses, já atingiu o estado estacionário. Segundo Graves-Cloyd:

$$D_{\text{nova}} = \frac{D_{\text{anterior}}}{C_{EE \text{ anterior}}} \cdot C_{EE \text{ nova}}^{0,199} \cdot C_{EE \text{ anterior}}^{0,804}$$

O cálculo é direto. Segundo esta equação, para obter uma C_{EE} de 15 mg/l, é necessária uma dose de **D (mg) = 342,1**.

Como irá usar-se o mesmo sal - fenitoína sódica - não é preciso considerar o fator de sal, caso contrário, deveria ser considerado de acordo com a forma farmacêutica escolhida.

Podemos comparar o resultado obtido com o método empírico de ajuste de dose representado na Tabela 54:

TABELA 54. Proposta de ajuste de dose empírico

C_{EE} monitorizada (mg/l)	Aumentos de dose
<7	100 mg/d ou mais
7-12	50-100 mg/d
>12	50 mg/d

Com o cálculo usando o método Graves-Cloyd, a proposta é de aumentar a dose em 42 mg/d, valor ligeiramente inferior ao do ajuste empírico (50-100 mg/d), mas é preciso considerar que são formas de administração oral, pelo que será a forma farmacêutica disponível no mercado a determinar o aumento exato a propor.

O intervalo terapêutico da fenitoína, em concentração total, é de 10-20 mg/l em adultos. Entre 15 - 25 mg/l associa-se a nistagmo e valores superiores a este intervalo associam-se com ataxia. Em 50% dos doentes, com C_{EE} de 10mg/l diminui-se a frequência de convulsões e em 90% com $C_{EE} \geq 15$ mg/l. Nos doentes em que pode estar alterada a união às proteínas plasmáticas ou que apresentam hipoalbuminémia deve determinar-se a fração livre e a concentração livre deve estar entre 1-2 mg/l.

EXERCÍCIO 3.3

Um homem, de 50 anos, com 75 kg e 175 cm de altura, está em tratamento oral com fenitoína. As funções renais e hepáticas estão normais. Foi administrada 400 mg/dia de fenitoína sódica durante um mês, obtendo-se concentração em estado estacionário (C_{EE}) de 6 mg/l. Aumentou-se a dose para 500 mg/dia durante o mês seguinte, atingindo uma C_{EE} de 22 mg/l, apresentando agora nistagmo. O doente foi cumpridor do tratamento. **Sugira nova dose de fenitoína para manter a concentração dentro do intervalo terapêutico.**

RESOLUÇÃO COMENTADA

Com os valores de C_{EE} obtido com as duas doses, calculam-se os parâmetros individuais (K_m e $V_{máx}$) para propor um novo esquema posológico.

O método mais simples é linearizar os dados disponíveis:

$$\frac{D}{\tau} \cdot f = V_{máx} - K_m \frac{\frac{D}{\tau}}{C_{EE}}$$

Este modelo representa uma equação da reta (ordenadas representadas por $\frac{D}{\tau} \cdot f$ e abcissas representadas por $\frac{\frac{D}{\tau}}{C_{EE}}$.

O valor absoluto do declive representará a K_m e a ordenada na origem o $V_{máx}$.

Os passos que se seguem esquematizam os cálculos a serem efetuados:

1. **Calcula-se $D/\tau/C_{EE}$**
2. **Representa-se graficamente $\frac{D}{\tau} \cdot f$ versus $D/\tau/C_{EE}$**
3. **O declive que se obtém corresponde ao K_m e a ordenada ao $V_{máx}$.**
4. **Agora com os parâmetros individuais podemos voltar a usar a equação para calcular a dose necessária para obter uma C_{EE} objetivo, entre 10-15 mg/l (iremos assumir um valor de 12 mg/l).**

Na tabela 55 e figura 19 apresentam os valores calculados para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos e a respetiva regressão linear.

TABELA 55. Valores de $\frac{D}{\tau} \cdot f$ versus $D/\tau/C_{EE}$ para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos.

$D/\tau/C_{EE}$	$D/\tau (f = 1)$
66,667	400
22,727	500

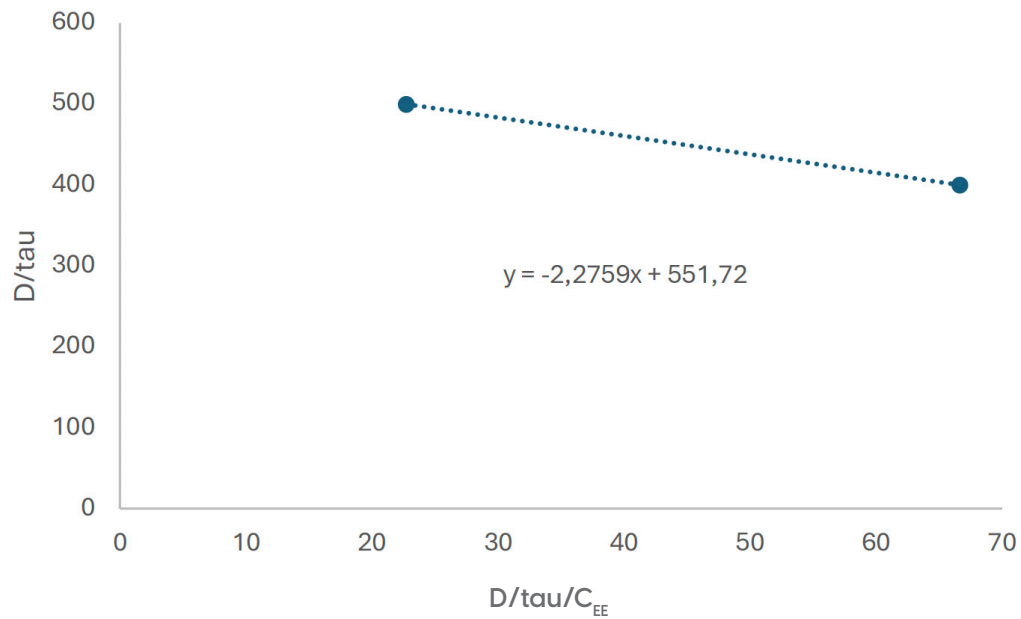


FIGURA.19. Regressão linear simples da D/τ versus $D/\tau/C_{EE}$.

Assim, na tabela 56 apresentam-se os parâmetros farmacocinéticos estimados.

TABELA. 56. Parâmetros farmacocinéticos estimados para este fármaco

K_m (mg/l)	2,276
$V_{máx}$ (mg/d)	551,724

Com estes valores e usando a mesma equação para um objetivo de C_{EE} de 12 mg/l e um $\tau=1$ dia, calcula-se D_m (mg): 463,77 mg.

Outra forma de calcular, seria a partir das duas igualdades das quais se obtém K_m e depois $V_{máx}$:

$$\frac{D_{m1}}{\tau_1} \cdot F_1 = \frac{V_{máx} \cdot C_1}{K_m + C_{EE1}}$$

$$\frac{D_{m2}}{\tau_2} \cdot F_2 = \frac{V_{máx} \cdot C_2}{K_m + C_{EE2}}$$

$$K_m = \frac{\left(\frac{D_{m2} \cdot F_2}{\tau_2} - \frac{D_{m1} \cdot F_1}{\tau_1} \right) \cdot C_{EE1} \cdot C_{EE2}}{\frac{D_{m1} \cdot F_1}{\tau_1} C_{EE2} - \frac{D_{m2} \cdot F_2}{\tau_2} C_{EE1}}$$

EXERCÍCIOS SOBRE ÁCIDO VALPRÓICO:

Para a resolução destes exercícios recomenda-se a leitura das referências bibliográficas indicadas no final deste capítulo.

EXERCÍCIO 3.4

Um homem adulto de 35 anos, 72 kg, 180 cm apresenta convulsões tónico-clónicas que requerem tratamento oral com ácido valpróico. Apresenta função hepática normal e não faz adicionalmente qualquer outro fármaco indutor do metabolismo.

Calcule a dose de manutenção necessária para obter concentração plasmática no estado estacionário (C_{EE}) de 50 mg/l.

RESOLUÇÃO COMENTADA

A dose de manutenção diária calcula-se por:

$$D_m = \frac{C_{EE} \cdot Cl \cdot \tau}{f} = \frac{C_{EE} \cdot k_{el} \cdot V_d \cdot \tau}{f}$$

Usando como referência os valores populacionais de Cl e considerando $f = 1$, procederemos ao cálculo da Cl (l/h) do doente: **Cl (l/h) adulto de 18 a 59 anos: $0,009 \pm 0,005$ l/h/kg · 72 kg = 0,648 l/h.**

A dose de manutenção diária necessária para alcançar uma C_{EE} de 50 mg/l e aplicando a equação referida acima: D_m (mg) = 777,6, equivalente a 10,8 mg/kg/dia.

Se calcularmos o V_d também a partir dos dados populacionais: **V_d (l): $0,15 \pm 0,1$ l/Kg · 72 kg = 10,8 l.**

De seguida podemos determinar a k_{el} e o $t_{1/2}$. Para posteriormente estimarmos o tempo necessário para atingir o estado estacionário.

$$k_{el} = \frac{Cl}{V_d} = 0,06 \text{ h}^{-1} \quad t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = 11,55 \text{ h} \quad T_{EE} = 5 \cdot t_{1/2} = 57,76 \text{ h} = 2,4 \text{ dias}$$

Podemos comparar estes resultados com as doses de manutenção iniciais típicas para o ácido valpróico com o mesmo objetivo de C_{EE} .

