

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE **MEDICAMENTOS**

Contextualização e Arcabouço Conceitual



Conselho
Federal de
Farmácia

www.cff.org.br



MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE **MEDICAMENTOS**

Contextualização e Arcabouço Conceitual

Brasília, 2022



Este livro foi avaliado e recomendado para publicação por pareceristas *ad hoc*. Esta obra está licenciada com uma Licença Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0, Brasil. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Conselho Federal de Farmácia.

Monitorização terapêutica de medicamentos: contextualização e arcabouço conceitual / Conselho Federal de Farmácia. – Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2022.

PDF (84 p.) : il.

ISBN 978-65-87599-25-0

DOI: 10.14450/profar.9786587599250

1. Monitoramento de medicamentos. 2. Toxicologia. 3. Atenção à saúde. I. Título.

CDU 615.1

Conselho Federal de Farmácia – CFF

SHIS QI 15 Lote L - Lago Sul

Brasília – DF - Brasil

CEP: 71635-615

Fone: +55 (61) 3878-8757/3878-8756

E-mail: cff@cff.org.br

Home page: <http://www.cff.org.br>

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

Walter da Silva Jorge João
Presidente

Lenira da Costa Silva
Vice-Presidente

Luiz Gustavo de Freitas Pires
Secretário-Geral

João Samuel de Moraes Meira
Tesoureiro

CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Isabela de Oliveira Sobrinho
2022/2025

Mônica Meira Leite Rodrigues
2020/2023

Marcos Aurélio Ferreira da Silva
2019/2022

Carlos André Oeiras Sena
2022/2025

Altamiro José dos Santos
2022/2025

Egberto Feitosa Filho
2020/2023

Gilcilene Maria dos Santos Al Chaer
2022/2025

Gedayas Medeiros Pedro
2020/2023

Ernestina Rocha de Sousa e Silva
2023/2026

Luís Marcelo Vieira Rosa
2018/2021

Gizelli Santos Lourenço Coutinho
2022/2025

Gerson Antônio Pianetti
2020/2023

Márcia Regina Cardeal Gutierrez Saldanha
2022/2025

José Ricardo Arnaut Amadio
2019/2022

Walter da Silva Jorge João
2020/2023

João Samuel de Moraes Meira
2020/2023

José de Arimatea Rocha Filho
2020/2023

Ítalo Sávio Mendes Rodrigues
2020/2023

Luiz Gustavo de Freitas Pires
2019/2022

Maely Peçanha Fávero Retto
2020/2023

Lenira da Silva Costa
2020/2023

Jardel Teixeira Moura
2020/2023

Adonis Motta Cavalcante
2022/2025

Josué Schostack
2020/2023

Hortência Salett Muller Tierling
2023/2023

Maria de Fátima Cardoso Aragão
2019/2022

Antonio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior
2020/2023

Martha de Aguiar Franco Ramos
2019/2022

AUTORES

Alexis Morales Ortiz

Universidade dos Andes - Venezuela

Aline de Oliveira Magalhães Mourão

Hospital João XXIII - Minas Gerais

Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos

Cristina Sanches

Universidade Federal de São João Del-Rey

Elisangela da Costa Lima

Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Felipe Nunes Bonifácio

Ministério da Saúde

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Lucas Miyake Okumura

Escritório de Gerenciamento de Valor

Hospital Pequeno Príncipe

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos

Patrícia Carvalho Baruel Okumura

Hospital Sírio-Libanês - São Paulo

PREPARAÇÃO DA CONSULTA PÚBLICA/CFF N° 01/2020

Daniel Correia Júnior

Conselho Federal de Farmácia

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Leilane Alves Pereira

Conselho Federal de Farmácia

AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES À CONSULTA PÚBLICA/CFF N° 01/2020

Aline de Oliveira Magalhães Mourão

Hospital João XXIII - Minas Gerais

Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos

REVISÃO LINGUÍSTICA

Ilana Socolik

Conselho Federal de Farmácia

Luiz Carlos Costa Ferreira

Conselho Federal de Farmácia

REVISÃO TÉCNICA

Amanda Valle Pinhatti

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Cláudia Mara Ribeiro Leiser

Universidade Estadual de Londrina

Danilo César Galindo Bedor

Universidade Federal de Pernambuco

Dora Silva Correa de Moraes

Universidade Estadual de Londrina

Elza Kimura Grimshaw

Universidade Estadual de Maringá

Graziela Ferreira Escobar

A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo

Henry Pablo Lopes Campos e Reis

Universidade Federal do Ceará

Ivone Santiago Lopes

A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo

Joice Zuckermann

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

José Eduardo Gonçalves

Universidade Federal de Minas Gerais

Karine Maria Boll

Universidade Estadual de Londrina

Lídia Einsfeld

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Livia Maria Gonçalves Barbosa

Consultora - São Paulo

Maria Fernanda Salomão de Azevedo

Universidade Santo Amaro - São Paulo

Maira Ludna Duarte

Universidade Federal de Pernambuco

Marinei Campos Ricieri

Hospital Pequeno Príncipe - Paraná

Rafael Linden

Universidade Feevale

Sayonara Rangel Oliveira

Universidade Estadual de Londrina

Simone Dalla Pozza Mahmud

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Sirlei Luiza Zanluchi Donega

Universidade Estadual de Londrina

Tiago Severo Peixe

Universidade Estadual de Londrina

Valéria Santos Bezerra

Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar

Universidade Federal de Pernambuco

ACOMPANHAMENTO E REVISÃO DO PROJETO GRÁFICO

Ilana Socolik

Conselho Federal de Farmácia

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Luiz Carlos Costa Ferreira

Conselho Federal de Farmácia

PROJETO GRÁFICO

Glaucio Coelho

MC&G DESIGN EDITORIAL

REVISÃO FINAL

Cristina Sanches

Universidade Federal de São João Del-Rey

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Tarcisio José Palhano

Conselho Federal de Farmácia

COORDENAÇÃO

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

AGRADECIMENTOS

Aos farmacêuticos que colaboraram encaminhando contribuições durante a Consulta Pública e à equipe do Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Minas Gerais (CIAToxMG) do Hospital João XXIII, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), em especial ao médico Dr. Adebald de Andrade Filho e à farmacêutica Maria Augusta Amaral Campos, pelo envio de informações que contribuíram para a construção dos casos clínicos referentes à intoxicação por paracetamol.

Ao Benjamin Pastore da Costa Lima Vieira, filho da autora Elisângela da Costa Lima e à Lis Baruel Okumura, filha dos autores Lucas Miyake Okumura e Patrícia Carvalho Baruel Okumura, gestados durante o processo de desenvolvimento desta obra

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1

Etapas do serviço de monitorização terapêutica de medicamentos 23

FIGURA 2

Processo geral do cuidado farmacêutico no serviço de monitorização terapêutica de medicamentos 32

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1

Exemplos de fármacos cuja monitorização terapêutica pode ser necessária 21

QUADRO 2

Valores de referência da concentração e tempo ideal para a coleta de amostra de alguns fármacos 30

QUADRO 3

Índices farmacodinâmicos e farmacocinéticos para predição de eficácia/efetividade de antimicrobianos 35

QUADRO 4

Definições dos atributos da qualidade 37

QUADRO 5

Indicadores sugeridos para a avaliação de serviços de monitorização terapêutica de medicamentos 39

SUMÁRIO

FALA DO PRESIDENTE	11
1 APRESENTAÇÃO	13
2 CONCEITOS E HISTÓRICO	15
3 MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS	19
3.1 POR QUE REALIZAR?	19
3.2 QUAIS PACIENTES?	19
3.3 QUAIS FÁRMACOS?	20
3.4 COMO REALIZAR?	21
3.4.1 Etapa pré-analítica: avaliação das necessidades do paciente	23
3.4.2 Etapa pré-analítica: coleta da amostra	24
3.4.3 Etapa analítica: quantificação do fármaco na amostra biológica	27
3.4.4 Etapa pós-analítica: avaliação do resultado analítico e acompanhamento do paciente	28
4 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS	33
5 MELHORIA DA QUALIDADE	37
6 CASOS CLÍNICOS	41
6.1 AMICACINA	43
6.2 CICLOSPORINA	48
6.3 DIGOXINA	51
6.4 FENITOÍNA	55
6.5 PARACETAMOL	58
6.6 TACROLIMO	62
6.7 VANCOMICINA	65
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICES	75

FALA DO PRESIDENTE

Após a publicação das Resoluções/CFF nºs 585 e 586, em agosto de 2013, diversas estratégias foram planejadas pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) para colocar em prática o sonho consignado nessas legislações, como a criação do Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde (Profar/CFF). Esse programa tem como principais objetivos a disseminação de conhecimentos e o desenvolvimento de habilidades para a provisão de serviços farmacêuticos, que proporcionem cuidado ao paciente, à família e à comunidade, contribuindo, assim, para o uso racional de medicamentos, a otimização da farmacoterapia, a prevenção de doenças e a promoção e recuperação da saúde.

O Profar/CFF está fundamentado no livro intitulado “Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade - contextualização e arcabouço conceitual”, que aborda os serviços e os procedimentos farmacêuticos cuja prática o CFF estimula, como é o caso da Monitorização Terapêutica de Medicamentos (MTM). Nesse contexto, a publicação deste manual disponibiliza aos farmacêuticos um compilado de informações importantes para a prática da MTM, propõe um processo de trabalho e discute exemplos de casos clínicos.

É com grande alegria que entregamos esta publicação à categoria, construída com muita pesquisa e dedicação por um grupo de profissionais da área. A primeira versão foi colocada em consulta pública, no período de 22 de maio a 30 de junho de 2019.

Esperamos que os farmacêuticos encontrem nesta publicação informações valiosas que permitam aprimorar sua prática, de modo a contribuir para que os pacientes obtenham os melhores resultados possíveis com os seus tratamentos.

WALTER DA SILVA JORGE JOÃO

Presidente do Conselho Federal de Farmácia

APRESENTAÇÃO

A Monitorização Terapêutica de Medicamentos (MTM) é uma estratégia utilizada para melhorar a efetividade e a segurança dos medicamentos. Ao prestar o serviço de MTM, o farmacêutico avalia a farmacoterapia do paciente e utiliza os resultados laboratoriais dos níveis séricos de fármacos como subsídio para a tomada de decisão, com o objetivo de individualizar doses, otimizar a farmacoterapia e melhorar os resultados em saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). Este manual foi elaborado com o objetivo de consolidar informações fundamentais que possam instrumentalizar a implantação e o aprimoramento do serviço de MTM na prática clínica.

A MTM está em constante evolução. A atualização do farmacêutico e dos demais integrantes da equipe multiprofissional envolvida no cuidado é essencial para embasar a tomada de decisão e a geração de novos conhecimentos. Sugere-se que os interessados neste tema busquem realizar estágios e *benchmarking* em instituições que ofereçam o serviço, e participem de projetos de pesquisa e de cursos ministrados por profissionais com experiência clínica.

O manual oferece (i) um breve histórico e os principais conceitos da realização da MTM por farmacêuticos clínicos; (ii) os motivos e as situações nas quais a MTM é recomendada; (iii) como realizar a MTM; (iv) uma breve discussão sobre parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos; (v) os elementos para a busca pela melhoria da qualidade do serviço; e (vi) casos clínicos.

Este manual não pretende esgotar os aspectos técnicos e clínicos da análise laboratorial e da interpretação das informações acerca da concentração dos fármacos em amostras biológicas, mas sim apresentar uma proposta para o processo de trabalho e exemplos de casos clínicos que auxiliarão o farmacêutico na sua atuação dentro do serviço de MTM, de acordo com a demanda e realidade locais.

Espera-se que este manual contribua para o avanço do serviço de MTM no Brasil.

CONCEITOS E HISTÓRICO

A MTM — do inglês *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) — é definida pela *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* como “especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar a assistência prestada ao paciente, por meio do ajuste individual da dose de fármacos”¹ (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING AND CLINICAL TOXICOLOGY, 2022). Outras entidades como a *American Society of Health-System Pharmacists* e o *American College of Clinical Pharmacy* encorajam a implantação da MTM como importante serviço clínico provido por farmacêuticos (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 1998; HARRIS, 2014).

No Brasil, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) tem estimulado sua expansão, por meio de regulamentações, como a Resolução/CFF no 585/2013 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013). Em outras publicações da entidade, a MTM foi definida como “serviço que compreende a mensuração e a interpretação dos níveis séricos de fármacos, com o objetivo de determinar as doses individualizadas necessárias para a obtenção de concentrações plasmáticas efetivas e seguras” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). É importante destacar que a prestação desse serviço deve ser realizada por uma equipe multiprofissional, na qual o farmacêutico está incluído, e não se restringe apenas à mensuração da concentração de fármacos, abrangendo uma abordagem combinada de técnicas e análises farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que poderão contribuir para a identificação e a resolução de problemas relacionados à farmacoterapia (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Historicamente, a MTM teve seus primeiros registros na década de 1960 (SOLDIN, 2002). Seu uso inicial foi direcionado para a redução da toxicidade de fármacos, como digoxina, fenitoína, lítio e teofilina (KANG, 2009). Com o passar dos anos, a possibilidade de caracterizar as propriedades farmacocinéticas de cada fármaco em populações específicas, o uso da modelagem matemática como ferramenta de predição de alvos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD), as inovações tecnológicas na área analítica e o uso da computação de alto rendimento contribuíram para que a MTM se tornasse um serviço cada vez mais utilizado para a individualização e a otimização da farmacoterapia (SOLDIN, 2002; KANG, 2009).

