

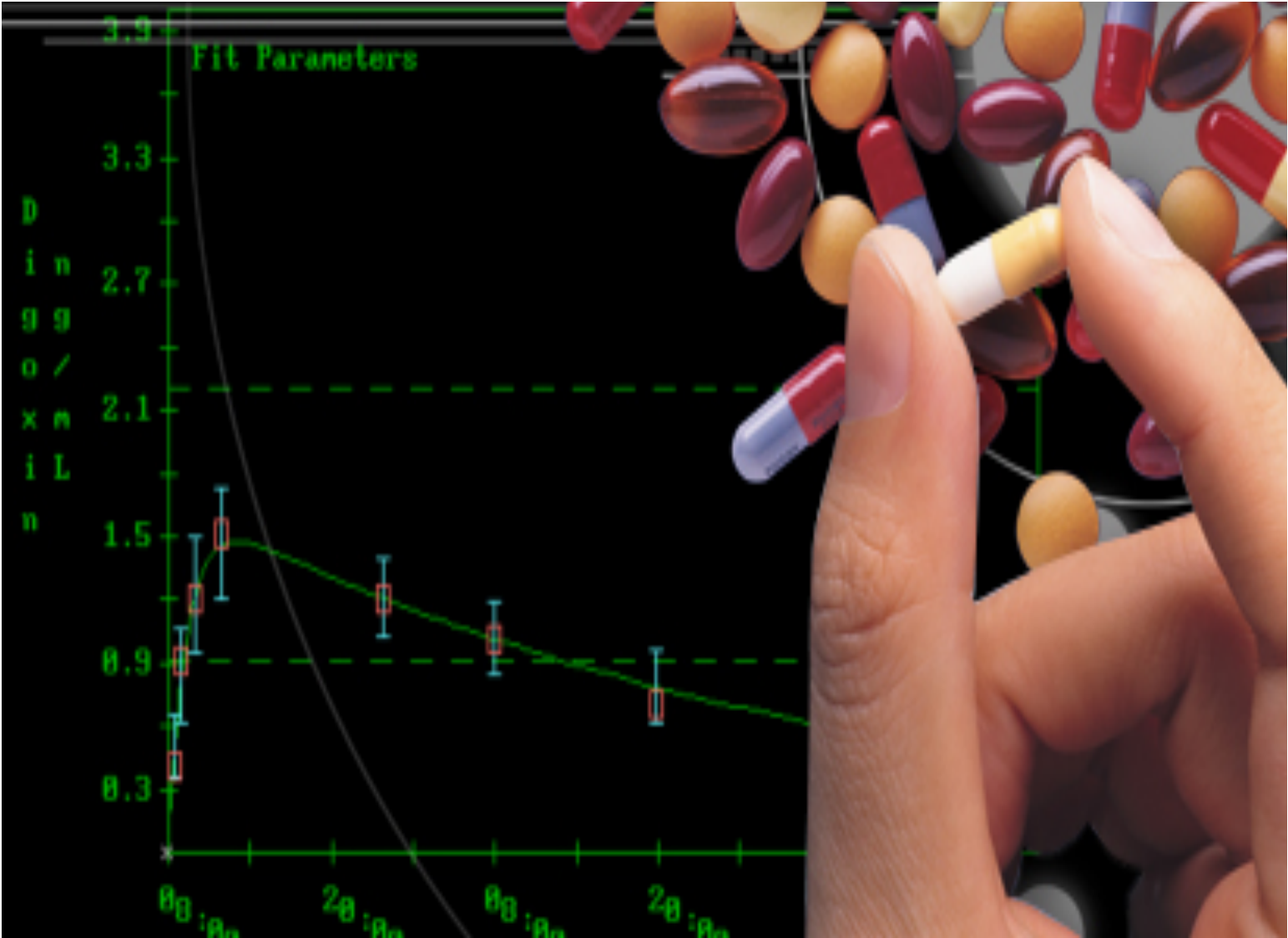
Catarina Ângela Ferreira Soares

BARREIRAS E LIMITAÇÕES DE UMA UNIDADE DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Julho de 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Catarina Ângela Ferreira Soares

BARREIRAS E LIMITAÇÕES DE UMA UNIDADE DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada
sob orientação da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna
e do Professor Doutor Amílcar Celta Falcão Ramos Ferreira,
e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Julho de 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
INTRODUÇÃO	10
FARMACOCINÉTICA, PERSPETIVA HISTÓRICA	11
ADME E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS, UMA BREVE REVISÃO	16
OBJETIVOS E ESTRUTURA DA PRESENTE DISSERTAÇÃO	22
METODOLOGIA	23
PARTE I	24
UNIDADE DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA	24
FARMACOCINÉTICA NA PRÁTICA CLÍNICA	26
OBJETIVOS DA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA	29
APLICAÇÕES DA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA	30
O PROCESSO DE MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA	34
1. FASE PRÉ-ANALÍTICA	35
2. FASE ANALÍTICA	41
3. FASE PÓS-ANALÍTICA	44
BASE DE DADOS	52
CONTROLO DE QUALIDADE	54
CUSTO DO PROCESSO	55
PARTE II	57
BARREIRAS E LIMITAÇÕES NA PRÁTICA DA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA	57
TECNOLOGIA	60
AMBIENTE	66
ECONOMIA	71
DOENTE	73
SÚMULA DOS RESULTADOS	78
OPORTUNIDADES DE MELHORIA	80

CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
BIBLIOGRAFIA	90
ANEXOS	94
ANEXO I	95
ANEXO II	98
ANEXO III	99
ANEXO IV	105
ANEXO V	107

Agradecimentos

Sou uma pessoa privilegiada por muitos motivos. Sou alheia a alguns desses motivos e sou plenamente responsável pelos restantes. Aprender e estudar é um dos meus privilégios e é uma das minhas maiores motivações. Desejo fazê-lo até que a minha “existênciacinética” e “existênciadinâmica” se consumam.

Dedico esta tese a todos os que têm vontade de aprender mais, mas não o podem fazer. E agradeço a todos que com amizade, dedicação, empenho e profissionalismo contribuíram à sua maneira para este meu projeto. Pela marcada presença e pelo relevante contributo dedico algumas palavras de apreço e gratidão em particular:

- aos orientadores, o Professor Doutor Amílcar Falcão pela oportunidade que me deu de desenvolver este trabalho e à Professora Doutora Ana Fortuna, pela sua desmedida colaboração e pela assertividade com sempre geriu todos os momentos;
- aos profissionais dos hospitais pela imprescindível colaboração na recolha de informação;
- ao meu querido irmão, pela sua presença e afeto;
- e às amigas e também colegas, Francisca Rodrigues e Patrícia Ramos pelas palavras de ânimo e pelo apoio incondicional tão necessário nos momentos de maior cansaço;

É com grande satisfação que chego até aqui.

Catarina.

“Disciplinar e controlar a produção, a distribuição, a comercialização e o uso dos produtos químicos, biológicos e farmacêuticos e outros meios de tratamento e diagnóstico.”

CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA PORTUGUESA,

Artigo 64.º (Saúde), Ponto 3, alínea e) Abril 1976

RESUMO

Objectivo: Identificar os fatores que limitam e constituem uma barreira na unidade de farmacocinética clínica hospitalar. **Métodos:** Foi realizada pesquisa em literatura especializada e entrevistas a profissionais de saúde hospitalares. **Resultados:** Os diferentes fatores que limitam ou impedem o uso da farmacocinética na monitorização terapêutica de medicamentos (TDM) na prática clínica podem ser distribuídos por quatro categorias: tecnologia, ambiente, economia e doente. De acordo com a bibliografia e com a opinião dos peritos entrevistados, existem várias estratégias para melhorar o acesso e o uso racional da monitorização farmacocinética em função dos desafios encontrados em cada categoria. Em equipas multidisciplinares e com funções polivalentes nem sempre é fácil implementar boas práticas. Não depende apenas da motivação do farmacêutico e dos restantes profissionais de saúde, mas depende também de ações de carácter financeiro e político das várias instituições, como os hospitais, as universidades e as entidades que regulam os serviços de saúde. É preciso conhecimentos especializados e competências para executar fiavelmente o ajuste farmacocinético da dose. As mais-valias da TDM para os doentes e para o hospital foram salientadas durante a elaboração da presente dissertação e são confirmadas pelo elevado nível de aceitação depois de implementar a TDM e a boa relação obtida nos estudos de custo-benéfico, sendo ambas boas razões para implementar o processo com sucesso. **Conclusão:** Os limites e as barreiras podem surgir em qualquer uma das três fases do processo de TDM: pré-analítica, analítica e pós-analítica, sendo esta última a que requer mais atenção por envolver necessariamente recursos humanos qualificados e devidamente treinados. **Palavras-chave:** Farmacocinética clínica; Monitorização terapêutica dos medicamentos; Farmacêutico clínico; Processo de monitorização farmacocinética.

ABSTRACT

Objective: The present work was developed in order to identify factors that hamper and create a barrier in the unit of hospital clinical pharmacokinetic. **Methods:** The objective was achieved considering specialize literature and interviews to hospital health professionals. **Results:** During the application of the therapeutic drug monitoring (TDM) to clinical practice the different factors that limit or restrain the use of pharmacokinetic data can be allocated in four major categories: technology, environment, economy and patient. According to bibliography and the experts interviewed, there are several measures to improve the access and rational use of pharmacokinetic monitoring regarding each category. Indeed, in multitask and multidisciplinary teams it is not easy to achieve good practice and it does not depend only on the activity of the pharmacist or other health professional, but also on financial and political features of several institutions, including hospitals, universities and regulatory health agencies. High-specialized scientific professional qualifications and skills are needed to perform dose adjustment based in pharmacokinetic monitoring process. The valuable contribution of TDM to the patients and hospitals were herein highlighted and it is confirmed by the high acceptance level coupled to the methodology and by the good relationship observed on cost-benefits studies; being both strong reasons to implement this process. **Conclusion:** The limits and barriers can be observed in all the three stages of the TDM process: pre-analytical, analytical and post-analytical, being the last one the most critical step due the involvement of high qualified and trained human resources. **Keywords:** Clinical pharmacokinetics; Therapeutical drug monitoring; Pharmacist; Pharmacokinetic monitoring process.

Lista de abreviaturas

ABW – <i>actual real weight</i>	IBW – peso corporal ideal
ADME – absorção, distribuição, metabolismo e eliminação	IMC – índice de massa corporal
AUC – área sob a curva da concentração plasmática	INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
BSA – área de superfície corporal	ISO – International Organization for Standardization
BW – <i>body weight</i>	IV - intravenosa
Cl - <i>clearance</i>	ke – constante de eliminação
Cmax – concentração máxima	km – constante do metabolismo
Cmín – concentração mínima	LBW – peso corporal magro
Clcr – <i>clearance</i> da creatinina	MDRD - <i>modification of diet in renal disease</i>
Css – <i>concentração steady state</i>	NEQAS - <i>United Kingdom National External Quality Assessment Service</i>
CYP 450 – citocromo P450	OMS – Organização Mundial de Saúde
D - dose	P-gp - glicoproteína P
Dmax – dose máxima	Pka – constante de acidez
EMA – <i>European Medicines Agency</i>	RAMs – reacções adversas ao medicamentosa
EMCO – <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>	RIA – radioimunoensaios
EMIT – imunoensaios de multiplicação enzimática	RRT – terapia de substituição renal
F - biodisponibilidade	SS – <i>steady state</i>
FDA – <i>Food and Drug Administration</i>	SST – <i>Serum separator tube</i>
FFM – massa livre de gordura	$t_{1/2}$ – tempo de semivida
FIA – imunoensaios de fluorescência	TDM – <i>therapeutic drug monitoring</i>
GFR – taxa de filtração glomerular	Vd – volume aparente de distribuição
HPLC – cromatografia líquida de alta resolução	Vmax – velocidade máxima da reacção
	Vss - Vd no <i>steady state</i>

Introdução

A farmacocinética é o ramo da farmacologia que estuda os processos a que um fármaco está sujeito desde que entra no organismo até que é totalmente eliminado. Existe uma estreita relação entre as condições fisiológicas, genéticas, patológicas e ambientais de cada doente e o perfil farmacocinético que apresenta para determinado fármaco. Desta íntima relação pode resultar a perda de eficácia e/ou segurança do medicamento.

Frequentemente, os médicos controlam de uma forma simples a farmacodinâmica, através de índices fisiológicos que expressam a resposta terapêutica, como por exemplo, a lipidemia, a glicemia, a pressão arterial, testes de coagulação e reações psicológicas. Todavia, para alguns fármacos não existem parâmetros fisiológicos que traduzam clinicamente o seu efeito ou estes não são suficientemente sensíveis, podendo existir uma relação mais estreita entre os seus níveis séricos e a resposta farmacológica, do que entre a dose administrada e a resposta clínica (Gilman, 2003; Hiemke, 2008; Gross, 2011).

A monitorização terapêutica de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) refere-se à individualização do regime posológico que um determinado doente deverá fazer para um determinado medicamento tendo por base as concentrações do fármaco no sangue (Dhillon, 2006; Guyton, 2006). O principal objetivo é garantir que as doses administradas originam concentrações de fármaco no sangue dentro de uma margem terapêutica que se sabe que é eficaz e segura para aquele doente. Este processo é apoiado em princípios farmacocinéticos e equações matemáticas que relacionam os valores medidos com parâmetros individuais fisiológicos, farmacocinéticos, entre outros. Desta forma desenha-se o regime posológico mais adequado e promove-se uma utilização mais racional do medicamento (Dhillon, 2006; Gross, 2011).

A prestação do serviço de farmacocinética tem vindo a ser desenvolvida pelo farmacêutico hospitalar de forma a conseguir um tratamento farmacológico ótimo para o doente, garantindo o efeito terapêutico esperado, o mais rapidamente possível e associado a um reduzido risco de toxicidade. Esta abordagem, permite à equipa clínica administrar a dose certa necessária de um determinado fármaco e reduzir de forma ponderada o perigo de sobredosagem ou subdosagem. Apesar da TDM estar limitada a uma reduzida percentagem de medicamentos na vasta gama de medicamentos atualmente comercializados, o perigo da falta de monitorização torna-se de grande relevância, sobretudo no que diz respeito a fármacos de margem terapêutica estreita ou associados a uma variabilidade inter- e intra-individual a nível farmacocinético (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). A monitorização farmacocinética não é um objetivo em si mesma, é, sim, uma ferramenta de

apoio à decisão clínica que, quando devidamente utilizada, contribuiu para o sucesso farmacoterapêutico do doente (FIP, 2010).

Torna-se, assim, fundamental identificar e conhecer as barreiras que dificultam a adequada implementação da TDM nos serviços farmacêuticos dos hospitais bem como as limitações da aplicação da TDM de forma a conseguir evitá-las e/ou ultrapassá-las, otimizando por conseguinte a terapêutica do doente.

Farmacocinética, Perspetiva Histórica

Antes de surgir a farmacocinética clínica, a terapia farmacológica assentava essencialmente na relação empírica entre a dose de fármaco administrada e a resposta clínica do doente, sendo a individualização posológica conseguida por meio de tentativa-erro. Para uniformizar e otimizar a terapêutica, as linhas de orientação baseavam-se na janela de dose terapêutica plausível de ser administrada com segurança e eficácia aos doentes. Estes esquemas de dose recomendados baseavam-se na taxa de absorção e distribuição do fármaco e geralmente referem-se à média obtida para os doentes estudados. Constatou-se, porém, que essa janela pode variar em diferentes subpopulações especiais de doentes (por exemplo nos idosos) e por conseguinte esta abordagem empírica nem sempre era bem-sucedida, nem recomendada para todos os indivíduos. Foi o caso particular da digoxina em que os efeitos tóxicos e elevada taxa de mortalidade, eram observados mesmo quando administrada em doses dentro da janela de dose terapêutica (Taylor, 1986). Este ponto da história levou à perceção da necessidade de desenvolver métodos alternativos com maior acurácia para individualizar o esquema terapêutico.

O reconhecimento e a crescente compreensão que as concentrações plasmáticas do fármaco estão mais relacionadas com a resposta do indivíduo do que com a dose administrada, impulsionaram o aparecimento da monitorização sérica da terapêutica, para o qual também contribuíram os avanços dos modelos farmacocinéticos, da tecnologia analítica e da informática (Ensom et al., 1998) (Figura 1). Foi na década de cinquenta que começaram a surgir ensaios laboratoriais eficientes na determinação das concentrações séricas de múltiplos fármacos na clínica entre os quais se destacam a fenitoína e o fenobarbital, quantificados por cromatografia gás-liquido; a digoxina, quantificada por radioimunoensaios (RIA) e alguns antibióticos, quantificados por bioensaios (Taylor, 1986).

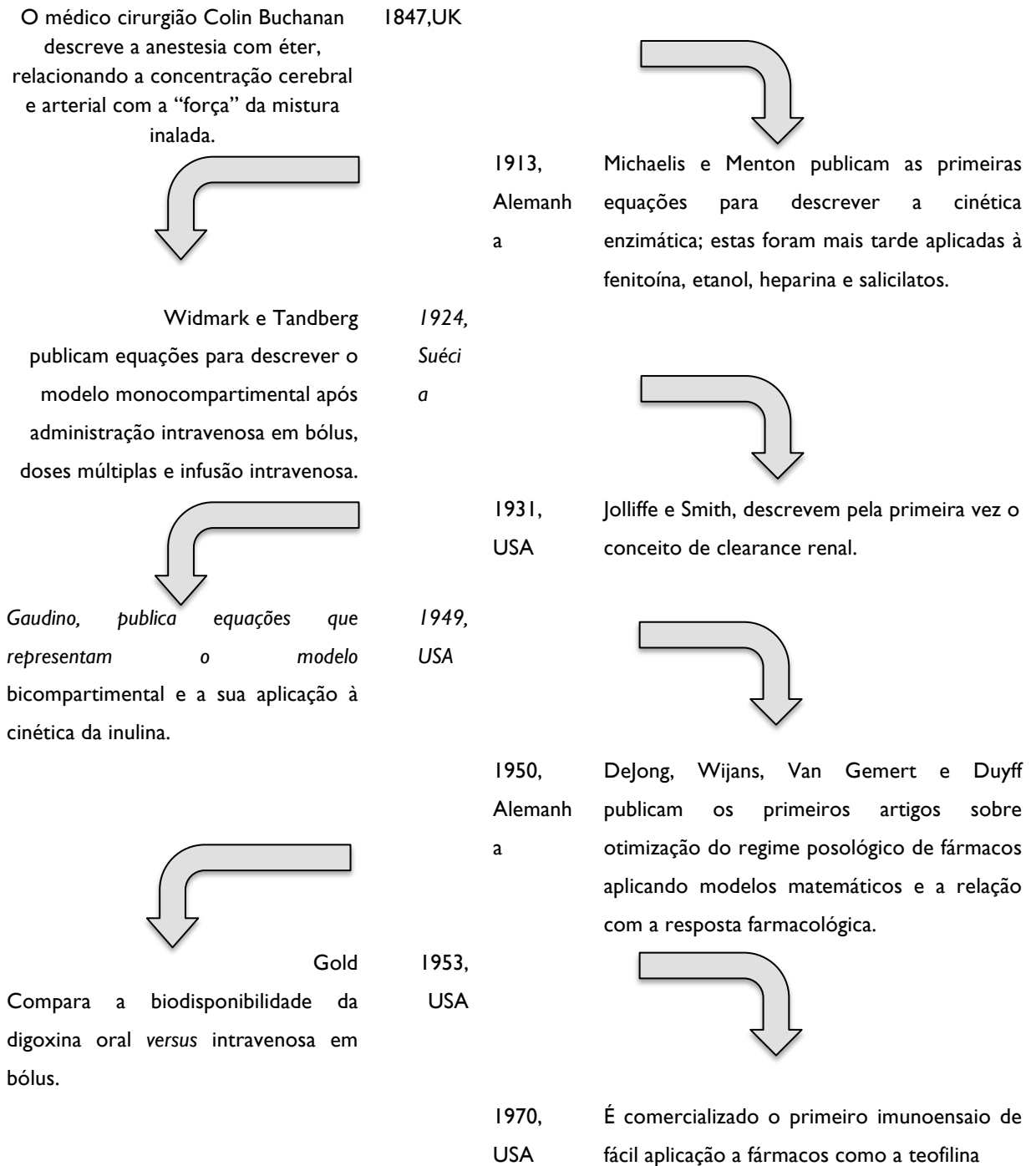


Figura 1: Marcos históricos no desenvolvimento da farmacocinética, adaptado de (Wagner,1981).

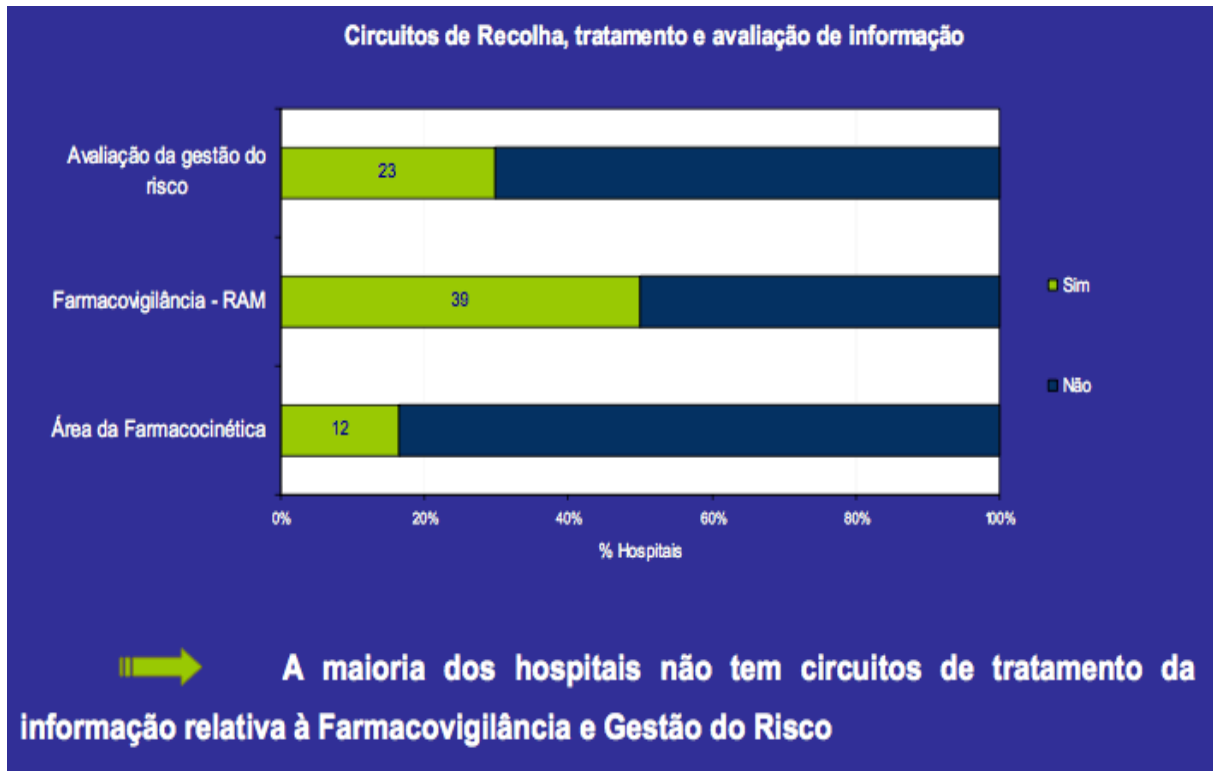
Na década de sessenta, os hospitais associados a universidades integram a farmacocinética no acompanhamento clínico e desenvolvem tecnologia laboratorial específica para estudar as evidências observadas entre a concentração sérica e os efeitos terapêuticos e toxicológicos. Também nesta década, surgem novas técnicas analíticas com maior precisão, exatidão, reprodutibilidade e rapidez, nomeadamente técnicas de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC); imunoensaios de multiplicação enzimática (EMIT) e imunoensaios de fluorescência (FIA). Estas duas últimas técnicas, para além de serem fáceis de executar e mais

acessíveis do que as de HPLC, permitiram, e permitem ainda hoje, monitorizar a concentração sérica do doente quase em paralelo com a resposta clínica. Simultaneamente aumentava também a disponibilidade de bases informáticas de dados, de grande utilidade para o armazenamento, organização e análises epidemiológicas (Taylor, 1986).

O avanço da farmacocinética clínica e a eclosão da Farmácia Clínica em meados dos anos 60 determinaram uma evolução particularmente significativa na profissão farmacêutica que passou a ser mais direccionada para o doente e para as suas necessidades do que apenas para o medicamento. Este novo pensamento sobre o medicamento reestruturou o modelo de assistência farmacêutica e em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS), estabeleceu, na Declaração de Tóquio, que a função prioritária do Farmacêutico deve consistir na prestação de Cuidados Farmacêuticos, sendo estes definidos como “o conjunto de atitudes, comportamentos, compromissos, responsabilidades e aptidões no acompanhamento dos doentes, com o objetivo de obter resultados concretos na melhoria da saúde e da qualidade de vida”. Contudo, segundo o primeiro Relatório do 1.º Questionário Nacional do Programa do Medicamento Hospitalar realizado em 2007 (Comissão Programa do Medicamento Hospitalar, 2007), na grande maioria, o farmacêutico português, ainda detém o foco da sua atividade na logística do medicamento (Figura 2).



A – Avaliação da Unidade de Gestão/Aprovisionamento nos Serviços Farmacêuticos.



B – Avaliação da Unidade Recolha, Tratamento e Avaliação de informação dos Serviços Farmacêuticos.

Figura 2 A e B: Resultados do 1.º Questionário Nacional do Programa do Medicamento Hospitalar em Portugal, 2007; amostra de 80 hospitais (25 centrais; 37 distritais; 15 Nível I; 3 Psiquiátricos) (Grupo de trabalho do programa do medicamento hospitalar, 2007).

Este relatório é o estudo mais recente conhecido sobre o estado de arte da Farmácia Clínica em Portugal e evidencia que a prática farmacêutica tem de evoluir de uma atividade centrada no medicamento para um conjunto de atividades centradas no doente e considera que a Farmácia Clínica, a farmacocinética clínica, a farmacovigilância e a prestação de cuidados farmacêuticos têm de ser as funções prioritárias dos Serviços Farmacêuticos do Hospital.

Atualmente, alimentada pela enorme quantidade de dados genéticos gerados pelo projeto Genoma Humano e os avanços na tecnologia genética, a recente expansão nas áreas de farmacogenética e farmacogenómica, uma nova era médica e farmacológica é inaugurada baseada nos genes (Ensom et al., 1998). Neste momento o Comité de Produtos Medicamentosos para uso Humanos da Agência de Medicamentos Europeia (EMA) defende a aplicação da farmacogenómica nos estudos farmacocinéticos para os novos medicamentos, tendo, inclusivamente, desenvolvido a *Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products* (EMA, 2009), onde é abordada a influência da farmacogenética na cinética dos fármacos e onde são enunciados os critérios e os

requisitos necessários para um desenho adequado dos programas de Investigação e Desenvolvimento de novos medicamentos. Esta decisão é sustentada pelo atual reconhecimento da influência genética nas diferenças intra- e inter-individuais observadas em resposta aos medicamentos. No documento supracitado é ainda reforçado que, idealmente, a dose deve ser determinada com base no genótipo ou individualizada com base na monitorização da concentração sérica, na eficácia ou nos efeitos adversos observados em cada indivíduo. Espera-se por isso que, num futuro próximo, a otimização da terapêutica passe a considerar também as características genéticas dos indivíduos.

ADME e Parâmetros Farmacocinéticos, uma breve revisão

O circuito do fármaco dentro do organismo, geralmente, inicia-se com a absorção, que é seguida pela distribuição, metabolização e excreção (ADME). A ação do fármaco no seu local de ação depende significativamente da relação que se estabelece durante estas etapas como se descreve na Figura 3.

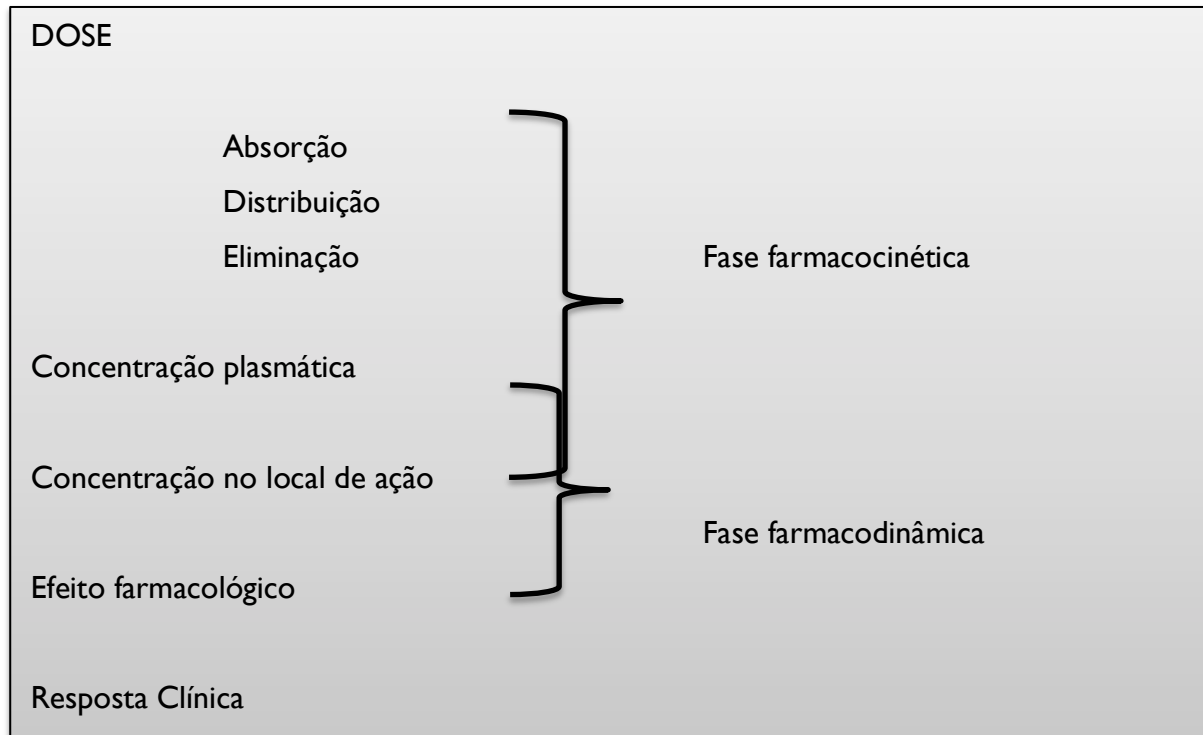


Figura 3: Etapas das fases farmacocinética e farmacodinâmica.

A absorção corresponde à passagem do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea; sendo inexistente após administração intravenosa (iv).

A administração oral de fármacos ocorre, no trato gastrointestinal, por um dos seguintes processos ou pela sua combinação: difusão passiva (transcelular ou paracelular) e/ou transporte de influxo mediado por transportadores. A absorção sistêmica dos fármacos ocorre maioritariamente por difusão passiva e é influenciada pelos fatores enunciados na Tabela I (Armijo, 2003). É de destacar o efeito de primeira passagem que pode comprometer drasticamente a fração de fármaco que atinge a corrente sistêmica. Para terminar, existem sistemas na membrana plasmática das células que medeiam mecanismos de transporte ativo de efluxo (glicoproteína P, P-gp, codificada pelo gene *abcb1* também designado de *mdr1*) que parecem atuar em sinergismo com a atividade metabólica das enzimas intracelulares, sobretudo com as isoenzimas do citocromo P450 (CYP 450); todas contribuem para a não disponibilidade de fármaco nos locais de ação (Armijo, 2003; Costa,

Bastos e Carvalho, 2012).

Uma vez na corrente sanguínea, o fármaco distribui-se reversivelmente do espaço intravascular para o espaço extravascular que inclui órgãos, tecidos e fluidos corporais. O fluido corporal total é essencialmente repartido entre o espaço extracelular que inclui o fluido intersticial e o plasma sanguíneo, e o espaço intracelular (Guyton, 2006; Gross, 2011). A distribuição permite o acesso do fármaco aos órgãos onde desencadeia a sua ação farmacológica e aos órgãos por onde será eliminado. Em primeiro lugar a distribuição ocorre para os órgãos mais irrigados apesar de contribuírem com uma menor percentagem de massa corporal (cérebro, rim, fígado), em seguida nos de irrigação intermédia e significativa percentagem corporal (músculo esquelético e vísceras) e só depois para os tecidos menos irrigados, nomeadamente o tecido adiposo. Os fármacos lipofílicos tendem a acumular-se neste último, podendo permanecer no organismo de um indivíduo obeso durante muito mais tempo do que num indivíduo com índice de massa corporal (IMC) normal. Daí a extrema importância deste fator fisiológico e/ou peso do indivíduo aquando da definição da dose e regime posológico a instituir. A forma como o fármaco se distribui no organismo é também relevante durante a gravidez e amamentação (Armijo, 2003) e em estados críticos de grande instabilidade fisiológica, como a sepsis em pode haver movimento de fluidos da vasculatura para o espaço intersticial e conseqüentemente ocorrem alterações da biodisponibilidade do fármaco, comprometendo as concentrações séricas do mesmo e o seu efeito farmacológico (Roberts e Lipman, 2009).