TABELA 57. Doses de Manutenção iniciais típicas

População	Sem indutores*	Com indutores
Crianças < 12 anos	10 mg/Kg/d	20 mg/Kg/d
Adultos	7,5 mg/Kg/d	15 mg/Kg/d

*Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina.

A dose deve ser aumentada gradualmente em 5-10 mg/kg/d a cada 1-2 semanas. A maioria dos adultos necessita entre 1500-3000 mg/d de ácido valpróico. O intervalo terapêutico do ácido valpróico está compreendido entre 50-100 mg/l (C_{total}), 5-10 mg/l (C_{livre}). No entanto, alguns doentes apresentam resposta com C_{totais} entre 40-50 mg/l, mas o controlo da doença melhora com concentrações mais elevadas. Em monoterapia devemos alcançar $C_{totais} \geq 75$ mg/l. Com valores acima de 125 mg/l aumenta-se o risco de efeitos adversos.

A RELEMBRAR...

$$D_m = \frac{C_{EE} \cdot Cl \cdot \tau}{f} = \frac{C_{EE} \cdot k_{el} \cdot V_d \cdot \tau}{f}$$

Intervalo terapêutico é de 50-100 mg/l (total) e 2,5-10 mg/l(livre)

Num doente adulto de 18 a 59 anos
- Cl populacional: $0,009 \pm 0,005$ l/h/kg
- V_d populacional: $0,15 \pm 0,1$ l/Kg

EXERCÍCIO 3.5

Um homem adulto de 35 anos, 72 kg, 180 cm faz fenitoína mas sem bom controlo das convulsões tónico-clónicas e pondera-se adicionar ácido valpróico oral. A função hepática está normal. **Calcule a dose de manutenção necessária para alcançar uma concentração plasmática no estado estacionário (C_{EE}) de 50 mg/l.**

A RELEMBRAR...

FÓRMULA DE BLANCO:

$$Cl \text{ (l/h)} = 0,004 \cdot PA \cdot \text{Dose (mg/kg)}^{0,30} \cdot (1,363 \cdot CBZ) \cdot (1,541 \cdot DHP) \cdot (1,397 \cdot PB)$$

FÓRMULA DE HERMIDA:

$$\alpha = \frac{C_{EE \text{ livre}}}{C_{EE \text{ total}}}; C_N = \frac{\alpha \cdot C_H}{6,5}$$

RESOLUÇÃO COMENTADA

Como na resolução do caso anterior, a partir da Cl (l/h) podemos calcular a dose de manutenção. Tendo em conta que a fenitoína é um indutor enzimático que aumenta a Cl do ácido valpróico e, consequentemente, reduz as suas concentrações plasmáticas. Em vez de usarmos um valor de aproximadamente 10 ml/h/kg, pode utilizar-se a fórmula de Blanco et al 1999⁴:

$$Cl \text{ (l/h)} = 0,004 \cdot PA \cdot \text{Dose (mg/kg)}^{0,304} \cdot (1,363 \cdot CBZ) \cdot (1,541 \cdot DPH) \cdot (1,397 \cdot PB)$$

PA = peso atual, CBZ = carbamazepina, DPH = fenitoína, PB = fenobarbital

(cada componente só se considera se o doente estiver a efetuar esse tratamento concomitante – variável dicotómica).

Para o cálculo, partimos da dose inicial com indutores enzimáticos que se propõe no Resumo de Características do Medicamento (RCM): $D_{\text{inicial}} = 15 \text{ mg/kg}$, assim:

$$Cl \text{ (l/h)} = 0,004 \cdot 72 \cdot 15^{0,304} \cdot 1,541 = 1,01 \text{ l/h}$$

Considera-se $F=1$, como no caso anterior, a não ser que se conheça a forma farmacêutica usada e o valor exato da F dessa forma utilizada. A dose de manutenção diária necessária para obter a C_{EE} de 50 mg/l calcula-se com a expressão:

$$D_m = \frac{C_{EE} \cdot Cl \cdot \tau}{f} = \frac{C_{EE} \cdot k_{el} \cdot V_d \cdot \tau}{f} = 1213,13 \text{ mg}$$

EXERCÍCIO 3.6

Um doente de 50 anos e 68 kg de peso está a efetuar um tratamento por via oral com valproato, numa dose de 1500 mg/dia e não está a efetuar nenhum outro fármaco indutor enzimático. Efetua-se colheita de uma amostra e obtém-se uma concentração no estado estacionária total de 23 mg/l. **Esta concentração coincide com a estimada?**

RESOLUÇÃO COMENTADA

Considerando os parâmetros populacionais correspondentes à idade e peso do doente e sabendo que não há tratamento concomitante com indutores enzimáticos:

$$Cl \text{ (l/h): } 0,009 \pm 0,005 \text{ l/h/kg} \cdot 68 \text{ kg} = 0,612 \text{ l/h}$$

$$C_{EE} = \frac{D_m \cdot f}{Cl \cdot \tau} = \frac{1500}{0,612 \cdot 24} = 102,12 \text{ mg/l}$$

Portanto, não coincide com a observada; seria importante entrevistar o doente para perceber as causas desta divergência, nomeadamente, avaliar a adesão à terapêutica.

EXERCÍCIO 3.7

Doente de 60 anos, 120 kg, 170 cm, com antecedentes de doença renal crônica (estadio III), é admitido na urgência após queda em casa, com perda de consciência e sintomas de desorientação e febre. Efetua-se uma punção lombar obtendo elevação do ácido láctico, PCR positiva para *Listeria monocytogenes*, que se apresenta sensível à ampicilina em exame cultural posterior. Na análise do líquido cefalorraquidiano observa-se um aspeto ligeiramente turvo, com glicose 138 mg/dl, proteínas 333 mg/dl, leucócitos 903/ μ L e eritrócitos < 2000/ μ L. Iniciou tratamento com ceftriaxona e ampicilina. Ao 3.º dia de tratamento ($D_{0 \text{ VPA}}$) é internado na unidade de cuidados intensivos (UCI) por crises epilépticas focais, no membro superior esquerdo (MSE) que requer o início de tratamento com levetiracetam 1500 mg 12/12h e ácido valpróico (VPA) (bólus inicial em perfusão intravenosa de 1600 mg seguido de 2400 mg em perfusão contínua a cada 24h). No dia seguinte ($D_{1 \text{ VPA}}$), por persistência das crises no MSE, adicionou-se lacosamida (bólus de 200 mg seguido de 100 mg 12/12h). Por manter ausência de resposta, induziu-se coma barbitúrico (propofol e pentotal), mantendo-se os três anticonvulsivantes e analgesia com fentanilo. No $D_{2 \text{ VPA}}$ efetuou monitorização farmacocinética de VPA com C_{EE} total de 41,6 mg/l e albumina sérica de 2,67 g/dl.

- a) De acordo com esta informação, seria justificada alguma determinação adicional para definir o esquema posológico? Faça um cálculo aproximado usando as fórmulas de Hermida e Parent⁶.
- b) A determinação analítica da concentração livre de valproato de sódio obteve um resultado de 14 mg/l. Discuta as aproximações teóricas realizadas anteriormente.

RESOLUÇÃO COMENTADA

ALÍNEA A.

O ácido valpróico une-se em elevada proporção às proteínas plasmáticas, exigindo especial vigilância em casos de hipoalbuminémia, insuficiência renal ou hepática, ou tratamento com outros fármacos com elevada união às proteínas plasmáticas (UPP), porque podem originar um aumento da fração livre de fármaco com consequente risco de toxicidade.

Neste caso, este doente apresenta hipoalbuminémia e efetuou tratamento adicional com propofol, pentotal e fentanilo (UPP 95-99%, 80 e 80-85%, respetivamente). Por isso, para evitar toxicidade, é fundamental determinar a concentração livre.

Na ausência de técnica laboratorial adequada, alguns autores propuseram métodos indiretos para a estimação da fração livre. De acordo com a informação recolhida do artigo Hermida⁶, com albumina a 26 g/l, a fração livre de VPA (α) é de 20,1%. Portanto, podemos aproximar a C_{EE} livre tendo em conta que:

$$\alpha = \frac{C_{EE \text{ livre}}}{C_{EE \text{ total}}}$$

Logo, a C_{EE} livre estimada é 8,36 mg/L se a total for de 41,6 mg/l. Como o intervalo terapêutico é de 50-100 mg/l (total) e 2,5-10 mg/l (livre), não seria necessário propor mudar a dose, se apenas atendermos ao valor da C_{EE} livre estimado a partir de α .

Os autores desta publicação propõe calcular C_N (concentração total de ácido valpróico normalizada) – a que teria o doente se não tivesse hipoproteinémia:

$$C_N = \frac{\alpha \cdot C_H}{6,5}$$

α : percentagem de fração livre calculada para o doente dependendo da [Alb]. 6,5 corresponde à fração livre de ácido valpróico para uma concentração sérica de albumina 42 g/l. C_H é a concentração total de ácido valpróico determinada.

$$C_N = \frac{20,1 \cdot 41,6}{6,5} = 128,64 \text{ mg/l}$$

ALÍNEA B.

Neste exemplo, a unidade de farmacocinética determinou a concentração livre ($C_{EE \text{ livre}} = 14 \text{ mg/l}$), com percentagem de VPA livre de 33,65% ($((14/41,6) \cdot 100)$), superior ao estimado por Hermida et al. Recomenda-se descer a dose para 2000 mg (16,5 mg/kg) em perfusão contínua cada 24h e repetir o controlo farmacocinético em 24 horas.