Entretanto, a oferta do serviço é desigual entre os diversos países com acesso a essa tecnologia. Nos Estados Unidos, o MTM é um mercado bilionário baseado no acesso a uma considerável variedade de instrumentos, sistemas de reagentes e produtos auxiliares, como dispositivos de preparo de amostras, controles, calibradores e outros (NWOBODO, 2014). Na América do Sul, destaca-se a experiência venezuelana, onde um projeto universitário culminou na criação de uma unidade de toxicologia e farmacocinética coordenada por um docente farmacêutico, em colaboração direta com médicos especialistas, sobretudo neurologistas, para MTM e educação do paciente (UNIDADE DE TOXICOLOGÍA Y FARMACOTERAPÉUTICA, 2022).

No Brasil, existem serviços de MTM, geralmente oferecidos em hospitais ou centros especializados, de forma independente ou associados a grupos de pesquisa, que formam uma rede de especialistas importantes para a harmonização de conceitos e procedimentos. Visando a fortalecer esta rede e contribuir com a troca de informações, este manual apresenta o contato de alguns farmacêuticos brasileiros que atuam na área de MTM (Apêndice A).

Idealmente, os serviços de MTM devem entregar dois produtos: 1) a concentração do fármaco analisado na amostra biológica, e 2) a recomendação, se necessária, para o ajuste posológico. Para recomendar esse ajuste, ou seja, para individualizar a farmacoterapia, além da concentração do fármaco, outras informações relativas ao paciente são necessárias, sendo, geralmente, coletadas antes do ensaio de dosagem (DASGUPTA, 2012; DASGUPTA, 2020).

A MTM não deve se limitar a laboratórios de análises clínicas e toxicológicas que apenas mensuram a concentração de fármacos (realização do exame). O serviço de MTM deve proporcionar a interpretação clínica do resultado

do exame e culminar com a individualização posológica, quando necessária (NWOBODO, 2014).

Quanto à individualização da posologia, a MTM, na sua forma integral, baseia-se nos cálculos de parâmetros farmacocinéticos de um determinado fármaco, para um paciente específico, em um determinado momento. Dessa forma, calcula-se, por exemplo, a meia-vida de eliminação, o *clearance* e o volume de distribuição do fármaco em análise para o próprio paciente, de acordo com suas características (peso, altura, sexo), estado clínico (estado gestacional, presença de disfunção renal) e farmacoterapia em uso (BERINGER, 2018; OGA, 2021).

A MTM com cálculo de parâmetros individualizados permite o provimento de um serviço centrado no paciente e em suas peculiaridades, proporcionando maior efetividade e segurança do tratamento, sobretudo em contextos complexos de cuidado (BERINGER, 2018; OGA, 2021).

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS

▶ 3.1 POR QUE REALIZAR?

Os regimes posológicos (dose, frequência e tempo de uso) utilizados na prática clínica são definidos em estudos pré-clínicos e clínicos. Entretanto, alguns grupos de pacientes não participam ou são mal representados nessas pesquisas. A resposta terapêutica no “mundo real” é influenciada pelo estado clínico do paciente, pelo seu comportamento e pelo uso concomitante de outros medicamentos não contemplados em estudos clínicos (TOUW, 2005; FLANAGAN, 2008).

A elevada variabilidade inter e intraindividual não detectada em estudos clínicos, incluindo a variação em processos farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmicos, expõe os pacientes a um maior risco de inefetividade terapêutica e efeitos adversos. A existência de múltiplas alterações fisiopatológicas pode ocasionar variabilidade nos processos supracitados. Neste contexto, a MTM é uma ferramenta útil que propõe a individualização posológica e a consequente otimização de desfechos clínicos (GROSS, 2001; MOREAU, 2016; OGA, 2021).

▶ 3.2 QUAIS PACIENTES?

A resposta para esta pergunta passa pelo conhecimento das características clínicas e fisiológicas do paciente que podem levar a alterações farmacocinéticas e à consequente variação inesperada ou indesejada da concentração sanguínea

de fármacos. São exemplos de condições que podem resultar em tais alterações: gestação, envelhecimento, uso de bebidas alcoólicas, desnutrição, disfunção renal, disfunção hepática, queimaduras graves, sepse, entre outras (BURTON, 2005; FLANAGAN, 2008; SOUZA, 2018; BERNARDES, 2021).

Didaticamente, pacientes críticos, pediátricos, geriátricos e pessoas com lesão em órgãos considerados essenciais para a farmacocinética dos fármacos (fígado e rins) são grupos elegíveis para a MTM (BERINGER, 2018).

3.3 QUAIS FÁRMACOS?

Na prática clínica, a avaliação da resposta terapêutica ocorre, frequentemente, pela medida de parâmetros fisiológicos ou laboratoriais, como pressão arterial e glicemia (FLANAGAN, 2008). No entanto, nem todas as condições clínicas apresentam parâmetros que possam ser empregados para auxiliar na avaliação do tratamento farmacológico, fazendo com que outras estratégias, como a MTM, sejam necessárias para estabelecer a correlação entre a dose utilizada do medicamento e a resposta terapêutica desejada (OGA, 2021).

Uma das principais indicações da MTM se dá quando o paciente necessita de um medicamento que apresenta intervalo terapêutico estreito, ou seja, quando a concentração terapêutica é muito próxima tanto da concentração inefetiva quanto da tóxica. Quanto mais estreito for o intervalo terapêutico, maior será o risco de efeitos indesejáveis (KANG, 2009).

De forma geral, os fármacos que apresentam as seguintes características são candidatos à monitorização terapêutica (GHICULESCU, 2008; OGA, 2021):

- efeitos terapêuticos e adversos relacionados com a sua concentração;
- efetividade e segurança não são avaliadas por meio de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais empregados usualmente na prática clínica;
- inefetividade e/ou toxicidade do tratamento geram consequências graves;
- alta variabilidade intra e/ou interindividual das suas concentrações, a partir da administração do mesmo regime posológico;
- intervalo terapêutico estreito;
- concentração-alvo bem definida;
- método analítico de quantificação custo-efetivo.

Atualmente, o emprego da MTM é sugerido para alguns fármacos, exemplificados no **Quadro 1**.

QUADRO 1

Exemplos de fármacos cuja monitorização terapêutica pode ser necessária.

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

Legenda: o **negrito** indica os antimicrobianos cuja monitorização terapêutica é recomendada em pacientes críticos. Fonte: CHICULESCU, 2008; ABDUL-AZIZ, 2020; DASGUPTA, 2020.

3.4 COMO REALIZAR?

Muito mais do que a determinação da concentração de um fármaco em fluidos biológicos, a MTM é um serviço clínico, uma vez que a dosagem é apenas uma das etapas e, na verdade, se caracteriza como um procedimento laboratorial (TOUW, 2005; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Dessa forma, deve-se enfatizar que o processo de MTM é composto por três etapas sucessivas: pré-analítica, analítica e pós-analítica (Figura 1). Esses termos fazem menção à/ao:

- avaliação do paciente e da necessidade de monitorização;
- coleta e ao processamento da amostra biológica;

- execução das técnicas analíticas validadas para a quantificação do fármaco e a liberação do resultado;
- individualização posológica com cálculos dos parâmetros farmacocinéticos para a escolha da posologia específica para cada paciente;
- discussão do caso junto à equipe multiprofissional e realização de intervenção farmacêutica; e
- acompanhamento do paciente e dos resultados de saúde durante o tratamento.

Essas etapas sucessivas devem ser devidamente documentadas e podem repetir-se ciclicamente, quantas vezes forem necessárias, de acordo com o perfil do paciente, do tratamento e da realidade do serviço (OGA, 2021). Do ponto de vista do cuidado farmacêutico, o processo tem o paciente como foco, com o objetivo de garantir que as suas necessidades clínicas estejam sendo atendidas (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Vale destacar também que a MTM é multidisciplinar. Nesse serviço, o farmacêutico e outros profissionais da equipe multiprofissional e do laboratório de análises clínicas e toxicológicas devem atuar em interação próxima para garantir uma farmacoterapia efetiva e segura (TOUW, 2005; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). Por exemplo, os técnicos responsáveis pela coleta da amostra biológica devem ser orientados e supervisionados em relação ao registro do horário exato no qual a coleta ocorreu. Essa informação é essencial para que o farmacêutico possa interpretar o significado da concentração do fármaco analisado para o paciente. Além disso, os técnicos de enfermagem, os profissionais do laboratório, os farmacêuticos e os médicos que assistem o paciente devem conhecer os processos, comunicar com eficiência as informações sobre o cuidado do paciente e, se possível, estabelecerem, juntos, protocolos que guiem a prestação do serviço.

FIGURA 1

Etapas do serviço de monitorização terapêutica de medicamentos



Legenda: ícones em **Preto** atividades desenvolvidas no laboratório; ícones em **Azul** atividades desenvolvidas pela equipe multiprofissional, incluindo o farmacêutico.

Fonte: Autoria própria.

3.4.1 Etapa pré-analítica: avaliação das necessidades do paciente

O processo da MTM se inicia na etapa pré-analítica, a partir da avaliação do paciente: “*Há necessidade/indicação da monitorização terapêutica de algum medicamento utilizado?*”. Esse questionamento parte, geralmente, do médico ou do farmacêutico, ou em um processo de tomada de decisão compartilhada entre profissionais. Além da avaliação clínica do paciente, os critérios para a solicitação de dosagem da concentração de fármacos são, usualmente, definidos em protocolos institucionais. Tais critérios devem ser individualizados de acordo com a estrutura local e podem incluir: características do paciente, setor da instituição onde o paciente está sendo assistido, tempo de uso do medicamento, entre outros.

Pacientes candidatos ao serviço de MTM, ou incluídos no serviço por meio de critérios objetivos definidos em protocolos, devem passar por avaliação do farmacêutico para a identificação e compreensão das suas necessidades, o que deve incluir a coleta das seguintes informações (MURPHY, 2008; OGA, 2021):

- idade, sexo, peso, altura e índice de massa corporal (IMC);
- presença de problemas de saúde, incluindo disfunção cardíaca, hepática e renal;
- presença de situações de risco, incluindo prematuridade, gestação, amputação, terapia renal substitutiva;
- nível sérico de creatinina e albumina;
- presença de infecção, incluindo o foco infeccioso, os patógenos suspeitos ou confirmados e a concentração inibitória mínima (CIM), quando disponível;
- tratamento farmacológico em curso, incluindo o uso de plantas medicinais e fitoterapia;
- medicamentos monitorizados com posologia (dose, frequência e previsão de uso), via de administração, data do início do tratamento, data e horário exatos da última dose administrada, incluindo horário exato do início e término de infusão, se aplicável;
- sinais e sintomas de efetividade e toxicidade dos tratamentos farmacológicos.

Tais informações, além de subsidiar a definição dos procedimentos de coleta da amostra e seleção do método de dosagem do fármaco monitorizado, entre outros aspectos da etapa pré-analítica, também serão importantes para a interpretação dos resultados gerados na etapa analítica.

3.4.2 Etapa pré-analítica: coleta da amostra

A coleta da amostra biológica deve levar em consideração fatores como: a situação clínica do paciente; a possibilidade de aguardar o alcance do estado de equilíbrio do fármaco monitorizado; a forma e o horário de coleta do material biológico; os horários, a via e a forma de administração do medicamento; e a estrutura local para a realização da coleta. Há risco de interpretação equivocada das concentrações do fármaco quando tais fatores não são devidamente considerados (OGA, 2021).

A definição da amostra biológica a ser coletada é um passo da etapa pré-analítica. Na maioria das vezes os fármacos são doseados em plasma, soro ou sangue total, demandando coleta de sangue. Entretanto, para alguns, também pode-se utilizar amostras de líquido cefalorraquidiano, lágrima ou saliva. No caso de antiepiléticos, por exemplo, nesses líquidos biológicos, as concentrações alcançadas são similares à fração livre dos fármacos no plasma, exceto para a gabapentina. Porém, a coleta desses fluidos nem sempre é conveniente, com exceção da saliva que, especificamente, pode ser uma alternativa para a determinação da concentração de carbamazepina, fenitoína, primidona e etossuximida, em condições padronizadas (ALDAZ, 2011).

No caso de doseamento do fármaco no sangue total, soro ou plasma, a via e a forma de administração do medicamento também devem ser levadas em consideração para a escolha do local de coleta da amostra. Se o paciente estiver recebendo algum medicamento por infusão intravenosa no momento do procedimento, deve-se realizar a coleta no membro oposto. Se houver necessidade de obtenção da amostra no mesmo membro, os procedimentos para a coleta e a análise, bem como a interpretação de dados, devem ser individualizados de acordo com o estado clínico do paciente (ANDRIOLO, 2010).