A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e tecidulares influenciam a sua distribuição e, face à dificuldade de avaliar a ligação do fármaco às proteínas tecidulares, recorre-se, frequentemente, à fração de fármaco que se liga às proteínas plasmáticas. Apenas a fração livre de fármaco consegue atravessar as membranas biológicas e interagir com os recetores alvo. Entre as proteínas plasmáticas, que transportam os fármacos na corrente sanguínea, destacam-se a albumina e a α -1-glicoproteína ácida, responsáveis maioritariamente pelo transporte de fármacos ácidos e básicos, respetivamente. A coadministração de fármacos pode levar à competição para o mesmo local de ligação proteica; assim como situações clínicas de hipoalbuminemia aumentam a quantidade de fármaco livre. Alterações da fração livre e das concentrações de fármaco livre no sangue/soro/plasma podem alterar a distribuição e eliminação do fármaco (Taylor, 1986).

O parâmetro farmacocinético mais utilizado para descrever a distribuição de um fármaco é o volume aparente de distribuição (V_d), particularmente o V_d no estado de equilíbrio estacionário (V_{ss}), que relaciona a concentração plasmática do fármaco com a

dose administrada. É aplicado na clínica para calcular a dose inicial de um fármaco de forma a alcançar os níveis plasmáticos terapêuticos (Armijo, 2003).

A partir do momento em que o fármaco atinge a circulação sistémica inicia-se, simultaneamente com a distribuição, o processo de eliminação que inclui maioritariamente a metabolização e excreção (Armijo, 2003). O metabolismo ocorre maioritariamente a nível hepático e a excreção através da via urinária, biliar-entérica, suor, saliva entre outras.

As diferenças inter-individuais a nível metabólico são atualmente consideradas como o fator que mais contribui para que a mesma dose administrada a um doente origine níveis plasmáticos distintos quando comparada com outros doentes ou, inclusivamente, no mesmo doente em situações clínicas/fisiológicas diferentes. Esta acentuada variabilidade inter-individual na extensão metabólica leva, conseqüentemente, a alterações na taxa de eliminação e outras diferenças na curva concentração plasmática do fármaco *versus* tempo. Assim as diferenças na metabolização e na clearance são as principais causas de variabilidade individual na resposta a um fármaco (Gilman, 2003; Daan et al., 2007).

Tabela 1: Fatores que influenciam a extensão e a velocidade da ADME

Caraterísticas dos fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Peso molecular, pKa, lipofilia, solubilidade, área superficial polar, forma de sal dos ácidos e das bases ou forma livre do ácido ou da base • Afinidade do fármaco para as proteínas plasmáticas e tecidulares, que se encontrem no espaço intravascular e extravascular respetivamente • A possibilidade de interações farmacológicas farmacocinéticas • Velocidade de metabolização do fármaco, as caraterísticas dos seus metabolitos e a extensão em que estes se formam dependem de fatores fisiológicos, patológicos e iatrogénicos e genéticos
Fatores relacionados com o doente	<ul style="list-style-type: none"> • Biológicos: idade e género, • Fisiológicos característicos do local de absorção: tempo de esvaziamento gástrico, pH do conteúdo gástrico, espessura da estrutura absorvente, pH, tempo de contacto, integridade do epitélio intestinal; fluxo sanguíneo gastrointestinal e a eliminação pré-sistémica • Fisiopatológicos: falência orgânica (e.g., fígado, coração), estado das vias de eliminação

Os principais parâmetros farmacocinéticos informativos da eliminação renal de um fármaco são a clearance e a constante de eliminação. A clearance de um fármaco indica a capacidade de um ou mais órgão(s) para o eliminar e é expressa em unidades de volume de plasma depurado de fármaco por unidade de tempo (Armijo, 2003). Nos doentes

hospitalizados é frequentemente utilizada a clearance da creatinina para estimar a taxa de filtração glomerular (GFR), pelo facto de se tratar de uma substância endógena, maioritariamente eliminada passivamente por filtração glomerular e quando o fluxo sanguíneo está diminuído, a GFR é afetada na mesma extensão que a taxa de secreção e de reabsorção, excepto por exemplo em situações de choque e desidratação (Darko et al., 2003; Murphy, 2012). Na maioria das vezes, um aumento da concentração sérica de creatinina e a diminuição da sua concentração na urina, é um indicador de existir comprometimento da função renal (Armijo, 2003; Darko et al., 2003). Como nas doenças renais os processos de secreção e reabsorção no túbulo proximal, estão diminuídos na mesma extensão em que está a GFR, pode-se usar o valor Clcr para calcular o ajuste de dose de fármacos excretados por via renal (Armijo, 2003) (Figura 4). O programa *National Kidney Disease Education Program* recomenda o uso, quer da equação de Cockcroft-Gault (Figura 4), quer da equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD, fórmula baseada na modificação da dieta na doença renal) para ajustar as doses de fármacos administrados a doentes renais crónicos (Darko et al., 2003). A equação de Jelliffe também é usada para estimar a Clcr e em função do seu valor, ajustar a dose à GFR (Dhillon, 2006; Murphy, 2012) (Figura 4).

<p>Equação Cockcroft/Gault:</p> $\text{Clcr (homem)}(\text{mL/min}) = (140 - \text{idade}) (W) / (72)(S_{Cr})$ $\text{Clcr (mulher)}(\text{mL/min}) = \text{Clcr (homens)} \times 0,85$ <p>Onde a S_{Cr} é em miligramas por decilitro(mg/dl).</p> <p>No Sistema Internacional é:</p> $\text{Clcr (homem)}(\text{mL/min}) = 1,23 \times (140 - \text{idade}) (W) / (S_{Cr})$ $\text{Clcr (mulher)}(\text{mL/min}) = \text{Clcr (homens)} \times 0,85$ <p>Onde a S_{Cr} é em miligramas por decilitro($\mu\text{mol/L}$)</p> <p>Equação Jelliffe:</p> $\text{Clcr (homem)} (\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ BSA}) = 98 - (0,8(\text{idade} - 20)) / S_{Cr}$ <p>Onde BSA é a área de superfície corporal e S_{Cr} é em miligramas por decilitro(mg/dl).</p> <p>No Sistema Internacional é:</p> $\text{Clcr (homem)} (\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ BSA}) = 8863 - (70,7(\text{idade} - 20)) / S_{Cr}$ <p>Onde a S_{Cr} é em miligramas por decilitro($\mu\text{mol/L}$)</p>

Figura 4: Equações para estimar a clearance da creatinina em adultos. BSA: área de superfície corporal; CL: clearance do fármaco; Clcr: clearance da creatinina; S_{Cr} : concentração sérica da creatinina; W: peso (Kg) (Murphy, 2012).

A constante de eliminação indica a fração de fármaco eliminada do organismo por unidade de tempo, incluindo por isso o metabolismo e a excreção (Armijo, 2003). Quando o fármaco apresenta cinética de ordem um, esta constante é diretamente proporcional à clearance do fármaco, ou seja, para o mesmo volume de distribuição (Vd) se a clearance aumentar a constante de eliminação aumenta também, conforme demonstram as equações da Tabela 2 (Gilman, 2003). Quanto mais rápida é a eliminação, maior é a constante de eliminação e mais curto é o tempo de semivida da molécula (Armijo, 2003). O tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é o tempo que demora a concentração plasmática de um fármaco a reduzir-se para metade e é inversamente proporcional à constante de eliminação. Este valor é útil na prática clínica para calcular o intervalo posológico (Taylor, 1986).

Tabela 2: Equações que permitem calcular a constante de eliminação (k_e), o tempo de semi-vida de um fármaco ($t_{1/2}$) e o volume de distribuição (Vd). CL: Clearance do fármaco; Cp: concentração plasmática do fármaco; D: dose administrada (Dhillon, 2006; Murphy, 2012).

Equações para determinar k_e, $t_{1/2}$, Vd		
Constante de eliminação do fármaco:	Tempo de semi-vida	Volume de distribuição
$k_e = CL/V_d$	$t_{1/2} = 0,693 \times Vd/CL$	$Vd = D/C_p$

Face ao facto de o ajuste posológico de um fármaco se dever basear na capacidade do organismo para o eliminar e na resposta clínica obtida, são frequentemente usados na monitorização farmacocinética clínica alguns dos parâmetros acima descritos (nomeadamente o Vd, $t_{1/2}$ e CL), bem como as concentrações mínimas ou vale (C_{min}) e máximas ou pico (C_{max}) obtidas da quantificação do fármaco durante a sua monitorização sérica.

A velocidade e extensão com que os processos de ADME ocorrem, global e dinamicamente, podem ser caracterizadas por uma cinética de ordem zero, também designada por saturada ou não linear (Tabela 3). Todos os medicamentos, mesmo os que seguem cinética linear, tendem a apresentar um comportamento de ordem zero, em situações de doses extremamente elevadas por exemplo em caso de intoxicações (*overdose*), pois há ocorrência de acumulação de fármaco no organismo (Venitz, 2007). Este tipo de cinética mista, equacionada por Michaelis-Menten, é usada para explicar a mudança de velocidade que acontece numa reação mediada por um transportador ou enzima ou por fenómenos fisiopatológicos como a cirrose hepática, em que o resultado são concentrações mais altas no plasma quando a dose é administrada a indicada para um doente sem este tipo de patologia (Gilman, 2003; Vučićević et al., 2011).

Tabela 3: Tipos de cinética dos fármacos no organismo.

Tipos de Cinética dos Fármacos	
Linear ou Ordem Um	A velocidade do fármaco varia em função da dose administrada: a velocidade absoluta de absorção ou de eliminação do fármaco é uma função linear da concentração plasmática do fármaco. A área sob curva da concentração plasmática <i>versus</i> tempo (AUC) aumenta proporcionalmente com o aumento da dose. O mesmo acontece para a concentração no estado de equilíbrio (C _{ss}). A maioria dos fármacos, em doses terapêuticas, apresenta este tipo de cinética (Taylor, 1986; Dhillon, 2006).
Não Linear ou ordem zero	A velocidade de absorção ou eliminação do fármaco é constante, independentemente da quantidade administrada. Pequenos aumentos na dose podem aumentar exponencialmente da concentração plasmática, ou, pelo contrário, o aumento da dose pode não aumentar mais as concentrações plasmáticas conforme esperado. Geralmente ocorre por saturação enzimas ou transportadores envolvidos no processo de ADME (Gilman, 2003).
Michaelis-Menten, Mista	Utiliza-se para estimar os valores da velocidade da reação metabólica (V _{max}) e constante do metabolismo (k _m) em doentes a fazer tratamento com fármacos de cinética não linear. Explica que a descida das concentrações plasmáticas ao longo do tempo depende da dose máxima do processo (D _{max}) e da k _m ou concentração na qual o processo se encontra saturado em 50% (Armijo, 2003; Gilman; Vučićević et al., 2011).

Conhecer o tipo de cinética que um fármaco segue, permite prever o seu comportamento no doente e escolher o tipo de modelo farmacocinético a aplicar.

Objetivos e Estrutura da Presente Dissertação

A presente dissertação consistiu no levantamento das limitações e barreiras inerentes ao processo de monitorização sérica e ajuste farmacocinético de fármacos de ação sistémica administrados a doentes hospitalizados. Só para estes haverá, eventualmente, necessidade de monitorizar as concentrações séricas, com vista a identificar potenciais causas e procurar possíveis ações que contribuam para desenvolver melhorias na prática.

A primeira parte deste trabalho versa sobre o racional do processo da monitorização farmacocinética: os objetivos a atingir, os critérios para a sua aplicação e as vantagens que aporta no acompanhamento farmacoterapêutico. As etapas serão abordadas de forma normalizada e durante a descrição dar-se-á em foque às considerações mais importantes para alcançar os resultados esperados com esta metodologia. Também serão enumerados os recursos necessários para pôr em prática o processo.

Na segunda parte do trabalho são reunidos os factores e as causas que podem constituir uma barreira ou limitação à execução da monitorização sérica e respetivo ajuste farmacocinético. Serão analisados sob o ponto de vista das consequências para o doente, para a instituição e ainda serão identificadas possíveis soluções para os ultrapassar.

Metodologia

O trabalho de pesquisa conducente à elaboração da presente dissertação foi executado com base em duas estratégias:

1. Pesquisa de literatura clínica especializada elaborada nas seguintes bases de dados informáticas disponíveis na internet: Pubmed, Medline, Sciencedirect, Cochrane Library. Foram usadas pelo menos as seguintes palavras-chave isoladas e em combinação com recurso a operadores booleanos: “therapeutic drug monitoring”; “clinical pharmacokinetics”; “population pharmacokinetic analysis”; “clinical serum drug concentration”; “cost and benefits pharmacokinetics”, “TDM”; “economics outcomes”; “drug monitoring”; “pharmacokinetics”; “drug interactions”; “medication errors”. A pesquisa destes termos foi feita no título e resumo dos artigos.
2. Recolha de informação através da realização de uma entrevista presencial com profissionais de saúde dos Serviços Farmacêuticos e/ou do Serviço de Química Clínica de diferentes hospitais nacionais. Foi garantida a confidencialidade da identidade dos entrevistados e da respetiva organização.

Parte I

Unidade de Farmacocinética Clínica

“Integram o conteúdo de ato farmacêutico as seguintes atividades: (...)

j) Monitorização de fármacos, incluindo a determinação de parâmetros farmacocinéticos e o estabelecimento de esquemas posológicos individualizados (...).”

Artigo 6º do Código Deontológico do Farmacêutico

No âmbito da Farmácia Hospitalar, a unidade de farmacocinética clínica rastreia os doentes que devem ser submetidos a uma individualização da dose a administrar com recurso ao ajusto posológico farmacocinético, ou seja, identifica aqueles indivíduos que se devem ser submetidos a TDM.

A personalização do esquema de doses para um determinado doente pode ser feita recorrendo a nomogramas ou através do doseamento das concentrações séricas do fármaco ao longo do tempo (Taylor, 1986; Gilman, 2003). Os nomogramas permitem estimar e ajustar a dose, relacionando a clearance ou a $t_{1/2}$ com índices que refletem a função dos órgãos considerados críticos numa qualquer circunstância específica (a função renal é um bom exemplo disto mesmo). Constituem um bom guia para obter doses iniciais, devendo as concentrações séricas subsequentes ser utilizadas para melhor individualizar o regime terapêutico (Darko et al., 2003). A utilidade dos nomogramas em fármacos com margem terapêutica estreita deve restringir-se ao cálculo aproximado da terapia inicial. A partir desse momento, a determinação de parâmetros farmacocinéticos individuais é a única forma eficaz de se proceder à individualização posológica (Gilman, 2003).

A outra forma de individualização posológica é através da determinação de um esquema de dose racional que se baseie no conhecimento de diversos parâmetros farmacocinéticos como a biodisponibilidade (F) (corresponde à fração do fármaco disponível na corrente sanguínea); a clearance do fármaco; o V_{ss} e a $t_{1/2}$ decorrentes das características cinéticas do doente. A farmacocinética é a descrição quantitativa da disposição de um fármaco no organismo, por quantificação dos processos de ADME em função do tempo e com base em conceitos matemáticos, como os apresentados na Figura 4 e na Tabela 2 (Bean, 2000).

Sendo a farmacocinética o estudo da evolução das concentrações e quantidades de

fármaco e seus metabolitos ao longo do tempo, nos líquidos biológicos, tecidos e excreções, assim como a sua relação com a resposta farmacológica, a TDM trata de aplicar esse estudo a um doente em concreto, construindo e utilizando modelos farmacocinéticos adequados para interpretar aqueles dados. Esta informação tem interesse na prática para ajustar o regime posológico de forma a ser efetivo e seguro num doente específico, e (re)ajustá-lo sempre que necessário (Wagner, 1981; Armijo, 2003).

Conforme referido anteriormente, o processo de TDM assenta no pressuposto de que existe uma relação explicável entre a dose do fármaco administrada e a concentração sérica e entre esta última e o efeito farmacológico (Gross, 2011). O ideal seria quantificar o princípio ativo no local de ação, visto que é a quantidade de fármaco que consegue interagir com o recetor-alvo que determina a intensidade e duração da resposta terapêutica. Contudo, devido ao difícil acesso ao local de ação, o fármaco é quantificado no sangue total, soro ou plasma pela acessibilidade e por não ser necessário o recurso a técnicas dispendiosas, invasivas e de difícil execução como a tomografia por emissão de positrões (Positron Emission Tomography) ou a tomografia de emissão de fóton único (Single-photon Emission Computerized Tomography) (Hiemke, 2008). É aceite uma situação de homogeneidade cinética, o que significa que a concentração do fármaco estará em equilíbrio com a concentração no local de ação, e outros órgãos o que permite estimar o comportamento temporal do fármaco no órgão alvo com base no comportamento que apresenta nos fluidos biológicos (Dhillon, 2006), maioritariamente no sangue venoso, soro ou plasma, mas também, apesar de menos frequentemente, na saliva, urina e líquido cefalorraquidiano. A escolha está relacionada com o objetivo da análise, meios analíticos disponíveis, condições do doente e o tipo de fármaco em causa (Dhillon, 2006).

Farmacocinética na Prática Clínica

“Drugs don't have doses – people have doses!”

Cipolle RJ, 1986

No desenvolvimento de um medicamento a definição de margem terapêutica baseia-se nos resultados obtidos a partir de grupos de indivíduos (saudáveis ou doentes) administrados com esse medicamento. No entanto esta abordagem de “tamanho único” faz passar despercebida a considerável e imprevisível variabilidade inter-individual dos doentes frequentemente presente nos processos de ADME conforme referido no capítulo anterior (Tabela 1). A variabilidade da resposta aos fármacos também depende de fatores farmacodinâmicos que alteram a sensibilidade do organismo ao fármaco e, portanto, a relação entre os níveis plasmáticos e os efeitos farmacológicos (Armijo, 2003). A administração da mesma dose de determinados fármacos a um grupo de doentes produz o efeito esperado na maior parte deles, mas pode, em alguns, revelar-se ineficaz ou tóxica. Para alguns fármacos, há um coeficiente de variação nos valores observados para a biodisponibilidade, clearance e V_{ss} de cerca de 20%, 50% e 30%, respetivamente. A variabilidade conjunta acaba por originar uma gama C_{ss} inaceitável para um fármaco com margem terapêutica estreita (Taylor, 1986; Salvatore et al., 2008). Para estes fármacos, torna-se difícil definir a dose efetiva individual, e deve por isso considerar-se o doseamento sérico do mesmo.

É um facto que cada pessoa tem o seu intervalo ou margem terapêutica para cada medicamento e aquando a administração de um fármaco, se as concentrações se aproximam muito do limite superior do intervalo terapêutico recomendado pelo resumo de características do medicamento e o ultrapassam, a probabilidade de toxicidade aumenta. Se as concentrações se aproximam do limite inferior desse intervalo, aumenta a probabilidade de uma resposta ineficaz. A margem terapêutica recomendada deve ser vista apenas como um objetivo inicial, porque os doentes podem ter resposta efetiva abaixo desta margem e não desenvolver efeitos tóxicos acima do limite superior. Além disso, pode ser aceitável a toxicidade acima da margem terapêutica, se ela for mínima para o doente e se desta forma a eficácia aumentar (Po e Kendall, 2003; Murphy, 2012). Na Tabela 4 apresentam-se fatores de variabilidade inter e/ou intra-individual no perfil cinético e/ou dinâmico dos medicamentos.

Conforme já referido na secção “Farmacocinética, Perspetiva Histórica”, a farmacocinética é uma das intervenções clínicas que tem vindo a ser desenvolvida pelo farmacêutico hospitalar, no âmbito dos cuidados farmacêuticos prestados ao doente. Nos meados dos anos 60, com o aumento do número de publicações no âmbito da farmacocinética e modelos matemáticos associados aos tratamentos farmacológicos de doentes, introduziu-se a farmacocinética na TDM (Tange, Grey e Senecal, 1994). No acompanhamento dos doentes, a farmacocinética clínica é importante na escolha e/ou modificação da posologia para melhorar a eficácia terapêutica, particularmente em subpopulações de doentes que se distinguem pelas suas características fisiológicas (idosos, crianças, género, raça, e características genéticas), doenças (insuficiência renal crónica, insuficiência hepática, presença de comorbilidades) e tratamentos (não) farmacológicos (administração de medicamentos que partilham as mesmas vias de ADME) (Gilman, 2003; Armijo, 2003; Daan et al., 2007).

Tabela 4: Fatores de variabilidade no perfil farmacocinético e/ou farmacodinâmico dos fármacos.

Fatores de variabilidade inter e/ou intra-individual no perfil cinético e/ou dinâmico dos medicamentos	
Dados relacionados com o fármaco	❖ Fatores relacionados com a formulação galénica do medicamento, com a via de administração e o momento da administração (cronoterapia)
Condições relacionadas com o doente	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Demográficos: idade, sexo, peso e raça ❖ Ambientais: tabagismo, ingestão de álcool, dieta alimentar e atividade física ❖ Genéticos: polimorfismos genéticos associado a isoenzimas do citocromo P (CYP) 450 em particular CYP2D6 e CYP2C19 ❖ Fisiológicas e fisiopatológicas: gravidez, obesidade, doenças agudas e crónicas, balanço hidro-eletrolítico, balanço ácido-base, doentes em diálise; doentes transplantados e falhas orgânicas (e.g. insuficiência hepática; insuficiência renal; insuficiência cardíaca) ❖ Adesão à terapêutica (overdose, falhas na toma) ❖ Alterações da relação concentração plasmática/efeito, para obter a mesma resposta terapêutica verifica-se que a relação farmacocinética/farmacodinâmica, é diferente entre doentes ou em situações fitopatológicas específicas; do ponto de vista de um grupo de doentes nenhuma concentração é eficaz; ❖ Curvas de concentração efeito relacionadas com a tolerabilidade que se sobrepõem com a dose ótima; há doentes que desenvolvem intolerância ao fármaco em doses terapêuticas, que pode impedir a continuidade do tratamento ❖ Terapias concomitantes que resultam em interações farmacológicas

O envelhecimento é um processo complexo e heterogéneo entre diferentes pessoas e caracteriza-se pela perda progressiva das capacidades funcionais dos órgãos, a redução em mecanismos de homeostasia e reposta dos receptores, alterada a estímulos (Murphy, 2012). Em doentes idosos debilitados com perda de massa muscular, a produção de creatinina está diminuída. O valor da creatinina é frequentemente usado para prever a função renal, mas neste tipo de doentes não é um valor fiável (Murphy, 2012).

Entre as doenças que modificam as respostas aos fármacos e que obrigam a alterações na dose destaca-se a insuficiência renal, a insuficiência hepática e a insuficiência cardíaca (Dhillon, 2006; Murphy, 2012). Nas doenças hepáticas ocorre frequentemente a acumulação de excesso de fluidos no abdómen (ascite) e noutras áreas (anasarca), há diminuição dos valores de concentração sérica da albumina e da pressão oncótica das proteínas, o que conduz à diminuição de filtração gomerular e aumento do espaço extracelular sendo por isso preciso aumentar a dose.

Em suma, há um maior controlo sobre a eficácia e também sobre a segurança do regime farmacoterapêutico de um indivíduo quando a farmacocinética clínica é aplicada para individualizar o seu regime posológico.

Objetivos da Farmacocinética Clínica

Conforme já mencionado, o conhecimento da relação entre exposição sistémica (concentração) e a resposta ao fármaco (benéfica e/ou adversa) é chave para selecionar a dose adequada, compreender a variabilidade da resposta dos doentes e otimizar a resposta e a tolerabilidade a um fármaco. Atualmente, a farmacocinética clínica tem como objetivo controlar e/ou (re)ajustar o regime posológico em função das necessidades particulares de cada doente e das circunstâncias clínicas, ou seja, encontrar a margem terapêutica ideal daquele doente em particular (Gilman, 2003; Hiemke, 2008). À farmacocinética clínica associam-se também objetivos de carácter económico e de gestão hospitalar que favorecem a redução dos custos da doença e que incluem a diminuição do tempo de internamento, de doenças iatrogénicas e de efeitos adversos aos medicamentos, a re-hospitalização e, conseqüentemente, a diminuição da taxa de morbilidade e mortalidade relacionados com o aumento da correta interpretação das concentrações séricas e do controlo farmacocinético. Esta medida diminui os desperdícios das amostras recolhidas, os custos laboratoriais relacionados com fármacos e com a administração (especialmente por via IV) e isto irá representar diminuição com custos totais com fármacos (Taylor, 1986).

Os benefícios obtidos com a introdução de programas de farmacocinética clínica estão relacionados com a otimização farmacoterapêutica dos resultados clínicos. Esta otimização consiste em melhorar a resposta ao tratamento, num período de tempo inferior quando comparado com a posologia estabelecida de forma empírica. Por outro lado, visa simplificar a medicação, evitar politerapias implementadas como consequência de uma dose inicial incorreta, diminuir a frequência e severidade de reações adversas ao medicamento (RAMs); identificar doentes resistentes ao tratamento; reduzir o tempo de internamento, evitar re-hospitalizações e prestar melhor serviço de cuidados farmacêuticos (Bootman, 1986) (Vozeh, 1987; Lee e Min-Ho, 2009). Conseqüentemente, a aplicação da farmacocinética clínica nos hospitais contribui para melhorar a qualidade de vida do doente e diminuir os custos de despesa de saúde.

Aplicações da Farmacocinética Clínica

A TDM com base na monitorização das suas concentrações séricas, com ou sem recurso à farmacocinética, não deve ser realizada de forma indiscriminada. A monitorização das concentrações séricas tem de ser justificada com base num propósito clínico bem definido. Esta opção tem relevância clínica quando um ou mais dos motivos da Tabela 5 estão subjacentes à sua requisição. Na generalidade, considera-se que a monitorização sérica e farmacocinética deve ser utilizada quando se apresentam a(s) seguinte(s) premissa(s) (Lee e Min-Ho, 2009): a eficácia clínica ou a toxicidade do fármaco estão mais estritamente relacionadas com a concentração plasmática do fármaco do que com a dose administrada; presença de condições fisiopatológicas que (Taylor, 1986; Suthakaran e Adithan, 2006; Dhillon 2006; Salvatore et al. 2008; Lee e Min-Ho, 2009; Gross, 2011; OARAC, 2012).

Tabela 5: Razões subjacentes à requisição da monitorização sérica de fármacos

Razões subjacentes à requisição da monitorização sérica de fármacos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Estabelecer o esquema posológico inicial e alterar a dose durante o tratamento (“<i>tailoring</i>”), tendo por base parâmetros cinéticos do fármaco, o objetivo terapêutico, variáveis demográficas, fisiopatológicas e clínicas do doente e alterações no regime de tratamento farmacológico por retirada ou inclusão de novos fármacos no plano farmacoterapêutico; 2. Prevenir efeitos adversos de fármacos e intoxicação não premeditada; 3. Avaliar o objetivo terapêutico do tratamento instituído a falta de resposta (concentrações subterapêuticas) e suspeita de toxicidade (concentrações tóxicas); 4. Monitorizar respostas atípicas ao tratamento instituído: variações no metabolismo do fármaco, quer por questões genéticas, quer por interações farmacocinéticas; distinguir entre falta de adesão e concentrações séricas baixas causadas por fraca absorção, rápido metabolismo ou interações medicamentosas 5. Distinguir manifestações idênticas entre a toxicidade farmacológica e os sintomas de agravamento de doença; 6. Fazer a análise retrospectiva de erros terapêuticos ou tratamentos inadequados

Fármacos com margem terapêutica estreita, cinética não linear e *endpoints* clínicos pouco definidos são, sem dúvida, potenciais candidatos para monitorização das suas concentrações plasmáticas, dado que apresentam uma relação previsível, contínua e quantitativa com a intensidade e com a duração dos efeitos farmacológicos e as doses necessárias para se obter eficácia terapêutica estão muito próximas daquelas que provocam efeitos tóxicos, comprometendo, assim, a eficácia e a segurança do fármaco. Os fármacos com estas características e por isso mais frequentemente monitorizados apresentam-se na Tabela 6,

donde se destacam a digoxina, aminoglicosídeos, lítio, fenitoína, ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital, teofilina e ciclosporina.

Tabela 6: Fármacos usualmente monitorizados farmacocineticamente - classificação terapêutica e racional para TDM (Murphy, 2012; Buclin et al., 2011; Gross, 2011; Patsalos et al., 2008; Dhillon, 2006; Cruz, 2004; Gram, 2001; Po e Kendall, 2003; Taylor, 1986).

Classificação Farmacoterapêutica	Princípio ativo	Justificação científica para a monitorização sérica do fármaco
Antibióticos	Amicacina; Gentamicina; Tobramicina	Quando há compromisso da função renal do doente com o objetivo de garantir o pico (eficácia concentração-dependente), e prevenir a nefrotoxicidade, ototoxicidade (vestibular e coclear) e toxicidade neuromuscular (toxicidade tempo-dependente)
	Vancomicina	Em utilizações de média e longa duração para otimizar a eficácia e prevenir o risco de toxicidade renal
Antidepressivos	Amitriptilina (Nortriptilina)	Trata-se de um fármaco com uma relação dose-concentração não linear, com elevada variabilidade inter-individual no processo ADME e cujos metabolitos ativos tendem a acumular-se no organismo. A sua TDM visa aumentar a tolerância aos efeitos secundários.
	Fluoxetina (Norfluoxetina)	Como ocorre acumulação de metabolitos ativos, a TDM visa evitar a ocorrência de efeitos secundários neurológicos
	Bupropiona (hidroxibupropiona)	Como ocorre acumulação de metabolitos ativos, a TDM visa evitar a ocorrência de efeitos secundários
Psicofármaco	Lítio	Tem margem terapêutica estreita; e deve monitorizar-se a concentração no vale
Antiepilépticos e anticonvulsivantes	Felbamato, Gabapentina, Lamotrigina, Tiagabina, Topiramato, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Pregabalina, Vigabatrina, Lacosamida, Rufinamida; Zonizamida	Têm margem terapêutica estreita e farmacocinética não linear. A TDM visa estabelecer a margem terapêutica do doente e garantir uma dose inicial efetiva mas não tóxica
	Carbamazepina	Sofre processos de autoindução metabólica com formação de metabolito tóxico (toxicidade dose-dependente.) e por isso é importante monitorizar a margem terapêutica do doente.
	Etosuximida	Identificar a margem terapêutica individual; falha de resposta terapêutica antes de adicionar novo fármaco à terapêutica.
	Fenobarbital (primidona)	Distribuição bifásica e significativa variabilidade

		farmacocinética e farmacodinâmica; ; deve-se realizar a monitorização no vale para descartar toxicidade dentro da margem terapêutica
	Fenitoína e Fosfenitoína	Em <i>add-in</i> com valproato de sódio; eliminação hepática saturável; significativa variabilidade PK e PD interdoente; e por isso deve ser monitorizada a toxicidade dentro da margem terapêutica
	Ácido Valpróico	Elevada variabilidade farmacocinética inter e intraindividual, e especial atenção na monitorização de interações farmacológicas
Imunossuppressores	Ciclosporina; Tacrolimus; Sirolimus	Elevada inter e intra-variabilidade farmacocinética; garantir a concentração vale e identificar interações medicamentosas.
	Ácido Micofenólico	Elevada variabilidade farmacocinética inter e intraindividual.
Cardiotónicos	Digoxina	Margem terapêutica estreita com sintomas de toxicidade idênticos ao da patologia.
	Lidocaína	Comportamento multicompartmental; margem terapêutica estreita.
Broncodilatador (broncoespasmo)	Teofilina	Principalmente em neonatos pela acumulação de metabolitos ativos.

Interligando as Tabelas 4, 5 e 6, torna-se evidente que as condições clínicas do doente justificam frequentemente o ajuste da dose particularmente quando afetam de maneira instável e imprevisível a farmacocinética e/ou farmacodinâmica. Isto acontece em situações de falência crónica de um ou mais órgãos principais (insuficiência renal ou hepática crónicas), epilepsia, doentes críticos (e.g.: choque, insuficiência renal aguda, *sepsis*), alterações nas proteínas plasmáticas (Gross, 2011; Guyton, 2006).

A polimedicação aumenta a probabilidade de ocorrência de interações entre os diferentes princípios ativos e consequentemente pode aumentar a incidência de RAMs e levar a efeitos sub ou supraterapêuticos. O facto das possibilidades de combinações de diferentes patologias e respetivos tratamentos farmacológicos num só doente serem ilimitadas e imprevisíveis, torna pertinente vigiar a farmacocinética de doentes debilitados e polimedicados, sobretudo quando não há literatura sobre fenómenos de alteração dos parâmetros farmacocinéticos. As interações podem ocorrer entre medicamentos, suplementos de fitoterapia, alimentos, álcool ou tabaco (Fernandez et al., 2010). A aplicação da TDM permite também identificar interações farmacológicas quando um fármaco é adicionado a um plano terapêutico nomeadamente quando envolvem as mesmas vias de

ADME (Vučićević et al., 2011).

Face ao exposto neste capítulo, torna-se evidente que as variações intra e inter-individuais a nível farmacocinético refletem-se na relação entre a dose e a resposta do fármaco e dificultam a individualização da dose. Todavia, é exatamente nestas circunstâncias que a individualização do tratamento é um requisito prioritário para uma terapêutica bem-sucedida, sendo a monitorização sérica e farmacocinética essenciais. Assim, a ausência da TDM representa uma falha nos padrões de qualidade no uso fármacos com consequências negativas, tais como, ineficácia terapêutica, risco de problemas relacionados com medicamentos; desperdício de medicamentos; aumento do custo do internamento.