Como propor a nova dose? Se usar o método pseudolinear, pode propor uma nova dose com a seguinte equação:

$$D_{\text{nova}} = \frac{C_{EE \text{ nova}}}{C_{EE \text{ monitorizada}}} \cdot D_{\text{anterior}}$$

Considerando que as concentrações aumentam de forma curvilínea ao aumentar a dose. É aconselhável subtrair-se 10-20% da dose quando se realiza um aumento de dose ou somar 10-20% quando se realiza uma diminuição de dose:

Para uma C_{EE} alvo de 100 mg/l, calcula-se: $D_{\text{nova}} = 1865 \text{ mg} + 10\% = 2000 \text{ mg}$

Se utilizarmos a aproximação de Hermida, o valor de C que devemos colocar no denominador seria a C_N .

Recomenda-se a leitura do caso clínico completo em **BOLETIM DE CASOS CLÍNICOS Número 12 da SEFH**⁷ e a leitura de **García-Trevijano-Cabetas**⁸, onde se discutem os erros de predição da concentração plasmática livre de ácido valpróico por diferentes métodos.

FONTES BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS:

(1) Aldaz, A.; Ferriols, R.; Aumente, D.; Calvo, M. V.; Farre, M. R.; García, B.; Marqués, R.; Mas, P.; Porta, B.; Outeda, M.; Soy, D. Monitorização farmacocinética de antiepiléticos. *Farm Hosp* 2011, 35 (6), 326–339. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.10.005>

(2) García, B. Manual de rotação do interno pela Unidade de Farmacocinética Clínica, 1ª ed.; Luzán 5: Madrid, 2011.

(3) Sánchez Romero, A.; García Delgado, R.; Durán Quintana, J. A.; Onsurbe Ramírez, I. Monitorização terapêutica dos níveis séricos de antiepiléticos em Cuidados de Saúde Primários. *Semergen* 2005, 31 (9), 424–433. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(05\)72962-2](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(05)72962-2).

(4) Blanco Serrano, B.; García Sánchez, M. J.; Otero, M. J.; Santos Buelga, D.; Serrano, J.; Domínguez-Gil, A. Farmacocinética populacional do valproato em crianças. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1999, 24 (1), 73–80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.1999.00202.x>

(5) Hermida, J.; Tutor, J. C. Método teórico para normalizar a concentração total de ácido valproico em doentes hipalbuminémicos. *J Pharmacol Sci* 2005, 97 (4), 489–493. <https://doi.org/10.1254/jphs.fpe04007x>

(6) Blanco-Serrano, B.; Otero, M. J.; Santos-Buelga, D.; García-Sánchez, M. J.; Serrano, J.; Domínguez-Gil, A. Estimativa populacional do clearance do ácido valproico em adultos usando dados rotineiros de farmacocinética clínica. *Biopharm Drug Dispos* 1999, 20 (5), 233–240. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-081x\(199907\)20:5<233::co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-081x(199907)20:5<233::co;2-5).

(7) BOLETIM DE CASOS CLÍNICOS Número 12 da SEFH (Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar) Monitorização farmacocinética de ácido valproico em doente crítico hipalbuminémico, Disponível: https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/BOLETIM%20C3%ACN_DE_CASOS_CLIN%20C3%ACNICOS_VPA_2024_FINAL_1.pdf

(8) García-Trevijano-Cabetas, M.; Poveda-Escolar, A.; Cordero-Guijarro, A.; Salcedo-Mingoarranz, Á. L.; Peña-Cabia, S.; García-Díaz, B. Comparação de quatro métodos de previsão da concentração de ácido valproico livre na prática clínica. *Farmacia Hospitalaria* 2022.

4. INDIVIDUALIZAÇÃO POSOLÓGICA

Autor: **Joaquim Faria Monteiro**

Joaquim Monteiro é Professor Auxiliar na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) e médico especializado pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP) em Medicina Desportiva e experiência em Hematologia Clínica. Efetuou dupla-formação em Ciências Farmacêuticas na FFUP e Medicina na FMUP. Realizou Doutoramento em Biomedicina e Farmácia e Mestrado em Investigação e Uso Racional de Medicamentos na Universidade de Valência.

Na academia, lecionou no IUCS-CESPU, FFUP, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e FMUP e é formador em Farmacocinética Clínica na Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares.

Clinicamente, atua na direção clínica de clubes desportivos, na Clínica Médica da Foz e Clínica Viver Melhor, estando inscrito na Ordem dos Médicos desde 2019. Exerceu como farmacêutico hospitalar em Portugal e Espanha, com experiência em farmacocinética clínica, e é autor de múltiplos artigos e projetos de investigação em farmacocinética, farmacoterapia personalizada e medicina desportiva, incluindo orientação de programas doutorais.

OBJETIVOS:

1.

Desenvolver competências na gestão de parâmetros farmacocinéticos populacionais e individuais, capacitando a individualização posológica de fármacos de forma segura e eficaz.

2.

Aprimorar competências clínicas na interpretação de dados farmacocinéticos e clínicos, identificando oportunidades de otimização terapêutica e detetando problemas relacionados com a posologia ou resposta ao tratamento.

3.

Capacitar na definição e implementação de soluções baseadas em farmacocinética, incluindo a explicação do raciocínio, a escolha da intervenção adequada e o acompanhamento da resposta terapêutica à proposta apresentada.

A. EXERCÍCIOS DE INDIVIDUALIZAÇÃO POSOLÓGICA

EXERCÍCIO 4.1

Um doente está a ser tratado de forma crónica com um medicamento A, com uma dose de 500mg em comprimidos, por via oral a cada 8 horas. Foi necessário adicionar um novo fármaco que é inibidor enzimático. Passados 7 dias da possível interação, fez-se uma colheita de amostra de sangue para monitorização da concentração, apresentando um valor de concentração média no estado estacionário de 156 $\mu\text{g}/\text{mL}$. O intervalo terapêutico é de 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Assuma biodisponibilidade de 0,95, volume de distribuição populacional de 12 l e no mercado existem as seguintes dosagens de comprimidos 500 e 200 mg.

Calcule o tempo necessário para atingir uma concentração de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, verifique se a colheita foi efetuada no estado estacionário e determine a necessidade de um novo regime posológico.

RESOLUÇÃO COMENTADA

A estruturação dos dados apresentados é muito importante. Neste caso estamos perante o seguinte cenário:



Aplicando a metodologia SOAP e identificando a possibilidade de prevenirmos ou resolvermos um problema relacionado com a farmacoterapia.

Problema potencial: Possível interação farmacológica com risco de obtenção de concentrações plasmáticas do medicamento A acima do intervalo terapêutico – risco de toxicidade

Dados Subjetivos: Perante o cenário poderíamos especular que a eliminação do medicamento A poderia estar comprometida pela interação potencial aqui detetada.

Dados Objetivos: Para objetivar esta possibilidade foi efetuada uma colheita 7 dias após o início do medicamento B (assumindo que estaremos no novo estado estacionário provocado pela interação). A indicação é que se trata de uma concentração média no estado estacionário (C_{EE}) e o valor obtido é de 156 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Não há descrição de alterações clínicas compatíveis com toxicidade farmacológica.

Avaliação: O intervalo terapêutico definido para este fármaco encontra-se entre 50 a 100 µg/ml e a concentração obtida do medicamento A neste doente foi de 156 µg/ml (ou mg/l), estamos perante uma possível sobredosificação provocada pela interação farmacológica com o medicamento B – Figura 20.

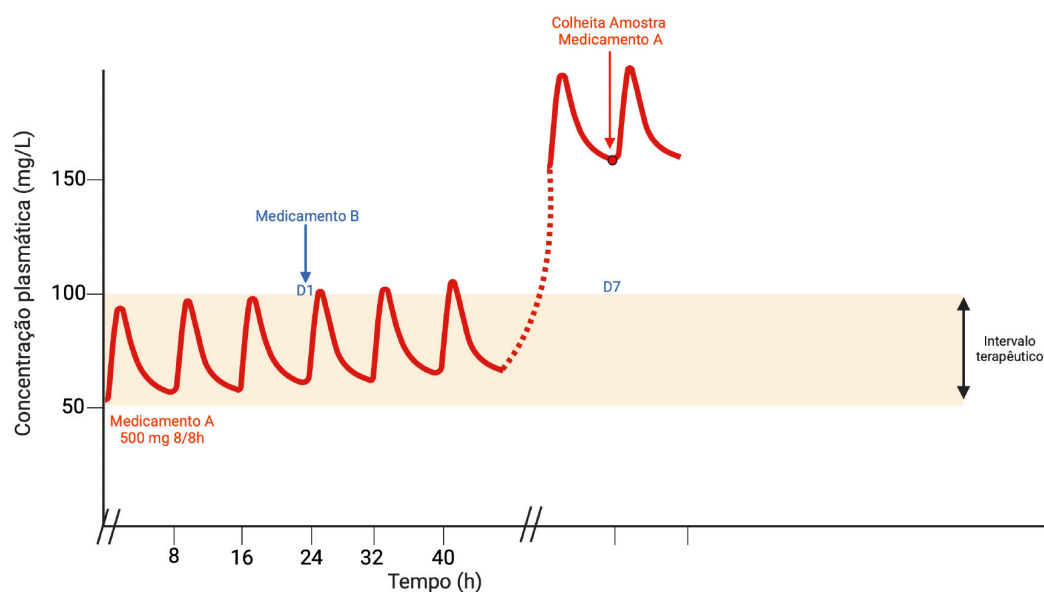


FIGURA. 20. Esquematização gráfica do contexto clínico do caso

Esta interação irá provocar uma diminuição da clearance do medicamento A. Este novo valor pode ser determinado usando a seguinte equação:

$$\overline{C_{EE}} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau} \Leftrightarrow Cl = \frac{f \cdot D}{\overline{C_{EE}} \cdot \tau} = \frac{0,95 \cdot 500}{156 \cdot 8} = 0,381 \text{ l/h}$$

Este é o valor da clearance plasmática do medicamento A neste doente, neste cenário de interação. A interação acontece ao nível do processo metabólico, como tal, o V_d populacional manter-se-á, o que nos permitirá obter a k_{el} e, consequentemente, determinar o $t_{1/2}$ do medicamento A, usando as seguintes relações:

$$Cl = k_{el} \cdot V_d \Leftrightarrow k_{el} = \frac{Cl}{V_d} = \frac{0,381}{12} = 0,0318 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0,693}{0,0318} = 21,8 \text{ h}$$

Os parâmetros farmacocinéticos do medicamento A neste doente estão determinados.