Quanto à forma de coleta, no caso de amostra sanguínea, por exemplo, é possível que ela seja realizada utilizando tubos de vidro (com ou sem anticoagulante), ou papel filtro (amostra de sangue seco, do inglês, *dried blood spot*), a depender do fármaco e das recomendações do laboratório ou do prestador do serviço de MTM. Em geral, o volume de sangue necessário para a análise varia entre 1 e 2 mL, a depender da idade do paciente e da quantidade de fármacos avaliados (BAUER, 2008). Em relação à coleta de soro ou plasma, é recomendado que o procedimento seja realizado em tubo sem gel separador, já que esta barreira pode absorver certos fármacos (DASGUPTA, 2020).

Também é importante dimensionar a estrutura do serviço laboratorial e os horários de administração de medicamentos para determinar o tempo ideal (e a variação aceitável) para a coleta, o processamento da amostra e a liberação do resultado. Em adição, o momento de coleta também pode variar conforme o objetivo da monitorização.

O recomendado é coletar a amostra biológica após o alcance do estado de equilíbrio (do inglês *steady state* – SS) do fármaco monitorizado, o qual é alcançado em torno da quinta meia-vida de eliminação (BERINGER, 2018).

Entretanto, em algumas situações, conforme o perfil clínico do paciente, é possível utilizar a primeira dose, antes do alcance do estado de equilíbrio, para avaliação da efetividade e segurança da farmacoterapia (MARTINEZ, 2012; LIM, 2020).

Geralmente, deve-se coletar amostra única no momento em que a concentração do fármaco estiver menor, ou seja, na concentração mínima do estado de equilíbrio ($C_{ss_{min}}^{ss}$), também denominada “vale”. A coleta, no momento que a concentração atinge o vale, para a maioria dos fármacos, deve ser realizada imediatamente ou até 30 minutos antes da dose subsequente (BERINGER, 2018). A concentração no vale é utilizada para avaliação de efetividade e/ou segurança de múltiplos fármacos.

Para alguns medicamentos, além da coleta no vale, também pode ser necessário coletar uma amostra no momento do “pico”, ou seja, quando a concentração do fármaco atinge o seu nível máximo (concentração máxima do estado de equilíbrio – $C_{ss_{max}}^{ss}$). A mensuração do “pico” permite avaliar a segurança ou a efetividade do tratamento em situações específicas, como, por exemplo, quando se pretende monitorizar antimicrobianos que possuem farmacodinâmica concentração-dependente (BERINGER, 2018).

Por outro lado, no caso de pacientes que chegam a unidades de pronto atendimento com suspeita de intoxicação medicamentosa, intencionais ou não intencionais, a requisição da MTM pode ser feita a qualquer tempo (ANDRADE, 2013).

Vale ressaltar que as recomendações sobre o tempo de coleta muitas vezes não são seguidas, sendo estimado que, em hospitais do Brasil e do mundo, até 40% das coletas para monitorização de vancomicina, por exemplo, sejam realizadas antes do horário estipulado (MORRISON, 2012). Por isso, é importante que haja o registro correto da hora do início da infusão do antimicrobiano e o horário exato da coleta da amostra. Assim o farmacêutico clínico terá condições de calcular os parâmetros farmacocinéticos e determinar a posologia ideal para o paciente, mesmo que a equipe não tenha colhido a amostra no horário preestabelecido.

Executar a coleta em tempo adequado e de forma coordenada com a administração de medicamentos não é uma tarefa simples, e deve ser alvo de iniciativas de melhoria contínua, com o objetivo de aprimorar a interface do

serviço de saúde e o serviço de MTM, incluindo o laboratório que executa as análises. Aspectos sobre a melhoria dos processos institucionais serão tratados na seção acerca da avaliação da qualidade dos serviços de MTM deste manual.

3.4.3 Etapa analítica: quantificação do fármaco na amostra biológica

A fase analítica envolve a quantificação do fármaco na amostra coletada. A quantificação deve ser executada por meio de técnicas de dosagem apropriadas e baseadas em métodos analíticos validados, a fim de assegurar a confiabilidade dos resultados, os quais são apresentados, geralmente, no formato de um laudo laboratorial (BRASIL, 2012). As técnicas analíticas mais utilizadas na MTM, assim como suas vantagens e desvantagens, estão indicadas nos **Apêndices B e C**.

Para que os resultados sejam confiáveis, é importante que o profissional responsável pela realização da análise conheça possíveis interferências, como exemplificado a seguir (CANTÚ, 1990; WOOD, 2000; DASGUPTA, 2006; HUGHES, 2009; DASGUPTA, 2020):

- hemólise pode interferir nas determinações plasmáticas e séricas, devido às propriedades fotométricas, fluorométricas e quimioluminescentes do hemolisado;
- hemólise pode interferir na quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (CLAE-MS/MS) devido ao efeito matriz da amostra biológica;
- bilirrubina pode reagir quimicamente com reagentes de testes analíticos, principalmente por sua absorbância entre 454 ou 461 nm;
- hiperlipidemia e elevação de paraproteínas (observada no caso de plasmocitomas ou mieloma múltiplo, por exemplo) podem, falsamente, elevar as concentrações de fármacos determinados por ensaios turbidimétricos;
- heparina, na forma de sal de lítio, não deve ser usada na obtenção de plasma em pacientes em uso de lítio, já que seus níveis plasmáticos podem se elevar falsamente. Nesse caso, usar os sais de heparina com sódio ou amônio;
- interferentes conhecidos como *digoxin-like immunoreactive substances*, presentes em condições como pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca e até mesmo em neonatos, podem sofrer reação cruzada com os reagentes na dosagem da digoxina por imunoensaios e alterar, falsamente, a sua concentração.

Além da dosagem direta do fármaco, deve-se atentar para a necessidade de avaliar metabólitos ativos. Como exemplo, o carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) pode ter sua concentração plasmática elevada, em decorrência de interações com inibidores enzimáticos, como o ácido valproico. Esse metabólito ativo pode aumentar a toxicidade da carbamazepina, provocando sinais e sintomas neurológicos (ex.: ataxia e agitação), sendo importante dosar esse composto secundário para o diagnóstico diferencial (BERNUS, 2003).

Por fim, na fase analítica, é imprescindível que os laboratórios sigam a legislação sanitária específica, atualizada e preconizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que define os requisitos necessários ao funcionamento e gerenciamento apropriados. No Brasil, a acreditação de laboratórios de análises clínicas e toxicológicas é concedida com base nos requisitos estabelecidos pela norma da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT NBR NM ISO 15189 e no cumprimento das Boas Práticas Clínicas de Laboratórios (ABNT 15189).

3.4.4 Etapa pós-analítica: avaliação do resultado analítico e acompanhamento do paciente

Após a realização do método analítico e a quantificação do fármaco, o farmacêutico deve responder o seguinte questionamento: “Qual é a posologia mais adequada para este paciente atingir uma determinada meta terapêutica?”. Para responder tal pergunta, claramente, há necessidade de troca de informações entre o farmacêutico clínico e os demais membros da equipe multiprofissional, sendo esperada a discussão do plano de cuidado, a individualização das intervenções e a promoção do uso racional de medicamentos (BERINGER, 2018).

Nessa etapa pós-analítica, o farmacêutico usa os resultados advindos da fase analítica para fazer os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos (*clearance*, volume de distribuição, meia-vida, constante de eliminação, concentração máxima, concentração mínima e área sob a curva - ASC) e/ou correlações farmacocinéticas/farmacodinâmicas (ex.: ASC_{0-24}/CIM ; C_{max}^{ss}/CIM), individualizados para o paciente, por meio de cálculo manual, ou com a ajuda de planilhas, aplicativos ou sites com cálculos automáticos, ou *softwares* específicos (BERINGER, 2018).

O uso de *softwares* para auxiliar no cálculo de parâmetros farmacocinéticos vem sendo cada vez mais adotado mundialmente (STAATZ, 2011; BROOKS,

2016; ALVES, 2020; RYBACK, 2020; SILVA, 2020). Vários *softwares* utilizam estratégias baseadas em modelos probabilísticos e estimativas bayesianas, pelos quais é possível prever, por meio de modelos populacionais validados, as doses necessárias para o alcance do alvo terapêutico. Seu uso é fortemente recomendado, já que minimiza o risco de erros no cálculo das doses ajustadas e reduz o tempo despendido pelos profissionais envolvidos nessa tarefa (ROBERTS, 2014).

Contudo, o alto custo de acesso, a escassez de programas adaptados para a língua portuguesa, a falta de modelos populacionais validados na população brasileira, a insegurança da equipe assistencial em trabalhar com doses individualizadas e a dificuldade de implantar novas rotinas de preparo, armazenamento e administração de alguns medicamentos em doses fracionadas e em intervalos diferentes dos habituais, são desafios a serem vencidos ao se optar pelo uso de programas computacionais na prática clínica (ALVES, 2020; SILVA, 2020).

Independentemente da ferramenta utilizada, os parâmetros farmacocinéticos calculados para o paciente são comparados com valores ou faixas de referência estabelecidos em estudos populacionais. Essa comparação permite a individualização da posologia (dose e frequência de uso) de acordo com a condição clínica do paciente e maximiza as chances de sucesso da farmacoterapia (BERINGER, 2018).

No **Quadro 2**, são apresentados intervalos terapêuticos e valores de referência para a concentração plasmática de alguns fármacos. No entanto, eles não são absolutos. Pode-se observar efeitos terapêuticos com concentrações abaixo da faixa terapêutica estabelecida, bem como efeitos tóxicos em concentrações abaixo do limite tóxico recomendado.

QUADRO 2

Valores de referência da concentração plasmática e tempo ideal para a coleta de amostra de alguns fármacos

Fármaco	Valores de referência da concentração do fármaco*	Meia-vida de eliminação	Momento para coleta**
Ácido valproico	50 a 100 mg/L	10 a 20 horas	30 minutos, ou menos, antes da próxima dose
Ciclosporina	100 a 200 µg/L***	6 a 12 horas	
Digoxina	0,5 a 0,9 µg/L (insuficiência cardíaca) 0,5 a 2 µg/L (fibrilação atrial ou controle do ritmo ventricular)	48 horas	
Fenitoína	10 a 20 mg/L	Concentração dependente	
Fenobarbital	15 a 40 mg/L	5 dias	
Lítio	0,6-1,2 mEq/L	18 a 24 horas	
Tacrolimo	8 a 10 µg/L****	2 a 36 horas	Entre 24 e 48 horas após o término da infusão
Metotrexato	24 horas após o término da infusão < 1 µmol/L 48 horas após o término da infusão < 0,1 µmol/L	3 a 10 horas	

*Para converter nanograma por mililitro (ng/mL) para micrograma por litro (µg/L), ou micrograma por litro (µg/L) para nanograma por mililitro (ng/mL), basta multiplicar por 1, ou seja, as unidades são equivalentes.

**Durante o estado de equilíbrio, ou seja, após 3 a 5 meias-vidas de eliminação do fármaco, idealmente 5 meias-vidas.

***Varia de acordo com o órgão transplantado, o tempo após o transplante, a amostra utilizada, o método de análise utilizado e a forma farmacêutica da ciclosporina.

****Varia de acordo com o órgão transplantado, o tempo após o transplante e o uso de timoglobulina na indução da imunossupressão.

Fonte: Adaptado de BERINGER, 2018.

A interpretação individualizada é essencial e deve levar em consideração aspectos clínicos de cada paciente, incluindo idade, histórico de doenças (com destaque para a insuficiência cardíaca, disfunção hepática ou renal) e uso de outros medicamentos além daquele monitorizado. A obtenção do benefício

clínico máximo com a monitorização da concentração dos fármacos só é possível nesse cenário, sendo importante que o farmacêutico explore todo o histórico clínico do paciente, não se limitando à avaliação dos parâmetros laboratoriais (TOUW, 2005).