Em oposição, o recurso à TDM é desnecessário quando os resultados clínicos não estão relacionados com a concentração plasmática do fármaco; quando a relação entre a concentração e o efeito farmacológico não está estabelecida; quando os efeitos farmacológicos podem ser clinicamente quantificados ou quando o fármaco tem margem terapêutica larga (Patsalos et al. 2008). A desmedida aplicação deste recurso acarreta consequências que contrariam os benefícios previamente descritos.

O Processo de Monitorização Farmacocinética

“A monitorização terapêutica é definida como a medição laboratorial de um parâmetro que, devidamente interpretado, irá influenciar a forma de prescrever.”

Watson I 1997

A monitorização farmacocinética realizada no âmbito da TDM é um processo multidisciplinar. Envolve um conjunto de atividades inter-relacionadas e interativas, em que vários profissionais de saúde fornecem os dados sobre um doente (*input*), dados esses que são posteriormente utilizados para individualizar e otimizar o regime posológico (*output*). Exige uma estreita comunicação e verdadeiro trabalho de equipa entre os vários profissionais de saúde – desde o médico, ao farmacêutico, o enfermeiro e o técnico de laboratório.

Este capítulo resulta da pesquisa sobre a execução do processo de monitorização farmacocinética, de como deve decorrer tendo em conta as boas práticas descritas na literatura. A realidade vivenciada nos Hospitais Portugueses que prestam serviço de farmacocinética clínica será também descrita neste capítulo, atendendo à recolha de informação conseguida junto de profissionais de saúde.

Aplicando a filosofia “Kaizen”, com o enfoque nos processos, nas pessoas e na melhoria contínua, é possível a normalização de um processo. Com a norma visa-se aumentar a produtividade, diminuir os custos, incrementar a qualidade e melhorar os resultados clínicos. Cada interveniente deve ter o seu papel e responsabilidade bem definidos para melhorar a eficácia (quantidade de doentes sujeitos a TDM com sucesso) e a eficiência (aplicação adequada e apenas quando necessária).

O processo de monitorização sérica e farmacocinética envolve basicamente três fases (Tabela 7): a pré-analítica (que inclui a triagem e amostragem), a analítica (determinação laboratorial) e a pós-analítica (interpretação e aplicação dos resultados) (Lee e Min-Ho, 2009; Fernandez et al., 2010). É de destacar a presença transversal do farmacêutico em todo o circuito do medicamento e a sua participação consiste, desde logo, em sensibilizar os outros profissionais de saúde para a utilidade da farmacocinética clínica e em promover a correta aplicação do processo, formando e treinando outros intervenientes. Cabe também ao farmacêutico intervir na definição dos tempos de recolha de amostras, na interpretação os resultados, e acompanhar a monitorização da resposta clínica do doente, partilhando com o médico a decisão do regime posológico mais adequado (Taylor, 1986; Gross, 2011). Tratar

um doente é uma missão complexa e o médico, enquanto coordenador da equipa de saúde, espera do farmacêutico um importante apoio para uma gestão terapêutica efetiva e segura.

Tabela 7: Processo de monitorização farmacocinética na prática clínica, abordagem multidisciplinar.

Processo de Monitorização Terapêutica de Fármacos na Clínica		
Etapas	Atividades	Responsáveis
Fase Pré-analítica	Triagem Critérios inclusão para TDM Decisão de tratamento - Requisição TDM Dados do doente	Médico Farmacêutico
	Plano para determinação de parâmetros farmacocinéticos- selecção da dose inicial e preparação da dose	Farmacêutico
	Amostragem Indicação do tempo de recolha e quantidade de amostra Colheita da amostra Condições de armazenamento e transporte até ao laboratório	Farmacêutico Enfermeiro Técnico de Laboratório
Fase Analítica	Determinação da concentração do fármaco na amostra Comunicação dos resultados	Analista Clínico
Fase Pós-analítica	Análise dos resultados analíticos Cálculo matemático de parâmetros farmacocinéticos Recomendação de plano posológico e próxima monitorização Construção e manutenção do registo de bases de dados para a população estudada	Farmacêutico
	Prescrição do (novo) esquema posológico	Médico
	Observação dos sinais clínicos	Médico Enfermeiro
	Análise dos resultados clínicos: <i>Compliance</i> da optimização posológica Falta de melhoria Procurar novos dados na condição clínica do doente Estudo de interações ou interferências no circuito	Médico Farmacêutico

I. Fase Pré-Analítica

A fase pré-analítica inicia-se quando o médico faz o pedido de doseamento como meio assistencial ao esquema terapêutico. É nesta fase que se valida a pertinência do pedido e se

faz a recolha de dados que vão facilitar a interpretação das concentrações na fase pós-analítica (Taylor, 1986; Fernandez et al., 2010).

1.1. Triagem

Conforme referido anteriormente, não se deve monitorizar qualquer fármaco, sendo responsabilidade do médico e do farmacêutico de, *a priori*, os conseguir identificar.

A monitorização farmacocinética inicia-se, assim, com a prescrição de um fármaco que reúne os critérios para TDM face a um quadro clínico particular e que estão resumidos na Tabela 8.

Há quatro perguntas chaves que devem ser colocadas antes da tomada de decisão em utilizar a monitorização da concentração sérica de um fármaco (Taylor, 1986):

1. A resposta do doente à farmacoterapia é adequada?
2. Existe algum sinal de toxicidade?
3. Pode-se prever e melhorar a efetividade ou toxicidade do fármaco através das suas concentrações plasmáticas?
4. Existem alternativas farmacológicas eficazes mas menos tóxicas?

Depois de se concluir como necessário o uso de fármacos que podem requerer a monitorização sérica, é importante determinar se a eficácia e a toxicidade estão relacionadas com a concentração sérica necessária para a situação patológica em particular (Tabela 8). Por exemplo, o ácido valpróico no tratamento da epilepsia precisa de monitorização sérica, enquanto o seu uso no tratamento profilático da enxaqueca não precisa de TDM (Murphy, 2012).

Idealmente, a prescrição é feita informaticamente e transmitida eletronicamente. Existem alguns programas que geram um alerta no momento da prescrição que questiona sobre a possível requisição de TDM. Quando não é assim, o pedido pode ter iniciativa médica ou farmacêutica. No caso do farmacêutico ele pondera e informa o médico sobre a necessidade de avançar para TDM no momento da validação da prescrição. Ou seja, após a prescrição medicado fármaco, o farmacêutico analisa e insere no sistema informático a terapêutica do doente que inclui a indicação terapêutica, posologia, potenciais interações farmacológicas, e, se houver enquadramento para TDM, alerta o médico, por telefone ou via electrónica, para o fazer.

Tabela 8: Características sobre medicamentos com indicação de TDM e que devem ser tidas em consideração no processo de monitorização farmacocinética.

Considerações a ter no uso da monitorização PK	
Farmacológicas	Fármacos com farmacocinética caracterizada: relação consistente entre a concentração sérica e a resposta e efeito reversível.
	Existência de correlação entre as concentrações plasmáticas e as concentrações no local de ação e entre as características farmacocinéticas e a farmacodinâmicas (PK/DK), em que pequenas oscilações na concentração plasmática podem desencadear grandes alterações na ação farmacológica
	Para pro-fármacos: deve-se medir a concentração do metabolito ativo; Para fármaco com metabolitos ativos: deve medir-se a concentração do fármaco-mãe e eventualmente do seu metabolito ativo; Para fármacos com extenso efeito de primeira passagem: deve-se avaliar as condições clínicas do doente que podem afetar esse efeito; Para fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas: deve-se verificar qual a ponderação da fração livre; Para fármacos com farmacocinética não linear em concentrações consideradas terapêuticas: deve-se avaliar mesmo que não se suspeite de concentrações tóxicas
Clínicas	Margem terapêutica estreita para conseguir garantir que a dose é eficaz e minimiza os efeitos tóxicos próximo da dose terapêutica;
	Margem terapêutica clinicamente demonstrada de acordo com patologia, para permitir estipular como objetivo a alcançar determinada concentração sérica e a partir daí calcular o regime posológico adequado ao doente;
	Para farmacoterapias de longa-duração e na ausência de marcadores iniciais da eficácia e dos efeitos tóxicos; Para fármacos sujeitos a processos cinéticos com grande variabilidade inter-individual e variabilidade intra-individual pequena: há necessidade de encontrar a margem terapêutica específica de determinado doente; Possibilidade de interações medicamentosas que afetam significativamente o estado clínico do doente;
	Quando os intervalos de concentração terapêutica do doente são indefinidos, e quando não é possível prever a concentração plasmática a partir da dose;
	Sem efeitos farmacológicos mensuráveis ou ausência de <i>endpoints</i> perceptíveis e claros e que não sejam evasivos, necessidade absoluta de ler as concentrações séricas para concluir sobre o resultado do tratamento em determinado doente
	Compromisso do estado do doente de forma grave e irreversível por motivo de toxicidade ou falta de efetividade
	Sintomas de toxicidade são semelhantes aos sintomas da doença
Analíticas	Disponibilidade de técnica analítica sensível, seletiva exata e precisa para quantificar o fármaco na matriz biológica;
	Idealmente, o tempo de análise deve ser curto, o volume de amostra pequeno e o custo reduzido.

Aceite a monitorização farmacocinética, verificam-se e inserem-se os dados do doente no respetivo registo pois serão fundamentais na fase pós-analítica. Estes dados incluem as razões da monitorização (Tabela 5), informação demográfica e parâmetros bioquímicos do doente, o atual regime posológico (se aplicável) e outros fármacos administrados concomitantemente, a data e a hora da última dose administrada e os tempos de colheita das

amostras (Taylor, 1986; Fernandez et al., 2010).

1.2. Plano para determinação de parâmetros farmacocinéticos

Os modelos farmacocinéticos, que se descrevem adiante, podem ser utilizados para (Taylor, 1986; Gilman, 2003):

1. Determinar a dose carga, ou seja, a dose ou uma série de doses que podem ser administradas no início do tratamento com o objetivo de rapidamente alcançar a concentração alvo;
2. Verificar a concentração sérica de um fármaco (por exemplo na troca de uma formulação galénica para outra; no *add-in* de medicamentos) e a individualização de doses futuras (dose de manutenção);
3. Conhecer o perfil farmacocinético do doente (intervalo posológico, tempo de eliminação do fármaco).

Para a escolha de intervalos entre doses usa-se o $t_{1/2}$. Qualquer alteração do $t_{1/2}$ não influencia necessariamente o ajuste na dose, mas implica o ajuste no intervalo posológico. Se houver alterações na clearance há necessidade de ajustar a dose, desde que a mudança na clearance não seja o resultado de alterações nas ligações às proteínas séricas. Quando a clearance e o $t_{1/2}$ estão ambos alterados será necessário alterar a dose e o intervalo posológico (Taylor, 1986).

1.3. Amostragem e definição dos tempos de recolha das amostras

Conforme já referido na secção “Monitorização Farmacocinética”, o plasma ou soro são os fluidos biológicos habitualmente utilizados para monitorizar os fármacos (Murphy, 2012). Sempre que se inicia um processo de TDM para um fármaco pela primeira vez, é conveniente confirmar a natureza da amostra biológica e qual o melhor tubo coletor a utilizar (Gross, 2011). Por norma, os laboratórios preferem que as amostras sejam colhidas em tubos sem gel, pois evitam a adsorção dos medicamentos no material do tubo ou a deslocação da ligação às proteínas. Os tubos com gel separador (SST) são adequados para a obtenção de soro (com exceção do SST tipo II) (Fernandez et al., 2010). Para a maioria dos medicamentos, a amostra pode ser recolhida para um tubo heparinizado, ou pode coagular e também não há restrições especiais para o armazenamento antes da medição (Lee e Min-Ho,

2009). Para medicamentos que têm concentrações mais elevadas nos eritrócitos (como a ciclosporina e o tacrolimus), o sangue total deve ser recolhido, pois as concentrações plasmáticas são muito baixas e podem não ser determinadas pelas técnicas analíticas em uso (Fernandez et al., 2010). Nestes casos, são aconselhados os tubos com ácido etilenodiaminotetracético.

Há várias normas que suportam a definição dos tempos de colheita da amostra de acordo com o grupo farmacológico do princípio ativo (Murphy, 2012) e de acordo com as razões clínicas subjacentes à execução da monitorização sérica. Independentemente da origem da amostra biológica, o momento da recolha é importante para a obtenção de resultados credíveis, sendo que o(s) tempo(s) ótimo(s) dependem do $t_{1/2}$ do fármaco, das características do doente e da via e forma de administração. O número de amostras que se podem obter na prática é limitado por razões óbvias, deve ser apenas o mínimo necessário para se estabelecer o regime posológico adequado.

As considerações gerais sobre os tempos de colheita das amostras estão sumariadas na Tabela 9. Sempre que possível a recolha das amostras deve ser feita após o estado de equilíbrio estacionário de distribuição ter sido alcançado (*steady-state*), com o objetivo de assegurar o equilíbrio entre plasma e local de ação (Dhillon, 2006). No caso de fármacos com comportamento monocompartimental, o tempo para atingir C_{ss} é independente da dose, do número de administrações e do intervalo posológico, mas é diretamente proporcional ao $t_{1/2}$ no estado de equilíbrio estacionário numa administração IV múltipla. Quando o intervalo posológico é maior que o $t_{1/2}$ ocorre acumulação de fármaco aumentando a sua concentração plasmática e os níveis de concentração plasmática no estado estacionário são maiores, verificando-se maior diferença entre os valores da concentração máxima e mínima. O estado de equilíbrio estacionário é alcançado quando a quantidade de medicamento administrado num determinado período de tempo é igual à quantidade de medicamento eliminada no mesmo intervalo de tempo. Assume-se que o estado de equilíbrio estacionário se alcança ao fim de 4-5 $t_{1/2}$ (Dhillon, 2006; Gilman, 2003; Murphy, 2012; Gross, 2011). Os fármacos com $t_{1/2}$ pequeno em relação ao intervalo posológico, o tempo de recolha da amostra é crítico, para estabelecer a relação entre a concentração e a resposta ao fármaco (Gram, 2001).

O tempo para alcançar a C_{ss} não se aplica quando se suspeita de intoxicação pois, nestas situações, as concentrações têm de ser monitorizadas o mais rapidamente possível (Gross, 2011).

Tabela 9: Princípios gerais para estabelecer o horário de colheita de amostra de sangue para TDM e indicação da concentração da amostra (pico, vale) que se deve obter em função da razão da TDM (Taylor, 1986).

1. Garantir que as fases de absorção e distribuição do fármaco monitorizado estão completas.	
2. Estabelecer que o doente já atingiu o estado de equilíbrio do fármaco.	
3. Verificar a razão pelo qual foi pedida a monitorização do fármaco	Suspeita de toxicidade – obter a concentração pico
	Suspeita de falha terapêutica – obter a concentração pico
	Suspeita de não adesão terapêutica - obter a concentração pico
	Estimar parâmetros farmacocinéticos <u>Clearance</u> – obter concentração sérica média: ➤ Para administração intravenosa: em qualquer momento após o estado de equilíbrio ➤ Para preparações de libertação rápida: recolher amostra a meio do intervalo posológico, meio tempo entre a administração de doses com a mesma forma farmacêutica ➤ Para preparações de libertação prolongada: recolher a amostra imediatamente antes da dose seguinte de libertação prolongada $t_{1/2}$ – obter pelo menos um pico e um vale.

Para a maioria dos fármacos administrados por via oral em que se pretende investigar a ausência de eficácia da terapêutica, as amostras são preferencialmente colhidas nos tempos aos quais se espera que as concentrações sejam próximas das concentrações mínimas (vale) da margem terapêutica. Assim, idealmente, a amostra deve ser colhida imediatamente antes da administração da dose seguinte (Fernandez et al., 2010). Pelo contrário, quando se suspeita de toxicidade, recorre-se a amostra a um tempo ao qual corresponda a concentração pico, de forma a comparar a concentração doseada com o limite máximo da margem terapêutica. Para otimizar os recursos e o tempo, o procedimento frequentemente aplicado na prática consiste em recolher a amostra imediatamente antes da administração da manhã para obter o vale e 1-1,5 h pós-dose para obtenção do pico (Murphy, 2012; Fernandez et al., 2010).

Após o técnico laboratorial ou o enfermeiro terem feito a colheita das amostras biológicas, procedem imediatamente à sua identificação e registo, encaminhando-as de seguida para o laboratório para quantificar o fármaco (e/ou metabolito).

2. Fase analítica

A fase analítica inclui a quantificação do fármaco na amostra por parte do Serviço Química Analítica, também designado por Hematologia Laboratorial ou Patologia Clínica, e a divulgação dos resultados junto do médico e do farmacêutico em tempo útil (Taylor, 1986; Zaragoza, 2012). O tempo é um parâmetro fundamental pois, para que a medição sérica seja útil na prática clínica, os resultados têm de estar disponíveis a tempo de se ajustar a dose seguinte às necessidades farmacocinéticas do doente.

Face à vasta panóplia de métodos analíticos disponíveis para quantificação de fármacos em amostras biológicas, a escolha de um deles em detrimento de outros deve ser ponderada, considerando os recursos humanos, tecnológicos e financeiros disponíveis, bem como as características do fármaco e da amostra. A maioria são atualmente métodos automatizados por quimioluminescência, onde se utilizam *kits* analíticos que permitem analisar várias amostras simultaneamente através de técnicas de imunoensaio de fluorescência polarizada (Gross, 2011).

Todos os hospitais contactados referem os imunoensaios como a técnica mais frequentemente utilizada para dosear os fármacos na prática clínica. Estas técnicas são específicas para os fármacos, contudo há também o risco de interferências com compostos presentes na matriz ou que têm uma estrutura química parecida com o fármaco, como os pró-fármacos, metabolitos, substâncias endógenas e outras substâncias parecidas quimicamente com o medicamento. Pode acontecer uma dessas substâncias ser reconhecida pelo anticorpo do ensaio como se fossem o próprio fármaco, originando concentrações incorretas que podem estar aumentadas ou diminuídas (Gilman, 2003; Vučićević et al., 2011; Gross, 2011). No entanto os métodos de validação dos ensaios que caracterizam os testes, nomeadamente, a sensibilidade, precisão, limite de deteção limite de quantificação/identificação, gama de calibração, reprodutibilidade, exatidão permitem ao responsável do laboratório de química analítica escolher qual o melhor ensaio a utilizar para cada fármaco para minimizar aqueles riscos (Vučićević et al., 2011). Outro método para detetar atempadamente estes riscos é a avaliação diária da precisão do método, segundo o estipulado pela Clinical Laboratory Improvement Amendments (Fernandez et al., 2010).

2.1. Quantificação da amostra

Dependendo do fármaco, o doseamento pode ser feito com o objetivo de determinar a sua concentração total ou livre no sangue ou a concentração do seu metabolito ativo. A aplicação de novos dispositivos de filtração como a diálise rápida de equilíbrio (RED), ultrafiltração e ultracentrifugação, tornaram possível a monitorização do fármaco livre com a vantagem das concentrações obtidas serem independentes de alterações na ligação às proteínas plasmáticas e o resultado corresponder à concentração farmacologicamente ativa. Todavia, a estas metodologias estão associadas algumas desvantagens que limitam a sua aplicação no quotidiano da prática clínica. Entre elas salientam-se a longa duração do teste, o elevado custo a ele associado e o facto de a margem terapêutica tendo por base a fração livre não estar ainda definida para muitos fármacos (Murphy, 2012). O que normalmente é monitorizado é a concentração sérica total do fármaco no estado de equilíbrio, no entanto variações significativas nas concentrações das proteínas plasmáticas alteram também de forma significativa a fração livre do fármaco e conseqüentemente alteram a resposta farmacodinâmica. Para os fármacos que se ligam fortemente às proteínas e com volume aparente de distribuição pequeno, $t_{1/2}$ longo e margem terapêutica estreita, a redução da dose é necessária para contrariar o aumento transitório de fármaco livre (Murphy, 2012).

2.1.1. Interferências na fase analítica

Quando as concentrações são inferiores ao limite de quantificação do método de análise pode resultar de erros na identificação da amostra, erros analíticos, ou de uma substância que interfere com a amostra (Fernandez et al., 2010). Várias substâncias podem interferir na deteção e quantificação do fármaco numa matriz biológica, conforme apresentado na Tabela 10. Na globalidade estas substâncias podem interferir com o fármaco em análise por uma, ou ambas, das seguintes razões: 1) apresentam características espectrais semelhantes às do fármaco sendo quantificadas em conjunto com este ou 2) por sofrerem reações químicas e/ou físicas com o fármaco que conseqüentemente alteram a sua concentração, podendo provocar desvios positivos ou negativos no resultado final (Murphy, 2012; Gross, 2011; Fernandez et al., 2010; Patsalos et al. 2008; Tange, Grey e Senecal, 1994).

Tabela 10: Interferências que podem ocorrer durante a quantificação de fármacos em amostras biológicas.

Interferências na Fase Analítica	
❖	Substâncias endógenas da própria matriz biológica (hemoglobina; bilirrubina; creatina; turvação por lípidos séricos; hiper ou hipoproteinemia; precipitados de fibrina, anticorpos, entre outros)
❖	Constituintes dos recipientes de recolha de amostra
❖	Reação cruzada com metabolitos do próprio fármaco por apresentarem estruturas similares
❖	Outros fármacos ou até substâncias de origem vegetal que estejam a ser coadministrados ao doente

2.2 Comunicação do Resultado

Tal como as prescrições, os resultados laboratoriais já são inseridos no programa informático de acompanhamento ao doente na maioria dos hospitais. Quando os sistemas informáticos e analíticos não estão integrados com os sistemas de prescrição e validação da prescrição, os resultados analíticos têm de ser introduzidos manualmente ou entregues em mão.

O relatório analítico final deve incluir a concentração determinada e a técnica analítica usada assim como também deve reportar possíveis interferências. A comunicação eficaz e o registo claro e preciso ao longo de todo o processo são a marca de qualidade do processo (Gross, 2011) (ANEXO I).

O uso de formulários/requisições (em papel ou informáticos) para registar toda a informação referente aos passos da TDM, é útil em primeiro lugar, para comunicar o resultado e em segundo lugar, para procurar desvios. Para além disso serve de apoio à criação de dados de bases populacionais.

A quantificação do fármaco na amostra biológica é apenas uma parte da TDM, pois posteriormente deve-se aplicar essa informação ao serviço da otimização da farmacoterapia individual (Gilman, 2003; Mehvar, 2001; Gross, 2011). Na fase pós-analítica os valores da concentração sérica obtidos são interpretados pelo especialista em farmacocinética e ganham relevância clínica.

3. Fase Pós-analítica

Esta última etapa é a mais desafiante de todo o processo, pois é aqui que se faz a interpretação farmacocinética das concentrações determinadas, tendo em conta os dados obtidos nas fases pré-analítica e analítica (Gross, 2011; Fernandez et al., 2010). Em função do fármaco, os valores obtidos são comparados com as margens terapêuticas publicadas e que normalmente são sustentadas por estudos prospetivos onde se relaciona as concentrações em estado de equilíbrio com a resposta farmacodinâmica numa determinada população de indivíduos (Gross, 2011; Miller, 2005). Depois disso, se necessário, ajusta-se a posologia. Para tal, utiliza-se um modelo cinético que, conforme já referido na *Introdução* da presente dissertação, utiliza equações matemáticas para simplificar o complexo sistema biológico do organismo e os processos que o fármaco nele experimenta e calcular os parâmetros cinéticos e a dose efetiva a implementar ao indivíduo (Gross, 2011). Também se determina com que frequência é preciso dosear o medicamento, em função dos motivos subjacentes à TDM (eficácia ou efeitos tóxicos), da doença e da estabilidade das funções orgânicas do doente. Essencialmente, quanto mais comprometido estiver o estado de saúde do doente, mais frequentemente tem de ser monitorizado (Murphy, 2012).

O objetivo final é emitir um parecer farmacocinético sobre os resultados laboratoriais e debater com o médico a possível alteração do regime posológico e/ou do esquema terapêutico (Fernandez et al., 2010).

3.1 Análise dos Resultados Analíticos - Desenho do Regime Posológico

Após o doseamento das concentrações séricas, o farmacêutico elabora uma estratégia de cálculo para prever as concentrações do fármaco para um determinado regime terapêutico (Gilman et al., 2003). Para o cálculo da dose individualizada, recorre aos dados fisiológicos e bioquímicos do doente, compilados na “fase de triagem” e aplicam-se em equações farmacocinéticas que relacionam as concentrações séricas medidas e os parâmetros farmacocinéticos individuais. Já foi mencionado que a farmacocinética assenta em pressupostos matemáticos e na resposta clínica do doente. Com base nestes dois princípios, para se inferir se a posologia é efetiva e segura, o resultado dos cálculos é analisado sob a perspetiva da resposta do doente ao medicamento (Gilman, 2003; Dhillon, 2006; Murphy, 2012).

Seguem-se algumas considerações sobre parâmetros com grande relevância na

execução dos cálculos: modelos cinéticos e características do doente com relevância na determinação do regime posológico, como o peso do doente, doentes críticos e terapias de substituição renal.

3.1.1. Modelos farmacocinéticos para ajuste de doses

Os modelos farmacocinéticos consistem em aproximações matemáticas que permitem determinar o regime posológico, para determinado doente, num momento concreto. Antes de serem aplicados, deve-se definir a concentração que é pretendida alcançar, sabendo o valor da dose máxima a partir da qual a toxicidade pode ocorrer e o valor da dose mínima a partir da qual a partir da qual o fármaco é eficaz. Há principalmente três tipos de abordagens (Tabela II): a independente, a bayesiana e a populacional.

O modelo independente é o menos utilizado pois requer frequentes amostragens para se determinar os dados farmacocinéticos do medicamento no doente, apenas o doente está no centro do estudo e não são usados dados populacionais.

O método bayesiano é, entre os vários modelos de individualização posológica, o mais utilizado na prática clínica, porque diminui a informação experimental necessária e não implica critérios rígidos para os tempos de amostragem (Fernandez et al., 2010; Gross, 2011).

O registo das monitorizações séricas dos doentes é insubstituível para conseguir a aproximação aos fatores de intra- e inter-variabilidade cinética de uma determinada população. A abordagem populacional consiste numa aproximação mais elaborada, muito útil na definição de parâmetros cinéticos populacionais, mas pouco aplicada na prática clínica pelo seu grau de complexidade..

Tabela II: Tipos de abordagens que podem ser utilizadas para a TDM.

Abordagem matemática		
Independente	Racional	Baseia-se na estimativa da AUC através da Regra Trapezoidal (Gross, 2011), o que requer a recolha de várias amostras durante um período de tempo suficiente para caracterizar bem a fase de eliminação do composto. Após determinação de AUC, calcula-se a dose para determinar a constante de velocidade de eliminação e a $t_{1/2}$ (Gross, 2011).
	Aplicação	É particularmente útil para calcular o Vd e a clearance; e nos casos de intoxicação, para prever o tempo necessário para que a concentração sérica baixe para valores não tóxicos ou calcular a dose de antídoto necessária administrar.

Bayesiano	Racional	Fazem-se extrapolações a partir dos valores existentes para a população em geral e que estão descritos na bibliografia, cruzando a probabilidade estatística e o peso relativo de cada fator que afeta o metabolismo e a excreção do fármaco. A regressão de Bayes aplica-se melhor às populações a partir das quais os fármacos foram estudados, ou seja, o uso desta abordagem no ajuste de doses, será tanto mais preciso se os parâmetros populacionais utilizados forem de uma população com características próximas das que melhor representam o doente (Mehvar, 2001; Venitz, 2007).
	Aplicação	Utiliza-se quando há poucos dados disponíveis relativamente ao doente ou então quando não estão disponíveis tão depressa quanto o necessário para iniciar uma terapia.
Populacional	Racional	Abordagem baseada na utilização de modelos de efeitos mistos que permitem que a análise dos dados seja feita num passo único, o que significa que todos os parâmetros são estimados em simultâneo. O propósito desta análise é estimar parâmetros farmacocinéticos individuais e populacionais, variabilidade inter-individual e residual, e identificar as causas dessa variabilidade (Mehvar, 2001; Patsalos et al. 2008; Vučićević et al., 2011).
	Aplicação	É uma ferramenta poderosa para estudar parâmetros demográficos, condições fisiopatológicas e outras fontes de variabilidade que influenciam a relação dose/concentração. Uma das vantagens é poder ser aplicado a estudos onde as observações obtidas são dispersas e instáveis num grande número de indivíduos com características heterogêneas. Pode, assim, ser aplicado a doentes com poucos dados e para obter dados de populações de doentes que são difíceis de estudar devido a barreiras éticas, tais como dados de populações de doentes que são difíceis de estudar devido às barreiras éticas, tais como recém-nascidos e doentes graves (Vučićević et al., 2011).

É interessante de destacar que os resultados obtidos na TDM da prática clínica são muito atrativos para desenvolver novos modelos populacionais, pois representam o comportamento do fármaco num grupo de doentes que o recebe para um objetivo terapêutico. A aplicação da abordagem populacional aos dados TDM da clínica é relevante num estudo de uma população, se for estabelecido um protocolo explicativo do processo de colheita, da manipulação dos dados, da validação dos dados (Vučićević et al., 2011).

3.1.2 Características do doente com relevância na determinação do regime posológico

Peso

As informações sobre a utilização de medicamentos em obesos falham por parte dos laboratórios farmacêuticos, porque nos ensaios clínicos procuram doentes com pesos próximos do normal para tornar a amostra homogênea durante o estudo, apesar de ser há muito conhecido que o peso do indivíduo pode determinar significativamente a dose de fármaco a administrar e por isso tem sido, e continua a ser, muito utilizado para ajustar as doses do fármaco.

Porém, o peso de um doente pode ser enganador. Doentes com o mesmo peso

podem apresentar significativas diferenças da composição corporal, na proporção do tecido adiposo *versus* muscular esquelético e em ganhos e perdas de fluidos. As diferenças irão implicar quando é necessário dosear os medicamentos, pois levam a alterações da distribuição do fármaco no organismo. Foi descrito previamente na fase de distribuição da ADME que os fármacos lipossolúveis tendem a acumular-se no tecido adiposo, enquanto os hidrossolúveis na presença de retenção de líquidos em compartimentos extravasculares causam o desvio do fármaco para os locais onde ocorre a retenção dos líquidos.

Para ultrapassar estas limitações associadas ao peso real (ABW, actual body weight) dos doentes foram desenvolvidas equações para calcular outros índices que caracterizam a dimensão do corpo, em função da sua área, da massa livre de gordura e o peso ideal (Murphy, 2012).

Na Tabela 12 encontram-se os índices que podem ser calculados para caracterizar o tamanho de um indivíduo e cujo resultado é posteriormente utilizado nas equações farmacocinéticas. Para os doentes obesos foram desenvolvidas equações para determinar o Vd dos fármacos, mas estão limitadas por pressupostos relativos à massa magra e gorda, à afinidade aos diferentes tecidos e à indisponibilidade de características como o coeficiente de partilha de medicamentos novos. E muito importante, não foram testadas prospectivamente em diferentes graus de obesidade (Murphy, 2012).

A equação de Cockcroft-Gault, mencionada na secção “ADME e Parâmetros Farmacocinéticos, uma breve revisão”, quando é aplicada a doentes obesos, substitui-se o ABW pelo peso ajustado ou o LBW em vez do peso real, para obter resultados mais rigorosos.

Para doentes obesos com peso pelo menos 30% acima do peso ideal foi desenvolvida a equação de Salazar-Corcoran que permite determinar a CLCr e é particularmente relevante para fármacos eliminados por via renal. Está demonstrado que tem maior precisão e menor viés em doentes com obesidade mórbida corporal (Murphy, 2012; Neto et al., 2011).

Tabela 12: Índices que caracterizam o peso do indivíduo.

Índices que caracterizam o tamanho do indivíduo
Índice de massa corporal (IMC)
Área de superfície corporal (BSA)
Peso corporal ideal (IBW)
Peso corporal magro (LBW)
Massa livre de gordura (FFM)
Peso corporal ajustado
Peso Normal previsto

Doentes Críticos

Os doentes críticos têm motilidade gastrointestinal alterada e atrofia intestinal devido às restrições alimentares e à toma de medicamentos; apresentam um Vd aumentado devido à fluido-terapia e uma diminuição do fluxo hepático e eliminação renal. Todas estas

alterações têm impacto na farmacocinética dos medicamentos que precisam de ser monitorizados e são o motivo pelo qual nestes doentes a monitorização farmacocinética tem de ser feita com mais frequência.

Mas nem sempre o recurso à TDM é possível nestas condições, porque pode não ser um procedimento suficientemente rápido. Perante uma situação de risco de vida, a dose inicial é selecionada com o objetivo de evitar a subdosagem em vez da sobredosagem de forma a conseguir resultados efetivos de forma imediata e reverter rapidamente o quadro clínico. (Eyler e Mueller, 2011; Murphy, 2012).