Uma vez que o tempo de semi-vida é inferior a 24h, podemos confirmar que a colheita aos 7 dias foi efetuada no estado estacionário das doses múltiplas, pois estimamos que este seja atingido após: $5 \cdot t_{1/2} = 5 \cdot 21,8 = 108,95 \text{ h}$ (aproximadamente 4 dias e algumas horas).

Uma das estratégias para gerir esta interação poderá ser suspender a próxima administração do medicamento A, esperar que seja atingida uma concentração mínima dentro do intervalo terapêutico e iniciar um regime posológico adaptado a este novo cenário.

Assim, poderemos determinar o tempo máximo de suspensão do tratamento, ou seja, o tempo que se atingirá a concentração mínima eficaz do intervalo terapêutico – 50 µg/ml (ou mg/l).

Assumimos que este fármaco segue o modelo monocompartimental, assim: $C = \overline{C_{EE}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \Leftrightarrow C = 156 \cdot e^{-0,0318 \cdot t}$

Uma vez que pretendemos determinar um tempo, teremos de linearizar a função aplicando os logaritmos neperianos: $\ln 50 = \ln 156 - 0,0318 \cdot t \Leftrightarrow t = 35,8 \text{ h}$

Podemos assumir um tempo de cerca de 36h para uma diminuição da concentração obtida na colheita até ao valor da concentração mínima eficaz do intervalo terapêutico, correspondendo ao tempo máximo de suspensão do medicamento A, mantendo a probabilidade de ter resposta terapêutica.

Necessitamos determinar um novo regime posológico, se for necessário manter o medicamento B. Assumimos a manutenção do mesmo intervalo de administração (8h) e definimos um alvo de concentração dentro do intervalo terapêutico, neste caso, 75 µg/ml (ou mg/l).

$$\overline{C_{EE}} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau} \Leftrightarrow \text{Dose} = \frac{\overline{C_{EE}} \cdot Cl \cdot \tau}{f} = \frac{75 \cdot 0,381 \cdot 8}{0,95} = 241 \text{ mg}$$

Uma vez que só teremos disponíveis comprimidos de 200 mg e de 500 mg, iremos determinar qual a $\overline{C_{EE}}$ obtida com a dose de 200 mg.

$$\overline{C_{EE}} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau} \Leftrightarrow \overline{C_{EE}} = \frac{0,95 \cdot 200}{0,381 \cdot 8} = 62,3 \text{ µg/ml} = \text{mg/l}$$

Confirmamos que, com este regime posológico (comprimidos de 200 mg a cada 8h) mantemos a $\overline{C_{EE}}$ no intervalo terapêutico.

Adicionalmente, poderíamos estimar qual seria a clearance do medicamento A se não existisse a interação. Assumindo que o regime posológico inicial foi definido para um alvo de concentração de 75 µg/ml (ou mg/l).

$$\overline{C_{EE}} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau} \Leftrightarrow Cl = \frac{f \cdot D}{\overline{C_{EE}} \cdot \tau} = \frac{0,95 \cdot 500}{75 \cdot 8} = 0,792 \text{ l/h}$$

Confirmando-se a diminuição da clearance do medicamento A provocada pela interação com o medicamento B.

Plano: Propomos a suspensão da administração do medicamento A até um período máximo de 35 h e, se mantiver a necessidade de administração do medicamento B, propomos a redução de dose do medicamento A para um valor de 200mg a cada 8h – Figura 21. Recomenda-se o seguimento clínico do doente e uma nova colheita de amostra 4 dias após a mudança de dose para confirmação do regime posológico proposto.

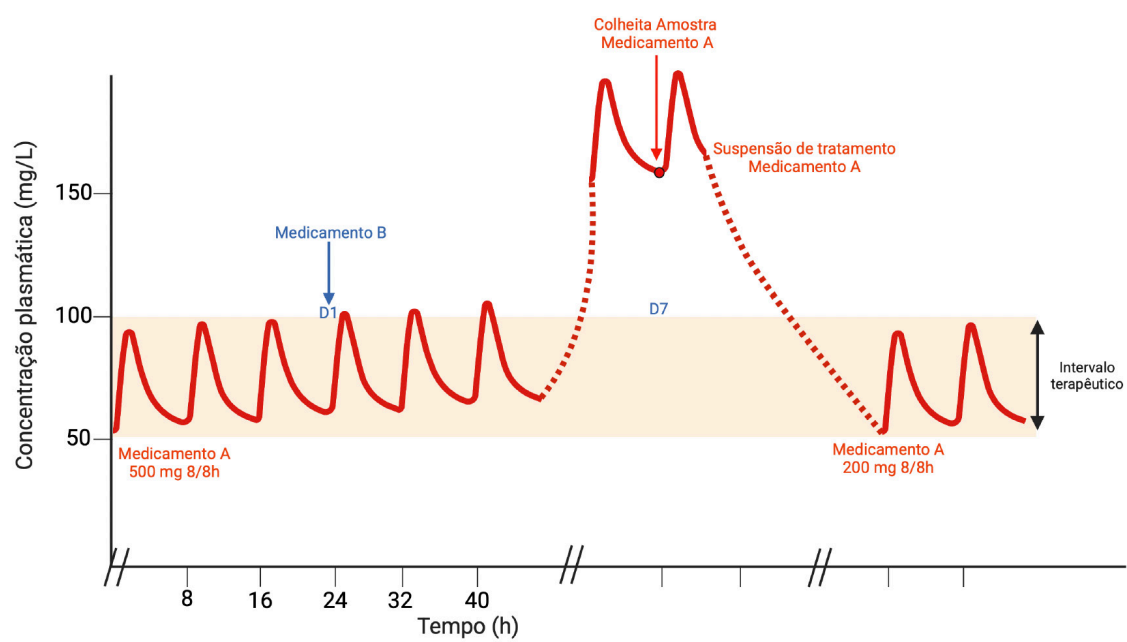


FIGURA. 21. Esquematização gráfica do contexto clínico do caso e da proposta de ajuste posológico

EXERCÍCIO 4.2

Administrou-se por via intravenosa uma dose de 750 mg de um fármaco a uma mulher no serviço de urgência. Obtiveram-se os seguintes pares de valores de concentração *versus* tempo.

TABELA 58. Valores de C_p vs tempo obtidos

Tempo (h)	Concentração fármaco (mg/l)
1	11,694
3	10,234
6	8,379
8	7,333
12	5,617
18	3,765
24	2,524

Deste fármaco sabe-se que o objetivo terapêutico encontra-se entre 2 e 10 mg/l, **defina um regime posológico (dose de manutenção e intervalo de administração) e determine a concentração média no estado estacionário. Determine a AUC_0 do regime posológico calculado.**

MEDICAMENTO X ADMINISTRADO
NO SERVIÇO URGÊNCIA:

Dose 750 mg, via intravenosa. Não há indicação se a administração iv foi efetuada por perfusão ou bólus. Assumimos o regime de injeção rápida, dose única, bólus iv.

Intervalo terapêutico: 2-10 mg/l

Pela observação dos dados da tabela 58, a dose administrada nesta doente originou, durante aproximadamente 3 h, concentrações supra-terapêuticas e irá atingir concentrações infra-terapêuticas pouco tempo depois das 24h após administração.

Não sabemos qual o modelo farmacocinético deste fármaco.

Solicita-se a definição de um regime posológico para esta doente

RESOLUÇÃO COMENTADA

1º DETERMINAÇÃO DO MODELO FARMACOCINÉTICO AJUSTADO AOS DADOS

Para isso, efetua-se a transformação para os logaritmos neperianos das concentrações (Tabela 59), traça-se o gráfico $\ln c$ vs. t e ajusta-se ao modelo monocompartimental (Figura 22).