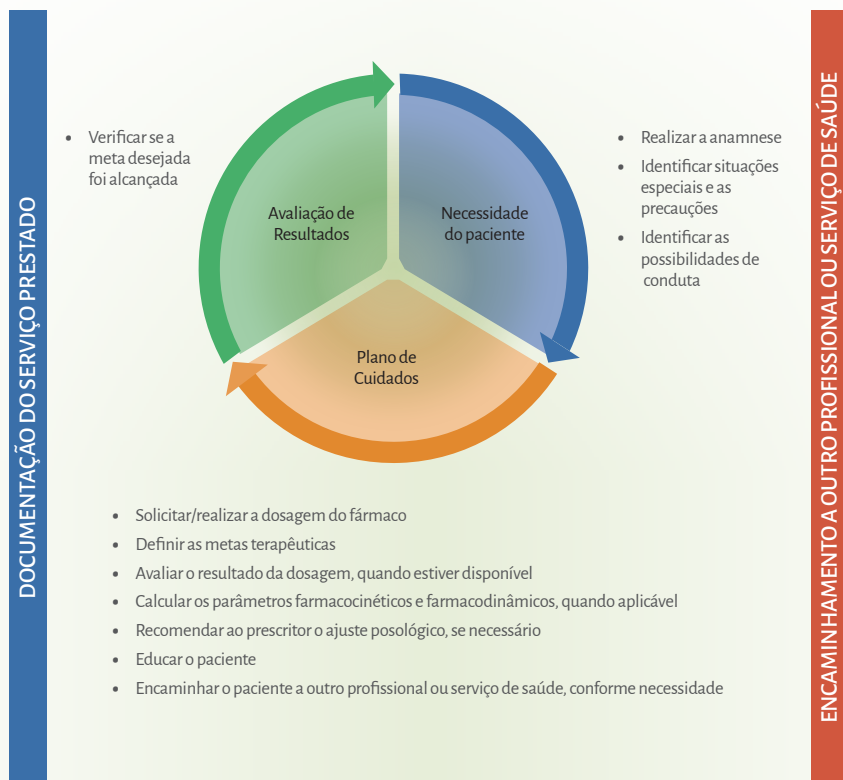
Em um contexto de evolução científica cada vez mais acelerada, também é necessário manter-se atualizado em relação às novas evidências sobre a MTM. Os antimicrobianos (ATM) vancomicina e gentamicina, por exemplo, em decorrência da publicação de estudos na área de farmacocinética clínica cada vez mais avançados, apresentaram mudança consideráveis nos critérios para sua avaliação no âmbito de MTM (RYBAK, 2020).

Para a vancomicina, anteriormente, era recomendado que as concentrações de vale fossem superiores a 10 mg/L, preferencialmente entre 15 e 20 mg/L, por predizerem uma $ASC_{0-24}/CIM \geq 400$, considerada o parâmetro-ouro para monitorização deste ATM (RYBAK, 2009). Entretanto, no consenso publicado em 2020, estabeleceu-se que a MTM não deve ser realizada apenas com base nos valores de vale, sendo necessária a coleta de concentrações no pico e no vale para o cálculo da ASC (RYBAK, 2020).

Dessa forma, o serviço de MTM está em consonância com o processo geral de cuidado farmacêutico, que demanda atualização constante por parte do farmacêutico e incorpora: a análise da indicação clínica da monitorização; a interpretação do resultado considerando as características de cada paciente; a participação na definição sobre a necessidade ou não do ajuste posológico; e o impacto da conduta escolhida no estado clínico do paciente (SHCUMACHER, 2002) (**Figura 2**).

FIGURA 2

Processo geral do cuidado farmacêutico no serviço de monitorização terapêutica de medicamentos



Fonte: Adaptado de CFF 2016.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS

Conforme apresentado anteriormente, a MTM não se resume à obtenção da concentração do fármaco e à verificação se ela está ou não dentro de uma faixa de referência. O serviço de MTM vai além disso e envolve a determinação do perfil farmacodinâmico (PD) do fármaco e o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos (PK) para cada paciente, de forma que a dose e a frequência de uso do medicamento, com maior potencial de benefício, sejam sugeridas aos prescritores (DIPIRO, 2006).

Dessa forma, para individualizar o regime posológico, é necessário compreender o significado e o impacto de cada parâmetro farmacocinético na concentração plasmática do fármaco e, conseqüentemente, no seu sítio de ação (DIPIRO, 2006).

Além da $C_{\max}^{ss}$ e $C_{\min}^{ss}$, abordadas na seção 3.4.2, outros parâmetros são utilizados para a individualização da posologia de medicamentos: ASC, volume de distribuição (V_d), *clearance* (Cl) e meia-vida ($t_{1/2}$). A ASC corresponde à quantidade total do fármaco presente no organismo (BERINGER, 2018).

Por sua vez, o V_d é o volume hipotético total de fluido que o fármaco ocuparia se todo o fármaco presente no corpo estivesse na mesma concentração daquele presente no plasma. A partir do V_d , podemos avaliar a extensão da distribuição de um fármaco no organismo, correlacionando sua quantidade presente no sangue com aquela presente nos tecidos extravasculares. Dessa forma, se a concentração do fármaco no sangue diminui, por exemplo, quando há redução da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, o V_d aumenta. O inverso

também ocorre: qualquer condição que acarrete o aumento da concentração plasmática do fármaco reduz o V_d . Condições, como edema, desidratação, obesidade, desnutrição e grandes queimaduras, entre outras, podem alterar o V_d de alguns fármacos e, consequentemente, influenciar no cálculo da posologia ideal para o paciente (BERINGER, 2018).

O Cl, expresso em volume por unidade de tempo, representa o volume de sangue do qual o fármaco é removido em um determinado período de tempo. A quantidade do fármaco eliminado é diretamente proporcional ao seu Cl e à sua concentração plasmática. Fatores, como débito cardíaco, função hepática, função renal e uso de diuréticos, influenciam o Cl e também devem ser considerados no cálculo da posologia ideal para o paciente (BERINGER, 2018).

O V_d e o Cl influenciam outro parâmetro essencial para a MTM: a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$). A $t_{1/2}$ corresponde ao tempo requerido para a concentração plasmática do fármaco ser reduzida pela metade na fase de eliminação. Nos serviços de MTM, ela deve ser calculada para a definição do tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio (C^{ss}), o que ocorre após três a cinco meias-vidas do início do uso do medicamento ou do ajuste posológico. A partir de então, as concentrações máxima e mínima flutuam dentro de uma faixa constante e a amostra biológica pode ser coletada. Antes de três meias-vidas, a coleta não é recomendada, já que o resultado não corresponderá à realidade dos níveis do fármaco no organismo (BERINGER, 2018).

Nos casos da monitorização relacionada aos ATM, além dos parâmetros farmacocinéticos mencionados anteriormente (C_{max}^{ss} , C_{min}^{ss} , V_d , Cl e $t_{1/2}$), o farmacêutico deve conhecer os índices farmacodinâmicos de ATM necessários para realizar a MTM, já que a efetividade desses fármacos pode depender da sua concentração, do tempo no qual a concentração se mantém acima da CIM ou de ambos os fatores. Dessa forma, há três perfis a serem considerados na MTM desses fármacos (BERINGER, 2018):

- ATM concentração-dependentes: sua efetividade está relacionada à razão entre a concentração máxima atingida pelo ATM e a CIM determinada para o patógeno (C_{max}/CIM);
- ATM tempo-dependentes: sua efetividade está relacionada ao tempo em que a concentração do ATM permanece acima da CIM determinada para o patógeno ($\%T > CIM$), ou seja, a porcentagem de tempo, entre duas doses, na qual as concentrações do ATM são superiores à CIM;

- ATM concentração e tempo-dependentes: sua efetividade está relacionada à razão entre a ASC atingida pelo ATM em 24 horas e a CIM determinada para o patógeno (ASC_{0-24}/CIM).

Quadro 3

Índices farmacodinâmicos para predição de eficácia/efetividade de antimicrobianos

Perfil farmacodinâmico	Concentração-dependentes	Tempo-dependentes	Concentração e tempo-dependentes
Índice farmacodinâmico	C_{max}/CIM	%T>CIM	ASC_{0-24}/CIM
Descrição do índice farmacodinâmico	Razão entre a concentração máxima e a concentração inibitória mínima	Tempo em que a concentração permanece acima da concentração inibitória mínima	Razão entre a área sob a curva de concentração integrada no período 0-24 horas e a concentração inibitória mínima
Exemplos ou classes de ATM	Aminoglicosídeos Daptomicina Fluoroquinolonas Metronidazol Telitromicina	β -lactâmicos Carbapenêmicos Claritromicina Eritromicina Lincosamidas Linezolida	Aminoglicosídeos Azitromicina Fluoroquinolonas Linezolida Teicoplanina Tetraciclina Tigeciclina Vancomicina

Legenda: C_{max} = concentração máxima; CIM = concentração inibitória mínima; ASC_{0-24} = área sob a curva de concentração integrada no período 0-24 horas.

Fonte: ROBERTS, 2012; ONUFRAC *et al.*, 2016.

MELHORIA DA QUALIDADE EM MTM

5

O termo “melhoria da qualidade” remete ao uso de métodos para o alcance da qualidade exigida em um serviço. Qualidade, por sua vez, seria “o grau com que os serviços de saúde, voltados a indivíduos ou a populações, aumentam a chance de produzir os desfechos em saúde desejáveis e são consistentes com o conhecimento profissional atual” (CHASSIN, 1998). Especificamente, para serviços de cuidado em saúde, devem ser contemplados seis atributos da qualidade: a centralidade no paciente, a oportunidade do cuidado, a equidade, a segurança do paciente, a efetividade e a eficiência (CORRIGAN, 2001) (**Quadro 4**).

Quadro 4

Definições dos atributos da qualidade

Atributos	Definição
Cuidado centrado no paciente	Provisão de cuidado respeitoso e responsivo a preferências, necessidades e valores individuais dos pacientes, assegurando que estes guiem todas as decisões clínicas
Oportunidade	Redução do tempo de espera e de atrasos danosos, tanto para quem recebe como para quem presta o cuidado
Equidade	Provisão do cuidado sem que sua qualidade varie de acordo com as características pessoais, como gênero, etnia, localização geográfica e condição socioeconômica
Segurança	Evitar danos aos pacientes decorrentes do cuidado, que tem como objetivo ajudá-los
Efetividade	Provisão de serviços baseados no conhecimento científico para todos os que deles possam se beneficiar, evitando a provisão de serviços àqueles que provavelmente não se beneficiarão deles (evitar subutilização e sobreutilização, respectivamente)
Eficiência	Evitar desperdício, incluindo aquele associado ao uso de equipamentos, suprimentos, ideias e energia

Fonte: CORRIGAN, 2001.

O serviço de MTM, enquanto sistema organizado de atendimento e de provisão de cuidado, deve atingir níveis desejáveis em cada um dos atributos da qualidade (SHCUMACHER, 2002). Para monitorar tais atributos e garantir a qualidade dos serviços de MTM, é de extrema importância a adoção de indicadores específicos para esse tipo de serviço.

Nesse contexto, esta seção tem o objetivo de estimular os farmacêuticos clínicos para o desenvolvimento, a implementação e o acompanhamento de indicadores para identificar as falhas ou as áreas que devem ser foco de ações corretivas (quando os indicadores estão fora da meta estabelecida), preventivas (quando os indicadores estão dentro da meta, mas com tendência desfavorável) ou de melhoria (quando os indicadores estão dentro da meta e com tendência estável ou favorável) (ABNT 9001).

A padronização dos indicadores de serviços de MTM deve considerar o modelo de cuidado apresentado na [Figura 2](#) e também pode se basear na tríade proposta por Avedis Donabedian para avaliação da qualidade: estrutura, processo e resultados (DONABEDIAN, 2005). Sugestões de indicadores para avaliação do desempenho de serviços de MTM referentes aos componentes “processos” e “resultados” estão descritos no [Quadro 5](#). Optou-se por não apresentar indicadores de “estrutura”, pois as características referentes a esse componente estão intimamente ligadas a recursos locais disponíveis e exigências externas, como aquelas da vigilância sanitária e de organizações de acreditação.

É importante ressaltar que os indicadores apresentados no [Quadro 5](#) constituem uma sugestão e não foram validados. Dessa forma, eles podem e devem ser adaptados de acordo com a realidade de cada instituição e, principalmente, conforme o fármaco monitorizado. Adicionalmente, encoraja-se a criação de novos indicadores, além dos sugeridos neste manual.

Quadro 5

Indicadores sugeridos para avaliação de serviços de monitorização terapêutica de medicamentos

Indicador 1	Taxa de pacientes que não atingiram o intervalo terapêutico na primeira dosagem
Objetivo	Medir a adequação da posologia inicial do medicamento padronizada na instituição
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes com concentração do fármaco fora do intervalo terapêutico na 1ª dosagem}}{\text{Nº de pacientes incluídos no serviço de MTM com dosagem laboratorial do fármaco}} \times 100$
Interpretação	Porcentagem de pacientes que não atingiram o intervalo terapêutico na primeira dosagem
Indicador 2	Taxa de pacientes que atingiram o intervalo terapêutico após o primeiro ajuste posológico
Objetivo	Medir a efetividade do primeiro ajuste posológico dos medicamentos monitorizados
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes com concentração do fármaco no intervalo terapêutico após o 1º ajuste posológico}}{\text{Nº de pacientes com avaliação da concentração do fármaco após o 1º ajuste posológico}} \times 100$
Interpretação	Porcentagem de pacientes que atingiram o intervalo terapêutico após o primeiro ajuste posológico
Indicador 3	Taxa de pacientes com evento adverso relacionado ao medicamento monitorizado e que não atingiram o intervalo terapêutico
Objetivo	Medir a segurança do primeiro ajuste posológico dos medicamentos monitorizados
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes com EAM e concentração do fármaco dentro do intervalo terapêutico após o 1º ajuste posológico}}{\text{Nº de pacientes dentro do intervalo terapêutico após o 1º ajuste posológico}} \times 100$
Interpretação	Porcentagem de pacientes que apresentaram evento adverso relacionado ao medicamento monitorizado, mesmo atingindo o intervalo terapêutico após o primeiro ajuste posológico

Legenda: MTM = Monitorização Terapêutica de Medicamentos; EAM = Evento Adverso Relacionado a Medicamentos.