Terapia de substituição renal (RRT)

As RRT removem os fármacos da circulação sanguínea e a quantidade removida depende não só das propriedades deste mas também das características da técnica RRT utilizada (hemodiálise ou hemofiltração). A monitorização farmacocinética tem utilidade em doentes sob RRT nomeadamente em duas circunstâncias:

- 1) Doentes com insuficiência renal crónica em que é necessário repor a dose depois do tratamento de diálise de rotina;
- 2) Em situações de insuficiência renal aguda para evitar intoxicações, por acumulação de medicamento ou metabolitos tóxicos no sangue, em que a diálise pode útil como tratamento.

A remoção de medicamentos pelas técnicas RRT é influenciada pelo volume de efluente, pela velocidade do fluxo e pela duração do tratamento. Na hemofiltração a reposição de fluidos altera a clearance dos fármacos, as diferenças entre a pré-diluição e a pós diluição na reposição de fluídos podem ser calculadas a partir da taxa de fluxo sanguíneo, da reposição de fluídos e da clearance (Eyler e Mueller, 2011; Li et al., 2009).

Nos últimos 10 anos, a introdução de inovações nas RRT permitiram aumentar a velocidade do fluxo do dialisado e do sangue, por isso os especialistas desta área recomendam a pesquisa bibliográfica baseada na evidência para melhorar o ajuste da dose. Todavia é fundamental que a situação clínica do doente e a modalidade da RRT sejam comparáveis com a população do estudo (Li et al., 2009; Eyler e Mueller, 2011; Murphy, 2012).

A determinação das concentrações séricas do fármaco por si só não significa que a dose, a frequência, duração do tratamento farmacológico estejam devidamente ajustadas ao doente em questão. A verdadeira margem terapêutica de um doente é definida depois de instituída a dose inicial, as concentrações séricas do fármaco serem medidas e os restantes fatores individuais serem ponderados na interpretação farmacocinética. É a partir daqui que os valores séricos passam a ter valor clínico (Taylor, 1986). O módulo que se segue descreve a última etapa do processo de monitorização farmacocinética: *Análise dos resultados analíticos*.

Os resultados do cálculo farmacocinético facilitam o próximo passo de interpretação farmacocinética, mas deve-se monitorizar e confrontar os resultados clínicos conseguidos, com os resultados esperados, para concluir sobre a ocorrência de possíveis viés e sobre o possível ajuste a fazer à posologia (Dhillon, 2006). Mesmo que os valores obtidos sejam valores razoáveis atendendo aos dados populacionais, se estiverem afastados das concentrações previstas, é aconselhado que se faça uma nova determinação (Murphy, 2012).

Antes da proposta posológica é preciso garantir que toda a informação aplicada nos cálculos é registada simultaneamente com as referências bibliográficas consultadas.

3.2. Análise dos Resultados Analíticos - Interpretação farmacocinética

A interpretação dos resultados depende significativamente da variabilidade inter- e intra-individual. Assim, nesta fase, os fatores que podem influenciar a concentração sérica do fármaco são analisados, sendo indispensável avaliar a presença daqueles que podem justificar possíveis discrepâncias nos resultados. Fatores como os mencionados na Tabela 4 e os critérios da Tabela 8 devem ser por isso analisados com intuito de avaliar até que ponto a sua influência é relevante e de fundamentar não só as concentrações séricas obtidas mas também a decisão de ajustar o tratamento/regime posológico. Tem de se ter sempre presente que as concentrações do fármaco só são objetivos terapêuticos intermédios e não devem substituir nunca a resposta clínica como último indicador do êxito da terapia (Taylor, 1986).

Na interpretação, a resposta clínica do doente é um dos principais indicadores de

sucesso da intervenção farmacocinética, mas para o mesmo tipo de indicador de doença a resposta é diferente em função da história natural da doença, já que a cronologia não é a mesma para todos os doentes. Por exemplo, num doente com insuficiência renal aguda, as alterações cinéticas são diferentes das observadas num doente com insuficiência renal crónica e a instabilidade dos parâmetros que definem a doença aguda, obriga a frequentes (re)avaliações para que o ajuste seja adequado a cada momento. Se a um doente agudo for feito um ajuste e não houver uma revisão do seu estado de saúde, há risco de a dose estipulada não ser adequada, se entretanto o doente recuperar a função renal.

Estudos recentes em doentes transplantes referem a história natural da doença como mais um dos fatores a ter em conta quando se interpretam os resultados farmacocinéticos. O início da administração de medicamentos imunossuppressores em relação ao momento em que foi feito o transplante resulta em resposta ao fármaco diferentes, durante a monitorização farmacocinética verificaram-se alterações na concentração do fármaco entre doentes cujo o início do tratamento foi em tempos diferentes face à cirurgia de transplante. O Relatório de Consenso sobre monitorização terapêutica do ácido micofenólico em doentes com órgãos sólidos transplantados refere este novo facto, concluindo que o fundamento da monitorização não se prende só a questões relacionadas com variabilidade cinética intra e interindividual, mas também o início da terapêutica em relação ao momento do transplante (Kuypers et al., 2010).

É também nesta fase que se comparam as concentração sérica obtidas com as margens terapêuticas publicadas na literatura; porém é fulcral ter consciência que essas margens podem não se empregar em subpopulações por exemplo de idosos, dos transplantados, de insuficientes renais ou hepáticos conforme já referido no âmbito da presente dissertação.

A participação do farmacêutico nas decisões sobre a dose do fármaco deve resultar, tanto de considerações farmacodinâmicas, como de considerações farmacocinéticas.

Os resultados devem ser expressos de forma clara, concisa e profissional, contudo podem surgir conflitos de opiniões quanto ao ajuste, que podem ser justificados com base na experiência clínica do médico e na consulta de diferentes fontes bibliográficas (Gross, 2011). Sem dúvida que o processo de decisão terapêutica decorrerá tanto melhor, quanto melhor for o contributo imputado no processo relativamente aos dados do doente (conhecimento, hábitos adquiridos, crenças culturais, vontade do doente), na informação científica (isenta, sem a influência da indústria, com o máximo de informação baseada na evidência), na instituição (infraestruturas disponíveis, cultura organizacional) e na equipa de saúde (*guidelines*/prescrição, comissões técnicas, especialização e treino dos profissionais) (Figura 5).

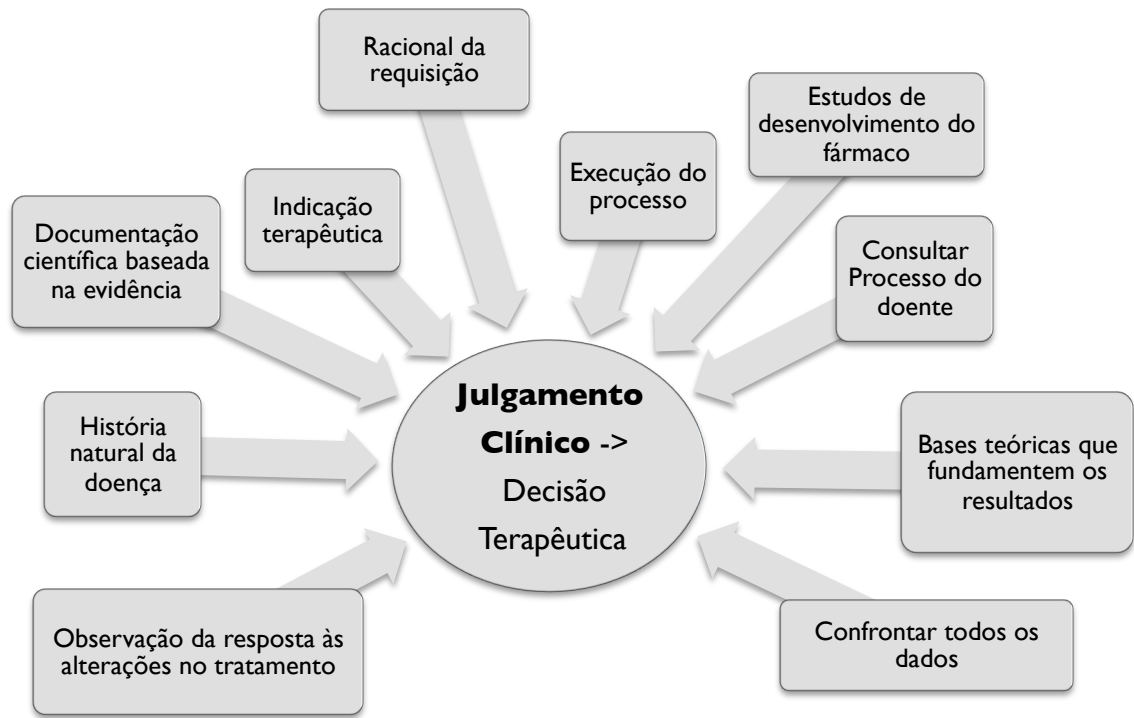


Figura 5: Fatores que contribuem para a tomada de decisão terapêutica no domínio do acompanhamento farmacocinético.

Torna-se assim evidente que a estratégia farmacocinética no tratamento dos valores obtidos com o doseamento, em detrimento do ajuste empírico, para definir a dose a administrar ao doente permite alcançar de forma mais rápida e assertiva os níveis séricos ideais, logo permite mais rapidamente o restabelecimento do estado de saúde do indivíduo.

Base de Dados

“Sistemas, processos, móveis, máquinas, aparelhos, são como todas as coisas mecânicas e materiais: elementos puramente auxiliares! O verdadeiro processo é pensar. A máquina fundamental é a inteligência.”

Fernando Pessoa (1934)

A informática tem revolucionado a monitorização farmacocinética, porque permitiu que fosse aplicada não só no desenvolvimento de moléculas, mas também no acompanhamento dos doentes na clínica.

A utilização de sistemas informáticos apresenta várias vantagens como a capacidade de processar a informação de forma rápida e eficiente, associada a uma diminuição do risco de erros relacionados com cálculos matemáticos. A informação está, desta forma, mais acessível e a fiabilidade e rigor dos resultados aumentada (Gross, 2011). Para além disso, permitir sistematizar os dados por doente e por fármaco, liberta os profissionais de saúde para tratar mais doentes, no mesmo período de tempo, aumentando a produtividade do departamento de farmacocinética clínica.

Não obstante, mesmo os *softwares* mais avançados não estão preparados todas as possíveis realidades de todos os doentes, porque a informática não substitui os profissionais de saúde para lidar com os imprevistos e é incapaz de processar informação que não esteja previamente inserida na base de dados. Existem algoritmos que podem ajudar a interpretação no entanto não emitem conclusões sobre os resultados obtidos. Um doente é sempre imprevisível pela infinidade de possibilidades que podemos esperar dele, devido a variações fisiológicas, patológicas ou comportamentais. A integração de toda a informação tem de ser executada por pessoas que constituem a equipa clínica, implicando que os sistemas de informatização na saúde sejam apenas um recurso ao serviço dos doentes e um meio que contribui para a tomada de decisões de forma mais racional e rigorosa. No ANEXO II encontra-se um relatório de acompanhamento farmacocinético com recurso ao programa Kinetidex[®] 2.0. com resultados da monitorização farmacocinética de um doente internado.

Os campos disponíveis para cada um dos profissionais de saúde envolvidos devem ser estipulados de acordo com o perfil de atuação. O farmacêutico, como especialista em farmacocinética, deve integrar a informação clínica registada nos sistemas informáticos, os

resultados obtidos após análise laboratorial e calculados pelos modelos farmacocinéticos.

Paralelamente aos programas de acompanhamento do doente, na TDM têm sido utilizados programas informáticos no ajuste posológico, na criação de bases de informação por fármaco e doente e no desenvolvimento de estudos sobre a população de doentes que está a tomar determinado medicamento. Existem *softwares* informáticos que usam a idade, peso, altura, sexo, informação sobre doença e informação sobre medicamentos. Independentemente do *software* adquirido o importante é saber os princípios do programa e o modelo farmacocinético a considerar, bem como as limitações associadas e o peso de cada um dos fatores dos parâmetros farmacocinéticos. Os programas mais recentes para criação de modelos farmacocinéticos usam o teorema estatístico de Bayes (Venitz, 2007) e incluem o PKS[®] package, desenvolvido pelo departamento de diagnóstico da Abbot e o KINETIDEX[®] desenvolvido pela Micromedex Thomson Healthcare.

Controlo de Qualidade

“As melhorias efetivas da segurança e da qualidade são o resultado de muitas atividades usando métodos sistemáticos durante um período de tempo.”

Hafner, OMS, 2008

Na TDM o controlo de qualidade tem de envolver todo o processo, desde a identificação do doente, a seleção da dose inicial, a preparação e administração do fármaco, a recolha de amostra, análise visual da amostra, método analítico, até à consulta de bibliografia sobre os parâmetros farmacocinéticos considerados normais para aquele fármaco em doentes com quadro clínico similar e, inevitavelmente, o resultado comunicado ao médico. Pode ser dividida numa componente interna, inerente ao laboratório, ou externa, fora do laboratório (Vučićević et al., 2011). Vários hospitais já têm o serviço de Química Analítica acreditado por autoridades competentes nesta área (Gross, 2011), e.g. Bureau Veritas, Instituto Nacional Dr Ricardo Jorge e o *United Kingdom National External Quality Assessment Service (NEQAS)*.

A acreditação externa assegura que as técnicas estão a ser aplicadas por pessoal treinado e auditadas com a frequência necessária. Estar associado a entidades externas permite manter os conhecimentos sobre os métodos mais recentes e eficientes atualizados, e permite, inclusivamente, comparar os resultados de diferentes métodos e laboratórios pois funciona como uma rede de “labo-vigilância” dos métodos analíticos. Uma das metodologias subjacentes à auditoria aos laboratórios consiste na receção por parte da autoridade externas da gestão de qualidade de amostras para o laboratório analisar e os resultados são devolvidos à autoridade para avaliação.

O controlo de qualidade interno implica que o método bioanalítico é validado de acordo com *guidelines* criadas especificamente para avaliar parâmetros como a exatidão, precisão, limite de quantificação, gama de calibração reprodutibilidade, repetibilidade, robustez, antes de ser aplicado para quantificar o fármaco nas amostras (Lee e Min-Ho, 2009). Para implementar este tipo de controlo existem como linhas de orientação as normas de boas práticas de laboratório para TDM (Fernandez et al., 2010). Com o controlo interno pretende-se certificar que o método utilizado para a bioanálise é adequado, garantindo resultados precisos e exatos de forma a serem clinicamente úteis (Zaragoza, 2012).

Custo do Processo

"O uso racional dos medicamentos pressupõe que os doentes recebam os medicamentos apropriados para as suas necessidades terapêuticas, em doses e quantidades ajustadas aos tempos de tratamento e ao mais baixo custo possível".

Conferência de Naibori, organizada pela Organização Mundial de Saúde, 1985.

O uso racional da determinação das concentrações séricas a curto prazo tem como consequência a obtenção mais rápida dos resultados subjacentes à resposta do doente ao tratamento instituído e por consequência o tempo hospitalização é menor, poupando nas despesas do hospital. Numa perspetiva de médio a longo prazo, acrescenta valor à qualidade de vida do doente por diminuir a morbilidade e a mortalidade associada ao uso inapropriado dos medicamentos com indicação para TDM.

Tabela 13: Custos de implementação, diretos e indiretos inerentes ao processo de monitorização farmacocinética clínica (Taylor, 1986).

Custos Associados ao Processo de Monitorização Farmacocinética	
Início da Atividade	1) Aquisição de material e programa informático; 2) Formação e treino dos recursos humanos.
Custos Diretos	3) Análise laboratorial: material de laboratório, reagentes ou kits analíticos e manutenção de equipamentos; 4) Recursos humanos e respetiva formação contínua; 5) Livros e subscrições de revistas científicas; 6) Manutenção do espaço de trabalho 7) Custos energéticos
Custos Indiretos	8) Obtenção da amostra e respetivo material de recolha 9) Recolha de dados e desenvolvimento de base de dados populacionais 10) Formação e de profissionais de saúde dos serviços clínicos

Na Tabela 13 estão enumerados os três tipos de custos associados à farmacocinética clínica: os de início da atividade; os custos diretos e os custos indiretos (Taylor, 1986). Num hospital em que os serviços de química analítica já realizam as análises químicas, onde se inclui o doseamento de fármacos, o custo de implementação de uma unidade de farmacocinética irá centrar-se no investimento na fase pós-analítica. Esta fase envolve a formação e o treino do farmacêutico nesta matéria e se a ambição incluir a criação de uma

base de dados, a aquisição de *softwares* de apoio ao cálculo e à construção de uma base de dados é indispensável.

No Sistema Nacional de Saúde Português, o custo de cada análise é estipulado por lei no Diário da República, Portaria 132, Janeiro 2009 (ANEXO III), Tabela de bioquímica. Os preços de cada variam entre os 11,40€ aos 164,40€ em função do fármaco (Figura 6), porém estes valores apenas incluem o custo da fase analítica e não de todo o procedimento do processo de farmacocinética.

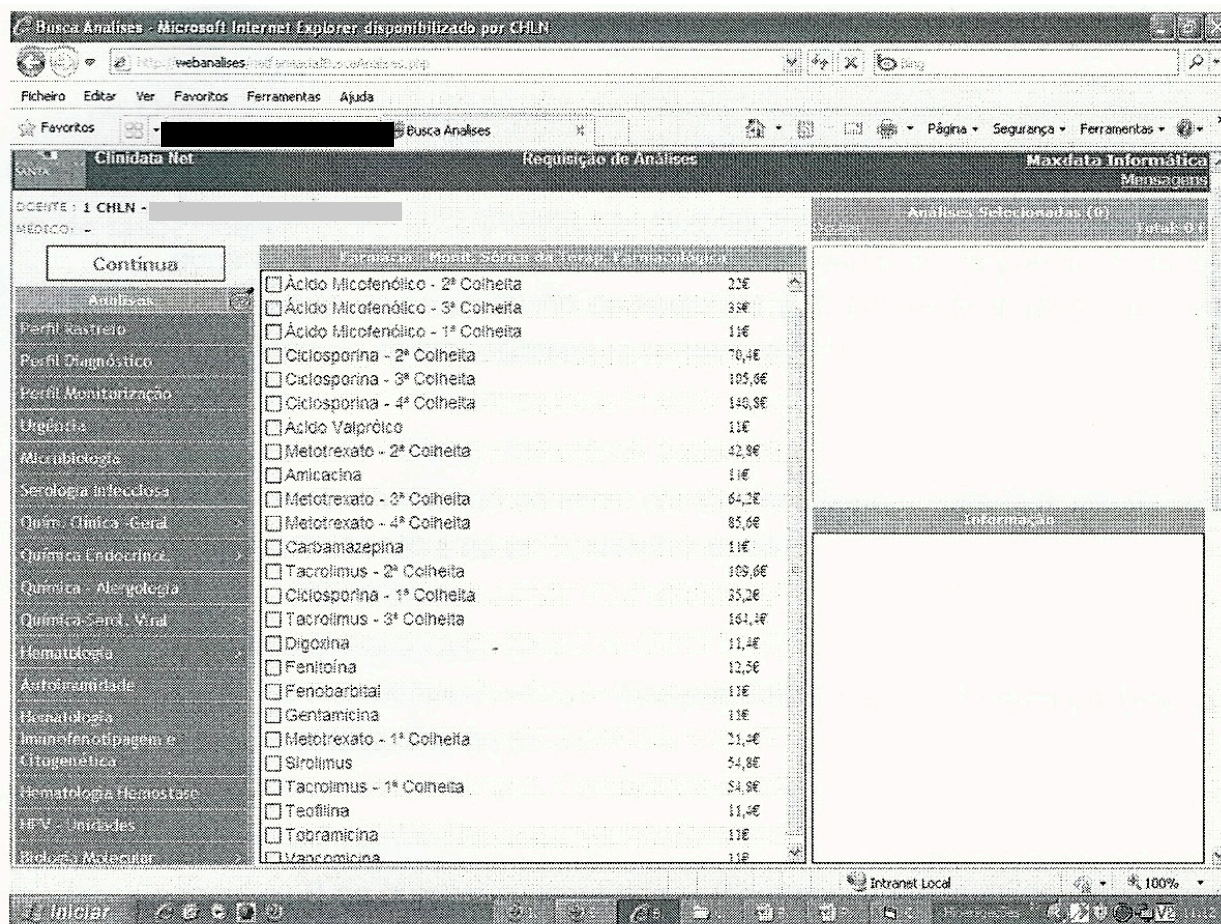


Figura 6: Informação do preço unitário das determinações analítica da concentração sérica de fármacos obtidos no programa informático Maxdata® em 12 de Novembro de 2012.

Estes investimentos convergem em alguns dos ganhos mencionados na secção “Objetivos da farmacocinética clínica” da presente dissertação, como diminuição do número de pedidos de doseamento, diminuição do tempo de reinternamentos, diminuição do desperdício de medicamentos e do consumo de material para administração dos mesmos (Taylor, 1986; Daan et al., 2007).

Parte II

Barreiras e Limitações na Prática da Farmacocinética Clínica

Não há métodos de monitorização de fármacos perfeitos ou ideais descritos na literatura; a monitorização farmacocinética em particular é uma boa ferramenta na gestão da terapêutica, mas nem sempre é garantia de efetividade. Para potenciar os resultados que se obtêm com o seu uso, é preciso que as armadilhas e potenciais problemas a ela associados sejam considerados antes e durante o processo. Só assim são evitados e ultrapassados com segurança e em tempo útil algumas das limitações.

No estudo mencionado na secção “Farmacocinética, perspetiva histórica” revela que apenas 12% dos 80 serviços farmacêuticos hospitalares que participaram do inquérito incluem a análise farmacocinética nas suas atividades.

Nesta Parte II da presente dissertação serão exploradas as razões que justificam o baixo índice de execução do processo de monitorização farmacocinética descrito na Parte I bem como as dificuldades que surgem quando este já está implementado.

Para identificar essas razões e dificuldades, entre Junho de 2012 e Janeiro de 2013, foram entrevistados diferentes profissionais de saúde de hospitais Portugueses com e sem o serviço de farmacocinética clínica. A entrevista foi realizada com base no questionário presente no Anexo IV. Foram contactados dezassete hospitais de Portugal Continental distribuídos por 6 distritos, sendo apenas um privado e os restantes entidades públicas empresariais. A partilha de dados sobre o processo de monitorização farmacocinética foi aceite apenas por 9 dos hospitais; 4 não responderam; em 3 a autorização ficou pendente da Comissão de Ética e 1 recusou.

As entrevistas envolveram treze profissionais de saúde: nove farmacêuticos dos Serviços Farmacêuticos; três farmacêuticos e uma médica dos Serviços de Química Analítica. Dos treze entrevistados, três eram especialistas em farmacocinética e um era aluno de doutoramento a fazer investigação em farmacocinética, três tinham formação pós-graduada em farmacocinética e os restantes não tinham formação específica na área da farmacocinética clínica.

Apenas um hospital tinha um departamento dedicado exclusivamente à farmacocinética clínica. Os restantes prestavam serviço de interpretação farmacocinética com regularidade (apesar do apoio estar reduzido a apenas alguns princípios ativos, a alguns serviços clínicos,

pois está dependente também da presença da pessoa especialista em farmacocinética. Em dois hospitais os serviços farmacêuticos têm unidade de farmacocinética e os serviços de química analítica neste hospitais apenas informam o valor do doseamento do fármaco e dão alerta ao médico quando esses valores são tóxicos de acordo com a literatura. Num dos casos o sistema de apoio analítico tem parâmetros pré-formatados e o resultado da análise tem associado um alerta visual para chamar a atenção apenas para os valores considerados tóxicos.

Os resultados obtidos nas entrevistas sobre o número de fármacos monitorizados com ajuste farmacocinético por hospital e os fármacos ou classes farmacoterapêuticas que são seguidos farmacocineticamente por hospital estão representados nas Figuras 7 e 8.

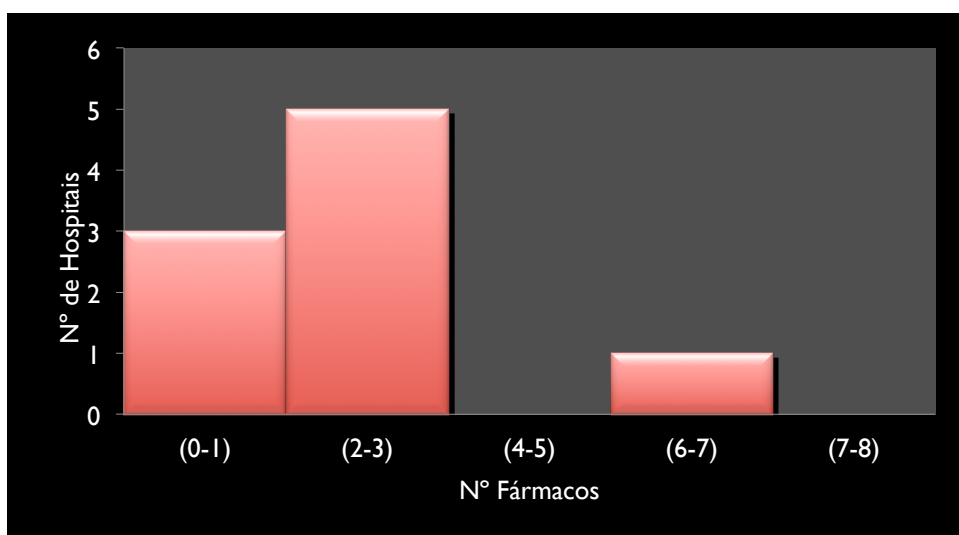


Figura 7: Número de hospitais com TDM com ajuste farmacocinético por número de fármacos.

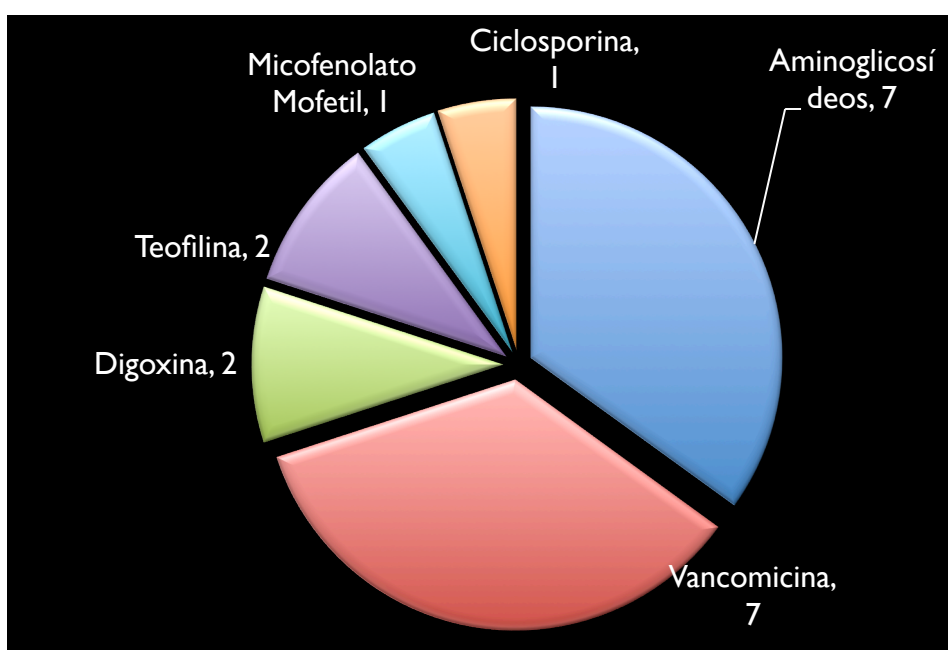


Figura 8: Princípios ativos com monitorização farmacocinética por hospital.

Após as entrevistas e leitura da literatura disponível, várias condições parecem conduzir ao subaproveitamento da TDM e, de acordo com o tipo de fatores, aqueles podem ser agrupados nas seguintes categorias: Tecnologia, Ambiente, Economia e Doente.

Tecnologia

Os hospitais estão informatizados e o fluxo da informação entre os diferentes serviços e profissionais é transmitido via eletrónica (*on-line*). Especificamente na farmacocinética clínica os sistemas informáticos têm duas aplicações cruciais: como apoio ao cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e como base de dados para estudos dos parâmetros farmacocinéticos dos doentes monitorizados. Nesta categoria foram identificados vários desafios a ultrapassar, nomeadamente: inadequações do *software* informático e bases de dados desatualizadas; ausência de equipamentos analíticos e interferências analíticas, introdução de técnicas inovadoras na monitorização do doente sem o devido acompanhamento.

Programas Informáticos

O facto dos diferentes hospitais usarem diferentes *softwares* (Tabela 14) para a gestão dos dados clínicos dos doentes impede a integração da informação e limita o desenvolvimento de bases de dados populacionais próximas dos doentes e da evidência clínica, para além de restringir o acesso a outros tipos de informação, como números de visitas de um doente pelo mesmo motivo em diferentes hospitais, patologias, respetiva medicação e respetivos gastos de saúde.

Apesar de facilitar bastante o trabalho, a tecnologia associa-se a alguma falta de articulação entre diferentes *softwares* o que seria vantajoso para integrar as intervenções dos diferentes profissionais nos módulos de farmacocinética e a incorporação de linguagem estatística. Na Tabela 14 estão enunciados os principais *softwares* utilizados nos hospitais considerados no âmbito do presente trabalho. Dentro do mesmo hospital a deficiente ligação ou a incompatibilidade dos sistemas informáticos pode limitar a operacionalidade da TDM, pois este facto leva a entropias na gestão e no acesso à informação necessária para a decisão terapêutica. Por vezes os dados são transcritos manualmente de um sistema para outro o que, para além de ocupar tempo com uma tarefa administrativa redundante, aumenta a possibilidade de ocorrerem erros na transcrição e por conseguinte o risco de ocorrência de erros na fase de desenho e interpretação farmacocinética.

Dos nove hospitais visitados, seis têm *software* de apoio ao cálculo farmacocinético (Figura 9), apesar de, na realidade, ele não ser impreterível e o seu acesso não ser barato. Aliás, por vezes, uma folha de *Excel*[®] pode resolver as equações utilizadas no cálculo. A

desvantagem é que estas folhas de cálculo são criadas pelo utilizador e a sua atualização está dependente do conhecimento e disponibilidade do mesmo.

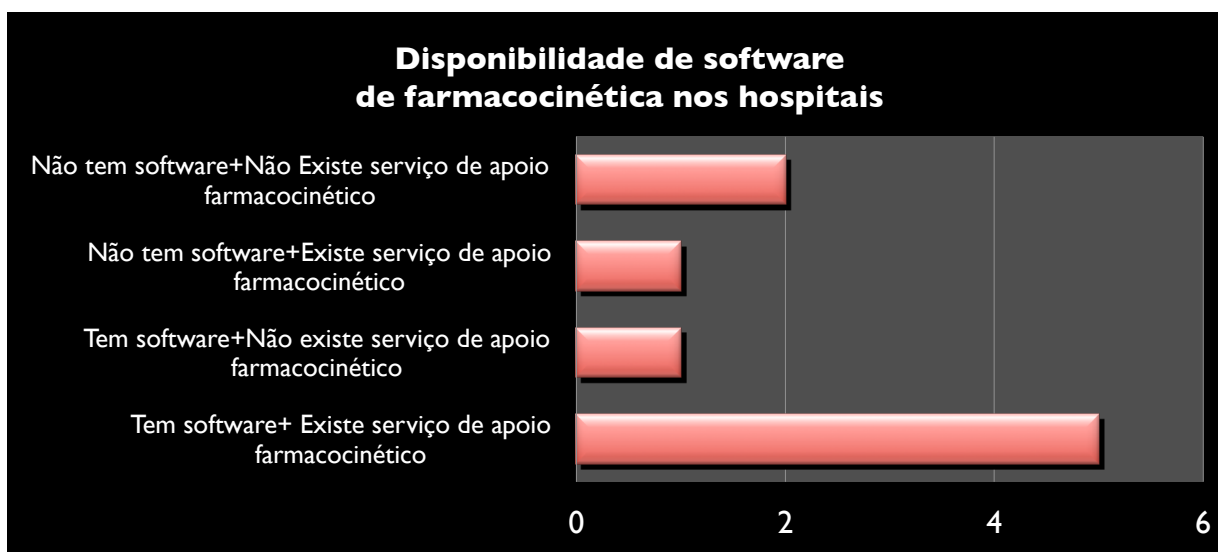


Figura 9: Disponibilidade de software de farmacocinética nos hospitais da amostra.

Conforme referido na secção “*Base de Dados*”, a importância do registo dos dados não se restringe à fase pós-analítica; de facto todas as atividades devem ser registadas para controlar o processo e mais facilmente detetar possíveis erros, como os que podem surgir durante a administração de um medicamento (uso de solventes inadequados), erros de cálculo; erros nos tempos de recolha de amostra (Fernandez et al., 2010). Apenas um dos hospitais considerados durante a realização da presente tese de Mestrado tinha disponível, no sistema informático de prescrição, um campo específico destinado ao pedido e o acompanhamento farmacocinético (Figura 9).

Depois da prescrição e do doseamento, os resultados laboratoriais eram introduzidos pelo farmacêutico no programa de apoio de seguimento do doente através do seu acesso pessoal ou cedidos pessoalmente ou por via telefónica ao médico. Os *logins* de acesso pessoal têm a vantagem de criar um maior sentido de responsabilidade sobre quem insere a informação e consciencializar os profissionais da importância do momento em que os dados têm de ser registados. A importância dos tempos de recolha das amostras previamente discutida na secção “*Amostragem e Definição dos tempos de recolha das amostras*” foi salientada por todos os entrevistados, provavelmente por um registo inadequado ou insuficiente comprometer a interpretação da concentração sérica do fármaco e a criação de uma base de dados fidedigna e reproduzível para posteriores estudos epidemiológicos (Teh e Bertilsson, 2012).