TABELA. 59. Transformação logarítmica das Cp vs. tempo

Tempo (h)	Concentração fármaco (mg/l)	Ln C
1	11,694	2,459
3	10,234	2,326
6	8,379	2,126
8	7,333	1,992
12	5,617	1,726
18	3,765	1,326
24	2,524	0,926

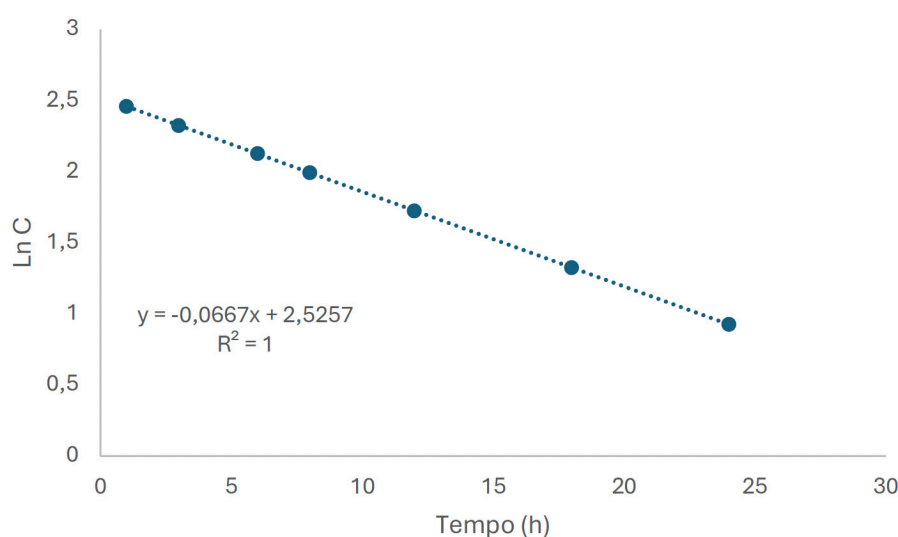


FIGURA. 22. Representação gráfica dos Ln Cp vs. tempo e respetiva regressão linear simples

Os dados ajustam-se perfeitamente à equação da reta apresentada na Figura 22: $\ln C = \ln C_0 - k_{el} \cdot t$, com coeficiente de determinação (r^2) de 1. Assim, podemos concluir que o modelo farmacocinético que caracteriza estes pares de valor Cp vs. tempo é o modelo monocompartimental.

2º DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS QUE CARACTERIZAM O MODELO

Através da equação da reta da figura acima, podemos obter a k_{el} (valor absoluto do declive), que assume o valor de $0,0667 \text{ h}^{-1}$ e a ordenada na origem corresponde a $\ln C_0$, pelo que C_0 será o expoente do valor: $C_0 = e^{2,5257} = 12,50 \text{ mg/l}$.

Através da relação $C_0 = \frac{\text{Dose}}{V_d}$, podemos determinar o $V_d = \frac{750}{12,5} = 60 \text{ l}$.

Através da relação $Cl = k_{el} \cdot V_d = 0,0667 \cdot 60 = 4,00 \text{ l/h}$.

Através da relação $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0,693}{0,0667} = 10,39 \text{ h}$.

3º AJUSTE POSOLÓGICO

Pretende-se obter um regime posológico em doses múltiplas que obtenha $C_{\text{máx,EE}}$ e $C_{\text{mín,EE}}$ dentro do intervalo terapêutico de 2-10 mg/l.

Para um regime em doses múltiplas, necessitamos definir a dose de manutenção e o intervalo de administração.

O tempo de semi-vida é um bom indicador para um possível intervalo de administração, neste caso, 10,39 h, pelo que poderemos assumir um intervalo de administração de 12h.

Necessitamos agora determinar a dose de manutenção para obter um $C_{\text{máx,EE}}$ de 10 mg/l e sabemos que em 12h esta concentração irá diminuir para um valor um pouco inferior a metade de 10 mg/l (pela definição de $t_{1/2}$).

$$C_{\text{máx,EE}} = \frac{Dm}{V_d} \cdot \left[\frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \right] \Leftrightarrow 10 = \frac{Dm}{60} \cdot \left[\frac{1}{1 - e^{-0,0667 \cdot 12}} \right] \Leftrightarrow Dm = 331 \text{ mg}$$

Assim, se administrarmos 331 mg a cada 12h iremos obter $C_{\text{máx,EE}}$ de 10 mg/l. Necessitamos agora confirmar que o valor que $C_{\text{mín,EE}}$ é superior a 2 mg/l.

$$C_{\text{mín,EE}} = C_{\text{máx,EE}} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau} \Leftrightarrow C_{\text{mín,EE}} = 10 \cdot e^{-0,0667 \cdot 12} = 4,49 \text{ mg/l}$$

A AUC_0^T obtida por este regime posológico pode ser determinada pelo cálculo da área do trapézio em que a base maior é a $C_{\text{máx,EE}}$ de 10 mg/l, a base menor é a $C_{\text{mín,EE}}$ de 4,49 mg/l e a altura é o intervalo de administração (τ) 12h.

$$\text{Área}_{\text{trapézio}} = \frac{B + b}{2} \cdot h = \frac{10 + 4,49}{2} \cdot 12 = 86,94 \text{ mg/l/h}$$

EXERCÍCIOS DE CASOS CLÍNICOS

Os seguintes casos clínicos pretendem simular situações reais de monitorização terapêutica de fármacos. Não serão colocadas questões, mas devem efetuar uma intervenção clínica dos cenários colocados, identificando a oportunidade de otimização do processo farmacoterapêutico dos doentes em causa. Sugerimos a aplicação da metodologia SOAP para estruturar a intervenção. Pode haver necessidade de obter informação não existente no enunciado.

CASO CLÍNICO 1

Um homem adulto (78 kg, 48 anos), com carga tabágica ativa de 30 unidades maço.ano, com antecedentes de asma alérgica desde os 14 anos, sob broncodilatação inalada em SOS, surge no serviço de urgência do hospital com um quadro de broncoconstrição com insuficiência respiratória tipo 1, confirmada por gasometria arterial. Iniciou terapêutica com oxigénio por cânula nasal e broncodilatação por via inalatória, sem boa resposta. Decidiu-se iniciar terapêutica endovenosa com aminofilina. Efetuou uma dose de carga de 6mg/kg em bólus endovenoso, seguida de uma perfusão de 0,5 mg/kg/h. Programou-se uma colheita de amostra de sangue para monitorização terapêutica para duas horas após início do tratamento com aminofilina. A concentração plasmática de teofilina obtida foi de 4,8 µg/ml. Clinicamente apresentou ligeira melhoria, mas ainda apresenta sinais de insuficiência respiratória e a auscultação apresenta-se com características de broncoconstrição.

RESOLUÇÃO COMENTADA

Dados Subjetivos:

→ Episódio Atual:

Urgência Hospitalar por dispneia aguda.

→ Antecedentes e Hábitos:

Fumador com carga tabágica ativa 30 maços.ano.

Asma alérgica desde os 14 anos – broncodilatação inalatória em SOS (sem informação do nome do fármaco).

Dados Objetivos:

→ Identificação:

Homem, 78kg e 48 anos.

→ Episódio Atual:

Diagnóstico de Insuficiência Respiratória tipo 1: Agudização Asma Crónica.

Sob Oxigenoterapia por Cânula Nasal

Broncodilatação inalatória sem boa resposta

Inicia broncodilatação endovenosa - aminofilina

✓ Dose de carga – $D^* (6\text{mg/kg}) - 6 \cdot 78\text{ kg} = 468\text{ mg}$

✓ Perfusão $K_0 (0,5\text{ mg/kg/h}) - 0,5 \cdot 78\text{ kg} = 39\text{ mg/h}$

Colheita de amostra para monitorização da [Teofilina] efetuada 2h após início do tratamento: [Teofilina] = 4,8 µg/ml

A RELEMBRAR...

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl}$$

→ **Informação adicional relevante sobre fármacos:**

V_d populacional teofilina = 0,45 l/kg – neste doente, **0,45·78 kg = 35,1 l**

Aminofilina é um sal de teofilina (80% da aminofilina originam teofilina)

Fumadores podem apresentar aumento da clearance de teofilina

Objetivo terapêutico [**Teofilina**] = **10 µg/ml**

Avaliação: Crise asmática refratária a broncodilatação inalada sob broncodilatação endovenosa (aminofilina). Potencial inefetividade da teofilina ([**Teofilina**] **medida** = **4,8 µg/ml** inferior à [**Teofilina**] **objetivo** = **10 µg/ml**), provavelmente por aumento da clearance de teofilina associada ao facto de ser fumador com alta carga tabágica. Não apresenta resposta esperada com o tratamento instituído, mantém broncoconstrição e clínica de insuficiência respiratória, que se confirma pelo exposto anteriormente. Há uma necessidade urgente de ajustar a posologia e obter melhoria clínica do doente.

1º PASSO:

Determinar as doses convertidas de teofilina administradas (80% de aminofilina)

$$D^* = 0,8 \cdot 468 \text{ mg} = 374,4 \text{ mg}$$

$$K_0 = 0,8 \cdot 39 \text{ mg/h} = 31,2 \text{ mg/h}$$

2º PASSO:

Determinar a clearance individual de teofilina.

Sabemos que o estado estacionário obtido através da D^* e da perfusão neste doente atinge o valor de concentração monitorizado – 4,8 µg/ml.

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow Cl = \frac{31,2}{4,8} = 6,5 \text{ l/h}$$

3º PASSO:

Determinar todos os parâmetros farmacocinéticos individuais.

Assumimos que o V_d se mantém inalterado e que neste doente a alteração será ao nível da sua eliminação. Então o V_d mantém-se 35,1 l.

$$k_{el} = \frac{Cl}{V_d} = \frac{6,5}{35,1} = 0,185 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0,693}{0,185} = 3,75 \text{ h}$$

4º PASSO:

Estimar os parâmetros farmacocinéticos populacionais (os que este doente teria se pertencesse à população de adultos não fumadores). Estes parâmetros podem ser determinados, assumindo que as doses administradas deveriam atingir a [**Teofilina**] **objetivo** = 10 µg/ml). Assim:

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow Cl = \frac{31,2}{10} = 3,12 \text{ l/h}$$

Podemos então comprovar que este doente apresenta um aumento da clearance de teofilina em relação ao populacional, motivo que explica a obtenção de concentrações infra-terapêuticas.