Fonte: Autoria própria.

CASOS CLÍNICOS

A partir do resultado dos indicadores, o farmacêutico pode usar ferramentas de gestão da qualidade para aprimorar o serviço prestado. Não há um método único ou com maiores taxas de sucesso para desenvolver um projeto de melhoria. Muitos autores sugerem ferramentas que auxiliam na identificação e resolução dos problemas identificados, como a análise de causa raiz e o PDCA (planejar, fazer, checar e avaliar, do inglês *plan, do, check and assess*) (ABNT 9001).

Para garantir a eficiência do serviço, a avaliação deve incluir a análise do impacto da MTM na perspectiva econômica (SHCUMACHER, 2002). Tal avaliação é importante, uma vez que a implantação e a manutenção do serviço dependem diretamente dos resultados financeiros gerados (VAN LENT-EVERS, 1999).

Na avaliação econômica, além dos custos diretos relacionados ao procedimento laboratorial, ao medicamento e aos outros produtos para a saúde utilizados, a inclusão de custos referentes à dedicação de profissionais para a execução de todas as etapas da MTM é necessária. Igualmente, deve-se dimensionar os desperdícios relacionados à realização de exames em momentos inadequados ou sem indicação clínica, que afetam os indicadores econômicos do serviço (NORRIS, 2010). O número de coletas deve se restringir ao mínimo necessário para reduzir o desconforto do paciente e maximizar a disponibilidade da equipe e dos recursos financeiros (MURPHY, 2008).

Apesar dos custos e desafios do serviço de MTM, seu benefício econômico já foi documentado e advém, em grande parte, de desfechos indiretos, como a

redução do tempo de internação, da duração do tratamento e do consumo de medicamentos (VAN LENT-EVERS, 1999; ENSOM, 1998; BOOTMAN, 1979; DARKO, 2003; PETRYSZYN, 2016). Os resultados dos estudos de avaliação econômica estão sujeitos a importante variabilidade e vieses. Portanto, seus resultados devem ser interpretados com cautela e à luz da condição clínica em questão, do medicamento monitorizado e do método do estudo.

Expandir a percepção quanto aos custos e benefícios econômicos envolvidos no serviço de MTM é importante para ampliar as oportunidades de investimentos na sua implantação, expansão e qualificação. Sabe-se que é um desafio para o farmacêutico clínico desempenhar seu papel assistencial em um serviço de MTM e ainda monitorar seus aspectos econômicos. Não obstante, encoraja-se a busca de referências que demonstrem o impacto positivo, clínico e econômico, condizente com o serviço que se almeja implantar ou ampliar. Os estudos selecionados devem avaliar, por exemplo, serviços que incluam os mesmos medicamentos monitorizados na realidade local, subsidiando discussões com diferentes partes envolvidas, como gestores e equipes médicas.

Concluindo, a melhoria da qualidade é um processo dinâmico, contínuo e essencial para todos os serviços de saúde, incluindo os de MTM, que permite a reestruturação do serviço e dos seus procedimentos, conforme as necessidades identificadas ao longo do tempo.

Esta seção ilustra cenários práticos nos quais o farmacêutico, em conjunto com os demais membros da equipe multiprofissional, agrega valor ao cuidado prestado ao paciente por meio do provimento do serviço de MTM. Para a prestação do serviço, é fundamental que o farmacêutico se mantenha sempre atualizado nos temas relacionados às áreas de fisiopatologia, farmacocinética clínica e farmacoterapia, de modo a conhecer e individualizar os benefícios, os riscos e as variáveis que interferem no processo de monitorização de cada fármaco.

A seguir, serão apresentados alguns casos clínicos que trazem informações para a avaliação das necessidades farmacoterapêuticas dos pacientes e o plano de cuidado sugerido para a resolução dos problemas identificados. Em adição, com o objetivo de trazer mais informações aos farmacêuticos que trabalham com MTM, ao longo das próximas páginas, as *red boxes* (caixas vermelhas) apresentam tópicos importantes para discussão, aprofundamento ou até mesmo controvérsias sobre determinados aspectos práticos.

O conteúdo apresentado nos casos clínicos não esgota o conhecimento disponível sobre farmacocinética clínica e nem todas as possibilidades de análise. O cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos observados no paciente pode variar em função das fontes de dados utilizadas e dos métodos analíticos empregados, bem como da disponibilidade de softwares no serviço de MTM. Características relacionadas ao paciente, como idade, estado clínico, problemas de saúde e medicamentos em uso, também podem impactar nas recomendações posológicas geradas na prestação do serviço de MTM.

6.1 AMICACINA



Fernanda Silveira Santos (nome fictício), mulher cis, 81 anos, 76 kg, eutrófica, sem relato de alergias, oriunda de instituição de longa permanência e internações recentes. Apresenta histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), fibrilação atrial (FA) paroxística e carcinoma espinocelular (CEC) de seio maxilar à direita (cT4N3bMo), diagnosticado há 4 meses. Encontra-se em tratamento com radioterapia e imunoterapia, mas com controle inadequado, o que acabou ocasionando sua hospitalização. Na admissão, a paciente relatou uso crônico de hidroclorotiazida, enalapril, metoprolol e varfarina.

A paciente foi admitida na unidade de terapia intensiva (UTI) por disfunção respiratória, sendo entubada no primeiro dia (D1) da internação e inserido um cateter venoso central (CVC). Na ocasião, coletou-se amostra de secreção traqueal e sanguínea, sendo iniciado tratamento empírico com piperacilina/tazobactam associados à azitromicina, conforme protocolo institucional. A paciente estava recebendo heparina não fracionada 5.000 UI, de 12 em 12 horas, por via subcutânea; hidroclorotiazida 25 mg, enalapril 10 mg e metoprolol 50 mg, 1x dia, via sonda nasointestinal (SNE).

No terceiro dia da internação (D3), a paciente estava mais secretiva e com piora respiratória, quando saíram os resultados das culturas, indicando crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*, resistente à piperacilina/tazobactam e sensível à amicacina (CIM = 4 mg/L). Piperacilina/tazobactam foram suspensos e iniciou-se tratamento com amicacina na dose de 20 mg/kg, uma vez ao dia (KALIL, 2016).



Necessidade da paciente: manter concentrações terapêuticas de amicacina e prevenir toxicidade.

A administração de dose única diária de aminoglicosídeos otimiza o índice PK/PD, pois, por serem ATM de perfil concentração-dependente, essa posologia aumenta seu potencial bactericida ao elevar a C^{ss}_{max} . No pico, a meta é uma $C^{ss}_{max}/CIM \geq 8-10$, para avaliação da efetividade terapêutica, e, no vale, a meta é $C^{ss}_{min} < 5 \text{ mg/L}$, para avaliação da toxicidade (BARTAL, 2013; JENKINS, 2016; Entretanto, ainda não está estabelecida qual correlação PK/PD apresenta melhor desfecho clínico. A relação C^{ss}_{max}/CIM é muito utilizada. Porém, estudos recentes têm sugerido que a relação ASC_{0-24}/CIM é tão boa quanto a primeira, evitando os erros de coleta comuns para as concentrações no pico (ABDUL-AZIZ, 2020). Nesse sentido, uma relação ASC_{0-24}/CIM entre 80 e 100 é recomendada como preditor de eficácia.

AVALIAÇÃO E PLANO DE CUIDADO

■ D3: dose inicial de amicacina 1.500 mg (20 mg/kg). Paciente sem disfunção renal [creatinina sérica de 0,78 mg/dL e *clearance* de creatinina (Cl_{Cr}) de 67 mL/min, de acordo com a fórmula de Cockcroft & Gault]. Como a amicacina foi infundida durante 30 minutos (entre 9h e 9h30), a farmacêutica solicitou que a coleta do pico fosse realizada às 10h (30 minutos após o término da infusão) e, no dia seguinte, a coleta do vale entre 8h30 e 9h (no máximo 30 minutos antes da próxima dose programada para às 9h) (BERINGER, 2018; ABDUL-AZIZ, 2020). A concentração plasmática de amicacina no pico foi igual a 52,2 mg/L.

■ D4: apesar de constar na solicitação que o sangue deveria ser coletado entre 8h30 e 9h, o técnico do laboratório coletou às 7h, para que o laboratório pudesse liberar o resultado antes do horário previsto para a próxima dose (9h). A concentração plasmática de amicacina foi igual a 5,7 mg/L, mas ela não pôde ser considerada como uma concentração do vale, pois a amostra não foi coletada no horário correto.

Pode-se, entretanto, prever qual seria a concentração no vale, a partir do cálculo da constante de eliminação (k) do fármaco para essa paciente:

C_1 = concentração na primeira coleta: 52,2 mg/L

C_2 = concentração na segunda coleta: 5,7 mg/L

t_1 = tempo do início da infusão até a primeira coleta: 1 hora

t_2 = tempo do início da infusão até a segunda coleta: 22 horas

$$k = (\ln C_1 - \ln C_2) / (t_2 - t_1)$$

$$k = (\ln 52,2 - \ln 5,7) / (22 - 1)$$

$$k = 0,11 \text{ h}^{-1}$$

A partir da constante de eliminação, calcula-se a concentração prevista para o vale às 9h, considerando:

C_1 = concentração às 7h: 5,7 mg/L

C_2 = concentração às 9h (vale) ?

t_1 = tempo do início da infusão até às 7h: 22 horas

t_2 = tempo do início da infusão até às 9h: 24 horas

$$C_2 = C_1 \times e^{-k \times (t_2 - t_1)}$$

$$C_2 = 5,7 \times e^{-0,11 \times (24 - 22)}$$

$$C_2 = 4,6 \text{ mg/L}$$

Como o vale estava de acordo com a meta preconizada ($C_{\min}^{ss} < 5 \text{ mg/L}$) e a paciente evoluía com função renal estável (creatinina sérica 0,82 mg/dL e Cl_{Cr} 64 mL/min - Cockcroft & Gault), a farmacêutica orientou que fossem administrados 1.200 mg de amicacina às 9h, com coleta do pico às 10h, a partir do seguinte cálculo:

D_1 = dose administrada em D3: 1.500 mg

D_2 = dose a ser administrada em D4 ?

C_1 = pico em D3: 52,2 mg/L

C_2 = pico desejado em D4: 40 mg/dL ($C_{\max}^{ss}/CIM = 10$)

$$\text{Regra de três: } D_1 \times C_2 = D_2 \times C_1$$

$$1.500 \times 40 = D_2 \times 52,2$$

$$D_2 = 1.150 \text{ mg, aproximadamente, 1.200 mg}$$

■ D5: obteve-se uma concentração plasmática no pico igual a 41,2 mg/L, creatinina sérica de 0,80 mg/dL e Cl_{Cr} de 66 mL/min (Cockcroft & Gault)

■ D6: a segunda coleta foi realizada às 7h (concentração plasmática 4,5 mg/L) e a farmacêutica orientou uma nova administração de 1.200 mg de amicacina às 9h, com coleta do pico às 10h. Identificou-se, então, uma concentração plasmática no pico de 43,1 mg/L, creatinina sérica de 0,85 mg/dL e Cl_{Cr} de 62 mL/min (Cockcroft & Gault).

$$C_2 = C_1 \times e^{-k \times (t_2 - t_1)}$$

$$C_2 = 4,5 \times e^{-0,11 \times (24 - 22)}$$

$$C_2 = 3,61 \text{ mg/L}$$

■ D7: a segunda coleta foi realizada às 7h (concentração plasmática 4,1 mg/L) e a farmacêutica orientou uma nova administração de 1.000 mg de amicacina às 9h, com coleta do pico às 10h. Identificou-se então uma concentração plasmática no pico de 40,8 mg/L, creatinina sérica de 0,83 mg/dL e Cl_{Cr} de 63 mL/min (Cockcroft & Gault).

$$C_2 = C_1 \times e^{-k \times (t_2 - t_1)}$$

$$C_2 = 4,1 \times e^{-0,11 \times (24 - 22)}$$

$$C_2 = 3,29 \text{ mg/L}$$

■ D8: a paciente apresentou-se estável hemodinamicamente, sem sinais e sintomas de infecção, nebulização por traqueostomia, sem dessaturações, dieta enteral e nível de consciência basal, recebendo alta da UTI.

■ D9: o tratamento com a amicacina foi finalizado e a paciente melhorou do quadro respiratório, sem apresentar sinais de intoxicação pelo aminoglicosídeo (creatinina sérica = 0,79 mg/dL; Cl_{Cr} = 67 mL/min - Cockcroft & Gault).