Tabela 14: *Softwares* informáticos utilizados nos diferentes hospitais da pesquisa.

Nome do software	Utilização
Maxdata [®] (Clinidata); SAM [®] (Sistema de Apoio ao Médico); SGICM [®] (Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento) da Glint; Ghaf [®] (Sistema de Informação de Gestão Hospitalar de Armazéns e Farmácia); Pixis [®] (sistema de distribuição semi automático de medicamentos) CPC [®] - HS (Companhia Portuguesa de Computadores – Healthcare Solutions); Alert [®] ; SHI [®] (Software Hospitalar Integrado, Lda)	Acompanhamento clínico do doente Requisição de meios de diagnóstico, diagnóstico, prescrição, validação, registo de tomas, registo de resultados analíticos, gestão de medicamento
PK Solutions Pharmacokinetic Software [®] ; Kinetidex [®]	Apoio à monitorização farmacocinética

Bases de dados desatualizadas

Sobre as bases de dados há três aspetos que podem interferir com os resultados.

Primeiro, usam-se dados populacionais nos modelos cinéticos cujo padrão se pode desviar do doente em causa. As margens terapêuticas apresentadas na literatura são médias desenvolvidas a partir de amostras pequenas da população e podem ou não aplicar-se ao doente em monitorização, porque este pode não ter as mesmas características dos doentes usados para obtenção dessas populações. Todavia são muito úteis como linhas de orientação para assegurar a terapia a instituir inicialmente. As curvas de concentração-efeito (terapêutico ou tolerabilidade) são geradas a partir de grupos de doentes com características bem definidas e atualmente indicam a probabilidade de um determinado efeito para uma determinada concentração de fármaco (Gram, 2001, Murphy, 2012). Assim, se por um lado, os dados populacionais são importantes para estratificar as abordagens terapêuticas, por outro lado, o uso de aplicações informáticas que apoiam o cálculo de parâmetros farmacocinéticos com bases de dados em modelos populacionais podem estimar uma dose a administrar ao doente que se afasta da realidade clínica do mesmo (Dhillon, 2006) pois ao serem usados modelos cinéticos com dados populacionais assume-se que o doente sujeito à monitorização tem as mesmas características dessa população o que nem sempre é verdade. À data das entrevistas, nenhum dos hospitais tinha uma estratégia definida para a criação de dados de bases e a informação disponível é estrangeira, maioritariamente de estudos que decorreram nos Estado Unidos da América.

Segundo, durante a recolha de informação para a realização da presente dissertação, também foi salientado o subaproveitamento do *software* disponível no que respeita à criação de estudos populacionais porque a recolha de dados teria de ser processada manualmente

doente a doente. A dispersão de informação e a quantidade de dados disponível torna inviável a elaboração e sistematização deste tipo de estudos estatísticos. Há um considerável desperdício de informação com potencial interesse para a caracterização farmacocinética populacional.

Terceiro, considerar base de dados que não estão atualizadas à realidade clínica no presente, por indisponibilidade para acompanhar a entrada de novas terapias e técnicas clínicas.

Desta forma demonstra-se a relevância da criação de bases de dados farmacocinéticos, pois permitem que os cálculos cinéticos se aproximem com as características da população dos doentes. Assim como há características específicas na pediatria e na geriatria, também há ainda outras subpopulações de doentes que ainda estão por estudar.

Instrumentos analíticos

A falta de métodos analíticos para a detecção e doseamento de fármacos no sangue em tempo útil constitui uma barreira à monitorização farmacocinética (OARAC, 2012). A ausência completa destes métodos inviabiliza de imediato a monitorização sérica do fármaco, tendo de ser a determinação da dose ótima feita pelo método tentativa-erro cuja aplicação é contraproducente não só por condicionar o tempo de resposta à terapia, mas essencialmente por aumentar os riscos associados a doses subterapêuticas (a falta de resposta) e os riscos de sobredosagem (efeitos tóxicos associados à concentração). Um dos entrevistados dizia que surgiu a necessidade de começar a monitorizar antifúngicos, no entanto não tinha sido possível porque não tinham nenhuma técnica com sensibilidade suficiente, nem o material e instrumentos necessários para a executar (por exemplo HPLC).

Quando as ferramentas analíticas estão disponíveis, uma das questões que surge é a escolha da amostra biológica. Tal como o sangue, o uso da saliva na monitorização de fármacos pressupõe que a concentração de fármaco na saliva é proporcional à concentração da fração livre no plasma. É atrativo medir fármacos na saliva por se tratar de um método não invasivo, contudo tem menor fiabilidade que a medição no sangue (Lee e Min-Ho, 2009) (Taylor, 1986).

Sendo a farmacocinética um método já tão complexo pelo elevado número de variáveis envolvidas, havendo alternativa, deve-se optar por amostras que ofereçam garantia de resultados mais rigorosos e para esta apreciação o estado do doente é eliminatório, mas este assunto será abordado mais adiante na secção “doente” desta parte do trabalho.

Na secção “Fase Analítica”, foi descrito que a equipa responsável pelo laboratório de

análise tem de registrar e informar sobre eventuais interferências e inferências subjacentes a cada ensaio, pois estas condicionam a técnica, porque podem afetar a especificidade e a sensibilidade. Apesar dos meios analíticos alertarem para a possibilidade de interferências conhecidas, a vasta combinações que surgem na realidade não estão contempladas nos boletins analíticos ou, eventualmente, nas especificidades das técnicas bioanalíticas aplicadas. Para além disso, frequentemente, as interferências de substâncias já identificadas têm apenas um carácter informativo qualitativo, não esclarecendo sobre a extensão da interferência de forma a se poder ajustar os valores da análise. O reconhecimento da interferência só é pertinente se previamente o perfil terapêutico, farmacológico e fisiológico do doente for escrupuloso, pois de outra forma a leitura dos resultados pode levar a decisões igualmente erradas (Gilman, 2003; Vučićević et al., 2011; Gross, 2011).

Introdução de Técnicas Inovadoras

A introdução de técnicas inovadoras na monitorização dos doentes, também pode ter implicações no seguimento farmacocinético. A aquisição de novos materiais e alteração de um método administração de um fármaco para outro, deve ser feita com atenção a possíveis alterações na resposta do doente à terapêutica. Assim, como uma má reconstituição pode afetar a concentração sérica, também a administração dos fármacos por métodos novos pouco estudados, pode ter consequências na biodisponibilidade do fármaco. Um estudo sobre a insuficiência respiratória grave neonatal tratada por oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) alerta exatamente para esta possibilidade. Verificou-se que a individualização posológica e a determinação dos parâmetros cinéticos, estavam comprometidos devido ao aumento do Vd de fármacos hidrossolúveis e por perdas de fármaco por adsorção à membrana e ao tubo de oxigenação. A administração pós-reservatório minimiza o efeito da ECMO, contudo a administração pré-circuito ECMO via bólus não evita a formação de bolhas de ar que podem levar a embolia cerebral e ainda, a velocidade do fluxo inferior a 250 mL/min pode levar ao fenómeno de acumulação no sistema para medicamentos administrados pré – circuito ECMO (Cruz e Reyes, 2011). Este estudo termina com a conclusão que o cálculo da dose durante EMCO tem de considerar o local de administração, a velocidade do fluxo sanguíneo e deve ser individualizada em função da concentração sérica obtida. Ou seja, para se alcançar a concentração plasmática desejada a concentração sérica deve ser monitorizada e com os resultados obtidos, ajustar-se a dose para se obter a resposta desejado do doente, independentemente das doses referidas na bibliografia. A influência da EMCO sobre a concentração sérica é maior quando se inicia o tratamento e diminui com os dias em que o sistema está a ser utilizado (Murphy, 2012).

Conclui-se deste estudo que a introdução de novos procedimentos clínicos deve ser avaliada também sob ponto de vista do impacto que estes terão na resposta ao fármaco por parte do doente.

Tabela 15: Fatores associados aos hemofiltros das terapias de substituição renal que limitam os resultados da análise farmacocinética (Tian, 2006; Eyler e Mueller, 2011; Murphy, 2012; Scott, 1997; Li et al., 2009).

Material do filtro	Filtros de poliacrilonitrilo estão particularmente associados ao fenómeno de adsorção de antibióticos e a extensão da adsorção é difícil de determinar, porque é dependente da concentração plasmática sanguínea e é reversível. Estes fenómenos afetam a concentração plasmática do medicamento.
Área de superfície	Afeta a clearance dos medicamentos.
Tamanho dos poros	Influencia a permeabilidade da água e a capacidade de remoção de solutos com moléculas de peso molecular baixo a médio, maior porosidade aumenta eliminação pelo sistema de diálise
Componente de convecção	O momento em que ocorre a reposição dos fluidos nestas técnicas altera a clearance dos fármacos; a diluição antes da reposição dos fluidos diminui a concentração do medicamento disponível para ser eliminado pelo filtro.
Técnica/Filtros	Os hemofiltros de fluxo rápido têm maior permeabilidade para moléculas de peso molecular médio e removem mais fármacos que os hemofiltros de fluxo baixo. Na terapia híbrida usada para tratar os insuficientes renais agudos quando usa hemofiltros de fluxo lento apresenta baixa eficiência de diálise ou baixa extensão de diálise diária e a clearance dos medicamentos pode diferir (às vezes dramaticamente) da clearance conseguida com hemofiltros de fluxo rápido. A maioria dos doentes sujeitos a terapias de substituição renal por hemofiltração venosa continua o intervalo da CLcr baixa para o intervalo 25-50 mL/min em relação à CLcr normal.

Em estudos sobre doentes que precisam de terapias de substituição renal, aguda ou crónica, verificaram-se fenómenos idênticos aos acima descritos. Assim, quando algum elemento do sistema de substituição renal (o tipo de filtro, a área de contato, o tamanho dos poros, a técnica utilizada) é alterado, ocorrem alterações na farmacocinética que se não forem consideradas no ajuste de dose limitam a utilização dos resultados farmacocinéticos (Tabela 15) por se desconhecer qual o seu impacto (Eyler e Mueller, 2011).

Ambiente

Alguns estudos asseguram que um dos principais motivos de resistência à implementação da fase pós-analítica é o ceticismo de alguns profissionais de saúde que defendem que a grande variabilidade cinética e o número de fatores que afeta a relação entre as concentrações plasmáticas e os resultados clínicos (Tabela 16) atenuam a força dos resultados obtidos. O princípio que subsiste na base deste pensamento consiste no facto de alterações na biodisponibilidade, no Vd e na $t_{1/2}$ poderem ser tão imprevisíveis que os resultados da TDM serão apenas tão eficazes quanto os resultados de um acerto empírico. Esta controvérsia é tanto mais acentuada quanto mais variáveis existirem no processo, pois torna-se demasiado complexo implementar a margem individual do doente (Gram, 2001).

Tabela 16: Fatores de confusão que afetam a relação entre as concentrações séricas e os efeitos clínicos dos fármacos (adaptado de Salvatore et al., 2008).

Medição da Concentração Sanguínea <ul style="list-style-type: none"> • Flutuações – $C_{mín}$, $C_{máx}$, C_{ss}, AUC? • Ligação às proteínas – concentração total ou livre? • Metabolitos ativos – potência relativa • Enantiómeros – potência relativa 	Interação entre Fármaco e Recetor <ul style="list-style-type: none"> • Interação ligando/recetor • Seletividade e não seletividade • Polimorfismos do recetor • Sistemas de contra-regulação • Segundo mensageiro/recetor
Relação entre concentração no sangue e nos tecidos é constante? <ul style="list-style-type: none"> • Transportadores proteicos (polimorfismos, indutores, inibidores) • Metabolismo do fármaco no tecido (polimorfismos, indutores, inibidores) • Ligação às proteínas nos tecidos 	Endpoints Clínicos <ul style="list-style-type: none"> • Efeito terapêutico (medições?) • Tolerância (medições?) • Abandono da terapêutica (reações adversas / falta de efetividade)

Institucional

Nas entrevistas elaboradas no âmbito da presente tese de mestrado, a variabilidade intra- interindividual era mencionada como um potencial motivo para optar pela monitorização farmacocinética, ou seja, sempre que era proposto pelo farmacêutico um ajuste terapêutico com base na variabilidade farmacocinética do fármaco em determinada situação clínica, o médico prescritor aceitava essa proposta a maioria das vezes. Um dos especialistas entrevistados referiu ter participado num estudo efetuado no hospital onde trabalha, em que se observou por parte dos clínicos uma taxa de aceitação da proposta de ajuste de dose, com base em análises farmacocinéticas individualizadas, de 96%, sendo o principal motivo a favor da monitorização, a elevada variabilidade intra- e inter-individual.

Neste hospital esta taxa de aceitação foi utilizada como um indicador de eficácia do processo de TDM.

Num outro hospital de menores dimensões, outro especialista partilhou um ponto de vista diferente afirmando que as divergências de opinião não ocorrem na fase pré-analítica, mas, sim, na de fase pós-analítica. Em entrevista a um dos profissionais onde não há unidade de farmacocinética nos serviços farmacêuticos nem de química analítica, foi salientada a regressão nas relações interprofissionais. Presentemente, os estágios farmacêuticos na visita aos serviços clínicos têm como objetivos mostrar apenas o fluxo do medicamento. Os médicos têm a sua sala de apoio, o enfermeiro tem outra sala e o farmacêutico está nos Serviços Farmacêuticos ou no Laboratório de Química Analítica. A resistência ao desenvolvimento de novas atividades, como a monitorização farmacocinética que exigem a participação e vários profissionais e dedicação não só de tempo mas de recursos, é motivada pelo acréscimo às responsabilidades já imputadas a cada um dos profissionais e não é vista como um elemento facilitador dos cuidados de saúde. O enfermeiro inicialmente manifesta resistência à implementação por dificuldade em gerir o tempo de recolha e o registo do mesmo. Ainda acrescentou que há vinte anos, quando iniciou funções hospitalares, havia uma visita ao doente que era multidisciplinar e todos os estagiários participavam dela sob orientação do correspondente profissional. Hoje, a visita é feita pelo médico e às vezes acompanhada pelo enfermeiro, excluindo quase sempre o farmacêutico. Relativamente à farmacocinética a ausência do farmacêutico na visita ao doente também o impede de intervir em situações em que é fundamental avaliar o estado do doente para ponderar o ajuste em função das condições clínicas (Murphy, 2012; Gilman, 2003; Postelnick, 2012).

Nos hospitais onde os farmacêuticos prestam acompanhamento farmacocinético, a sua presença e colaboração é constante junto dos serviços clínicos.

A indisponibilidade de tempo foi mencionada como uma barreira, quer nas entrevistas, quer na literatura. Assim, os profissionais de saúde especializados em cuidados de saúde criticam fortemente o facto de terem muito trabalho administrativo associados às suas atividades diárias o que lhes requerem um tempo precioso que poderia ser dedicado a outras atividades mais benéficas para o doente, como é a prestação de apoio farmacocinético. Por duas vezes foi referido o processo de Autorização de Utilização Especial a título de exemplo de um processo moroso e muito burocrático assim como o processo de compra de medicamentos e gestão de *stocks*. A polivalência das competências do farmacêutico, faz com esteja mais preso às questões práticas e urgentes relacionadas com

o circuito do medicamento, do que às funções clínicas também previstas pela sua formação e dever. Contudo, garantir o acesso ao medicamento é tão importante como garantir o seu uso racional.

Formação

A rotação dos profissionais de saúde nos serviços hospitalares e a sua formação, são aspetos com forte influência e implicações na monitorização farmacocinética, na medida em que comprometem o *know-how* da equipa de cada serviço.

O diretor de um dos serviços farmacêuticos mencionou que teve, no passado, esta atividade implementada em alguns serviços, a pedido de um médico, para colaboração num estudo que estava a desenvolver com antibióticos aminoglicosídeos. Pouco tempo deste estudo terminar, viu-se forçado a descontinuar a monitorização farmacocinética por três motivos: saída da colega com *know-how* que havia participado no estudo; não autorização da administração para repor o lugar da profissional que saiu para outra instituição e desinteresse por parte de profissionais de saúde em solicitar o acompanhamento farmacocinético. Portanto, para além da questão económica, que será abordada na próxima secção, o processo formativo está claramente relacionado com o sucesso ou insucesso da TDM. Esta evidência não se aplica apenas aos serviços farmacêuticos; de facto, a elevada rotação de profissionais nos serviços clínicos tem impacto negativo na TDM. Num estudo onde foi avaliado este impacto, verificou-se que os piores desempenhos nestes programas aconteceram em meses com maior rotação de internos (Bates et al., 1998). A falta de experiência resulta num aumento do número de requisições de monitorização farmacocinética que são desnecessários para a situação clínica do doente ou pelo contrário, na diminuição de requisição de monitorização farmacocinética para medicamentos que cumprem os critérios para TDM (Gross, 2011).

Para terminar, o medo de falhar é na opinião de dois especialistas entrevistados outra limitação à aplicação da farmacocinética na clínica e está relacionado com uma formação pouco sólida nesta área. Não é possível participar num processo tão complexo, se os profissionais não dispuserem um elevado conhecimento especializado e prático em monitorização farmacocinética, assim com especialização em farmacologia, fisiologia e química farmacêutica.

Erros nos procedimentos

Qualquer erro, independentemente da fase em que ocorra, compromete a otimização terapêutica. Tendo por base a literatura e também com a informação recolhida nos

hospitais, nas entrevistas realizadas para a presente tese, as falhas nos procedimentos identificadas e associadas aos medicamentos estão apresentadas na Tabela 17, mas são, todavia, evitáveis. O especialista em farmacocinética deve assumir um papel ativo no uso apropriado dos medicamentos e procurar estratégias que reduzam a possibilidade desses erros acontecerem (Taylor, 1986; Roy, Gupta e Srivastava, 2006; Tange, Grey e Senecal, 1994; Murphy, 2012).

Tabela 17: Potenciais falhas de procedimentos e conduta que comprometem a monitorização farmacocinética clínica.

Falhas de comunicação – oral, escrita, erros nas casas decimais, confusão entre diferentes sistemas métricos
Prescrições desatualizadas – indicação terapêutica
Uso inapropriado de solventes na reconstituição de uma solução antes de serem administrados
Dose administrada na hora errada
Falta de adesão terapêutica
Administração incompleta ou administração da dose errada
Amostra retirada no tempo errado (e.g.: doses que sejam retiradas antes do SS conduzem à prescrição de aumentos de dose perigosos e não refletem o efeito farmacológico; uso de modelos farmacocinéticos inapropriados)
Erros nos registos da medicação
Recolha feita ao doente errado ou obtida de forma incorreta (e.g.: uso do mesmo cateter para administrar fármacos e para recolher a amostra).
Tecnologia complexa e difícil de manusear
Erros no cálculo farmacocinético da dose
Desenho posológico fora de tempo (por demora na obtenção dos resultados analíticos ou quando o estado do doente é muito instável)

Desde logo, a solicitação atempada da TDM é crítica para tirar partido das vantagens do processo, nomeadamente no que diz respeito à diminuição do tempo de internamento. Os erros mais difíceis de controlar mais vezes referidos na literatura e que mais preocupam a maioria dos entrevistados relacionam-se com o momento de recolha da amostra do fármaco.

Antes de utilizar o valor da concentração sérica obtido na amostragem para o cálculo dos parâmetros individuais deve-se avaliar se o fármaco quantificado originou concentrações inesperadas. Quando isto acontece, a causa pode estar relacionada uma série de condições relacionados com o próprio doente (co-morbilidades; interações farmacológicas em situações de politerapia; a não adesão ao tratamento; alterações súbitas no estado clínico do doente; fenómenos de má absorção), ou com a execução prática do processo de TDM (erros analíticos, erros nos tempos de colheita da amostra, escolha de amostra e /ou local de recolha da amostra não adequado e falta de condições de conservação da amostra; dosagem ou frequência de administração incorretas, não cumprimento das regras em relação à administração de medicamento com alimentos). Estas interferências podem ser de origem

farmacológica, genética, laboratorial, entre outras (Taylor, 1986; FIP, 2010). Conforme anteriormente referido na secção “*Amostragem e definição dos tempos de recolha das amostras*”, estas situações são responsáveis pelo maior número de erros na interpretação dos resultados. De facto, um dos passos cruciais para o sucesso do doseamento dos fármacos e consequente monitorização farmacocinética é a amostragem, pois os tempos e a metodologia aplicada para recolha da amostra biológica e a manipulação desta podem influenciar significativamente os valores das concentrações medidas na fase analítica (Suthkaran e Adithan, 2006; Lee e Min-Ho, 2009; Vučićević et al., 2011). Por outro lado, a técnica de recolha deve ser a mais adequada à técnica analítica que vai ser posteriormente utilizada. Por exemplo, na vancomicina a amostra tem de ser separada imediatamente em soro para não ocorrer metabolização, visto que isto impede a medição do fármaco e exige que seja feita nova recolha (Lee e Min-Ho, 2009).

Nos trabalhos científicos, de custo-benefício e custo-efetividade da TDM, os erros supracitados são considerados fatores difíceis de apurar e que podem induzir a ideia de que a monitorização farmacocinética não é útil quando, na realidade, pode não estar a ser bem executado algum dos passos envolvidos no processo (Taylor, 1986).

Assim, quando não se encontra nestes fatores uma razão que justifique um resultado inesperado, entende-se que se trata de um doente com um comportamento afastado da média populacional (Taylor, 1986; FIP, 2010).

O farmacêutico, enquanto especialista em cálculo e interpretação farmacocinética, deve garantir que o doente está a receber o medicamento na dose certa e para isso tem de acompanhar todo o ciclo do medicamento para cada doente (Hicks e Brett, 1984).

Economia

A eficácia clínica deste método está fortemente associada à fase de interpretação farmacocinética que na prática se reflete nas recomendações de individualização de doses nos doentes para quem foi requisitada a monitorização da concentração sérica dos fármacos. Os hospitais em que as unidades de farmacocinética que se limitam a apresentar o valor da concentração sérica sem qualquer crítica ou julgamento clínico estão predominantemente a gerar custos, não apresentando os benefícios clínicos desejados. Os resultados dos testes que não são submetidos a uma adequada interpretação, por não ser usado o conhecimento sobre o perfil da concentração em função do tempo e sobre o comportamento cinético esperado do fármaco, podem estar a gerar desperdícios relacionados com o uso de medicamentos e a sua manipulação. A figura 10 resume a relação causa-efeito do uso técnico inadequado da monitorização farmacocinética (Daan et al., 2007; Fernandez et al., 2010).

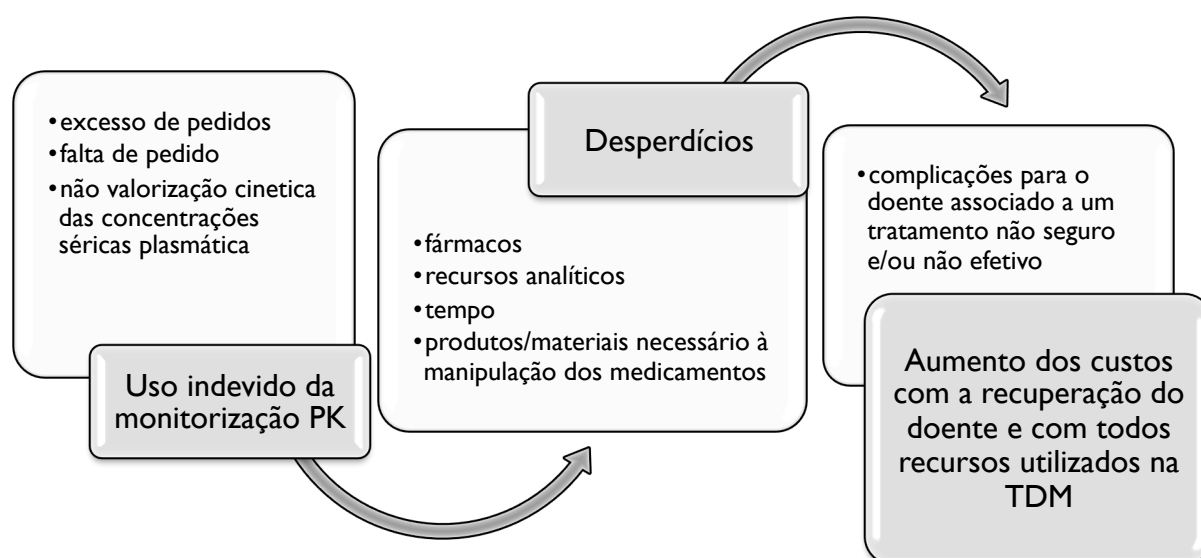


Figura 10: Consequências imediatas do uso pouco racional da monitorização farmacocinética.

Na maioria dos casos, a falta de recursos humanos é a barreira à implementação ou a limitação ao desenvolvimento e expansão da monitorização farmacocinética a outros medicamentos, serviços e à criação de bases de dados para a caracterização farmacocinética populacional. A causa citada, quer nas entrevistas, quer na literatura, é sempre a falta de financiamento para aumentar, manter ou repor o quadro de recursos humanos.

Outra situação que pode inviabilizar a aplicação da farmacocinética clínica é a relutância de alguns laboratórios farmacêuticos em divulgar, quando lançam um novo medicamento, que ele precisa de *follow-up* cinético. Um caso público aconteceu no início da

comercialização do imatinib, em 2003. A Novartis, laboratório que lançou este antineoplásico, obteve preços *premium* (comparticipação especial) por parte dos prestadores de cuidados de saúde nos Estados Unidos pelo fármaco ter uma eficácia sem precedentes no tratamento de vários tipos invulgares de doenças malignas. Foi licenciado pela FDA para ser usado em dose fixa 400 mg/dia (e nalgumas indicações a dose 600 mg), apesar de reunir os critérios tradicionais dos fármacos sujeitos a TDM já descritos na “fase pré-analítica”. Inicialmente o laboratório desprezou os esforços dos investigadores clínicos em caracterizar a população farmacocinética e em aconselhar programas de TDM. Em 2008, com base em estudos retrospectivos, foi o próprio laboratório que recomendou a monitorização farmacocinética. A farmacocinética não pode ser negligenciada, a evidência científica e os potenciais benefícios para o doente devem prevalecer, ainda que algumas companhias farmacêuticas possam mostrar alguma renitência em encorajar abordagens que possam complicar a prescrição dos seus produtos e tornar a sua utilização mais cara.

Doente

A TDM visa minimizar a variabilidade farmacocinética que frequentemente está associada a uma fraca correlação entre a dose administrada e a concentração sérica do fármaco e efeito farmacológico, mas mesmo que o fármaco cumpra todos os critérios para avançar com a monitorização das concentrações séricas, existem fatores relacionados com o doente que podem limitar esta técnica e/ou comprometer a interpretação dos resultados analíticos.

Assim, às inevitáveis alterações na disposição do fármaco no organismo motivadas quer por fatores intrínsecos, como os fisiológicos e patológicos, quer por fatores extrínsecos, relacionados com o estilo de vida, já mencionados na primeira parte; acrescem questões técnico-científicas e éticas que limitam a aceitação e utilização da monitorização farmacocinética nos doentes e que se descrevem a seguir (Figura 11).

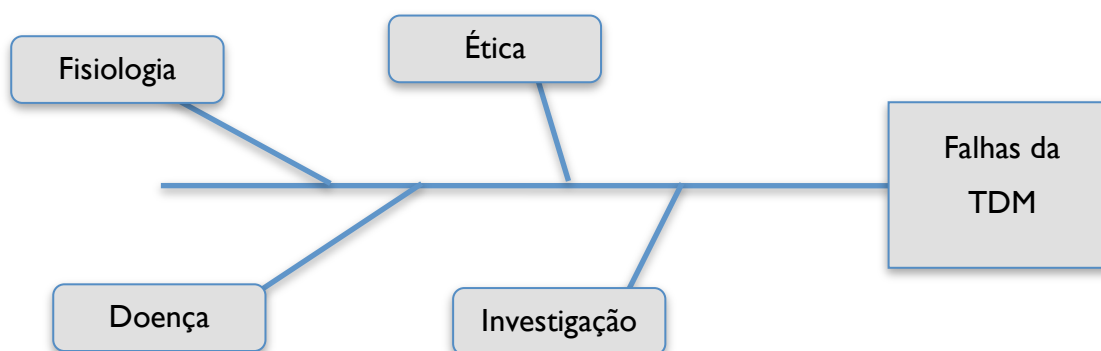


Figura 11: Diagrama de Ishikawa sobre os tipos de fatores relacionados com o doente que afetam a farmacocinética.

Fatores Fisiopatológicos

Nos doentes com características instáveis, particularmente nos casos em que há mudanças constantes do estado fisiopatológico, como sucede nos doentes críticos com insuficiência renal aguda e *sepsis*, o número de amostras recolhidas para monitorização farmacocinética pode ser bastante limitado em comparação com doentes em condições já estabilizadas. O uso da clearance para avaliar a função renal está limitado pois reflete o valor das últimas 24h. Proceder à monitorização farmacocinética em doentes com alterações fisiológicas tão dinâmicas, compromete o desenho do regime posológico, pois no momento de utilizar o resultado das medições das concentrações séricas do medicamento no cálculo da clearance do doente e da nova dose, o estado clínico do doente pode estar de tal forma alterado em relação ao momento que a colheita de sangue foi feita, que o valor pode já não

ter significado clínico e terá de ser rejeitado. Perante esta situação a decisão pode ser recomeçar todo o processo ou concluir que o doseamento pode mesmo não ser adequado dada a instabilidade fisiológica do doente.

Se em doentes instáveis, o melhor indicador da eficácia do tratamento é a concentração sérica do fármaco, a frequência de colheita das amostras tem mesmo de ser aumentada (Guyton, 2006). Contudo, nem sempre esse aumento de amostra e rapidez na determinação das concentrações séricas do doente é possível. Há duas situações relacionadas com a obtenção de amostras que inviabilizam a monitorização farmacocinética: quando não se consegue um acesso para recolha de sangue exequível ou por impossibilidade de repetir a colheita devido às alterações de volume que implicam no doente (por exemplo em doentes da neonatologia e doentes caquéticos).

O volume de sangue de um recém-nascido imediatamente a seguir ao parto é em média cerca de 300 mL (Guyton, 2006). Nos recém-nascidos a taxa relativa de ingestão e eliminação de fluidos é sete vezes maior em relação às dos adultos, o que significa que por menor que seja uma alteração da percentagem da ingestão ou eliminação de líquidos pode originar rápidas alterações de volume corporal (Murphy, 2012; Guyton, 2006). Estes factos pesam de forma negativa na farmacocinética dos medicamentos, pois a recolha de sangue, ainda que pequena, vai alterar o Vd. Quando nos prematuros pode ser necessário repor o volume de sangue retirado através de uma transfusão de sangue, sendo que esta reposição de sangue consequentemente altera a concentração sérica de medicamentos que estejam a ser administrados, diluindo a concentração plasmática do medicamento. Se com este procedimento se altera a resposta do doente ao fármaco, pode-se dizer que foi clinicamente relevante e por isso será necessário calcular a dose retirada e proceder ao cálculo da dose de reposição. Uma estratégia para reduzir o impacto desta medida é, sempre que seja possível, realizar a transfusão imediatamente antes da toma seguinte do medicamento e assim a consequência clínica não é considerada relevante (Henze, 2007; Cruz e Reyes, 2011).

O segundo exemplo mencionado no início desta secção refere-se aos doentes críticos. Particularmente no doseamento de medicamentos hidrofílicos, devido à elevada hemodinâmica e constantes alterações do estado clínico dos doentes críticos com sepsis ou insuficiência aguda renal, pode ser inviável reavaliar a dose. As alterações hemodinâmicas estão relacionadas com o movimento de fluidos da vasculatura para o espaço intersticial, administração de fluidos como parte da reanimação e/ou da administração de medicamentos e/ou da nutrição. Nestes casos o Vd pode aumentar como resultado da sobrecarga de fluidos, assim como da diminuição da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas devido ao decréscimo da síntese de albumina sérica, ao aumento da saída extravascular das proteínas

séricas ou pela acumulação de moléculas urêmicas que se ligam às proteínas e deslocam o princípio ativo do seu local de ligação. Os ganhos de fluidos extravasculares podem ainda ser mais marcantes em doentes que têm o fluxo urinário diminuído como consequência da insuficiência aguda renal. Este aumento de Vd tem consequências não só na terapêutica por provocar concentrações plasmáticas subterapêuticas, como também no diagnóstico, pois dilui a concentração sérica de creatinina, o que resulta em medições inapropriadamente baixas, adiando o diagnóstico de insuficiência aguda renal e o início da terapêutica renal de substituição.

Nas duas situações descritas nos parágrafos anteriores, a monitorização farmacocinética torna-se complicada ou até mesmo inexecutável, mas não deixa de ser uma mais-valia para avaliar o estado clínico do doente. Ainda que seja difícil fazer o ajuste de dose devido ao desfasamento de tempo entre os resultados laboratoriais e as constantes alterações do Vd, os valores da concentração sanguínea obtidos podem ser usados para avaliar a função renal do doente. Se um doente está medicado com antibióticos que são eliminados por via renal que precisam de monitorização terapêutica, como aminoglicosídeos ou a vancomicina, um aumento da clearance destes fármacos pode ser um sinal da recuperação da função renal e da possível necessidade de aumentar a dose do fármaco (Li et al., 2009; Trigriner et al., 1990; Fülöp et al., 2010; Roberts e Lipman, 2009; Cruz, 2004; Sun, Frassetto e Benet, 2006; Eyer e Mueller, 2011; Joy et al., 1998; Vanholder et al., 1998).