5º PASSO:

Determinação de um novo regime posológico para este contexto.

Neste momento, necessitamos propor uma solução. Dada a situação clínica, justifica-se que se faça uma nova dose de carga que obtenha rapidamente uma $[Teofilina] = 10 \mu\text{g/ml}$ e aumentar a velocidade de perfusão para manter essa concentração constante.

Determinação da D^* que aumente a concentração teofilina imediatamente

$$D^* = (C_{p_{\text{objetivo}}} - C_{p_{\text{medida}}}) \cdot V_d = (10 - 4,8) \cdot 35,1 = 182,5 \text{ mg de teofilina}$$

Conversão da D^* de teofilina para aminofilina (aumentar 20%)

$$D^* = 182,5 \text{ mg de teofilina} = 1,2 \cdot 182,5 = 219 \text{ mg de aminofilina}$$

Determinação da nova velocidade de perfusão (K_0) de teofilina

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow k_0 = C_{EE} \cdot Cl = 10 \cdot 6,5 = 65 \text{ mg/h de teofilina}$$

Conversão da k_0 de teofilina para aminofilina (aumentar 20%)

$$K_0 = 65 \frac{\text{mg}}{\text{h}} \text{ de teofilina} = 1,2 \cdot 65 = 78 \text{ mg/h de aminofilina}$$

Na Figura 23 apresentamos esquematicamente o observado com a teofilina e a proposta de ajuste posológico determinada.

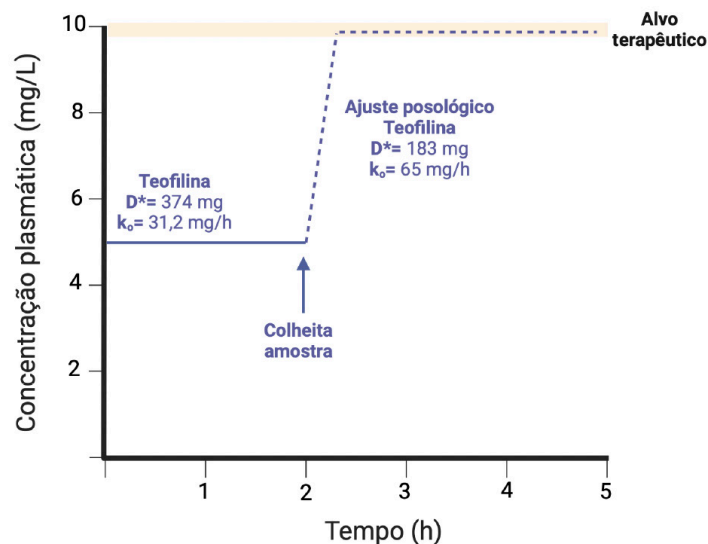


FIGURA 23. Esquematização do contexto clínico e da proposta de ajuste posológico da teofilina

Plano:

Dada a situação clínica do doente, recomendamos a administração de uma dose de carga de aminofilina de 219 mg seguida de um aumento da velocidade de perfusão para 78 mg/h. Confirmar o novo regime posológico, através de nova colheita 2h após (estimamos obter um valor próximo do objetivo terapêutico – $10 \mu\text{g/ml}$).

CASO CLÍNICO 2

Uma mulher (68 anos, 65 kg, 155cm), com antecedentes de insuficiência cardíaca esquerda e fibrilhação auricular crónica encontra-se medicada com digoxina por via oral 0,25 mg uma vez por dia, furosemida 40 mg via oral diária, enalapril 10 mg via oral diária, varfarina (posologia ajustada ao INR). A doente surge no serviço de urgência com queixas de anorexia, náuseas e mal-estar. Na eletrocardiograma apresenta fibrilhação auricular com resposta ventricular lenta (frequência cardíaca 50 bpm), bloqueio aurículo-ventricular de 2º grau – Mobitz tipo II e alterações inespecíficas da repolarização. Foi efetuada uma colheita para determinação da concentração de digoxina e determinou-se um tempo de semi-vida biológico nesta doente de 80 horas, o volume de aparente de distribuição da digoxina é de 4.28 l/kg, a constante de velocidade de absorção é de 3 h⁻¹ e a biodisponibilidade em magnitude da formulação usada por esta doente é de 70%

RESOLUÇÃO COMENTADA

Dados Subjetivos:

→ Episódio Atual:

Urgência Hospitalar por anorexia, náuseas e mal-estar.

Antecedentes ativos:

Fibrilhação auricular crónica – sob:

- ✓ Digoxina via oral 0,25 mg id
- ✓ Varfarina (ajuste por INR)

Insuficiência cardíaca esquerda – sob:

- ✓ Furosemida via oral 40 mg id
- ✓ Enalapril via oral 10 mg id

Dados Objetivos:

→ Identificação:

Mulher, 68 anos, 65 kg, 155cm.

→ Episódio Atual:

Diagnóstico de fibrilhação auricular com resposta ventricular lenta, bloqueio aurículo-ventricular 2º grau – Mobitz II e alterações de repolarização.

→ Colheita de amostra para monitorização da [Digoxina], esta colheita permitiu obter um $t_{1/2} = 80h$, $k_a = 3 h^{-1}$ e $f = 0,70$.

Informação adicional relevante sobre fármacos:

- Intervalo terapêutico: 0,8 a 2 ng/ml
- $V_d = 4,28 l/kg$ (nesta doente, $4,28 \cdot 65 kg = 278,2 l$)
- F (comprimidos): 0,6-0,8

A RELEMBRAR...

$$C_{EE} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau}$$

Avaliação: Intoxicação digitálica confirmada pela clínica (náuseas, vômitos, anorexia) e pelas alterações eletrocardiográficas. Para o diagnóstico confirmado desta situação precisaríamos de obter um valor de concentração digoxina supra-terapêutico. Neste caso, não foi fornecido no enunciado o valor da concentração de digoxina mas descrevem-se os parâmetros estimados a partir deste dado, pelo que podemos calcular o valor medido.

1º PASSO:

Determinar os parâmetros farmacocinéticos individuais

$$k_{el} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{80} = 0,00866 \text{ h}^{-1}$$

O V_d manter-se-á o populacional (278,2 l). Pelo que a $Cl = k_{el} \cdot V_d = 0,00866 \cdot 278,2 = 2,41 \text{ l/h}$.

2º PASSO:

Determinar a concentração de digoxina medida (via oral)

$$C_{EE} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau} = \frac{0,7 \cdot 0,25}{2,41 \cdot 24} = 0,003 \text{ mg/l} = 3 \text{ ng/ml}$$

3º PASSO:

Avaliação do cenário existente

Assim, confirmamos a intoxicação digitálica ([Digoxina] supra-terapêutica). É necessário suspender a administração de digoxina, monitorizar os eletrólitos e efetuar a sua correção, em caso de alteração. Esta suspensão deve ser mantida até obtermos valores dentro do intervalo terapêutico e depois reiniciar a digoxina com um novo regime posológico. Com um tempo de semi-vida e sem aplicação de técnicas de eliminação forçada, a concentração de digoxina irá reduzir de 3 ng/ml para 1,5 ng/ml, pelo que, em cerca de 80 h sem administração de digoxina irão obter concentrações seguras. No entanto, reforça-se que esta reintrodução deve ser verificada com a monitorização contínua da [Digoxina] e devem ser aplicadas medidas que permitam um aumento da velocidade de eliminação da digoxina.

4º PASSO:

Determinar novo regime posológico

Objetivo terapêutico definido para uma [Digoxina] = 1,5 ng/ml ou 0,0015 mg/l

Cenário 1: Mantendo o intervalo de administração – 24h

$$C_{EE} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau} \iff D = \frac{C_{EE} \cdot Cl \cdot \tau}{f} = \frac{0,0015 \cdot 2,41 \cdot 24}{0,7} \cong 0,124 \text{ mg}$$

Cenário 2: Mantendo a dose – 0,250 mg

$$C_{EE} = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot \tau} \iff \tau = \frac{f \cdot D}{Cl \cdot C_{EE}} = \frac{0,7 \cdot 0,250}{2,41 \cdot 0,0015} \cong 48 \text{ h}$$

Na Figura 24 esquematizamos o contexto clínico e as recomendações posológicas previstas.

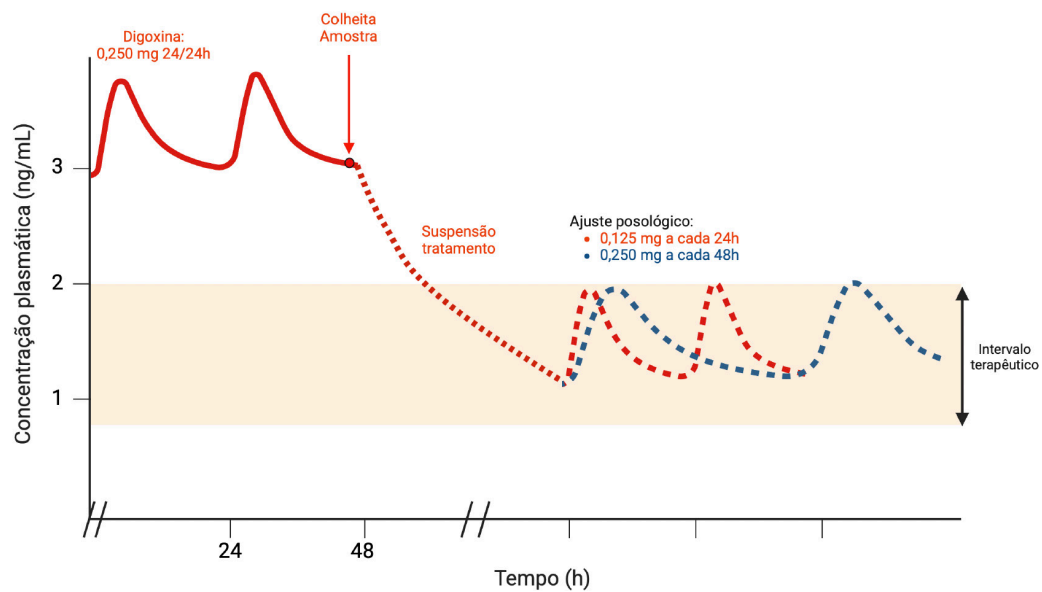


FIGURA. 24. Esquematização do contexto clínico e os ajustes posológicos propostas.