SUGESTÃO DE EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA NO PRONTUÁRIO DA PACIENTE:

FARMÁCIA CLÍNICA

D4 da internação

#Dados subjetivos e objetivos

Fernanda Silveira Santos, 81 anos, mulher cis, 76 kg, eutrófica. Histórico de HAS, FA paroxística e CEC de seio maxilar à direita (CT4N3bMo), diagnosticada há 4 meses, em tratamento com radioterapia e imunoterapia (controle inadequado). Admitida na UTI por disfunção respiratória. Tratada com amicacina 1.500 mg (20 mg/kg), uma vez ao dia, para cobertura de *P. aeruginosa*, conforme antibiograma liberado no D3 (CIM = 4 mg/L). Ontem, a amicacina foi administrada entre 9h e 9h30min.

Paciente em uso de: heparina SC 5.000 UI, 2x/dia; hidroclorotiazida via SNE, 25 mg 1x/dia; enalapril via SNE, 10 mg 1x/dia e metoprolol via SNE 50, mg 1x/dia. Creatinina sérica 0,78 mg/dL, Cl_{Cr} 67 mL/min (Cockcroft & Gault), amicacina 52,2 mg/L (D3 10h) e 5,7 mg/L (D4 7h).

#Avaliação

Amicacina

- $C_{max}^{ss}/CIM = 52,2 / 4 = 13,1$ (meta ≥ 10)
- $k = 0,11 \text{ h}^{-1}$
- $C_{min}^{ss} = 4,6 \text{ mg/L}$, 24h após a última dose (meta $< 5 \text{ mg/L}$)
- Dose calculada = 1.200 mg

#Plano de cuidado

- Sugiro a redução de dose da amicacina para 1.200 mg, às 9h
- Sugiro coleta do pico 30 minutos após o término da infusão e coleta do vale 30 minutos antes da próxima dose (amanhã às 9h)
- Monitoro função renal, leucograma, temperatura, níveis de PCR e amicacinemia.

Farmacêutico(a) XXXXX

CRF XXXXX

6.2 CICLOSPORINA



Cláudio Duarte Fernandes (nome fictício), homem cis, 32 anos, 70 kg, retorna ao ambulatório para consulta de rotina após transplante alogênico mieloablativos aparentados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH-alo), consequente à leucemia mieloide aguda (LMA). Atualmente, está no 45º dia pós-transplante (D+45) e segue com ciclosporina, 125 mg, a cada 12 horas, bem como reposição oral de magnésio e vitaminas.

No exame médico clínico, não foram observados sinais e sintomas de infecção ou doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda. O paciente relatou fadiga e hiporexia, adesão a todos os medicamentos prescritos e uso esporádico de dipirona, por automedicação, para tratamento de cefaleia episódica, sem repercussão clínica. Negou uso de fitoterapia.

Nos dias anteriores à consulta, foram coletadas duas amostras de sangue, em dias diferentes, e sempre 1 hora antes da próxima dose de ciclosporina, para dosagem da sua concentração plasmática, além de alguns exames de rotina: hemograma, creatinina, bilirrubinas, transaminases, perfil lipídico, potassemia e magnesemia. As concentrações de ciclosporina (sangue total - imunoensaio enzimático) no vale foram iguais a 83 e 75 µg/L (meta 100 a 200 µg/L) (BERINGER, 2018). Os testes relacionados às funções hepática e renal estavam normais, assim como todos os outros parâmetros solicitados.



Necessidade do paciente: manter concentrações terapêuticas de ciclosporina e prevenir toxicidade.

Vários aspectos devem ser observados na monitorização da ciclosporina mas, sem dúvida, um dos mais importantes é reconhecer a limitação de alguns imunoensaios, uma vez que o anticorpo utilizado na dosagem de ciclosporina faz reação cruzada com metabólitos inativos do fármaco, ou seja, alguns imunoensaios quantificam a ciclosporina e também os seus metabólitos. Atenção também à forma farmacêutica (microemulsão ou convencional) do fármaco, pois os valores de referência variam para a ciclosporina em microemulsão ou sob a forma convencional. Outro ponto importante é que a ciclosporina possui biodisponibilidade altamente variável em função do metabolismo via citocromo P450 (CYP3A4), da interação com glicoproteína-P e da interação com alimentos, especialmente os gordurosos (BERINGER, 2018).

AVALIAÇÃO E PLANO DE CUIDADO

Calcular os parâmetros farmacocinéticos do paciente e sugerir nova dose de manutenção da ciclosporina (BERINGER, 2018)

A ciclosporina é uma molécula lipofílica com biodisponibilidade limitada, altamente variável e que exibe uma estreita janela terapêutica. Na determinação do seu nível sérico, usa-se sangue total, ao invés de plasma ou soro, como ocorre em vários ensaios laboratoriais de MTM. Essa especificidade é justificada pela ligação da ciclosporina a diferentes elementos sanguíneos. Cerca de 20% se ligam aos leucócitos, 40% aos eritrócitos e somente 40% encontram-se no plasma.

Clearance da ciclosporina (Cl)

Para o cálculo do Cl, assumiu-se uma $C_{\min}^{ss}$ média de 79 µg/L, um intervalo de dose (τ) de 12 horas, uma biodisponibilidade (F) de 0,3 e um volume de distribuição populacional (V) igual a 4,5 L/kg.

$$k = \ln \{ [C_{\min}^{ss} \text{ média} + (\text{dose} \times F / V)] / C_{\min}^{ss} \text{ média} \} / \tau$$

$$k = \ln \{ [79 + (125.000 \times 0,3 / 4,5 \times 70)] / 79 \} / 12 = \ln 2,51 / 12 = 0,08 \text{ h}^{-1}$$

$$Cl = k (\text{h}^{-1}) \times V (\text{L/kg})$$

$$Cl = 0,08 \times 4,5 \times 70 = 25,2 \text{ L/h}$$

Para o cálculo da nova dose, assumiu-se uma $C_{\min}^{ss}$ desejada igual a 150 µg/L e um volume de distribuição populacional (V) igual a 4,5 L/kg.

$$\text{Dose (mg)} = [C_{\min}^{ss} (\mu\text{g/L}) \times V (\text{L/kg}) \times (1 - e^{-k \times \tau})] / F \times (e^{-k \times \tau})$$

$$\text{Dose} = 150 \times 4,5 \times 70 \times (1 - e^{-0,08 \times 12}) / 0,3 \times (e^{-0,08 \times 12})$$

$$\text{Dose} = 256.973 \mu\text{g} = 250 \text{ mg, de } 12/12 \text{ h}$$

Uma nova dosagem da ciclosporina pode ser realizada após 5 meias-vidas, ou seja, aproximadamente, 2 dias após o ajuste posológico.

$$t_{1/2} = 0,693 / k$$

$$t_{1/2} = 0,693 / 0,08$$

$$t_{1/2} = 8,7 \text{ horas}$$

SUGESTÃO DE EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA NO PRONTUÁRIO DO PACIENTE:

FARMÁCIA CLÍNICA

#Dados subjetivos e objetivos

Cláudio Duarte Fernandes, homem cis, 32 anos, 70 kg, histórico de LMA, TCHT-alo (D+45). Em uso regular de ciclosporina microemulsão, 125 mg, de 12 em 12 horas; reposição oral de magnésio e vitaminas. Há 2 dias: ciclosporina (sangue total, imunoensaio) vales 83 e 75 microgramas/L (média 79 microgramas/L), meta 100 a 200 microgramas/L.

#Avaliação

- Concentração subterapêutica de ciclosporina
- Risco aumentado de rejeição do enxerto hematopoiético
- Parâmetros farmacocinéticos

$$k = 0,08 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 8,7 \text{ h}$$

$$Cl = 25,2 \text{ L/h}$$

$$\text{Meta } C_{\min}^{ss} = 150 \text{ microgramas/L}$$

$$V \text{ populacional} = 4,5 \text{ L/kg}$$

#Plano de cuidado

- Sugiro aumentar a dose da ciclosporina para 250 mg, de 12 em 12 horas
- Sugiro nova dosagem da ciclosporina, 2 dias após o início da nova dose (após 5 $t_{1/2}$)
- Monitoro função renal, hepática, hemograma e níveis de magnésio e potássio.

Farmacêutico(a) XXXXX

CRF XXXXX

6.3 DIGOXINA



José Bonifácio Cruz (nome fictício), homem cis, 87 anos, 80 kg, IMC 23,4 kg/m², com histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) *New York Heart Association* (NYHA) grau III, e hiperplasia benigna da próstata (HBP). Nega diagnóstico prévio de disfunção tireoidiana. Relata uso crônico de carvedilol, lisinopril, espironolactona, digoxina, furosemida, ácido acetilsalicílico e atorvastatina, exatamente conforme recomendado na prescrição médica.

Há dois dias, vem se queixando de náusea, vômitos e dispneia, o que o levou a agendar uma consulta no ambulatório de cardiologia onde é acompanhado. Na ocasião, o eletrocardiograma de repouso sugeriu bradicardia ventricular e foi identificada lesão renal aguda com os seguintes resultados de exames laboratoriais: creatinina sérica de 2,3 mg/dL, potássio sérico de 6 mg/dL, magnésio sérico de 2,2 mEq/L e digoxina plasmática de 2,8 µg/L. O diagnóstico clínico foi de bradicardia ventricular, possivelmente associada à intoxicação por digitálico.



Necessidade do paciente: manter concentrações terapêuticas de digoxina e prevenir toxicidade.

AVALIAÇÃO E PLANO DE CUIDADO

Avaliar se existe indicação para a administração do anticorpo Fab (antídoto anti-digoxina)

O Fab deve ser administrado sempre que houver intoxicação grave por digitálicos. Os critérios de indicação são arritmia com instabilidade hemodinâmica (taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, assistolia, bloqueio atrioventricular, bradicardia sintomática), hipercalemia e evidência de disfunção orgânica por hipoperfusão relacionada à intoxicação. O uso de Fab poderia ser indicado para este paciente. Porém, considerando que o medicamento não tem registro no Brasil, há necessidade de importação, o que eleva o custo deste antídoto e dificulta a sua aquisição pelos serviços de saúde, esta conduta é de difícil execução. Para o paciente em questão, optou-se por realizar manejo clínico da lesão renal aguda e da bradicardia sem utilização de Fab.

Calcular os parâmetros farmacocinéticos do paciente e sugerir nova dose de manutenção da digoxina (BERINGER, 2018)

Clearance de creatinina (Cl_{Cr})

Em homens, pelo método de Cockcroft & Gault, o Cl_{Cr} pode ser calculado da seguinte forma:

$$Cl_{Cr} \text{ (mL/min)} = [(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}] / [72 \times \text{creatinina (mg/dL)}]$$

$$Cl_{Cr} = [(140 - 87) \times 80] / (72 \times 2,3) = 25,6 \text{ mL/min}$$

A função renal, para fins de ajuste posológico de medicamentos, deve basear-se no cálculo do Cl_{Cr} , a partir da fórmula de Cockcroft-Gault, e não no ritmo de filtração glomerular, por exemplo, estimado pelo método CKD-EPI. Isso é ainda mais relevante para pacientes geriátricos DOWLING, 2013; CARTET-FARNIER, 2017.

Clearance total de digoxina (Cl) = $Cl_{\text{não renal}} + Cl_{\text{renal}}$

Em pacientes com IC, o *clearance* da digoxina pode ser calculado da seguinte forma:

$$Cl = [0,33 \text{ (mL/kg/min)} \times \text{peso (kg)}] + [0,9 \times Cl_{Cr} \text{ (mL/min)}]$$

$$Cl = (0,33 \times 80) + (0,9 \times 25,6) = 49,44 \text{ mL/min ou } 71,19 \text{ L/dia}$$

Para sugerir a dose de manutenção, a meta será atingir uma concentração no estado de equilíbrio (C^{ss}) entre 0,5 a 0,9 $\mu\text{g/L}$, considerando que o paciente tem IC. Sendo assim, estabeleceu-se uma meta para a C^{ss} de 0,8 $\mu\text{g/L}$, um intervalo entre as doses (τ) de 1 dia, uma fração de dose (S) de 1 e uma biodisponibilidade (F) de 0,7 para comprimidos e 0,8 para elixir.

Dose de manutenção = $[Cl \text{ (L/dia)} \times C^{ss} \text{ (}\mu\text{g/L)} \times \tau \text{ (dia)}] / (S \times F)$

$$\begin{aligned} \text{Dose de manutenção para comprimido de digoxina} &= (71,19 \times 0,8 \times 1) / (1 \times 0,7) \\ &= 81,4 \mu\text{g ou } 0,081 \text{ mg} \end{aligned}$$

Com o objetivo de facilitar a administração do medicamento e aumentar a segurança do paciente, foi calculada a dose do elixir de digoxina, disponível no Brasil, inclusive no SUS.