Quando os processos fisiopatológicos (como a capacidade de metabolização hepática) e as interações farmacológicas, são os principais elementos que interferem na cinética dos fármacos com indicação para TDM e não têm indicadores mensuráveis no tempo necessário para intervir na terapêutica, o doseamento e a interpretação farmacocinéticos dem ficar limitados a um acerto empírico. A bilirrubina, pigmentos de bÍlis, albumina, fatores de coagulação e enzimas (fosfatase alcalina) são substâncias que têm vindo a se estudar para caracterizar a função hepática, mas não ficou provada a sua utilidade em relação ao comportamento farmacocinético dos medicamentos (Dhillon, 2006). A variabilidade hepática está muito associada à componente genética, o recurso a testes genéticos poderá ser útil, mas não permite fazer uma avaliação quantitativa da função hepática, para aplicar em cálculos de doseamento de fármacos, logo torna-se difícil prever relação entre o funcionamento do fÍgado e a clearance hepática dos medicamentos (Verbeeck, 2008).

Ainda nos fatores fisiológicos que podem limitar a farmacocinética inclui-se a dificuldade em medir o peso real do doente ou medições pouco rigorosas devido a falhas na manutenção e calibração dos equipamentos. O peso é necessário para o cálculo de índices de avaliação do tamanho do doente (Tabela 12) que são utilizados nos cálculos

farmacocinéticos, pelo que a sua deficiente determinação vai afetar o cálculo da dose a administrar ao doente. Dependendo do tipo de lesão ou da doença nem sempre é possível determinar o peso em estados fitopatológicos instáveis em que ocorrem aumentos e perdas de fluidos diárias, em doentes extremamente obesos acamados, ou em doentes em estado de coma. A falta de rigor na determinação do peso leva a resultados pouco rigorosos da clearance renal e, conseqüentemente, da dose do fármaco (Murphy, 2012).

Questões éticas

As crianças e idosos têm diferenças corporais e na resposta à exposição a fármacos que são farmacocineticamente relevantes. Quer seja por motivos éticos ou técnicos, no desenvolvimento de fármacos nem sempre é possível testar os medicamentos nestes escalões etários. Depois, quando na prática clínica é necessário utilizar um fármaco para o qual não há estudos em crianças, a TDM é útil porque permite conhecer a concentração sérica ótima, mas tem de ser comprovado que a mais-valia do processo justifica o potencial risco associado à técnica de doseamento dos fármacos. Sempre que surge um caso destes tem de ser encarado como uma oportunidade de aprendizagem (Henze, 2007; Murphy, 2012) e sua partilha é a forma de promover a correta utilização dos medicamentos e da TDM.

Num dos poucos estudos com doentes pediátricos, verificou-se que a dose calculada de acordo com a BSA, originou resultados das concentrações séricas que negam o que é teoricamente era suposto que fosse atingido. Em relação ao valor previsto na teoria com base na idade, o estudo apresentou resultados que evidenciavam diferenças de 20% a 30%, mostrando que a estratificação em idades para estabelecer a dose dos medicamentos é absolutamente desfasada da realidade (Henze, 2007).

Investigação da variabilidade cinética

Quanto maior for o número de variáveis do doente, mais difícil é a monitorização dos impactos de cada factor presente no processo cinético do medicamento e maior é a exigência no acompanhamento terapêutico.

O acompanhamento farmacocinético está limitado, por um lado, pela falta de estudos de investigação clínica que demonstrem que a TDM melhora os resultados clínicos e, por outro lado, pela falta de especialistas capazes de interpretar as concentrações séricas e de as aplicar para definir/rever/ajustar os regimes posológicos dos doentes. Há falta de estudos que incidam sobre a variabilidade encontrada na resposta intra-doente às concentrações

definidas nas abordagens *one dose fits all* (OARAC, 2012; Vučićević et al., 2011; Patsalos et al., 2008).

Atualmente, não existe qualquer equação que pondere todos os imprevistos que podem ocorrer num único episódio de internamento. O desenvolvimento de uma "regra geral" que possa ser aplicada em todas as situações é utópico e apesar de já estarem desenvolvidas várias equações para o ajuste de dose de fármacos, não existe uma fórmula matemática que inclua toda a heterogeneidade de um doente no decorrer de um tratamento. Por isto, a intervenção em cada doente é um serviço personalizado e nem sempre exequível.

A incapacidade de processar toda a informação em simultâneo pelos sistemas e métodos de apoio reforça o papel dos profissionais de saúde no processo. Esta situação não é de todo uma barreira ao processo, mas é limitante por aumentar o tempo de execução e as conclusões serem limitadas à experiência profissional de cada um (OARAC, 2012; Reetze-Bonorden, Böhler e Keller, 1993; Gram, 2001).

Quando questionados sobre a influência das características e circunstâncias que podem surgir em doentes indicados para TDM, os entrevistados consideraram que o potencial risco teórico de um ajuste poder conduzir a doses subterapêuticas ou tóxicas é menor quando comparado com o risco de isso acontecer fazendo um acerto empírico. Recorrer à monitorização farmacocinética tem também a mais-valia de permitir uma intervenção mais atempada se o ajuste de dose não for logo à partida o mais adequado, devido por exemplo à dinâmica da doença. O facto de o doente estar num programa de seguimento farmacocinético torna mais fácil detectar e corrigir essa dose errada. A opinião de que a monitorização farmacocinética é um fator de qualidade no tratamento do doente é consensual nas entrevistas realizadas.

Súmula dos Resultados

Os dados recolhidos através das entrevistas realizadas aos 13 profissionais de saúde dos 9 hospitais portugueses, para a realização da presente tese de Mestrado, são coerentes com os resultados da pesquisa bibliográfica realizada (figura 12). Os fatores encontrados na bibliografia são praticamente os mesmos identificados pelos entrevistados.

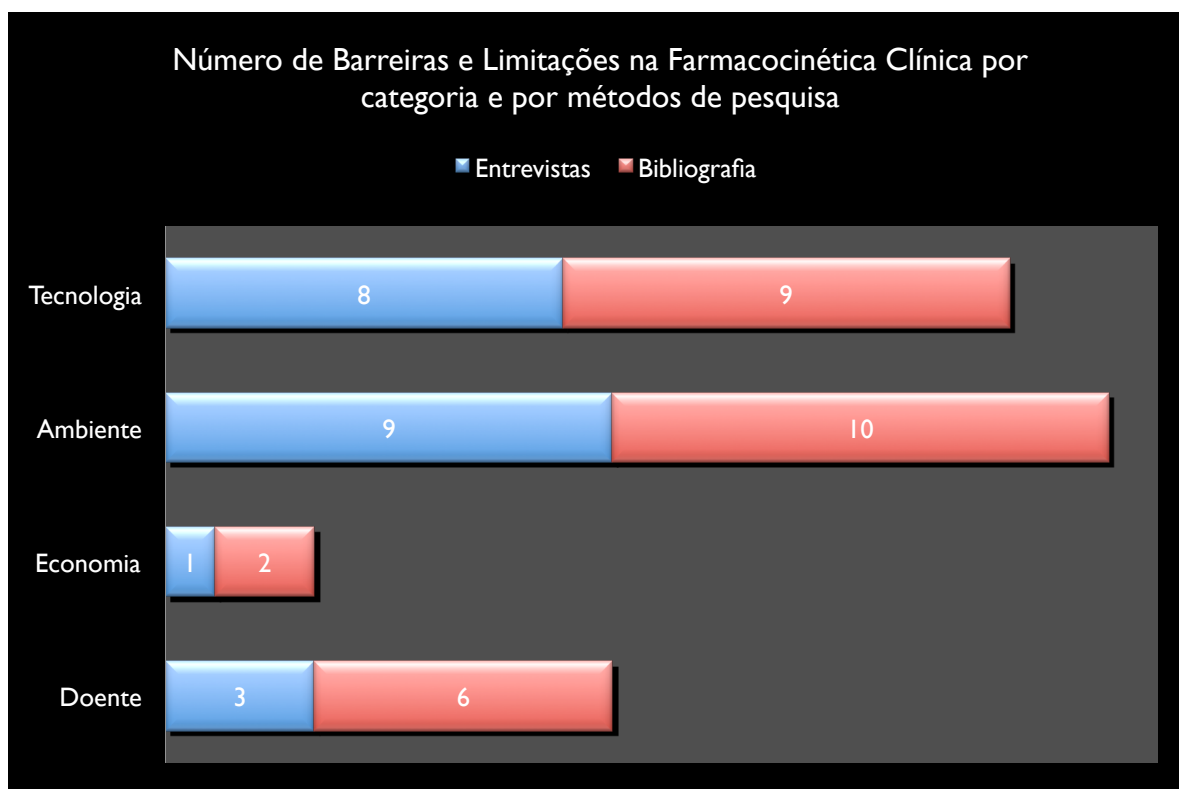


Figura 12: Número de barreiras e limitações na farmacocinética clínica por categoria e por métodos de pesquisa.

Na Tabela 18, são apresentadas as categorias acima discutidas e o respetivo impacto na aplicação da farmacocinética na clínica. As limitações compreendem todos os fatores que são fontes de potenciais falhas nas diferentes fases do processo de monitorização farmacocinética e que eventualmente comprometem o resultado; enquanto as barreiras constituem motivos pelos quais o processo não se realiza.

Tabela 18: Barreiras e Limitações à prestação do serviço de farmacocinética clínica.

Categorias	Barreiras	Limitações
Tecnologia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falta de Equipamento Analítico 2. Amostra errada 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Software inadequado (Migração de dados entre diferentes sistemas deficiente; Software de prescrição desadequada) 2. Ausência de programas informáticos de acompanhamento farmacocinético; 3. Subaproveitamento dos recursos informáticos e falta de formação para utilização de equipamentos; 4. Ausência de estudos populacionais; 5. Bases de dados desatualizadas; 6. Interferências analíticas; 7. Introdução de técnicas inovadoras na monitorização do doente sem controlo.
Ambiente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ceticismo sobre racional científico da farmacocinética 2. Segregação profissional 3. Polivalência do farmacêutico; 4. Disponibilidade de tempo; 5. Falta de formação especializada. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Divergências técnico-científicas; 2. Falta de protocolos; 3. Erros operacionais; 4. Formação <i>on-the-job</i> e contínua insuficiente; 5. Recursos Humanos com <i>know-how</i>.
Economia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Financiamento 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interesses económicos fora das organizações.
Doente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estado do doente 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Questões éticas 2. Fraco desenvolvimento de estudos de investigação sobre variabilidade farmacocinética; 3. Questões fisiológicas; 4. Falta de marcadores endógenos para avaliar o impacto de alguns mecanismos fisiopatológicos na farmacocinética

A relação encontrada entre as limitações e as barreiras à farmacocinética e as oportunidades de desenvolver esta atividade no meio hospitalar é favorável ao desenvolvimento desta prática de monitorização terapêutica clínica, pois existe vontade por parte dos profissionais em aprofundar os conhecimentos e em desenvolver a farmacocinética. Conforme foi sendo exposto ao longo da Parte II da presente dissertação, o ponto de situação de unidades farmacocinéticas em cada hospital visitado varia muito em função das barreiras e limitações de cada local.

Oportunidades de Melhoria

“Essentially, all models are wrong, but some are useful.”

George Edward Pelham Box

Neste último capítulo estão agrupadas, por categorias, propostas de melhorias reportadas nas entrevistas e encontradas na bibliografia, para superar alguns dos desafios descritos nas “*Barreiras e Limitações na Prática da Farmacocinética Clínica*”. No final de cada categoria, as figuras 13, 14, 15 e 16 reúnem as ideias chave que poderão ser implementadas (Gross, 2011; Taylor, 1986; Dhillon, 2006; Daan et al., 2007; FIP, 2010; Buclin et al., 2011; Ensom et al., 1998; Bates et al., 1998; Guyton, 2006).

Tecnologia

Sem dúvida a tecnologia é um elemento facilitador à farmacocinética e existem duas formas de obter um *software* informático para monitorização farmacocinética. Uma primeira que consiste em criar um programa institucional junto do Departamento de Serviço Informático da instituição, personalizado de acordo com os requisitos do departamento de farmacocinética clínica, com campos específicos para a prescrição, acompanhamento farmacocinético do doente, perfis de utilizadores diferentes e incorporação de linguagem estatística. Esta opção é vantajosa por permitir que seja um programa aberto, mais barato e mais versátil a alterações, havendo, assim, um controlo total sobre os conteúdos que não é dependente de uma empresa externa. A segunda hipótese consiste em adquirir uma versão *standard* disponível no mercado e.g., PK Solutions Pharmacokinetic Software®; Kinetidex®; RxKinetics pharmacokinetic program®; Pharmacokinetic Bundles®(GlobalRPhInc). Estes sistemas são fechados, ou seja não são tão plausíveis de serem melhorados ou adaptados e, como têm maioritariamente origem americana, utilizam dados de populações estrangeiras.

Na prescrição informática, no momento de seleção do fármaco, há sistemas que geram mensagem com recomendações sobre os critérios, o motivo e momento para a recolha das amostras sanguíneas para a determinar as concentrações séricas. Esta

ferramenta permite transformar e disciplinar o comportamento da requisição do doseamento de medicamentos (Bates et al., 1998). A introdução de algoritmos informáticos na prescrição informática da monitorização farmacocinética torna possível contornar vários problemas relacionados com a operação da TDM. Primeiro, podem ser implementados para diferentes fármacos sujeitos a monitorização farmacocinética de acordo com os fatores específicos do doente como a idade, género, peso, interações farmacológicas e clearance da creatinina. Segundo, os algoritmos também podem sugerir qual o melhor momento para requisição da TDM de acordo com os critérios do fármaco e do doente. Terceiro, quando as concentrações séricas são introduzidas no sistema, os cálculos podem dar uma previsão da hora da próxima recolha em relação à última dose. Quarto, permitem analisar e detetar tendências nas concentrações dos fármacos do doente e alertam quando determinado valor está fora dos valores habitualmente registados. Sugerem assim que a dose pode ter de ser aumentada ou diminuída ou que é preciso solicitar outro doseamento em função do tempo decorrido desde a último pedido ou devido a alteração da função renal ou hepática do doente (Bates et al., 1998).

Há muitos passos na gestão da informação redundantes e por isso seria muito oportuno eliminá-los para que o circuito e o registo de dados se tornasse mais intuitivo, para haver menor risco de erros de transcrição e diminuir o tempo associado ao registo e pesquisa de dados. O maior acesso aos dados registados e a uniformização ou integração dos sistemas, permitiria também estudos populacionais, que de outra forma, estão comprometidos pela dificuldade em reunir dados dentro do mesmo hospital e entre diferentes instituições.

A estruturação e normalização de sistemas informáticos são inevitavelmente necessários para garantir a continuidade dos cuidados de saúde e para melhorar a qualidade de vida dos doentes (Liebl, 2012). Os dados recolhidos na TDM por rotina na prática clínica, também podem servir para investigação, como análises da cinética populacional e identificação de interações farmacológicas/farmacocinéticas. Um dos especialistas entrevistados descreveu como fundamental o desenvolvimento de parcerias com as universidades para a criação de bases de dados e monitorização de dados farmacocinéticos populacionais.

Para a fase analítica, a maioria dos hospitais já dispõe de sistemas automatizados que permitem alargar os ensaios a vários fármacos, bastando para isso comprar *kits* analíticos adequados ao fármaco que se pretendam medir. Os laboratórios deveriam estabelecer que para além dos fármacos que correspondem a critérios para TDM, também se deveriam

requisar a monitorização farmacocinética quando há fortes suspeitas da concentrações séricas de fármacos estar influenciada por possíveis interações farmacológicas (Gram, 2001).

CAUSAS

ABORDAGEM PARA MELHORIA

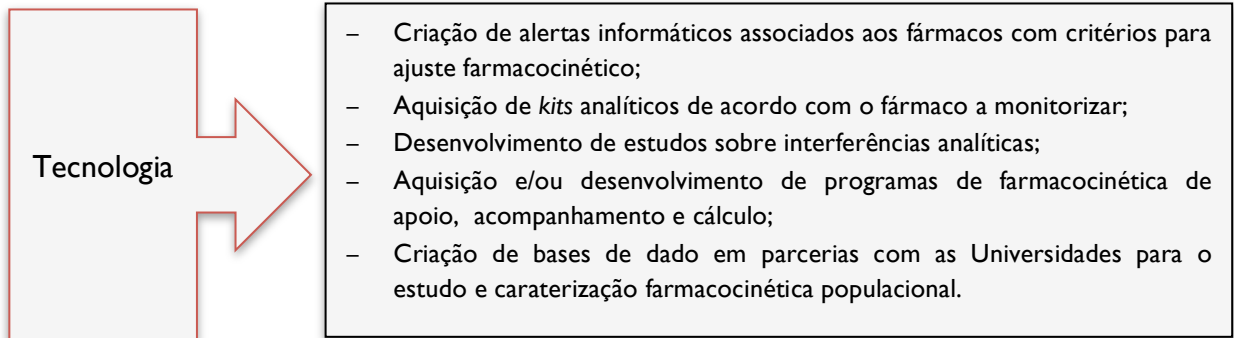


Figura 13: Proposta de melhorias na categoria Tecnológica.

Ambiente

As opiniões dividem-se quanto à preponderância da categoria *Ambiente*, nomeadamente no que diz respeito à interação e à disponibilidade dos diferentes intervenientes para trabalhar em conjunto. A separação física do farmacêutico despromove a sua intervenção. A participação das direções/chefias é crucial para promover a missão, fomentando os valores dentro das organizações e construindo um ambiente de participação e desenvolvimento de todas as atividades. Concretizando na TDM a elaboração de normas e protocolos (ANEXO V), com orientações técnicas com base na evidência e atribuição das responsabilidades a cada operador, ajudam a que se estabeleça um clima de confiança e promovem o uso racional da TDM por parte dos médicos (Bates et al., 1998).

Todos os hospitais contactados tinham capacidade instalada de meios analíticos para a quantificação de fármacos no sangue, mas segundo um dos entrevistados no hospital onde trabalha e onde iniciou a promoção da monitorização farmacocinética foi necessário adquirir os kits analíticos para o fármaco com que ia iniciar esta atividade, porque até então, não havia pedidos de determinação sérica. Este “pensamento farmacocinético” deve ser promovido, junto dos médicos e farmacêuticos, para que perante situações suspeitas sejam feitas recolhas sanguíneas para estudo (Gram, 2001). Uma forma de promover os Departamentos de Farmacocinética Clínica é a implementação de sistemas de gestão de

qualidade, como forma da garantia de qualidade e segurança; promover investigação e aumentar a presença do farmacêutico nos serviços junto do doente e dos profissionais a quem deve dar apoio. Para obterem a certificação têm de cumprir todos os requisitos necessários pela Normas ISO 9000 na realização da TDM (Fernandez et al., 2010).

A maioria das instituições não tem uma equipa apenas destacada para a monitorização farmacocinética (o que até se pode justificar em função do número de doentes a monitorizar). Não obstante, deve existir um serviço de interpretação farmacocinética e a reorganização pode ser o caminho para ultrapassar a falta de recursos. Segundo um dos especialistas há hospitais que ainda não desenvolveram estas atividades não por falta de recursos, mas de preparação adequada para enfrentar as resistências que surgem na implementação, nomeadamente fatores relacionados com o ambiente, como é o caso da formação e treino.

Quando a falta de tempo está relacionada com questões burocráticas, o levantamento de tudo aquilo que é repetidamente feito por diferentes hospitais e que pode ser delegado em “não – profissionais de saúde”, permitiria centralizar e libertar o farmacêutico para as atividades clínicas.

A iniciação à monitorização farmacocinética é recomendada sempre de forma faseada, ou seja, estudar qual o fármaco ou fármacos de maior prevalência na organizações e só depois de estar consolidada a implementação desse, avançar com o processo noutra fármaco (Taylor, 1986). E foi esta a estratégia seguida por um dos profissionais entrevistados, que fez um levantamento das necessidades e começou assim a implementar a TDM dos aminoglicosídeos no serviço pelo qual é responsável.

Todos os intervenientes têm de ser preparados e informados para evitar erros de procedimentos e manipulação da amostra e eventuais alterações nas concentrações plasmáticas e parâmetros farmacocinéticos que conduziram, inevitavelmente, a erros na interpretação dos dados e construção do regime posológico (Taylor, 1986). A formação desenvolvida num departamento formal com formação *one-to-one*, tem a desvantagem de ser necessário o investimento de tempo e profissionais dedicados exclusivamente para isso; em contrapartida é uma abordagem que promove o envolvimento multidisciplinar na melhoria da qualidade da gestão farmacoterapêutica. A formação contínua dos membros da equipa de TDM sobre os critérios subjacentes ao uso racional do pedido de doseamento de fármacos é outro fator de sucesso nos hospitais que têm a atividade implementada (Gross, 2011) (Bates et al., 1998).

A normalização do processo de TDM, descrita na primeira parte do trabalho, constitui uma ferramenta que reúne as boas práticas e define o papel de cada um dos

intervenientes bem como os critérios e meios disponíveis em cada unidade de saúde. As normas são uma forma de comunicar o que cada um deve fazer e assegurar que, havendo desvios, eles são mais facilmente detetados e corrigidos. Por outro lado, facilitam o acompanharem do processo e evitam o uso por defeito ou excesso do mesmo por parte dos profissionais de saúde. Esta medida também promove uma política de comunicação eficaz na identificação de oportunidades de melhoria do circuito que estejam na origem de problemas relacionados com a TDM. Outra recomendação que emerge na atual *web* era consiste na criação de fóruns relacionados esta matéria (Gross, 2011).

A boa coordenação entre aqueles que administram a dose e os que recolhem a amostra de sangue para análise evita muitos erros associados à precisão das concentrações reportadas e ao momento de recolha da amostra (Murphy, 2012; Taylor, 1986). Um hospital alterou o processo de recolha na consulta externa e obteve menos erros relacionados, por ter um técnico de laboratório a fazer a recolha sempre que necessário. Quando não há registo da hora de recolha da amostra, a solução passa por solicitar ao serviço ou então terá de ser feito uma nova recolha.

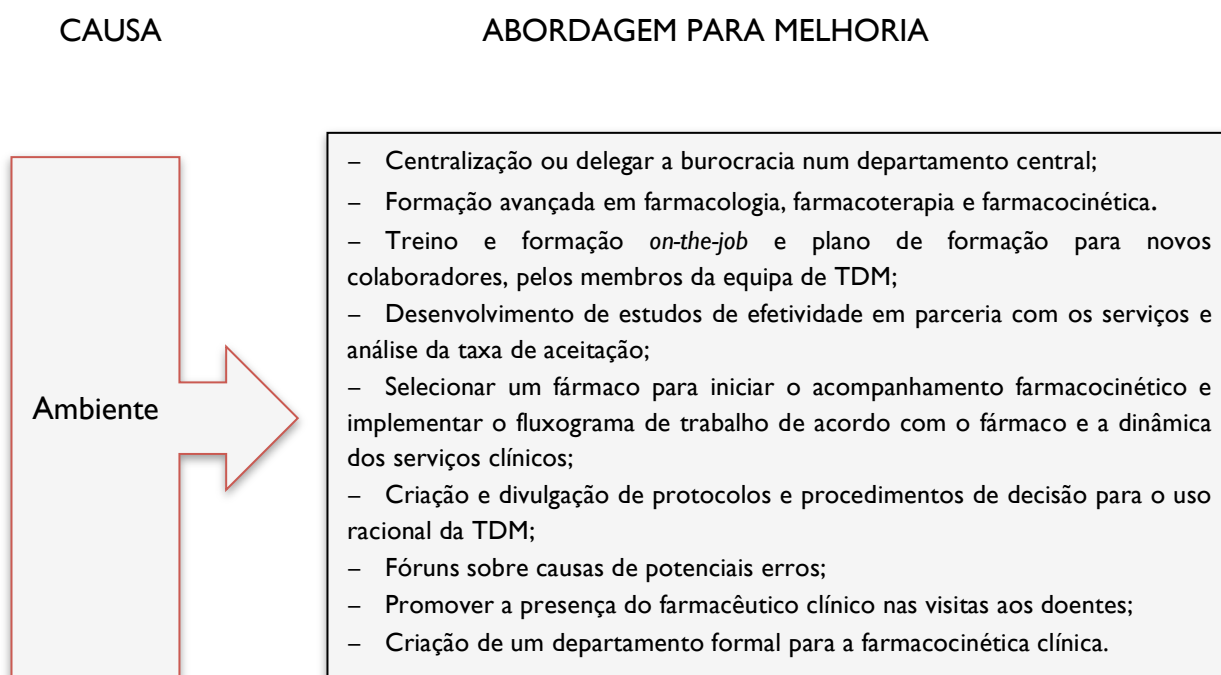


Figura 14: Proposta de melhorias na categoria Ambiente.

Economia

Existem já muitos estudos disponíveis com este tipo de análise, que demonstraram que o uso da farmacocinética na clínica no departamento de TDM oferece benefícios substanciais como diminuição de RAMs, diminuição do tempo de internamento nos cuidados intensivos e diminuição geral do número de dias de internamento. Estes representam o custo da aplicação do método e as mais-valias para o doente e para a instituição, nomeadamente, considerando a morbilidade e a mortalidade dos doentes submetidos à farmacocinética. A relevância clínica e a elevada efetividade em relação ao custo está bem demonstrada para a monitorização farmacocinética de aminoglicosídeos, vancomicina, antiepiléticos e imunossuppressores (Dann et al., 2007; Taylor, 1986; Dhillon, 2006; Gross, 2011).

Quando se pretende desenvolver uma análise custo-efetividade é importante definir quais os custos e benefícios que devem ser incluídos no modelo. A International Pharmaceutical Federation (FIP) recomenda que os custos diretos e os custos indiretos deverão ser incluídos, o que integra custos associados à perda de produtividade do doente, custos para apoio ao doente e custos associados a uma vida mais longa (FIP, 2010). Os custos devem ser calculados e comparados com abordagens alternativas para se tirarem conclusões (Gross, 2011). Num dos hospitais considerados no âmbito da presente tese, foi feito um trabalho em parceria com um dos serviços em que se verificou que se poderia obter benefícios económicos com substituição de um antibiótico por outro mais barato que requer monitorização cinética sem prejuízo para o doente. As análises de custo também são importantes para detetar se há abuso de pedidos de utilização da TDM, designado por custos de desperdícios.

Quando as implicações económicas são externas, devido à omissão de informação por parte da indústria farmacêutica, a denúncia deve ser feita às entidades reguladoras dos medicamentos, como INFARMED, FDA e EMA, para que estas rastreiem este tipo de fenómenos e criem condições que garantam que os medicamentos são aprovados nas melhores indicações possíveis, incluindo, se necessário, recomendações para a monitorização farmacocinética ou utilização de biomarcadores que prevejam a eficácia terapêutica e os efeitos tóxicos do fármaco, ajustando a dose se necessário.

CAUSAS

ABORDAGEM PARA MELHORIA

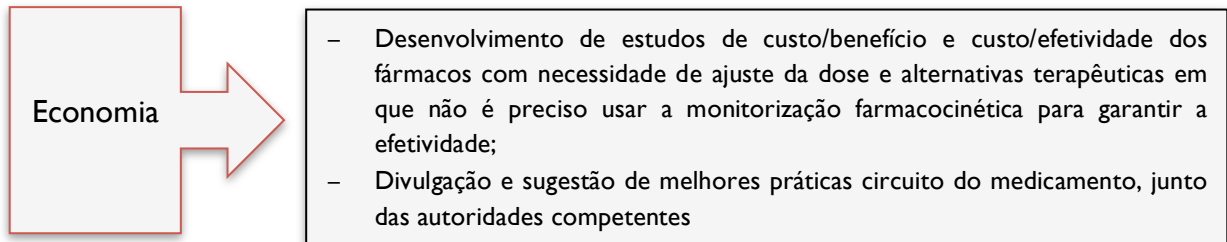


Figura 15: Proposta de melhorias na categoria Economia.

Doente

Os fatores fisiopatológicos, éticos e falta de estudos sobre a variabilidade cinética são fatores difíceis de ultrapassar. No que diz respeito às características genéticas de cada doente já existe a possibilidade de, em muitos casos, ser utilizada essa informação para prever o impacto sobre a terapêutica, mas não têm sensibilidade para apurar quantitativamente em que medida será necessário aumentar ou reduzir a dose de um medicamento. As técnicas analíticas permitem determinar o perfil farmacogenético, mas não substituem a monitorização farmacocinética. Por exemplo, um polimorfismo da *CYP2D6* pode alterar a taxa de metabolização hepática de medicamentos que são substratos desta enzima até 1000 vezes em alguns indivíduos (Guyton, 2006). Por enquanto as técnicas analíticas farmacogenéticas não são utilizadas correntemente para avaliar a extensão dos polimorfismos nos parâmetros farmacocinéticos individuais pela sua complexidade e custo (Guyton, 2006).

Por ser dotado de conhecimento técnico para isso, a presença do farmacêutico, junto do doente e dos restantes profissionais envolvidos neste processo, pode melhorar a utilização da TDM na optimização farmacocinética, se consciencializar toda a equipa da importância de cada fase do processo e do peso da variabilidade cinética. Cada caso tem de ser particularmente ponderado, pois não existe ainda nenhuma fórmula que reúna e preveja a diversidade de fatores e que pondere a presença de erros ou desvios nos resultados obtidos para além da interpretação clínica. Apenas o estudo de cada caso clínico em concreto pode legitimar os valores e as divergências de valores face aos valores esperados ou descritos na bibliografia. Sobretudo em condições fisiopatológicas complexas e eticamente questionáveis a presença do farmacêutico pode contribuir para a análise e partilha da decisão do ajuste de

dose com base no acerto farmacocinético (Taylor, 1986).

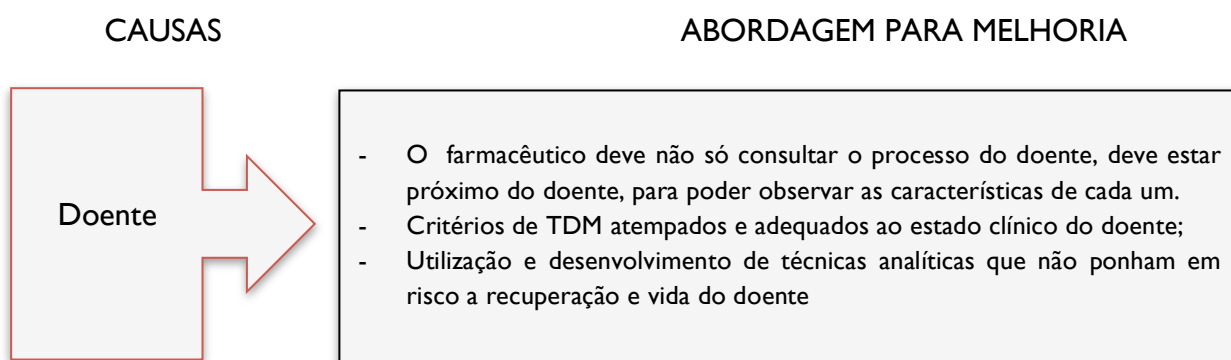


Figura 16: Proposta de melhorias na categoria Doente.

Considerações Finais

A monitorização farmacocinética é um processo complexo que enfrenta vários desafios na sua implementação e execução, devido a diferentes fatores de ordem tecnológica, científica, organizacional e institucional, financeira e fatores inerentes ao próprio doente. Ultrapassar as limitações e barreiras associadas a cada um destes fatores não depende apenas da vontade do farmacêutico ou dos profissionais de saúde, são necessárias medidas de carácter financeiro e político por parte das instituições hospitalares e o alargar da cooperação entre a prática hospitalar e o ensino universitário.

As mais-valias deste recurso para o doente e para a instituição acopladas aos indicadores de aceitação por parte dos médicos, são um forte motivo para não ceder às limitações e barreiras que se apresentam no decorrer do processo de farmacocinética. É reconhecido que este processo melhora a gestão da terapêutica por permitir que resposta do doente ao medicamento seja controlada. A implementação das estratégias de melhorias apontadas e a procura de novas abordagens dão resposta a quase todas os desafios que surgem no processo. Numa primeira fase a normalização do processo é fundamental para que todos os envolvidos contribuam de forma pró-ativa e eficiente. No seu todo, não há uma etapa mais crítica que outra, trata-se de um caminho difícil e que para ser bem-sucedido exige por parte dos profissionais de saúde formação especializada e desenvolvimento de competências na utilização das ferramentas a utilizar ao longo do processo, bem como na interpretação dos resultados analíticos e clínicos.

Os resultados desta pesquisa revelam que o estado da arte em farmacocinética clínica e o envolvimento do farmacêutico nesta matéria, ainda é afastado daquilo que são as boas práticas de Farmácia Clínica e do que deve ser a prioridade dos serviços farmacêuticos hospitalares, ou seja a ênfase deve ser dada à atividade a clínica, ao invés da logística do medicamento. Outra ideia chave que é transmitida é que o desenvolvimento uma unidade de farmacocinética clínica não está dependente de um espaço físico propriamente dito, mas sim do reconhecimento sobre as vantagens que aporta para o doente.