Plano: Recomenda-se suspender a administração de digoxina, pelo menos, 80 h (se não forem efetuadas medidas de eliminação forçada). Além desta medida, recomenda-se monitorizar electrocardiograficamente a doente, corrigir alterações eletrolíticas relevantes, iniciar medidas que facilitem a eliminação da digoxina (bebidas frias, colestiramina) e prosseguir com a monitorização dos níveis de digoxina, a cada 24h - 48h.

Aquando e se for decidido reiniciar o tratamento da digoxina, propomos dois regimes possíveis: 0,125 mg a cada 24h ou 0,250 mg a cada 48h.

CASO CLÍNICO 3

CASO CLÍNICO 3.1.

BJ, uma mulher de 62 anos e 70kg apresenta uma arritmia ventricular. Iniciou tratamento com lidocaína com dose de carga de 75 mg, seguida de perfusão contínua (alvo terapêutico – 2 a 6 mg/l). Assumindo os seguintes parâmetros farmacocinéticos populacionais: volume aparente de distribuição de 33 l e clearance de 0,5 l/min.

CASO CLÍNICO 3.2.

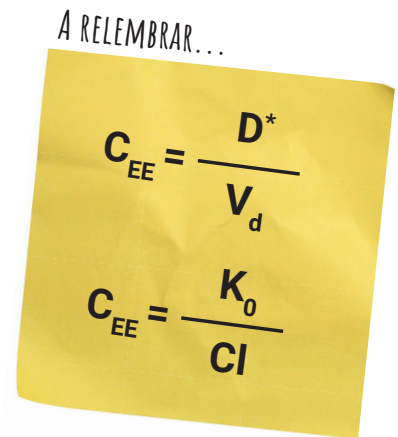
Suspendeu-se a perfusão 6h após ter sido iniciada e obteve-se uma concentração de lidocaína nesse momento de 1,5 mg/l e 30 minutos depois o doente voltou a entrar em arritmia ventricular, com necessidade de reiniciar o tratamento.

RESOLUÇÃO COMENTADA

CENÁRIO 1.

Cálculo de velocidade de perfusão *a priori*

- Parâmetros farmacocinéticos populacionais: $V_d = 33 \text{ l}$,
 $Cl = 0,5 \text{ l/min} = 30 \text{ l/h}$
- Alvo terapêutico: 2 a 6 mg/l
- Dose de carga administrada: 75 mg



A velocidade de perfusão calculada deve ter como objetivo o mesmo que a D^* administrada. Assim, precisamos saber qual a concentração obtida com esta dose de carga:

$$C_{EE} = \frac{D^*}{V_d} = \frac{75}{33} = 2,27 \text{ mg/l}$$

A velocidade de perfusão (K_0) para obter esta concentração será

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow K_0 = C_{EE} \cdot Cl = 2,27 \cdot 30 = 68,1 \text{ mg/h}$$

A perfusão de lidocaína prepara-se diluída em 250 a 500 ml de soro glicosilado.

CENÁRIO 2.

Ajuste posológico após monitorização terapêutica da lidocaína

Ao fim de 6h de perfusão a C_{EE} obtida foi de 1,5 mg/l (infra-terapêutica) e clinicamente o doente voltou a entrar em arritmia ventricular.

Podemos deduzir que este doente terá uma capacidade de eliminação da lidocaína superior à população que permitiu calcular as doses *a priori*. Podemos determinar o parâmetro farmacocinético individual, nomeadamente, a clearance de lidocaína neste doente:

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow Cl = \frac{K_0}{C_{EE}} = \frac{68,1}{1,5} = 45,4 \text{ l/h}$$

Como se observa, a clearance de lidocaína neste doente é superior ao da população, conforme tínhamos previsto. Agora, podemos recalcular a posologia adaptada a este contexto.

$$D^* = (C_{p_{\text{objetivo}}} - C_{p_{\text{medida}}}) \cdot V_d = (2,27 - 1,5) \cdot 33 = 25 \text{ mg}$$

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow K_0 = C_{EE} \cdot Cl = 2,27 \cdot 45,4 = 103,1 \text{ mg/h}$$

CASO CLÍNICO 4

Um homem de 35 anos, 174 cm e 70 kg encontra-se internado na unidade de cuidados intensivos polivalente do hospital por sépsis com ponto de partida numa queimadura cutânea de alto grau. Iniciou tratamento com piperacilina-tazobactam, com dose de carga de 4,5 g em perfusão de 30 minutos e perfusão contínua de 18 g de piperacilina-tazobactam a cada 24h. A suspeita foi confirmada em hemocultura com crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* com concentração mínima inibitória (CMI) de 16 mg/l. No dia em que iniciou o tratamento apresentava uma creatinina sérica de 0,9 mg/dl. Não teve necessidade de tratamento com vasopressores, nem recurso a técnica de substituição da função renal (TSFR) nem circulação extra-corporal de qualquer tipo. Ao 2º dia de administração efetuou-se uma colheita em sangue arterial e obteve-se uma concentração de 21 mg/l de piperacilina.

RESOLUÇÃO COMENTADA

Dados Subjetivos:

→ Episódio Atual:

Cuidado intensivos polivalentes – unidade hospitalar

Dados Objetivos:

→ Identificação:

Homem de 35 anos, 174 cm e 70 kg.

→ Episódio Atual:

Sépsis com ponto de partida em queimadura cutânea de alto grau.

→ Isolamento em hemocultura de *Pseudomonas aeruginosa* (CMI 16 mg/l)

→ Piperacilina + Tazobactam

✓ D* = 4,5 g perfusão 0,5 h

✓ Perfusão de 18g durante 24h

→ D₂ tratamento: Colheita de amostra - [Piperacilina] = 21 mg/l

→ Sem disfunção renal (creatinina: 0,9 mg/dl), sem vasopressores, sem circulação extra-corporal ou TSFR

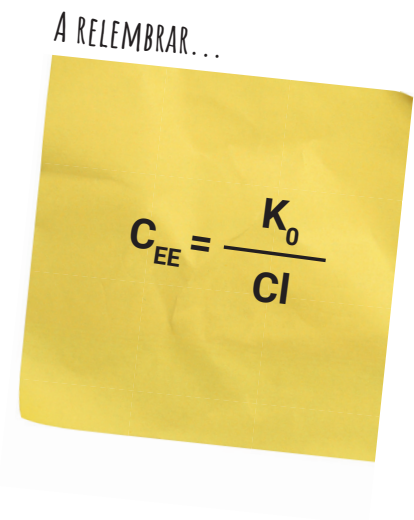
Informação adicional sobre Piperacilina:

→ Intervalo terapêutico: fT > 2 a 6·CMI ou 2 - 4·CMI: 33-64 mg/l

→ V_{d populacional} = 35,8 l

Avaliação: Provável inefetividade terapêutica da Piperacilina atribuída a *Augmented Renal Clearance*.

Observamos uma [Piperacilina] inferior ao alvo terapêutico definido, assim como, não há informação da negatização das hemoculturas, nem informação da melhoria clínica do doente. Está descrito que poderá existir um aumento da eliminação renal em fases precoces de sépsis, associado a estados de inflamação exacerbada, que condicionam aumento do débito sanguíneo e, conseqüentemente, do fluxo sanguíneo renal – *Augmented Renal Clearance* (ARC).



Com a monitorização efetuada podemos determinar a clearance de piperacilina atual:

$$K_0 = \frac{18000 \text{ mg}}{24\text{h}} = 750 \text{ mg/h}$$

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow Cl = \frac{K_0}{C_{EE}} = \frac{750}{21} = 35,71 \text{ l/h}$$

Podemos estimar qual seria a clearance populacional expetável (assumindo que a perfusão administrada foi determinada para obter uma C_{EE} dentro do intervalo terapêutico, por exemplo, um valor de 50 mg/l).

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow Cl = \frac{K_0}{C_{EE}} = \frac{750}{50} = 15 \text{ l/h}$$

Como se pode verificar, há um aumento da clearance neste doente, provavelmente explicada pela situação clínica de sépsis e da ARC descrita na literatura.

Necessitamos efetuar um ajuste posológico a esta situação, assumindo uma C_{EE} objetivo de 50 mg/l.

$$C_{EE} = \frac{K_0}{Cl} \Leftrightarrow K_0 = C_{EE} \cdot Cl = 50 \cdot 35,71 = 1785,5 \text{ mg/h}$$

Como iremos efetuar uma perfusão de 24h, a dose total de piperacilina administrada será **1785,5·24h= 42 852 mg ≈ 43 g**.

Representamos na Figura 25 o contexto clínico apresentado e o ajuste posológico proposto.