Dose de manutenção para elixir de digoxina = $(71,19 \times 0,8 \times 1) / (1 \times 0,8) = 71,2 \mu\text{g}$
= 0,071 mg ou 1,4 mL (concentração = 0,05 mg/mL)

O tempo para a concentração plasmática da digoxina reduzir de 2,8 $\mu\text{g/L}$ para 0,7 $\mu\text{g/L}$ é de 2 meias-vidas, ou seja, aproximadamente 7 dias, conforme apresentado a seguir:

Volume de distribuição

$$V_d = [3,8 \text{ (L/kg)} \times \text{peso (kg)}] + [3,1 \times \text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ (mL/min)}]$$

$$V_d = 3,8 \times 80 + 3,1 \times 25,6 = 383,36 \text{ L}$$

Meia-vida

$$t_{1/2} = 0,693 \times [V_d \text{ (L)} / \text{Cl (L/dia)}]$$

$$t_{1/2} = 0,693 \times (383,36 / 71,19) = 3,7 \text{ dias}$$

SUGESTÃO DE EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA NO PRONTUÁRIO DO PACIENTE:

FARMÁCIA CLÍNICA

#Dados subjetivos e objetivos

José Bonifácio Cruz, homem cis, 87 anos, 80 kg, queixas de náusea, vômitos e dispneia nos últimos dois dias. Diagnosticado com lesão renal aguda e bradicardia ventricular, possivelmente associada à intoxicação por digitálico. Problemas de saúde: HAS, IAM, IC NYHA III e HPB. Nega disfunção tireoidiana. Medicamentos: carvedilol, lisinopril, espironolactona, digoxina, furosemida, ácido acetilsalicílico e atorvastatina. Exames: creatinina sérica 2,3 mg/dL, K^+ 6 mg/dL, Mg^{+2} 2,2 mEq/L, digoxina 2,8 microgramas/L.

#Avaliação

- Nível supratrapêutico de digoxina (meta 0,5 a 0,9 microgramas/L, em paciente com IC)
- Sintomas compatíveis com intoxicação
- Parâmetros farmacocinéticos

$$Cl_{Cr} = 25,6 \text{ mL/min}$$

$$Cl = 49,44 \text{ mL/min} = 71,19 \text{ L/dia}$$

$$V_d = 383,36 \text{ L}$$

$$\text{Dose} = 0,081 \text{ mg para comprimido ou } 1,4 \text{ mL para elixir (0,05 mg/mL)}$$

$$t_{1/2} = 3,7 \text{ dias}$$

#Plano de cuidado

- Sugiro suspender digoxina por 7 dias, para atingir nível sérico de 0,7 microgramas/L
- No 8º dia, sugiro reintroduzir a digoxina, na dose de 1,4 mL/dia (elixir)
- Sugiro nova digoxinemia no 15º dia, após a reintrodução da digoxina (após 4 $t_{1/2}$)
- Monitoro a função renal

Farmacêutico(a) XXXXX

CRF XXXXX

6.4 FENITOÍNA



Pedro Oliveira Andrade (nome fictício), homem cis, 20 anos, 65 kg, chegou ao serviço de saúde vindo da cidade vizinha, com relato de queimadura de segundo grau em 25% da superfície corporal, consequente à queda em uma fogueira após crise epiléptica tônico-clônica prolongada (> 5 minutos).

Durante a internação, sob cuidados intensivos, o paciente passou por desbridamentos e enxertos nas áreas afetadas, com episódio de infecção de pele e partes moles, pneumonia associada à ventilação mecânica e sepse. Utilizou vários antimicrobianos (cefepima, piperacilina/tazobactam, vancomicina, tigeciclina, colistimetato, polimixina B, ampicacina, meropeném, entre outros), empiricamente ou guiados por cultura. Durante esse período, evoluiu com disfunção renal. As doses dos antimicrobianos foram ajustadas conforme o protocolo institucional.

De acordo com familiares, o paciente apresenta epilepsia desde a adolescência, mas não tem boa adesão ao tratamento com ácido valproico. No primeiro dia (D1) da internação, passou por avaliação neurológica e recebeu prescrição de fenitoína, por via endovenosa:

D1 a D3: 100 mg, de 12 em 12 horas

D4 a D17: 100 mg, de 8 em 8 horas

D18 a D22: 100 mg, de 6 em 6 horas

D23 a D30: 100 mg, de 12 em 12 horas

D30: fenitoína suspensa

No D19, o paciente começou a alternar momentos de sonolência e agitação e reduziu drasticamente o apetite. Com o nível de consciência cada vez mais rebaixado e êmese em grande quantidade, investigaram as possíveis causas e foram solicitados novos exames. Como houve piora clínica e padrões ventilatórios insuficientes, mantiveram o paciente em ventilação mecânica até a realização de traqueostomia. No D30, a equipe de farmácia clínica foi acionada para auxiliar no cuidado do paciente.

Resultados de exames laboratoriais, de acordo com o tempo de internação:

Coleta	Laudo	Fenitoína plasmática (mg/L)	Fenitoína plasmática ajustada (mg/L)	Cl _{Cr} Cockcroft-Gault (mL/min)	Albumina sérica (g/dL)
D11	D17	2,7			
D23	D30	15,6			
D30	D30	16,8	59,6	29,5	0,91

AVALIAÇÃO E PLANO DE CUIDADO

Corrigir a concentração plasmática da fenitoína em função da hipoalbuminemia (TOZER,1992)

Correção da concentração de fenitoína em pacientes com hipoalbuminemia e *clearance* de creatinina ≥ 10 mL/min:

Fenitoína estimada (mg/L) = fenitoína observada (mg/L) / $\{0,2 \times [\text{albumina (g/dL)}] + 0,1\}$

Fenitoína estimada = $16,8 / [(0,2 \times 0,91) + 0,1] = 59,6$ mg/L

Recomenda-se o uso de calculadoras digitais para correção da concentração de fenitoína em função da hipoalbuminemia. Como exemplo, são indicados alguns sites onde elas podem ser acessadas: Micromedex, Lexicomp, entre outros.

As doses utilizadas estão de acordo com a recomendação da literatura (200 a 400 mg/dia). Porém, o nível sérico da concentração plasmática corrigida pela hipoalbuminemia está acima dos valores de referência em D30.

Assim que o nível sérico tóxico foi observado, a fenitoína foi suspensa e manteve-se assim até o D44. Posteriormente, com orientação do neurologista, houve a reinserção da fenitoína por via oral e transição para o ácido valproico. O paciente recebeu alta no D70, com retorno agendado para acompanhamento ambulatorial.

A toxicidade à fenitoína pode ser avaliada clinicamente e/ou por meio da monitorização da sua concentração plasmática (intervalo terapêutico entre 10 e 20 mg/L). Consideram-se tóxicas as concentrações > 30 mg/L e letais quando > 100 mg/L. Mas, é necessário atenção ao comparar os valores de referência com o valor observado nos pacientes com hipoalbuminemia; essa comparação pode ser realizada apenas após ajuste pela concentração de albumina. Cerca de 90% da fenitoína encontrada no plasma está ligada à albumina (BERINGER, 2018).

Sugestão de evolução farmacêutica no prontuário do paciente:

FARMÁCIA CLÍNICA

D30 da internação

#Dados subjetivos e objetivos

Pedro Oliveira Andrade (nome fictício), homem cis, 30 anos, 78 kg, história de epilepsia sem controle e má adesão terapêutica com ácido valproico. Admitido com relato de queda em uma fogueira após crise epiléptica tônico-clônica prolongada (> 5 minutos) e queimadura de 2º grau em 25% da superfície corporal. Está em uso de fenitoína desde o início da internação, sem novas crises convulsivas. D19: rebaixamento da consciência, alternando com momentos de agitação, redução drástica do apetite e êmese intensa. Fenitoína observada 2,7 mg/L (D11); 15,6 mg/L (D23); 16,8 mg/L (D30). $Cl_{Cr} \geq 10$ mL/min (Cockcroft-Gault) e albumina sérica 0,91 g/dL, em D30.

#Avaliação

- Fenitoína ajustada pela hipoalbuminemia 59,6 mg/L
- Concentração supratrapêutica de fenitoína ajustada (meta 10 a 20 mg/L)
- Risco aumentado de toxicidade

#Plano de cuidado

- Sugiro suspender a fenitoína
- Sugiro manter monitorização da fenitoína a cada 3 dias e reintroduzir após retorno da concentração plasmática ao nível terapêutico (10 a 20 mg/L)
- Monitoro função renal, níveis de albumina e fenitoína.

Farmacêutico(a) XXXXX

CRF XXXXX

6.5 PARACETAMOL

A MTM é empregada no ajuste posológico de medicamentos em uso crônico, administrados em horários específicos e de acordo com a recomendação médica. Entretanto, a determinação pontual do nível sérico também tem grande valor na assistência de urgência aos pacientes com intoxicação medicamentosa, intencional ou não. A seguir, é apresentada a descrição do atendimento a um paciente, para o qual utilizou-se a análise quantitativa do paracetamol como guia da terapêutica de resgate.

CASO 1



Ricardo Antônio Dias (nome fictício), homem cis, 20 anos, deu entrada em uma unidade de pronto atendimento (UPA), às 23h30, queixando-se de mal-estar e vômitos relacionados à tentativa de autoextermínio (TAE) pela ingestão de duas cartelas de paracetamol 750 mg (dose total aproximada de 15 g), por volta das 16h.

A rede de saúde local na qual o paciente foi atendido possuía um fluxo preestabelecido para o cuidado de casos de intoxicações agudas e ele foi transferido para um hospital com melhores condições assistenciais rapidamente. Às 4h10, chegou ao hospital de referência e apresentou exame físico sem alterações. No momento, sem queixas de náusea e epigastralgia, apresentando apenas um episódio de vômito após a admissão. Às 5h34, o resultado da dosagem do paracetamol (47 mg/L), pelo método espectrofotométrico, foi liberado pelo laboratório, aproximadamente 13 horas após a ingestão. Esse resultado foi analisado com base no nomograma de Rumack-Matthew para análise da probabilidade de dano hepático (RUMACK, 1975).

Recomenda-se o uso de calculadoras on-line para estimar o risco de dano hepático a partir do nomograma de Rumack-Matthew, disponível em algumas bases de dados, aplicativos ou sites, como, por exemplo, Micromedex e Lexicomp.

Exames laboratoriais 13 horas após o evento: aspartato aminotransferase (AST) 331 U/L (VR 14 a 36 U/L), alanina aminotransferase (ALT) 446 U/L (VR <35 U/L), bilirrubina total 0,79 mg/dL (VR 0,20 a 1,30 mg/dL), bilirrubina indireta

0,79 mg/dL e direta 0,0 mg/dL (VR 0,0 a 0,40 mg/dL), plaquetas 454.000/mm³ (VR 150.000 a 450.000/mm³) e atividade de protrombina 47% (VR 70% a 100%), com RNI 1,75 (VR 1,00).

A ingestão de paracetamol em doses que excedam a capacidade de eliminação do seu metabólito tóxico (n-acetil-p-benzo-quinona imina - NAPQI) pode resultar apenas em elevação de ALT, principalmente nas primeiras 24 horas após o evento, ou com sinais e sintomas como mal-estar, náusea, vômitos, dor abdominal e hepatotoxicidade. Nos casos de intoxicação grave, a sintomatologia pode incluir icterícia, hipoglicemia, coagulopatia, disfunção renal, insuficiência hepática fulminante e encefalopatia. O diagnóstico é confirmado por meio da determinação da concentração plasmática do paracetamol e o risco de dano hepático é avaliado a partir do nomograma de Rumack-Matthew, que relaciona o tempo transcorrido entre a ingestão do paracetamol e a coleta do sangue. O nomograma pode ser usado apenas para ingestões únicas agudas, entre 4 e 24 horas após a ingestão. Quando há uso crônico, o nomograma não é recomendado.

Como o risco de dano hepático mostrou-se alto, optou-se por iniciar o tratamento com acetilcisteína. O uso do antídoto o mais rápido possível em dose correta poderá melhorar o prognóstico deste paciente. O esquema de acetilcisteína por via endovenosa consiste em (NELSON, 2019; UpToDate, 2022):

- dose de ataque (1ª etapa): 150 mg/kg (dose máxima 15 g) + 200 mL de glicose 5%, em 1 hora;
- dose de manutenção (2ª etapa): 50 mg/kg (dose máxima 5 g) + 500 mL de glicose 5%, em 4 horas;
- dose de manutenção (3ª etapa): 100 mg/kg (dose máxima 10 g) + 1.000 mL de glicose 5%, em 16 horas.

O paciente terminou o esquema de acetilcisteína às 7h (39 horas após o evento). Foi mantido seu acompanhamento clínico e avaliação laboratorial das funções hepática e renal.

Exames laboratoriais após 24 horas do início da acetilcisteína: AST 564 U/L, ALT 786 U/L, bilirrubina total 1,42 mg/dL, bilirrubina indireta 1,2 mg/dL e direta 0,22 mg/dL, plaquetas 364.000/mm³ e atividade de protrombina 49%, com RNI 1,68.

O paciente não apresentou RAM relacionadas à administração da acetilcisteína, e, cinco dias após a admissão hospitalar, estava estável clinicamente e com normalização das enzimas hepáticas. Ele recebeu alta com suporte familiar e encaminhamento para acompanhamento psicológico e psiquiátrico.