De forma geral os hospitais possuem os recursos necessários à fase pré-analítica e analítica, mas para avançar e garantir a fase pós-analítica é preciso investimento não só em formação especializada, mas também financiamento para permitir o alargamento do quadro dos recursos humanos. As limitações ambientais e financeiras referidas são, do ponto de vista dos entrevistados, as que neste momento, constituem as principais barreiras ao desenvolvimento e melhoria da última fase do processo de monitorização farmacocinética, a

compliance da otimização posológica por ajuste farmacocinético. Também se verifica que ainda estão por reunir as condições necessários para a realização de estudos populacionais.

O papel do farmacêutico, sendo transversal a todas as fases do processo, está no foco desta atividade e é expectável que seja o maior impulsionador do mesmo, não só como agente de formação, mas também como agente que garante a qualidade durante todo o processo. É visto como o profissional mais capaz de interpretar e justificar todos os assuntos que envolvem o medicamento, desde as características físico-químicas, (in)compatibilidades, interações farmacológicas até indicações clínicas, formas de administração, que podem promover viés e afastamentos aos resultados esperados.

Para finalizar, referir que esperamos que esta pesquisa sobre os desafios que envolvem a monitorização farmacocinética na prática clínica e o registo das estratégias que foram implementadas para os superar, possa contribuir para a promoção da atividade clínica do farmacêutico a este nível.

BIBLIOGRAFIA

- ARMIJO, A. (2003) - **Absorción, distribución y eliminación de los fármacos**. In J. Floréz, & Masson, *Farmacología Humana*. Barcelona, Espanha, ISBN 84-458-1290-4. 48-71
- GUYTON, A.C., 2006 – **Textbook of Medical Physiology**. 11th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006. ISBN 0-7216-0240-1
- Grupo de trabalho do programa do medicamento hospitalar, 2007 - **Programa do Medicamento hospitalar Apresentação dos resultados do 1o questionário nacional**. In: Reunião Temática - Programa do Medicamento e Melhores Práticas de Logística Hospitalar, Auditório do Infarmed, Lisboa, 09 Novembro, 2007. Portal da Saúde. (Acedido em: Novembro de 2011). Disponível na Internet: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/formacao/medicamento+logistica+hospitalar.htm>
- NETO et al. (2011) - **Predictive performance of 12 equations for estimating glomerular filtration rate in severely obese patients**. *Einstein*, 3 (3 Pt 1), 2011: 294-301.
- BOOTMAN J.L., (1986) - **Cost-benefit drug monitoring**. In T. W. MH, *A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring 2th Ed*. EUA, 1986. ISBN 0-9614903-0-6 (pp. 67-74)
- SUTHAKARAN C. e ADITHAN C. (2006) - **Therapeutic Drug Monitoring**. *Journal of the Indian Society of Health Administrators*, XIX, nº1 (2006): 22-26.
- Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, (2005). **Manual da Farmácia Hospitalar**. Lisboa: Gráfica Maiadouro, 2011
- PO, A.L.W. e KENDALL, M.J. (2003), **Optimizing digoxin dosage: the long winding road**. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28: 347-348. doi: 10.1046/j.0269-4727.2003.00509.x
- COSTA V.M., Bastos M.L., Carvalho F. (2012) - **Género masculino vs feminino: factor relevante para as respostas farmacológicas e efeitos adversos de fármacos?** *Acta farmacêutica*, 1, 2012: 55-64.
- CRUZ, J.P. (2004) - **Farmacologia dos anti-retroviricos**. In: Manual da SIDA 2 nd edition 2004: 251-268.
- DAAN J.T. et al. (2007) - **Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update**. (E. Science, Ed.) *The European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 13, n.º 4 (2007): 83-91.
- DARKO W. et al. (2003) - **Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity**. (U. M. Department of Pharmacy, Ed.) *Pharmacotherapy*, 23(5), May 2003: 643-50.
- BATES D.W. et al. (1998) - **Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring**. *Clinical Chemistry* 44, February 1998: 401-407.
- DHILLON S. (2006)- **Clinical Pharmacokinetics**. London: Pharmaceutical Press, 2006. ISBN 10 0 85369 571 7
- EMA, 2009 - **Concept paper on the development of a guidelines on the use of the Pharmacogenomic methodologies in the evaluation of medicinal products**. London. EMA, 2009
- ENSOM et al. (1998)- **Clinical pharmacokinetics in the 21st century: does the evidence support definitive outcomes?** *Clin Pharmacokinet* 43 (1998): 265-279.

- FIP, (2010) - **Normas conjuntas FIP/OMS para as Boas Práticas de Farmácia: Diretrizes para a Qualidade dos Serviços Farmacêuticos**. Versão aprovada pelo Council Meeting da FIP, 2010. 1-24.
- GILMAN, A.G. - *A Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 10ª edição. EUA: Mac Graw Hill, 2003. ISBN 0-07 - 135469-7
- GRAM, L.F. (2001). **The dose–concentration–effect relationships—the basis for TDM. A critical appraisal**. In: *International Congress Series 1220*, Odense-Denmark: Elsevier Science B.V, 2002. 117–123.
- GROSS, A.S. 2011 - **Best practice in therapeutic drug monitoring**. *Br J Clin Pharmacol* (Blackwell Science Ltd) 52 (2011): 5S–10S.
- HICKS J.M. e BRETT E.M. (1984) - **Falsely increased concentration in samples from neonates and infants**. *Ther Drug Monit*, 6, 1984: 461-464.
- COMISSÃO PROGRAMA DO MEDICAMENTO HOSPITALAR, 2007 - **Programa do Medicamento Hospitalar** In: Reunião temática sobre o programa do medicamento e logística hospitalar, Lisboa. 2007.
- VENITZ, J. (2007) - **Using Exposure - response and biomarkers to streamline early drug development**. In *Appropriate Dose Selection: How to optimize Clinical Drug Development*, Sittner W., Venitz J. Berlin, Venitz J., & H. Dr. Ute Heilmann (Ed.) 2007. ISBN 978-3-540-27867-2. 48-53.
- VUČIĆEVIĆ, K.B.M. et al. (2011) - **Population Pharmacokinetic Analysis of Therapeutic Drug Monitoring Data in Optimizing Pharmacotherapy of Antiepileptic Drugs**. In: P. H. Sibat, *Novel Treatment of Epilepsy*. Belgrado, Servia, Slovenia, InTech, 2011. ISBN 978-953-307-667- 6. p. 95-110.
- LEE, J.S.K. e MIN-HO (2009) - **Overview of Therapeutic Drug Monitoring**. *Koren Journal of Internal Medicine*, 24 (1), (March 2009): 1-10.
- BEAN, P. (2000) - **HIV's pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, and pharmacogenomics**. *Am Clin Lab*, 19, Nov-Dec 2000: 9-12.
- PATSALOS P.N. et al. (2008). **Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring**. ILAE Commission on Therapeutic Strategies, 2008
- ROBERTS, J.A. e LIPMAN, J. (2009) - **Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient**. *Crit. Care Med.*, 2009: 840-850.
- TAYLOR, W. (1986). **A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring**. 2th Ed. EUA: Abbot Laboratories, Diagnostics Division, 1986. ISBN 0-9614903-0-6
- SALVATORE S. et al. (2008) - **Limited place for plasma monitoring of new antiepileptic drugs in clinical practice**. *Med Sci Monit*, 2008: RA173-178.
- TANGE SM, GREY VL e SENECA PE (1994) – **Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement**. *J Clin Pharmacol* 34 (1994): 200-214.
- BUCLIN T. et al. (2011) – **Who is in charge of assessing therapeutic drug monitoring? The case of imatinib**. *The Lancet Oncology*, 12 (2011): 9-10
- TRIGINER, C. et al (1990) - **Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients**. *Intensive Care Med.*, 1990: 303-306.
- WAGNER, J.G. (1981) - **History of Pharmacokinetics**. *Pharmac. Ther.* 12 (1981): 537-562
- OARAC, Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (2012) - **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents**. Guideline, Department of Health and Human Services, 2012: 108-111.

- TEH L.K. e BERTILSSON, L. (2012) – **Pharmacogenomics of CYP 2D6: Molecular Genetics, Interethnic Differences and Clinical Importance**. Drug. Metab. Pharmacokinetic 27 (1), 2012: 55-67.
- ZARAGOZA (2012) - **Especificações de Qualidade Analítica**. Acta Farmacêutica Portuguesa , 1, 2012: 23-32.
- FERNANDEZ E. et al. (2010) - **State of art in therapeutic drug monitoring**. Clin Chem Lab Med , 48, 2010: 437- 446.
- Fülöp, T. et al. (2010) - **Volume-related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy**. ASAIO J. , 56, 333-337.
- HENZE, G. (2007). - **Dose fiding in Pediatric Patients**. In *Appropriate Dose Selection: Clinical Drug developemnt*, Sittner W. Vernitz, Berlin, 2007. 112-115.
- HIEMKE, C. - **Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics – therapeutic drug monitoring in psychiatry**. Eur. J. Clin. Pharmacol. 64 (2008): 159-166.
- VERBEECK, Roger K. (2008) - **Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction**. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64:1147–1161
- JOY, M.S. et al. (1998) - **Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis**. Am. J. Kidney Dis. 31 (1998): 1019-1027.
- LI, A.M. et al. (2009) - **A systematic review of antibiotic dosing regimens for septic patients receiving continuous renal replacement therapy: do current studies supply sufficient data?** J. Antimicrob. Chemother 64 (2009): 929-937.
- MEHVAR, R. (2001) - **Principles of Nonlinear Pharmacokinetics**. American Journal of Pharmaceutical Education, 65, 2001.
- POSTELNICK, M.J. (2012) - **Estimating Creatinine Clearance in the Elderly: To Round or Not to Round?** Obtido em 20/04/2012, de www.medscape.com: http://www.medscape.com/viewarticle/762323_print
- EYLER R.F. e MUELLER B.A. (2011) - **Antibiotic Dosing in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury**. Nature Nephrology, 22, Fev. 2011: 1-17.
- REETZE-Bonorden, P., BÖHLER, J. e KELLER E. (1993) - **Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy: pharmacokinetic and therapeutic considerations**. Clin. Pharmacokinet 24, 1993: 362-379.
- VOZEH, S. (1987) - **Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring**. Clin Pharmacokin 13, 1987. 131-140.
- MILLER, S.W. (2005) - **Therapeutic drug monitoring in the a patient**. In: Murphy John. *Clinical Pharmacokinetics pocket reference 3rd*. EUA: American Society of Health - System Pharmacist, 2005: 433-474. ISBN 1585280887
- GLAZKO, A.J. (1989). **Phenytoin Chemistry and Methods of Determination**. In L. R.H., *Antiepileptics Drugs 3rd ed.*, New York : Raven Press, 159-176.
- MURPHY, J.E. (2012) - **Clinical Pharmacokinetics** 5th Ed. Maryland: American Society of Health - System Pharmacist, 2012. ISBN 978-1-58528-254-8
- KUYPERS, D.R.J. et al. (2010) - **Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation**. Clin J Am Soc Nephrol 5, 2010: 341–358.
- VANHOLDER, R., et al. (1998) - **Drug protein binding in chronic renal failure:evaluation of nine drugs**. Kidney Int., 1988: 996-1004.

- ROY V., GUPTA P. e SRIVASTAVA S. (2006) – **Medication Errors: causes and Prevetion**. Health Administrator XIX (Jul 2006): 60-64.
- SUN, H., FRASSETTO, L. e BENET, L.Z. (2006) - **Effects of renal failure on drug transport and metabolism**. *Pharmacol. Ther.* , 109, pp. 1-11.
- CRUZ, C.O. e REYES, A.B.R. (2011) – **Farmacocinética Clínica en Pediatría**. In Esteban Valverde Molina, Farmácia Pediátrica Hospitalaria, 2011: 52-54. ISBN: 978-84-7592-740-4 2011


ANEXOS

ANEXO I

Relatório analítico

(Foi autorizado o uso da imagem na presente Tese)

Departamento de Patologia Laboratorial
Serviço Química Clínica

Amostra		Doente	
Data Registo :	16-10-2012 11:29:16		
Data Recepção :	16-10-2012 11:34:26		
Data Primeira Saída :	16-10-2012 13:42:14		
Data Emissão :	19-10-2012 9:24:16	2ª Via	
Primeira via emitida em:	16-10-2012 14:48:04		
Colheita:	850488 	Processo:	
Episódio:	12024228307	Data de Nascimento: 04-07-1948 (64 A) Sexo: Feminino	
		Requisitante	
		INT CIRURGIA 1 /HSA	

Relatório Final	Resultado / Unidades	Valores de Referência	Histórico	
			10-10-2012	08-10-2012

SANGUE

INDICES SERICOS

Bioquímica Geral

GLICOSE	82 mg/dL	70 - 105	116	101
CREATININA	0,34 mg/dL	0,5 - 0,9	0,38	0,43
UREIA	6 mg/dL	10 - 50	18	22

Proteínas

ALBUMINA	2,98 g/dL	3,4 - 4,8	3,10	3,04
PROTEÍNAS TOTAIS	5,52 g/dL	6,0 - 7,3	5,91	5,76
PROTEÍNA C REACTIVA	72,01 mg/L	0,0 - 5,0	11,68	17,00

Monitorização de Fármacos

Dia e hora da colheita:	1ª 7h - 2ª 10h 16/10/12	1ª 7h -
Dia e hora da última dose:	7h - 8h 16/10/12	7h - 8h
Posologia:	850 mg 8/8 h IV	850 mg 8
VANCOMICINA (Conc. mínima)	13,5 µg/mL	13,3
		Colheita pré-dose (10 - 15) (15 - 20) Infecções complicadas (> 20) Tóxico
VANCOMICINA (Conc. máxima)	22,9 µg/mL	19,9
		Colheita 3 h após dose (> 40) Tóxico




Dr.ª 

ANEXO I

(continuação)

ROTINA (dias úteis das 08:00 às 16:00)

Data de Colheita Pretendida: 17-10-2012

<p>Requisitante CoreLab</p> <p>Serviço: 30301 INT CIRURGIA 1 /HSA</p> <p>Médico: <input type="text"/></p>	<p>Utente</p> <p>Episódio: <input type="text"/></p> <p>Processo: <input type="text"/></p> <p>Data Nasc.: 04-07-1948 Sexo: F</p>	<p>REQUISIÇÃO N.º:</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Executantes</p> <p>Hematologia</p> <p>Bioquímica</p>
---	---	---

Inquérito

Motivo do Pedido Controlo terapêutico

Peso (Kg) 86

Altura (cm) 156

Grávida Não

Quantas semanas (Gravidez)

Fumador Não

Outras Patologias Não

Resposta ao Tratamento Regular

Efeitos Secundários Não

Descrição dos Efeitos Secundários

Outra medicação administrada

Vancomicina - Motivo do Pedido Controlo terapêutico

Vancomicina - Posologia (Horário de administração, Dose e Via) 850mg EV 8/8h (7;15;23h)

Vancomicina - Início da posologia Actual (Data) 27-09-2012

Vancomicina - Perfusão Contínua Em Bólus Não

Vancomicina - Hora início da Perfusão 7:00

Vancomicina - Hora Fim da Perfusão 8:00

Vancomicina - Data e Hora da Última Dose 16/10/2012 8:00

Amo - 13,5
Cre - 22,9

Colheita: Produto

Tubos

Exames

Concentração Mínima: Sangue

1 454092 (B,V3) T. Vermelha - 4mL (S1) Vancomicina

Data: 16/10/2012 Hora: 07:00 Colhido por:

Ocasional: Sangue (Jejum)

1 455034 (B,AT) T. Amarela Torr. - 9mL Hemograma

1 454217 (H,LS) T. Lilás Cloretos

Data: 16/10/2012 Hora: 07:00 Colhido por:

Glicose
Proteína C Reactiva
Sódio

Albumina
Creatinina
Potássio
Proteínas Totais
Ureia

Concentração Máxima: Sangue

1 454092 (B,V4) T. Vermelha - 4mL (S2) Vancomicina

Data: 16/10/2012 Hora: 16:00 Colhido por:

joko

ANEXO I

(continuação)

Serviços Farmacêuticos IP S 32 Versão 3	SERVIÇO / CAMA				Nº PROCESSO			
	SEXO	IDADE	PESO (Kg)	ESTATURA (cm)	NOME			
DIAGNÓSTICO/INDICAÇÃO								
A PREENCHER APENAS PARA NEONATOLOGIA/PEDIATRIA: IG: _____ IC: _____ APGAR: _____ PESO AO NASCER: _____					MÉDICO / EXT.		<input type="checkbox"/> TERAPÉUTICA PROFILÁTICA <input type="checkbox"/> TERAPÉUTICA EMPÍRICA <input type="checkbox"/> TERAPÉUTICA DOCUMENTADA M.O.: _____ CIM: _____	
<input type="checkbox"/> INS. RENAL	<input type="checkbox"/> ASCITE	<input type="checkbox"/> TÉCNICA DIALÍTICA	<input type="checkbox"/> IMUNODEPRESSÃO	<input type="checkbox"/> IBUPROFENO IV				
<input type="checkbox"/> INS. CARDÍACA	<input type="checkbox"/> OBESIDADE	TIPO: _____	<input type="checkbox"/> DIURÉTICOS	<input type="checkbox"/> INF. ALTO RISCO				
<input type="checkbox"/> EDEMA	<input type="checkbox"/> DESIDRATAÇÃO	<input type="checkbox"/> VENTILAÇÃO	<input type="checkbox"/> ECMO / CEC	OUTROS: _____				
FÁRMACO A MONITORIZAR GENTAMICINA <input type="checkbox"/> VANCOMICINA <input type="checkbox"/> AMICACINA <input type="checkbox"/> CITRATO DE CAFEÍNA <input type="checkbox"/> TOBRAMICINA <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/>			INÍCIO DA TERAPÉUTICA (DATA / HORA) ____ / ____ / ____ ; ____ : ____ h DOSE: ____ mg INTERVALO ____ / ____ h			TERAPÉUTICA NEFROTÓXICA CONCOMITANTE: _____ _____ OUTROS ANTIBIÓTICOS: _____		
DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
PESO ACTUAL (KG)								
UREIA (mg/dl)								
CREATININA (mg/ dl)								
LEUCOCITOS X109/L								
NEUTRÓFILOS X109/L								
PCR (mg/dl)								
NANI/NANT								
OUTROS								
VIA DE ADMINISTRAÇÃO (assinalar se diferente de IV)								
DATA ULTIMA ADMINIST.	_ / _ / _	_ / _ / _	_ / _ / _	_ / _ / _	_ / _ / _	_ / _ / _	_ / _ / _	_ / _ / _
HORA ULTIMA ADMINIST.	: h	: h	: h	: h	: h	: h	: h	: h
COLHEITA DA AMOSTRA DATA/HORA	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h
CONC. SÉRICA DETERMINADA (µg / ml ou mg/l) VALE								
CONC. SÉRICA DETERMINADA (µg / ml ou mg/l) _____								
A PREENCHER PELO FARMACÊUTICO				DOSE DE CARGA (mg) / DATA / HORA		/ /	: h	
ScrCl (ml/min)								
T ½ (h)								
Ke (h ⁻¹)								
Vd (L/Kg)								
Cl (L/h) / Conc. (mg/ml) se Perf. Cont.								
C ^{ss} MÁX. PREVISTA (mg/l)								
C ^{ss} MIN. PREVISTA (mg/l)								
DOSE AJUSTADA (mg) / (mg/dia)								
INTERVALO (h) / (ml/h)								
PRÓXIMA ADMINISTRAÇÃO (Data / Hora)	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h	/ / : h

ASSINATURA FARMACÊUTICO _____

ANEXO II

Relatório de acompanhamento farmacocinético (programa informático Kinetidex® 2.0.) (Foi autorizado o uso da imagem na presente Tese)

Hospital de
Serviços Farmacêuticos

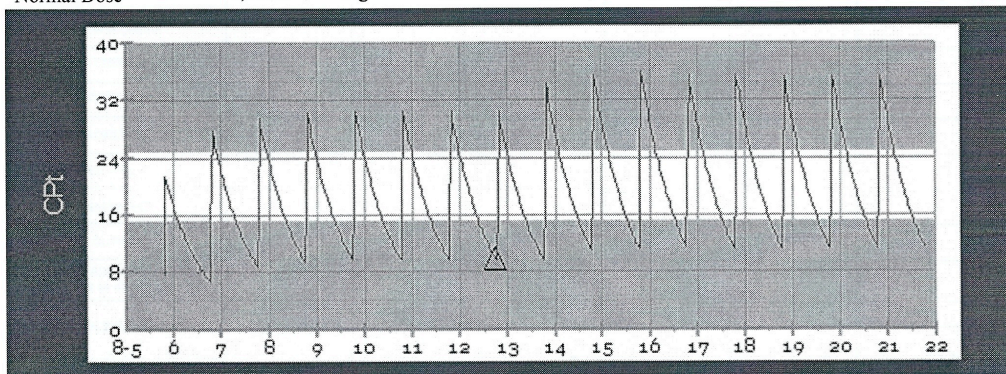
Patient: Physician:
MRN: Facility: Hospital
Drug: on Service: Cirurgia Cardioracica
Room:

Demographics

Gender: Male Height: 175,0 cm.
DOB: 15-07-1960 Actual Weight: 80,0 kg
Serum Creatinine: 1,7 mg/dL Ideal Weight: 70,7 kg
Calculated CrCl: 52,0 mL/min Dosing Weight: 80,0 kg

Dosage Regimen History

	Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Averag
Normal Dose	1,100.0	mg	24	1.0	05-08-2010 19:00:00	8	30.4	9.5	20.0
Normal Dose	1,300.0	mg	24	1.0	13-08-2010 19:00:00	3	35.9	11.3	23.0



Serum Drug Levels

	Time Performed	Level
Curve Fit	12-08-2010 19:00:00	9,8

Kinetic Parameters

	Population	Curve Fit	User-Defined	
t _{1/2}	14,6	13,7	0,0	hr
Ke	0,048	0,050	0,000	l/hr
VD	0,60	0,63	0,00	L/kg
F	1,0	1,0	0,0	%
S	1,0	1,0	0,0	%

Dosage Regimen Recommendation

Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Averag
------	-------	----------	-----------	------------	---------	------	--------	--------

Notes: VANCOMICINA MANTEM A 1300 MG DE 24/24H. PRÓXIMAS ADMINISTRAÇÕES: ÀS 19H DE 13/08/10; 14/08/10; 15/08/2010 E 16/8/2010; PEDE-SE COLHEITA PARA DOSEAMENTO (VALE) ÀS 19H DE 16/8/2010. OBRIGADO

Signed: _____ Date: _____ Contact: _____

ANEXO III**Tabela de bioquímica - Diário da República, Portaria 132, Janeiro 2009**

Diário da República, 1.ª série—N.º 80—24 de abril de 2013

2571

Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
	Testes por picada (Prick) — reação de hipersensibilidade imediata, com um mínimo de 15 extratos alérgicos, incluindo controlo positivo e diluente (ver tabela de Imunoalergologia, código 95005)		
Outros exames			
78235	Eletroneuronografia computadorizada (três avaliações sucessivas)	39,00	7,5
	Eletroneuronografia, ver tabela de Neurofisiologia		
78240	Eletroneuronografia	16,90	3,2
Outros procedimentos			
Os procedimentos que, de acordo com critérios de boa prática clínica, devam ser realizados em bloco operatório são faturados por GDH de ambulatório, coluna G do Anexo II			
78250	Exatção de corpo estranho do canal auditivo externo	12,50	2,4
78370	Miringotomia unilateral, sob anestesia local	32,90	6,3
78371	Miringotomia bilateral, sob anestesia local	38,60	7,4
78372	Miringotomia com colocação de tubo de ventilação unilateral (ver GDH de Ambulatório)	51,20	9,8
78373	Miringotomia com colocação de tubo de ventilação bilateral (ver GDH de Ambulatório)	57,00	10,9
78301	Tamponamento nasal anterior	20,50	3,9
78303	Tamponamento nasal posterior	24,40	4,7
78302	Cauterização da mancha vascular	21,30	4,1
78341	Exatção de corpo estranho das fossas nasais, sob anestesia local	23,80	4,6
78310	Drenagem de hematoma/abcesso nasal, sob anestesia local	27,80	5,3
78344	Exatção de corpo estranho da faringe	23,80	4,6
78345	Drenagem de abcesso periamigdalino/amigdalino (ver GDH de Ambulatório)	23,90	4,6
78346	Drenagem de abcesso retrofaringeo ou parafaringeo, por via oral	28,30	5,4
78289	Drenagem de abcesso, otomastoidite (ver GDH de Ambulatório)	26,80	5,1
PELE, ANEXOS E PARTES MOLES			
78322	Incisão e drenagem de abcesso superficial	18,60	3,6
78323	Incisão e drenagem de abcesso profundo	24,00	4,6
78400	Sutura de ferida da face e região frontal até 5 cm (adultos) e 2,5 cm (crianças)	23,00	4,4
78405	Sutura de ferida da face e região frontal maior que 5 cm (adultos) e 2,5 cm (crianças)	24,20	4,6
78410	Sutura de ferida cutânea até 5 cm (adultos) e 2,5 cm (crianças), exceto face e região frontal	25,60	4,9
78415	Sutura de ferida cutânea maior que 5 cm (adultos) e 2,5 cm (crianças), exceto face e região frontal	25,50	4,9
78320	Tratamento da fratura de nariz por redução simples fechada	51,20	9,8
78306	Punção do seio maxilar unilateral	19,30	3,7
78307	Punção do seio maxilar bilateral	22,00	4,2
78308	Punção do seio maxilar com implantação de tubo de drenagem, unilateral	20,20	3,9
78309	Punção do seio maxilar com implantação de tubo de drenagem, bilateral	29,10	5,6
78420	Reparação de laceração até 2 cm do pavimento da boca ou dos 2/3 anteriores da língua	23,00	4,4
78430	Reparação de laceração do 1/3 posterior da língua	28,50	5,5
Exames/atos realizados sob indução medicamentosa, ver tabela de Anestesiologia			
78353	Substituição de cânula de traqueotomia (inclui custo da cânula)	54,40	10,4
78354	Substituição de prótese fonatória (acresce custo da prótese)	10,10	1,9
78312	Biópsia ganglionar	24,30	4,7
78313	Biópsia com pinça ou agulha, gengival	23,60	4,5
78314	Biópsia de tecidos moles	23,60	4,5
78316	Biópsia com pinça ou agulha, orofaringe	18,50	3,6
78317	Biópsia com pinça ou agulha, nasofaringe	26,20	5,0
78318	Biópsia com pinça ou agulha, laringe	19,50	3,7
78319	Biópsia com pinça ou agulha, nariz	23,70	4,5
78450	Biópsia incisional da pele, requerendo sutura	22,20	4,3
78451	Biópsia incisional do osso, requerendo sutura	27,90	5,4
78452	Biópsia incisional de gânglio superficial, requerendo sutura	27,90	5,4

TABELA DE PATOLOGIA CLÍNICA — BIOQUÍMICA

Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
21015	Acetaminofeno, s	12,90	2,5
21021	Acetilcolinesterase isoenzimas, s/l	10,60	2,0
21020	Acetilcolinesterase, s	5,10	1,0
	Ácido acetilsalicílico (ver código 21041 — Salicilatos)		
21047	Ácido acetoacético, doseamento, s/u	8,20	1,6
	Ácido acetoacético, pesquisa, s/u (ver código 22959 — Urina)		
	Ácido ascórbico, s/u/l (ver código 21053 — Vitamina C)		
21056	Ácido beta-hidroxibutírico (beta-hidroxibutirato), s	6,80	1,3
21065	Ácido delta-aminolevulínico (ALA), u	9,60	1,8
	Ácido fólico, ver código 21074 — Folatos		
21086	Ácido 5-hidroxindolacético (5 HIAA), doseamento, u	11,86	2,7
21095	Ácido homovanílico (HVA), u	14,10	2,7
	Ácido láctico (ver código 22298 — Lactato)		

ANEXO III

(continuação)

2572

Diário da República, 1.ª série—N.º 80—24 de abril de 2013

Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
21101	Ácido úrico, s/u/l	1,30	0,2
	Ácido valpróico, ver código 21104 — Valproato		
21107	Ácido vanilmandélico (VMA), u	14,10	2,7
21110	Ácidos biliares, doseamento, s	13,50	2,6
21113	Ácidos biliares, fracionamento, doseamento, s	14,00	2,7
21116	Ácidos gordos esterificados, s	6,40	1,2
21119	Ácidos gordos não esterificados, s	6,80	1,3
21124	Açúcares (cromatografia), u	6,80	1,3
	ADA (ver código 21125 — Desaminase da adenosina)		
21137	Adiponectina, s	5,00	1,0
21141	Albumina de baixa concentração, l/u/LCR	4,50	0,9
21140	Albumina, s	1,10	0,2
	Álcool etílico (ver código 21145 — Etanol)		
	Álcool metílico (ver código 21151 — Metanol)		
21156	Aldolase, s	1,20	0,2
21161	Aldosterona, s	7,70	1,5
21162	Aldosterona, u	8,60	1,7
	Alfa tocoferol, s (ver código 21181 — Vitamina E)		
	Alfa1 anti-tripsina (ver códigos 25083 e 25086 — Antitripsina alfa 1, tab. de Imunologia)		
21178	Alfa1-quimotripsina, s	5,80	1,1
	Alfa2-macroglobulina (ver código 25295 — Macroglobulina alfa-2, tab. de Imunologia)		
21169	Alfa-fetoproteína, s/l	7,20	1,4
21175	17 alfa-hidroxiprogesterona, s	6,90	1,3
21186	Alumínio, s/l	9,20	1,8
21191	Amicacina, s	3,50	0,7
21197	Amilase pancreática, s/u	2,30	0,4
21196	Amilase, s/u/l	1,80	0,3
22045	Aminoglicosidos, s	9,90	1,9
21217	Aminotransferase da alanina (ALT), s	1,30	0,2
21220	Aminotransferase do aspartato (AST), s	1,30	0,2
21225	Amitriptilina, s	11,00	2,1
21230	Amónia, s	5,00	1,0
21233	Androstenadiol, s	10,10	1,9
21235	Anfetamina/metanfetamina, s/u	6,80	1,3
21242	Angiotensina I, s	8,20	1,6
21243	Angiotensina II, s	8,20	1,6
	Anticorpos anti-receptores TSH (TRABS), s (ver código 25550, tab. Imunologia)		
21258	Antígeno carcinoembrionário (CEA), s	7,20	1,4
21259	Antígeno específico da próstata (PSA) complexado, s	5,50	1,1
21262	Antígeno específico da próstata (PSA) livre, s	7,90	1,5
21261	Antígeno específico da próstata (PSA) total, s	6,80	1,3
21264	Apolipoproteínas A1 e B, cada, s	3,00	0,6
21263	Apolipoproteínas C2 e C3, cada, s	4,80	0,9
21273	Apolipoproteínas E, cada, s	9,70	1,9
21272	Apolipoproteínas Lp(a), cada, s	8,80	1,7
	Arsénio, s/u/l (ver código 22443 — Metais pesados)		
21280	Avaliação de cálculo de risco para cromossopatias	5,60	1,1
21282	Avaliação farmacocinética	8,80	1,7
21303	Bandas oligoclonais, s/l	44,10	8,5
	Bário, s/u (ver código 22443 — Metais pesados)		
	Berílio, s/u (ver código 22443 — Metais pesados)		
21320	Beta cross laps	17,90	3,4
21321	Beta2-microglobulina, s/u/l	10,10	1,9
21326	Bicarbonato, s/l/u	10,90	2,1
21344	Bilirrubina direta, s/l	1,40	0,3
21340	Bilirrubina total, s/l	1,40	0,3
	Bismuto, s (ver código 22443 — Metais pesados)		
	Brometos, s (ver código 22443 — Metais pesados)		
21372	CA 125	9,60	1,8
21369	CA 15-3	9,80	1,9
21370	CA 19-9	9,60	1,8
21371	CA 72-4	9,60	1,8
	Cádmio, s/u (ver código 22443 — Metais pesados)		
21378	Caféina, s/l	10,40	2,0
21393	Cálcio ionizado, s	9,99	2,1
21396	Cálcio total, s/u	1,30	0,2
21401	Calcitonina, s	12,30	2,4
21412	Cálculo, exame químico	5,18	1,2
21415	Calpropectina	36,50	7,0
	Canabinóides, u (ver códigos 21776 ou 21775 — Drogas)		
	Caracterização de componentes monoclonais (imunofixação / imunossobstração), ver tabela de Imunologia código 25247		
21425	Carbamazepina, s	9,90	1,9
21430	Caroteno, s	11,00	2,1
21435	Catecolaminas, frações (adrenalina, noradrenalina, dopamina), s	17,12	3,9
21438	Catecolaminas, total, u	14,00	2,7

ANEXO III

(continuação)