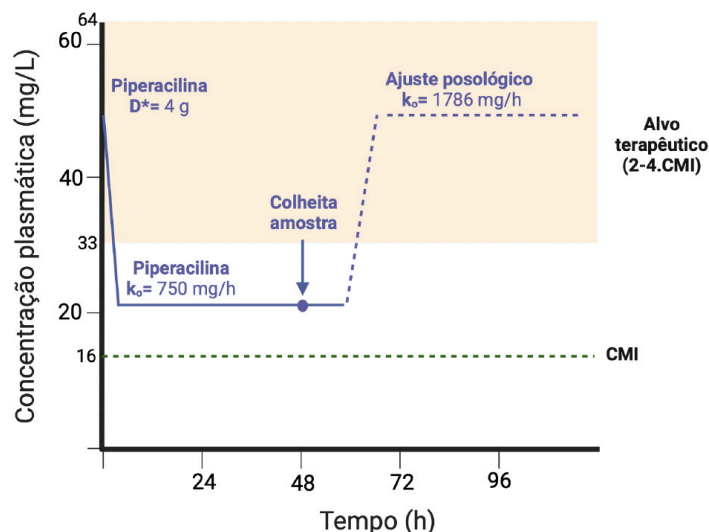


FIGURA.25. Esquematização do contexto clínico e os ajustes posológicas propostas.

Plano: Propomos aumentar a velocidade de perfusão para 1786 mg/h, perfundindo 43 g em 24h e prosseguir a monitorização porque a resolução da sépsis pode retomar a valores de clearance populacionais. Como tal, recomendamos a monitorização clínica, laboratorial e com colheita de amostra para quantificação da piperacilina a cada 24h.

CASO CLÍNICO 5

Uma mulher de 64 anos, excelente capacidade funcional, com 55 kg de peso e 152 cm de altura encontra-se no 1º ciclo de tratamento da sua neoplasia urotelial. Foi-lhe prescrito o ciclo 1 e no dia 1 deste ciclo, foi administrado 479 mg de carboplatina em perfusão de 60 minutos (AUC objetivo: 6 mg/ml/min). Apresentava uma creatinina sérica de 0,9 mg/dl. O protocolo de monitorização da carboplatina neste hospital pressupõe a colheita de uma amostra no fim da perfusão e 4h após o fim da mesma. Esta doente efetuou esse protocolo e foram objetivadas as seguintes concentrações: 18,58 e 2,77 mg/l, respetivamente. A doente não apresentou nenhuma alteração fisiopatológica que modificasse o volume de distribuição populacional estimado de 16,81 l.

RESOLUÇÃO COMENTADA

Dados Subjetivos:

→ Identificação:

ECOG 0 – boa capacidade funcional

→ Episódio Atual:

Hospital de Dia Oncologia

Dados Objetivos:

→ Identificação:

Mulher 64 anos, 55kg e 152 cm

→ Episódio Atual:

Neoplasia urotélio

→ Ciclo 1, Dia 1 - Carboplatina

✓ Perfusão de 479 mg durante 1h

✓ Colheita de amostras

✓ No fim da perfusão (0 h): $[Carboplatina]_{0h} = 18,58 \text{ mg/l}$

✓ 4h após fim da perfusão: $[Carboplatina]_{4h} = 2,77 \text{ mg/l}$

Sem disfunção renal (creatinina: 0,9 mg/dl), sem alterações fisiopatológicas

Informação adicional sobre Carboplatina:

→ AUC objetivo = 6 mg/ml/min

→ $V_{d \text{ populacional}} = 16,81 \text{ l}$

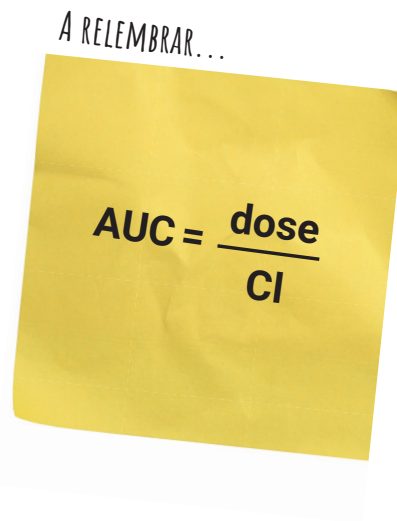
Avaliação:

Através da monitorização da carboplatina, podemos estimar os parâmetros farmacocinéticos individuais, assumindo um modelo monocompartimental. A determinação da k_{el} será efetuada através do valor absoluto do declive da reta $\ln c$ vs tempo, pelo que:

$$m = \frac{\ln 2,77 - \ln 18,58}{4-0} = -0,476 \text{ h}^{-1}$$

Assim, k_{el} assumirá o valor de $0,476 \text{ h}^{-1}$. A clearance poderá ser obtida através da relação:

$$Cl = k_{el} \cdot V_d = 0,476 \cdot 16,81 = 8 \text{ l/h}$$



Este valor de clearance deve ser convertido para ml/min (unidade que foi definida a AUC objetivo). Assim **CI = 8 l/h = 133,3 ml/min**.

A carboplatina é dosificada em função da AUC. Como tal, podemos estimar qual a AUC obtida nesta doente, através da relação:

$$AUC = \frac{\text{Dose}}{CI} = \frac{479}{133,3} = 3,59 \text{ mg/ml/min}$$

Pelo valor estimado da AUC ser inferior ao objetivo, estamos perante uma provável inefetividade terapêutica da carboplatina.

Por este motivo, necessitamos determinar uma dose ajustada de carboplatina para uma próxima administração, usando a mesma relação farmacocinética.

$$AUC = \frac{\text{Dose}}{CI} \Leftrightarrow \text{dose} = AUC \cdot CI = 6 \cdot 133,3 = 799,8 \text{ mg} \approx 800 \text{ mg}$$

Com este regime posológico ($K_0 = 800 \text{ mg/h}$) = 800 mg/h, esperamos obter as seguintes concentrações de carboplatina (que serão a referência para a monitorização do ciclo 2).

A concentração no final da perfusão estimada será:

$$c_{1h} = \frac{K_0}{CI} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot 1}) = \frac{800}{8} \cdot (1 - e^{-0,476 \cdot 1}) = 37,9 \text{ mg/l}$$

A concentração 4h após o final da perfusão será:

$$c_{4h} = c_{0h} \cdot e^{-k_{el} \cdot 4} = 37,9 \cdot e^{-0,476 \cdot 4} = 5,65 \text{ mg/l}$$

Representamos na Figura 26 o contexto clínico apresentado e o ajuste posológico proposto.

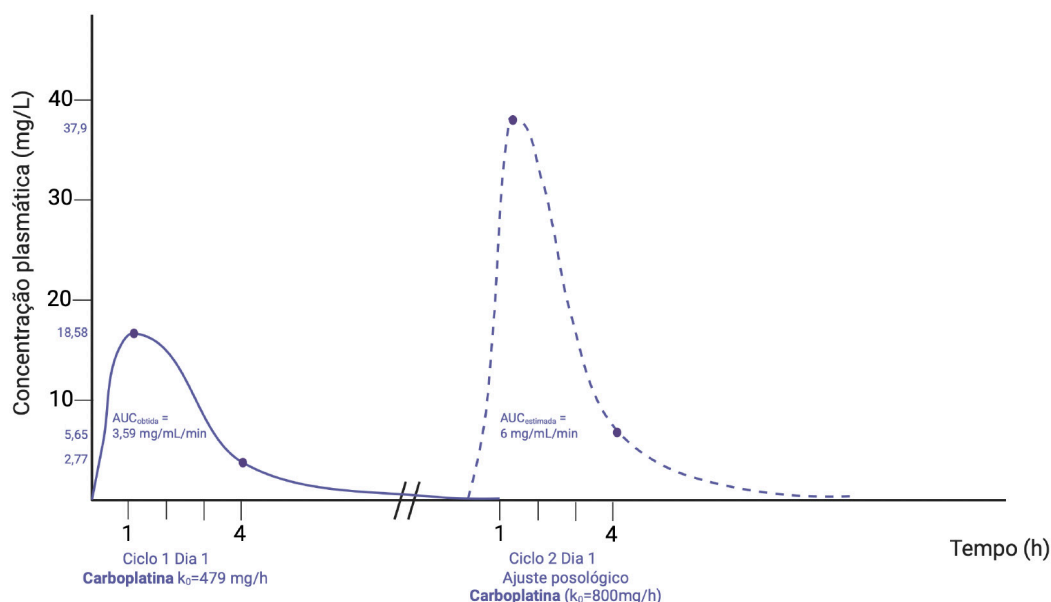


FIGURA.26. Esquematização do contexto clínico e os ajustes posológicos propostas.

Plano: Recomenda-se a administração de 800 mg de carboplatina em perfusão de 60 minutos no próximo ciclo de tratamento, prosseguindo com o esquema de monitorização (no fim da perfusão e 4h após o fim da perfusão) para confirmação do ajuste posológico proposto.



Ficha Técnica:

Título: Manual de Exercícios Resolvidos de Farmacocinética

Edição: 1ª Edição, 2025

Coordenação e Edição: Joaquim Faria Monteiro

Autoria Jaime Conceição
Joaquim Faria Monteiro
Matilde Merino Sanjuán
Virginia Merino Sanjuán

Promotor Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares

Edição: Muche - Vídeo, Fotografia e Conteúdos Visuais

ISBN: 978-972-99431-7-1

DOI: 10.82288/sa0w-9z07

Reservados todos os direitos.