Diário da República, 1.ª série—N.º 80—24 de abril de 2013

2573

Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
	CEA (ver código 21258 — Antígeno)		
21443	Ceruloplasmina, s (ver código 25096 — Ceruloplasmina, tab. Imunologia)	7,43	1,7
21448	17-cetosteróides, u	8,80	1,7
	Chumbo, s/u		
21466	Cianocobalamina, s (ver código 21458 — Vitamina B12)	15,40	3,0
	Ciclosporina, s/l		
	Cistatina C, s (ver código 25157 — Cystatina, tab. Imunologia)		
	Cistina, doseamento, u (ver código 21207 — Aminoácidos)		
21471	Cistina, u	1,60	0,3
	Citoquinas, cada, s (ver códigos 25281, 25565, Tab. Imunologia)		
21482	Citrato, u	14,50	2,8
21516	Cloretos, estimulação por pilocarpina, suor	28,31	6,5
21513	Cloretos, s/u/l	1,20	0,2
21525	Cobre, doseamento por absorção atómica, s/u/l	8,00	1,5
21527	Cobre, doseamento por absorção atómica, tecidos	17,80	3,4
21529	Cobre, doseamento químico	3,41	0,7
	Cocaína, s/u (ver códigos 21776 e 21775 — Drogas)		
21539	Colesterol da fração HDL, s	1,90	0,4
21545	Colesterol da fração LDL, s	2,40	0,5
21554	Colesterol total, s/l	1,30	0,2
21559	Colinesterases, cada, s	4,10	0,8
21564	Contagem de células, total e diferencial, l	5,80	1,1
21589	Cortisol livre, u	11,24	2,2
21587	Cortisol, s	8,20	1,6
21586	Cortisol, saliva	9,60	1,8
	Acotina (ver código 23085 — Metabolito da nicotina)		
21609	Creatinaquinase (CK), s	1,70	0,3
21612	Creatinaquinase, isoenzimas (eletroforese), s	12,80	2,5
21615	Creatinaquinase, isoenzima MB, s	2,90	0,6
21616	Creatinaquinase, MB massa, s	6,60	1,3
21623	Creatinina, prova de depuração	3,60	0,7
21620	Creatinina, s/u	1,20	0,2
21628	Cristais, identificação com luz polarizada, líquido sinovial	2,80	0,5
	Crómio, s (ver código 22443 — Metais pesados)		
22373	Cromogranina A, s	12,30	2,4
22375	Cyfra 21-1, s/l	14,50	2,8
	D-dímeros (ver tab. de Hematologia)		
21646	Delta4-androstenediona, s	8,00	1,5
21651	Densidade relativa, u/l	1,70	0,3
21125	Desaminase Adenosina (ADA), s/l	8,60	1,7
21656	Desidrogenase alfa-hidroxiútrica (HBDH), s	9,90	1,9
	Desidrogenase da glucose-6-fosfato, s/eritrócitos (ver código 24163 — Glucose, tab. Hematologia)		
21668	Desidrogenase láctica (LDH), isoenzimas, s	10,90	2,1
21665	Desidrogenase láctica (LDH), s/u/l	1,30	0,2
21694	11-Desoxicortisol (composto S), s	17,40	3,3
21647	Desoxipiridinolina, u	14,00	2,7
99010	Determinação da composição corporal por bioimpedância	16,90	3,2
21638	DHEA, Dehidroepiandrosterona, s/u/l	6,95	1,4
21641	DHEA-S, Dehidroepiandrosterona sulfato, s/l	7,10	1,4
	DIG (ver código 22114 — Gonadotrofina)		
21724	Digoxina, s	10,30	2,0
21739	Dihidrotosterona (DHT), s	17,80	3,4
	1,25-Dihidroxitamina D, s (ver código 22992 — Vitamina D)		
	Dopamina (ver código 21435 — Catecolaminas)		
21776	Drogas de abuso, doseamento, cada, s/u	10,40	2,0
21775	Drogas de abuso, pesquisa, cada, s/u	5,68	1,3
	D-xilose (ver código 22999 — Prova de D)		
21777	Drogas terapêuticas, outras, doseamento, cada, s	10,40	2,0
21780	Elastase fecal	35,70	6,9
22676	Eletroforese de proteínas, s	2,40	0,5
22678	Eletroforese de proteínas, u (sem concentração)	2,40	0,5
21240	Enzima de conversão da Angiotensina (ECA), s/l	7,00	1,3
	Equilíbrio ácido-base (pH, pCO ₂ , pO ₂ , SatO ₂ , CO ₂ , ...), ver código 21789 — Gasimetria		
21794	Eritropoietina, s	5,20	1,0
	Espermograma (ver código 21835 — Líquido seminal)		
21804	Esterco bilina, pesquisa, fezes	3,00	0,6
21809	Estradiol (17β), E2, s	4,20	0,8
21819	Estriol livre, E3l, s	7,10	1,4
21822	Estriol total, E3t, s	7,10	1,4
21832	Estudo espectrofotométrico do líquido amniótico	3,30	0,6
21145	Etanol, s	9,80	1,9
23065	Everolimus, s	11,50	2,2
21875	Fenitoína, s	11,40	2,2
	Fenobarbital (ver código 21777 — Drogas)		
21895	Ferritina, s	4,80	0,9
	Ferro, absorção atómica, s/u (ver código 22443 — Metais pesados)		

ANEXO III

(continuação)

2574

Diário da República, 1.ª série—N.º 80—24 de abril de 2013

Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
21904	Ferro, absorção atómica, tecidos	8,00	1,5
21906	Ferro, capacidade de fixação, s	1,30	0,2
21900	Ferro, s	1,30	0,2
	Flurazepam (ver código 21776 ou 21777 — Drogas)		
21075	Folato eritrocitário, s	15,00	2,9
21074	Folatos, s	5,70	1,1
21932	Fosfatase ácida total, s	1,90	0,4
21929	Fosfatase ácida, fração prostática (PAP), (mét. imunológico), s	6,00	1,2
21941	Fosfatase alcalina, isoenzima ósseo, s/l	11,20	2,1
21938	Fosfatase alcalina, isoenzimas, s	11,70	2,2
21935	Fosfatase alcalina, s	1,30	0,2
21976	Fosfato, s/u	1,10	0,2
21981	Frutosamina, s	2,20	0,4
21989	Frutose, doseamento, s/u/l	7,00	1,3
22027	Galanina, s	39,40	7,6
22035	Gamaglutamil transferase (γGT)	1,50	0,3
21789	Gasimetria (pH, pCO ₂ , pO ₂ , SatO ₂ , CO ₂ , ...), s	10,80	2,1
22040	Gastrina, s	12,60	2,4
21192	Gentamicina, s	3,10	0,6
22050	Globulina de transporte da tiroxina (TBG), s	6,20	1,2
22055	Glucagon, s	12,60	2,4
22076	Glucose, doseamento, s/u/l	1,10	0,2
	Glucose-6-fosfato-desidrogenase, s/eritrócitos (ver tab. de Hematologia)		
22099	Glutamina, s/l	24,00	4,6
	Glutatião, s (ver tab. de Hematologia, 24064 — Enzimas)		
22116	Gonadotrofina coriônica (HCG), s	6,60	1,3
22114	Gonadotrofina coriônica (teste imunológico de gravidez), u	2,30	0,4
22119	Gonadotrofina coriônica, subunidade Alfa (α HCG), s	7,60	1,5
22120	Gonadotrofina coriônica, subunidade Beta (β HCG), s	6,50	1,2
22121	Gonadotrofina coriônica, subunidade Beta, fração livre (FB HCG), s	7,00	1,3
22125	Grau de digestão de alimentos, fezes	4,68	1,1
22127	Grelina, s	11,80	2,3
22140	Haptoglobina, s	4,40	0,8
22148	Hemoglobina F, pesquisa (APT teste), fezes	1,50	0,3
22151	Hemoglobina A1c (glicada)	7,30	1,6
22154	Hemoglobina, pesquisa, u	1,25	0,3
22157	Hemopexina	8,60	1,7
22159	Hemossiderina, pesquisa, u	1,50	0,3
22187	17-hidrocorticosteróides (17-OHCS), u	7,43	1,7
22200	Hidroxi prolina total, u	13,80	2,6
22213	Homocisteína, s	16,40	3,1
22220	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), s	6,10	1,2
22223	Hormona antidiurética (ADH), s	26,40	5,1
22225	Hormona anti-Mulleriana (AMH)	26,40	5,1
22226	Hormona do crescimento (HGH), s	7,30	1,4
22238	Hormona foliculo-estimulante (FSH), s	4,00	0,8
22241	Hormona lactogénica placentária (HPL), s	18,70	3,6
22244	Hormona luteínica (LH), s	4,00	0,8
	Hormona luteínica, fator de libertação (LRH), s (ver código 22703 — Prova)		
22250	Hormona paratiroideia (PTH), s	7,40	1,4
22253	Hormona tiroestimulante (TSH), s	3,90	0,7
	IGF1 (ver código 22795 — Somatomedina C)		
22260	IGF-BP3, s	21,60	4,1
22275	Imipramina, s	10,40	2,0
22945	Imibina A, s	23,30	4,5
22280	Insulina, s	5,40	1,0
	Interleucinas (ver códigos 25281, 25565, tab. Imunologia)		
22270	Iodo, u	5,30	1,0
22271	Ionograma (Na, K, Cl), s/u	1,50	0,3
22298	Lactato (ácido láctico), s/l	5,10	1,0
22306	Lactose, doseamento, u/l	7,50	1,4
22303	Lactose, pesquisa, u	1,50	0,3
	L-dopa, s (ver código 22235 — Prova L-dopa)		
22313	Leptina, s	15,20	2,9
22324	Lidocaína, s	10,40	2,0
22342	Lipase das lipoproteínas, s	6,60	1,3
22329	Lipase, s/u	2,30	0,4
22340	Lipoproteínas (eletroforese), s	3,00	0,6
21835	Líquido seminal, estudo morfológico	3,80	0,8
21830	Líquido seminal, estudo químico, cada doseamento (1)		
22345	Líquido sinovial, estudo morfológico	2,60	0,5
22346	Líquido sinovial, estudo químico, cada doseamento (1)		
22343	Lisozima, doseamento, s/u	47,50	9,1
22347	Lítio, s	3,92	0,9
22348	Macro-prolactina, s	4,00	0,8
22363	Magnésio por absorção atómica, eritrócitos/fezes	8,80	1,7

ANEXO III

(continuação)

Diário da República, 1.ª série—N.º 80—24 de abril de 2013

2575

Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
22358	Magnésio por absorção atómica, u	9,10	1,7
22357	Magnésio, s/u	1,60	0,3
	Manganésio, s/u (ver código 23125 — Espectrofotometria)		
22377	Marcadores tumorais, não discriminados, cada	7,40	1,4
22385	Melatonina, saliva	19,10	3,7
22400	Mercurio, doseamento, s/u	9,00	1,7
23085	Metabolito da nicotina (acotinina), s/u	5,10	1,0
	Metadona, s/u (ver código 21776 — Drogas)		
	Metahemoglobina, doseamento, s (ver código 24405 — Metahemoglobina, tab. Hematologia)		
22443	Metais pesados (ex: arsénio, bismuto, bário, etc.), cada	9,30	1,8
22410	Metanefrinas fraccionadas, s/u	24,50	4,7
22413	Metanefrinas (total), s/u	14,00	2,7
21151	Metanol, s	43,70	8,4
22451	Metotrexato, s/l	20,80	4,0
	Micro-albuminúria (ver código 21141 — Albumina de baixa concentração)		
22461	Mioglobina, s/u	6,85	1,6
22466	Monóxido de carbono, s	9,80	1,9
22509	Neuropeptídeo Y (NPY), s	8,80	1,7
	Níquel, s (ver código 22443 — Metais pesados)		
22508	NSE (Neuro enolase específica), s/l	7,80	1,5
22511	5'-nucleotidase, s	2,50	0,5
22513	Oligoelementos não discriminados (ex: zinco, ouro, etc.) cada	7,50	1,4
22527	OPG (Osteoprotegerina), s	13,80	2,6
22521	Osmolalidade, s/u/l	7,93	1,8
22526	Osteocalcina, s	15,70	3,0
22541	Oxalatos, u	31,10	6,0
22566	Paraquat, pesquisa, s/u	2,30	0,4
22572	Pepsinogénio I, s	50,70	9,7
22573	Pepsinogénio II, s	50,70	9,7
22581	Peptídeo C, s/u	6,50	1,2
22582	Peptídeo intestinal vasoactivo	150,00	28,8
22578	Peptídeo natriurético (tipo B), s	29,60	5,7
22569	Peptídeo relacionado com a hormona paratiróidea (PTHrP), s	13,50	2,6
22675	Pesquisa de Bandas Oligoclonais no Líquor por focagem isoelectrica	52,10	10,0
22586	pH, l	1,10	0,2
	Pigmentos biliares, pesquisa, u (ver código 22959 — Urina)		
22605	Piridinolina, s	17,90	3,4
22604	Piruvato, s/u/l	12,80	2,5
22603	PIVKA II, s	16,00	3,1
22601	Ponto redox	33,50	6,4
22608	Porfirinas, doseamento, u	30,06	6,9
22612	Porfobilinogénio, doseamento, s/u/fezes	7,50	1,4
22611	Porfobilinogénio, pesquisa, u/fezes	1,50	0,3
22617	Potássio, s/u	1,20	0,2
22620	Pré-albumina, s	5,10	1,0
22622	Pregnanediol, u	7,00	1,3
22627	Pregnanetriol, u	7,00	1,3
22640	Procalcitonina, s	14,20	2,7
22642	Progesterona (PRG), s	6,40	1,2
22647	Prolactina (PRL), s	4,00	0,8
22606	Proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A)	9,40	1,8
22671	Proteína C reativa Ultra sensível, s	7,40	1,4
22669	Proteína C reativa, s	3,17	0,7
22673	Proteína de transporte das hormonas sexuais (SHBG), s	5,30	1,0
22674	Proteína S-100, s	18,30	3,5
22679	Proteínas (total), s/u/l	1,30	0,2
22700	Prova de clomifene, cada doseamento LH, FSH, estradiol e testosterona (1)		
22229	Prova de clonidina, Hormona do crescimento (HGH), cada doseamento (1) (2)		
22963	Prova de concentração ou diluição de urina (1)		
22999	Prova de D — Xilose, s/u	10,10	1,9
21590	Prova de dexametasona, cada doseamento (1) (2)		
22232	Prova de estimulação com Arginina, hormona do crescimento (HGH), cada doseamento (1) (2)		
22998	Prova de estimulação com CRF, cada doseamento (1) (2)		
22997	Prova de estimulação com GHRH, cada doseamento (1) (2)		
22703	Prova de estimulação com LHRH, cada doseamento de FSH e de LH (1) (2)		
22237	Prova de estimulação com TRH, cada doseamento (1) (2)		
22256	Prova de estimulação com TRH, hormona tiroestimulante (TSH), cada doseamento (1) (2)		
21596	Prova de estimulação por ACTH depósito, cada doseamento (1) (2)		
21593	Prova de estimulação por ACTH simples, cada doseamento (1) (2)		
22755	Prova de furosemida, renina, cada doseamento (1)		
22706	Prova de gonadotrofina coriónica, cada doseamento de FSH e de LH (1) (2)		
22709	Prova de hipoglicémia com administração insulina I.V., cada doseamento (1)		
21164	Prova de infusão salina aldosterona/renina, cada doseamento (1)		
21599	Prova de metapirone, cada doseamento (1) (2)		
22986	Prova de privação de água, vasopressina (1)		
22715	Prova de sobrecarga glucídica, cada doseamento de glucose e de HGH (1) (2)		

ANEXO III

(continuação)

2576

Diário da República, 1.ª série—N.º 80—24 de abril de 2013

Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
22014	Prova de tolerância à galactose, cada doseamento (1) (2)		
22718	Prova de tolerância à glucose, doseamentos de insulina e glucose, cada doseamento (1) (2)		
22058	Prova de tolerância do Glucagon, com doseamentos glucose, insulina, peptido C, cada doseamento (1) (2)		
22235	Prova L-dopa (com ou sem propanolol), hormona do crescimento (HGH), cada doseamento (1) (2)		
22712	Prova múltipla p/TRH, LHRH e hipoglicémia, cada doseamento (1) (2)		
22085	Prova tolerância à glucose, cada doseamento (1) (2)		
22091	Prova tolerância à tolbutamida, cada doseamento de glucose, (1) (2)		
22088	Prova tolerância com glucose endovenosa, cada doseamento de glucose (1) (2)		
22319	Prova tolerância, Leucina, cada doseamento (1)		
	PSA (ver códigos 21261 e 21262 — Antígeno)		
22752	Renina, s	14,90	2,9
22754	Resistina, s	12,50	2,4
22756	Retinol — Proteína de ligação (RBP), s	23,30	4,5
21041	Salicilatos, s	10,40	2,0
22757	S-rank1, s	13,80	2,6
22768	Sangue oculto nas fezes, fezes	3,00	0,7
22765	Sangue, pesquisa, suco gástrico ou duodenal	3,10	0,6
22770	SCC, s	26,50	5,1
22778	Selénio, s/u	9,60	1,8
22787	Serotonina, s/l	17,30	3,3
22783	Serotonina, u	18,20	3,5
22792	Sirolimus, s	15,00	2,9
22793	Sódio, s/u	1,20	0,2
22795	Somatomedina C (IGF1)	18,20	3,5
22797	Somatostatina, s	38,30	7,4
22790	Substâncias redutoras, pesquisa, u/fezes	1,50	0,3
	Suor, Prova de (ver código 21516 — Cloretos)		
22815	Tacrolimus (FK 506)	50,00	9,6
	TBG (ver código 22050 — Globulina)		
22800	Telo-peptídeo C terminal do colagénio tipo 1 (Ctx), s/u	11,50	2,2
22805	Telo-peptídeo N terminal do colagénio tipo 1 (Ntx), s	11,50	2,2
22823	Teofilina/aminofilina, s	10,30	2,0
22836	Testosterona livre, s	9,10	1,7
22839	Testosterona total, s	6,10	1,2
	TIG (ver código 22114 — Gonadotrofina)		
22879	Tiroglobulina, s	7,30	1,4
22892	Tirotrofina de ação mais prolongada, fator libertação (LATS), s	15,70	3,0
22889	Tirotrofina, fator libertação (TRF), s	15,70	3,0
22897	Tiroxina livre (FT4), s	4,80	0,9
22900	Tiroxina total (T4), s	3,50	0,7
22903	TNF — alfa fator necrotumoral, s	7,30	1,4
22905	TPS, s	13,00	2,5
22906	Transferrina deficiente em carboidratos (% CDT), s	16,10	3,1
22907	Transferrina, s	3,10	0,6
22920	Triglicéridos, s/u/l	1,70	0,3
22925	Triiodotironina livre (FT3), s	4,80	0,9
22928	Triiodotironina total (T3), s	3,50	0,7
22946	Troponina T, I, s, cada	9,40	1,8
22949	Ureia, s/u	1,30	0,2
22959	Urina, análise bioquímica semiquantitativa	0,70	0,3
22957	Urina, análise microscópica do sedimento	1,90	0,4
22960	Urina, análise quantitativa do sedimento (contagem por minuto)	2,74	0,5
22954	Urina, análise sumária (inclui análise do sedimento)	3,67	0,8
	Urobilina, pesquisa, u (ver código 22959 — Urina)		
	Urobilinogénio, pesquisa, u (ver código 22959 — Urina)		
21104	Valproato, s	9,90	1,9
21193	Vancomicina, s	3,10	0,6
	Vasopressina (ver código 22223 — Hormona)		
22991	Vitamina A (retinol), s	37,20	7,1
22864	Vitamina B1 (tiamina), s	37,80	7,3
21458	Vitamina B12 (cianocobalamina)	7,20	1,4
22760	Vitamina B2 (riboflavina), s	37,80	7,3
22599	Vitamina B6 (piridoxina), s	37,80	7,3
21053	Vitamina C (ácido ascórbico), s/u/l	37,80	7,3
22992	Vitamina D (calcifediol, calciferol e outras), cada, s	28,56	7,5
21181	Vitamina E (tocoferol), s	37,80	7,3
22994	Vitamina K, s	37,20	7,1
	BIOQUÍMICA GENÉTICA		
20215	7-dehidrocolesterol (pesquisa), s	27,40	5,3
20008	Ácido fitânico	103,10	19,8
20010	Ácido guanidinoacético (análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa), u	83,10	16,0
21097	Ácido orótico, u	42,20	8,1
20013	Ácido pristânico	33,50	6,4
20015	Ácido siálico em células ou urina	102,50	19,7

ANEXO IV

Questionário no âmbito da tese final do mestrado, sobre o tema: “Barreiras e Limitações de uma Unidade de Farmacocinética Clínica”.

Profissional: _____

Data: _____

Hospital: _____

Caraterização do Serviço Hospitalar

1. De entre as diferentes actividades desenvolvidas pelos SF, existe a Pk clinica?
2. Há um departamento PK clínica inserido nos SF? (Se a resposta é não, passar diretamente para questão 29).

Atuação na monitorização plasmática de fármacos

3. Quem é o principal responsável (área profissional) pelo departamento de Pk clinica/monitorização plasmática nos SF?
4. Em particular os farmacêuticos tiveram formação especifica em monitorização farmacocinética?
5. Quantos doentes estiveram a serem seguidos em monitorização farmacocinética nos últimos 6 meses? Qual a idade média dos doentes?
6. Quem propõe a monitorização cinética de um fármaco para um doente?
7. O pedido de TDM é via prescrição electrónica?
 - 7.1. Existe um impresso próprio? (Ficar com um exemplo se possível)
8. Quais os fármacos que atualmente estão sob monitorização de concentrações plasmáticas?
9. Qual é o principal motivo para pedidos de monitorização farmacocinética?
10. Existem protocolos de trabalho/manuais/fluxogramas para realizar monitorização sérica desses fármacos? Se sim, quais. (Ficar com um exemplo se possível)
11. Qual é o profissional que está sempre presente em cada passo (médico, farmacêutico, enfermeiro)?
12. Quais são os passos que considera mais críticos?
13. E os mais limitantes? De que forma?
14. Os resultados do serviço de bioquímica/serviço de análises clínicas são comunicados ao departamento de PK clinica?
 - 14.1. Como é comunicado o resultado (de que forma)?

ANEXO IV

(continuação)

15. Quem interpreta os resultados das concentrações séricas? (Medico, farmacêutico, outros (referir quais)
 - 15.1. E dos resultados do cálculo PK?
16. Quais os recursos analíticos utilizados para determinar as concentrações do fármaco?
 - 16.1. São validados de que forma e frequência?
17. Quais os recursos informáticos utilizados? Em que fases?
18. Qual o custo médio por doente? (O mín e o máx?)
19. Existem indicadores de qualidade para avaliar o processo PK no departamento de PK?

Barreiras e Limitações

20. Quais os fatores que dificultaram (ou impediram) a implementação do departamento de monitorização farmacocinética ou Pk clinica?
21. Quais os riscos para o doentes decorrentes da aplicação da monitorização plasmática/Pk?
22. Qual dos seguintes fatores considera que constitui uma limitação ou barreira à monitorização farmacocinética na sua prática diária?
 - 22.1. Tecnologia
(ausência de sistemas informáticos; instrumentos analíticos inadequados ou escassos) O sistema informático é relevante?
 - 22.2. Ambiente
(falta de divulgação do processo; horário; erros nos procedimentos; ausência de RH, falta de especialização, de médicos, enfermeiros, farmacêuticos)
 - 22.3. Economia
(falta de recursos financeiros, para...)
 - 22.4. Doente
(falta de acesso aos dados do doente, ausência de doentes com indicação para TDM)
23. Qual é para si a mais limitante de todas e de que forma compromete os resultados clínicos?
24. Foi feito algum estudos no hospital sobre esta atividade?
 - 24.1. Quando?
 - 24.2. Que tipo: custo – utilidade ; Custo – benefício; Custo – efetividade?
25. Sugestões de melhoria?

ANEXO V

Exemplo de uma normas do processo de farmacocinética.

(Foi autorizado o uso na presente Tese)

	Procedimento Sectorial ÁREA DE FARMÁCIA	MED. 1120
	FARMACOCINÉTICA	

APROVAÇÃO

1. OBJECTIVO
 Permitir a correcta administração de um fármaco através da determinação de níveis séricos desse fármaco, resultando num controlo terapêutico individualizado.

2. ÂMBITO DE APLICAÇÃO
 O presente Procedimento aplica-se a:

- Serviços Farmacêuticos;
- Todos os farmacêuticos.

3. RESPONSABILIDADES

3.1. Pela implementação do Procedimento:

ENTIDADES	Ponto
Director da Área da Farmácia	Aprovação
Responsável de Pólo 	Implementação

3.2. Pela revisão do procedimento: Farmacêuticos

4. DEFINIÇÕES
 A farmacocinética é uma disciplina que se ocupa do estudo quantitativo das alterações que se produzem nas concentrações dos fármacos e seus metabolitos no organismo, apresentando na actualidade duas aplicações prioritárias:

- Desenvolvimento de novos fármacos
- Individualização posológica a fim de otimizar a resposta terapêutica.

	ELABORAÇÃO	
GQSD	VERIFICAÇÃO	

	EDIÇÃO	PRÓXIMA EDIÇÃO	Nº PÁGS.
A	Junho 2011	Junho 2014	1/5

ANEXO V

(continuação)

	Procedimento Sectorial ÁREA DE FARMÁCIA	MED. 1120
	FARMACOCINÉTICA	

O desenvolvimento da Farmacocinética clínica ou da monitorização das concentrações séricas deve-se essencialmente às seguintes causas:

1. A relação existente entre concentrações séricas e resposta terapêutica criou a necessidade de se estabelecerem, para alguns fármacos uma margem de níveis séricos associados a uma eficácia máxima com uma incidência mínima de efeitos adversos. Nestas situações deverá individualizar-se a posologia para assegurar que as concentrações séricas se mantenham dentro da margem terapêutica.
2. Os níveis séricos e os parâmetros farmacocinéticos apresentam uma grande variabilidade intra e interindividual. Assim, a determinação das concentrações séricas permite ajustar a dose adequada ao doente.
3. As técnicas analíticas disponíveis para a determinação das concentrações séricas de fármacos nos fluidos biológicos devem cumprir algumas exigências fundamentais (especificidade, sensibilidade, exactidão e precisão). Das várias técnicas possíveis, as imunoenzimáticas são as mais habitualmente utilizadas.
4. O desenvolvimento dos métodos farmacocinéticos e a incorporação do apoio informático proporcionam um suporte indispensável para a realização de cálculos, determinação de parâmetros, estudos de simulação e estabelecimento de doses. Os métodos farmacocinéticos utilizados na optimização da posologia, recorrem a três tipos de informação:
 - a) Populacional (nomogramas, equações e programas informáticos)
 - b) Níveis séricos (obtidos no início de tratamento ou uma vez alcançado o estado estacionário)
 - c) Mista (métodos bayesianos).

O software disponível na farmacocinética clínica, deve então ser seleccionado em função dos fármacos incluídos e na possibilidade de novas inclusões, na flexibilidade em relação aos modelos farmacocinéticos e métodos de estimativa dos parâmetros, nas diferentes populações existentes, na possibilidade na alteração dos parâmetros farmacocinéticos e outros factores, na informação gráfica e/ou escrita fornecida e na simplicidade da utilização.

As principais indicações para monitorização de concentrações séricas são as seguintes:

- a) Suspeita de dose subterapêutica;
- b) Suspeita de toxicidade e/ou intoxicação aguda;
- c) Risco de interacções;
- d) Fracasso terapêutico e/ou modificações da resposta;
- e) Individualização posológica, especialmente em doentes de risco (insuficientes renais, hepáticos e cardíacos, doentes idosos e recém nascidos);
- f) Controlo de níveis séricos após alteração posológica.

Não se justifica a monitorização por rotina em doente com níveis séricos controlados.

Assim, a monitorização deverá sempre ser considerada como um instrumento que pode contribuir (associada aos critérios clínicos) para melhorar a eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos.

	EDIÇÃO	PRÓXIMA EDIÇÃO	Nº PÁGS.
A	Junho 2011	Junho 2014	2/5

ANEXO V

(continuação)

	Procedimento Sectorial ÁREA DE FARMÁCIA	MED. 1120
	FARMACOCINÉTICA	

5. SIGLAS E ABREVIATURAS

CHKS/HAQU – *Caspe Healthcare Knowledge Systems/Healthcare Accreditation and Quality Unit*

CHLC – Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

SF – Serviços Farmacêuticos

6. REFERÊNCIAS

- Manual Internacional da Qualidade CHKS/HAQU, 2010:

NORMA	TÍTULO	CRITÉRIOS
12	Gestão de medicamentos	12.29

- Política da Qualidade do CHLC, EPE.
- Boas Práticas em Farmácia Hospitalar – Ordem dos Farmacêuticos – 1999
- Schumacher, Gerald E., Therapeutic Drug Monitoring
- Ritschel, W.A., Handbook of Basic Pharmacokinetics
- Shargel, Leon; Yu, Andrew, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics

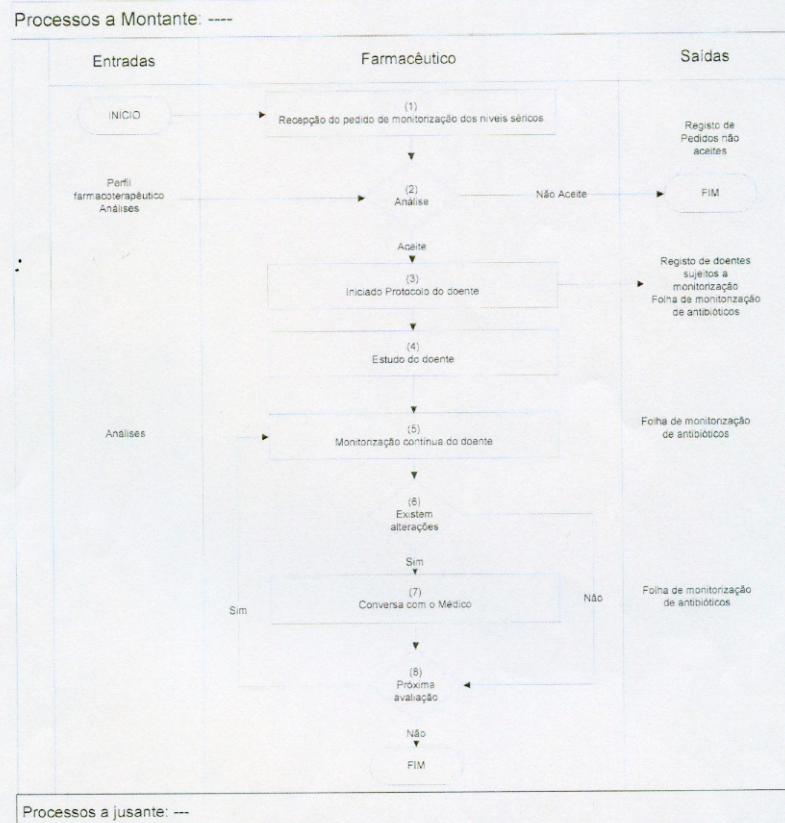
	EDIÇÃO	PRÓXIMA EDIÇÃO	Nº PÁGS.
A	Junho 2011	Junho 2014	3/5

ANEXO V

(continuação)

	Procedimento Sectorial ÁREA DE FARMÁCIA	MED.1120
	FARMACOCINÉTICA	

7. DESCRIÇÃO



	EDIÇÃO	PRÓXIMA EDIÇÃO	Nº PÁGS.
A	Junho 2011	Junho 2014	4/5

ANEXO V

(continuação)

	Procedimento Sectorial ÁREA DE FARMÁCIA	MED. 1120
	FARMACOCINÉTICA	

	Descrição	Documentos	Registos
1	O pedido chega oralmente através do médico ou do farmacêutico responsável pelo serviço e é registado no modelo "Doentes sujeitos a Monitorização Terapêutica". Analisam-se as análises e o perfil farmacoterapêutico.		Doentes sujeitos a Monitorização terapêutica
2	É verificado se o doente cumpre com os requisitos de inclusão no programa de farmacocinética O pedido é registado no mesmo modelo referido no ponto 1.	Procedimento Farmacocinética Clínica	Doentes sujeitos a Monitorização terapêutica
3	Introdução do doente no sistema informático PKS Aberta a Folha de Monitorização de antibióticos		Folha de Monitorização de antibióticos
4	Estudo do doente		
5	Cada vez que o doente é monitorizado é imprimida a Folha de Monitorização sérica de antibióticos e analisada com o Médico		Folha de Monitorização sérica de antibióticos
6	Proposta de alteração comunicada ao médico		
7	Diálogo com o médico prescriptor		
8	Arquivo dos registos em pasta própria por ano e antibiótico		

Indicadores: % Nº de doentes monitorizados / Total
Eficácia da monitorização de doentes
(% de alterações na dose ou intervalo de administração)

8. ANEXOS**8.1. Impressos****8.2. Outros**

Anexo 1 - Monitorização sérica de fármacos:

- Protocolo de monitorização de aminoglicosidos em doses múltiplas
- Protocolo de monitorização de aminoglicosidos em dose única diária
- Protocolo de monitorização de vancomicina em doses múltiplas
- Protocolo de monitorização de vancomicina em perfusão contínua

Anexo 2 - Monitorização sérica de antibióticos

Anexo 3 - Doentes sujeitos a monitorização terapêutica

	EDIÇÃO	PRÓXIMA EDIÇÃO	Nº PÁGS.
A	Junho 2011	Junho 2014	5/5