A seguir, é apresentado outro caso relacionado à intoxicação por paracetamol, porém sem determinação da dosagem sérica. Considera-se importante trazer esse exemplo para mostrar que, nas intoxicações exógenas, é fundamental a avaliação do tempo decorrido entre a ingestão e a admissão do paciente, para que o farmacêutico auxilie os demais membros da equipe multiprofissional na tomada de decisão quanto à correta indicação do exame laboratorial.

CASO 2

Júlia Campos Lopes (nome fictício), mulher cis, 32 anos, TAE (primeiro episódio) com ingestão de 30 g de paracetamol (40 comprimidos de 750 mg). No dia seguinte (D2) após o evento, começou a sentir náusea intensa seguida de hematêmeses, e em D4 foi levada por familiares até uma UPA, sendo transferida, no mesmo dia, para um hospital de alta complexidade devido à gravidade do caso. Ao chegar ao pronto atendimento do hospital, cerca de 98 horas após o evento, foi examinada, apresentando bom estado geral; estava corada, hidratada (apesar do relato de vômitos) e acianótica, porém ictérica.

Exames laboratoriais na admissão hospitalar: AST 1.635 U/L, ALT 4.755 U/L, bilirrubina total 9,56 mg/dL, bilirrubina direta 6,54 mg/dL e indireta 3,02 mg/dL, fosfatase alcalina 79 U/L, gama GT 63 U/L, plaquetas 123.000/mm³ e atividade de protrombina 36%, com RNI 2,18.

Nesse contexto, a dosagem sérica do paracetamol não era mais indicada, mesmo após a ingestão de dose tóxica (200 mg/kg para crianças ou 10 g para adultos, o que for menor) (MICROMEDEX, 2022).

A coleta de sangue para análise da concentração sérica de paracetamol deve ser realizada entre 4 e 24 horas após a ingestão do medicamento, já que, antes de 4 horas, a absorção não é completa, e, após 24 horas, todo o paracetamol absorvido já foi metabolizado (meia-vida de 2 horas). Nestas duas situações, o nível sérico poderá levar à subestimação da gravidade.

Quando o paciente chega ao local de atendimento após o período absorvivo, uma alternativa para confirmar a intoxicação seria a determinação da concentração plasmática de algum dos seus metabólitos, mas não havia testes disponíveis com esse objetivo no local de assistência ao paciente.

Dessa forma, optou-se por iniciar o tratamento com acetilcisteína, considerando o relato de ingestão de dose tóxica e a observação de características clínicas e alterações laboratoriais compatíveis com superdosagem de paracetamol. Foi administrado esquema de acetilcisteína conforme descrito no Caso 1. A paciente não apresentou RAM relacionadas à administração da acetilcisteína e, 15 horas após a admissão hospitalar, apresentou melhora em alguns exames, mas seu estado clínico ainda exigia cuidado.

A 3ª etapa do tratamento foi reavaliada. Por se tratar de uma ingestão de cerca de três vezes a dose tóxica, considerada grave, além da procura tardia no atendimento hospitalar e da piora nos exames relacionados à função hepática, optou-se por estender a terapia com acetilcisteína 100 mg/kg por mais 16 horas.

Exames laboratoriais após 15 horas do início da terapia estendida: AST 459 U/L, ALT 2.789 U/L, bilirrubina total 9,51 mg/dL, bilirrubina direta 7,09 mg/dL e indireta 2,42 mg/dL, fosfatase alcalina 85 U/L, gama GT 66 U/L, plaquetas 137.000/mm³ e atividade de protrombina 39%, com RNI 2,05.

Ao fim da terapia estendida, a paciente continuou sem RAM, obteve melhora clínica e redução significativa das enzimas hepáticas. O tratamento com o antídoto, mesmo que tardio, tem sido indicado por diversos autores (MICROMEDEX, 2022). A paciente recebeu alta, sem sequelas, com suporte familiar e encaminhamento para acompanhamento psicológico e psiquiátrico.

6.6 TACROLIMO



Valéria Montenegro (nome fictício), mulher cis, 63 anos, 70 kg, é acompanhada pela equipe de transplante renal. Há 41 dias, após meses de espera por um doador, Valéria realizou o transplante do rim direito (doador falecido), devido a uma doença renal grau 4, associada a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controladas, há mais de 20 anos. Atualmente, não bebe e não fuma. Relata uso diário de medicamentos prescritos para as condições descritas anteriormente.

A lista de medicamentos utilizados pela paciente, por via oral, incluía: tacrolimo (liberação imediata) 7 mg, às 9h e 21h; micofenolato mofetil 1.000 mg, a cada 12 h; prednisona 15 mg, uma vez ao dia; sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg, uma vez ao dia; ácido acetilsalicílico 100 mg, uma vez ao dia; insulina regular 4 UI + 4 UI + 3 UI; insulina NPH 14 UI + 0 + 12 UI; anlodipino 5 mg, uma vez ao dia; e atorvastatina 10 mg, uma vez ao dia. No prontuário da paciente foi verificada a indução da imunossupressão com basiliximabe.

No dia da consulta, a paciente realizou alguns exames laboratoriais, com coleta de sangue 15 minutos antes das 9h da manhã. Nenhum resultado se mostrou alterado, com exceção do potássio sérico (5,6 mg/dL) e da creatinina, que havia aumentado de 1,2 mg/dL para 1,7 mg/dL, nas últimas 48 horas. O nível de tacrolimo no vale (sangue total coletado às 8h50), em exame realizado há 2 dias, foi de 8 µg/L (método imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência - CMIA).

No exame clínico, com exceção de um edema bilateral em membros inferiores (++)/4), não havia outros achados clinicamente importantes, rim não palpável e cicatriz operatória sem sinais flogísticos.

Foram agendadas ultrassonografia com doppler e biópsia renal, além de solicitação de cultura de urina para avaliação de rejeição do enxerto, mas, neste momento, o médico gostaria de aumentar a concentração média do tacrolimo para 10 µg/L.

Necessidade da paciente: manter concentrações terapêuticas do tacrolimo e prevenir toxicidade.

AVALIAÇÃO E PLANO DE CUIDADO

A elevação da creatinina da paciente exige investigação médica para descartar a hipótese de rejeição do enxerto ou de lesão renal consequente ao uso do tacrolimo. A lesão renal é dose dependente e pode ocorrer desde horas até anos após o início da terapia com tacrolimo. Neste caso, o aumento da dose de tacrolimo não é indicado como medida protetiva; entretanto, se o diagnóstico de rejeição do enxerto for estabelecido, há indicação para aumento da sua concentração sanguínea, com o objetivo de alcançar o limite superior da faixa terapêutica (8 a 10 µg/L), para esse paciente.

Clearance do tacrolimo (Cl)

Para o cálculo do Cl, assumiu-se uma $C_{\min}^{ss}$ do tacrolimo igual a 8 µg/L, uma dose administrada de 7.000 µg, uma biodisponibilidade (F) de 0,25, um volume de distribuição populacional (V) igual a 1 L/kg e um intervalo de dose (τ) de 12 horas.

$$k = \ln \{ [C_{\min}^{ss} + (\text{dose} \times F / V)] / C_{\min}^{ss} \} / \tau$$

$$k = \ln \{ [8 + (7.000 \times 0,25 / 1 \times 70)] / 8 \} / 12 = 0,12 \text{ h}^{-1}$$

$$Cl = k (\text{h}^{-1}) \times V (\text{L/kg})$$

$$Cl = 0,12 \times 1 \times 70 = 8,4 \text{ L/h}$$

Para o cálculo da nova dose, assumiu-se uma $C_{\min}^{ss}$ desejada igual a 10 µg/L e um volume de distribuição populacional (V) igual a 1 L/kg.

$$\text{Dose (mg)} = [C_{\min}^{ss} (\mu\text{g/L}) \times V (\text{L/kg}) \times (1 - e^{-k \times \tau})] / F \times (e^{-k \times \tau})$$

$$\text{Dose} = 10 \times 1 \times 70 \times (1 - e^{-0,12 \times 12}) / 0,25 \times (e^{-0,12 \times 12}) = 8.867 \mu\text{g} \text{ ou } 9 \text{ mg}$$

Uma nova coleta para dosagem de tacrolimo pode ser realizada após 4 meias-vidas, ou seja, aproximadamente, 1 dia após o ajuste posológico.

$$t_{1/2} = 0,693 / k (\text{h}^{-1})$$

$$t_{1/2} = 0,693 / 0,12$$

$$t_{1/2} = 5,8 \text{ h}$$

SUGESTÃO DE EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA NO PRONTUÁRIO DA PACIENTE:

FARMÁCIA CLÍNICA

#Dados subjetivos e objetivos

Valéria Montenegro, mulher cis, 63 anos, 70 kg, transplante do rim direito (doador falecido), indução da imunossupressão com basiliximabe, edema bilateral MMI ++/4, sem queixas. HAS e DM2 há mais de 20 anos. Em uso de tacrolimo 7 mg, às 9h e 21h; prednisona 15 mg, 1x dia; micofenolato mofetil 1.000 mg, de 12 em 12 horas; sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg, 1x dia; ácido acetilsalicílico 100 mg, 1x dia; insulina regular 4 UI + 4 UI + 3 UI e NPH 14 UI + 0 + 12 UI; anlodipino 5 mg 1x dia e atorvastatina 10 mg, 1x dia. Exames (no dia da consulta, coleta às 8h45): potássio 5,6 mg/dL; creatinina 1,2 mg/dL. Exames (2 dias antes da consulta, coleta às 8h50): creatinina 1,7 mg/dL; tacrolimo vale 8 micrograma/L. Solicitação de ultrassonografia com doppler, biópsia renal e cultura de urina para avaliação de rejeição do enxerto. A equipe médica optou pela meta do vale igual a 10 micrograma/L, antes dos resultados destes exames.

#Avaliação

- Apesar da possibilidade de nefrotoxicidade por tacrolimo, a equipe médica optou pelo aumento da sua concentração, em função da alta probabilidade de rejeição do enxerto (meta $C_{ss_min}^{ss} = 10$ micrograma/L)

- Parâmetros farmacocinéticos:

$$k = 0,12 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 5,8 \text{ h}$$

$$Cl = 8,4 \text{ L/h}$$

$$V_{\text{populacional}} = 1 \text{ L/kg}$$

#Plano de cuidado

- Sugiro aumentar a dose do tacrolimo para 9 mg, de 12 em 12 horas
- Recomendo nova dosagem 1 dia após o aumento da dose, considerando $t_{1/2}$ de 6h
- Monitoro função renal, hepática, hemograma e eletrólitos
- Aguardo resultado dos exames solicitados pelo médico da paciente

Farmacêutico(a) XXXXX

CRF XXXXX

6.7 VANCOMICINA



Maria José da Silva (nome fictício), 9 anos, 23 kg, 124 cm, com diagnóstico de fibrose cística desde 2 meses, com múltiplas internações no último ano, foi hospitalizada com queixa de tosse e dispneia, há 5 dias, e piora nas últimas 24 horas. Ao exame, a paciente apresentava-se com febre, secreção respiratória purulenta e ausculta pulmonar com estertores crepitantes bilaterais em base. Exames de imagem evidenciaram consolidação pulmonar e bronquiectasia. A paciente estava em uso de tobramicina por via inalatória, para erradicação de *Pseudomonas aeruginosa*, além de pancreatina (lipase, amilase e protease) antes das refeições, alfadornase por via inalatória uma vez ao dia, polivitamínico e nebulização com solução salina hipertônica. No cartão de vacinas, constavam as doses adequadas para a sua idade e também as imunizações contra infecção por pneumococo.

No primeiro dia de internação (D1), coletou-se amostra de escarro e sangue para a realização de vários exames, entre eles creatinina sérica (resultado = 0,3 mg/dL), $Cl_{Cr} > 60$ mL/min/1,73m² (SCHWARTZ, 1985), proteína C reativa (PCR) (resultado = 107 mg/dL) e hemograma (com leucocitose). O clínico geral iniciou tratamento empírico com ceftazidima, tobramicina e vancomicina (350 mg, de 6 em 6 horas, 60 mg/kg/dia) (MICROMEDEX, 2022).

No D3, o resultado da cultura foi liberado. Houve crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA) (CIM = 1 mg/L), sendo necessária a continuação do tratamento com vancomicina. Como a previsão de tratamento seria de 14 dias, o médico solicitou a avaliação do farmacêutico clínico para a monitorização da vancocinemia.

Desde 2020, com a publicação do novo consenso sobre monitorização da vancocinemia, o parâmetro-ouro para a otimização da efetividade e segurança da vancomicina é a manutenção de uma ASC_{0-24}/CIM entre 400 e 600 (RYBAK, 2020).

Após 5 meias-vidas da vancomicina (BERINGER, 2018), aproximadamente, 30 horas após a administração da primeira dose, iniciou-se a monitorização com duas coletas de sangue, dentro do mesmo intervalo de dose. A primeira coleta foi realizada 2 horas após o término da infusão de vancomicina e, a segunda, 1

hora antes da próxima infusão. No mesmo dia, foram realizados outros exames, entre eles hemograma, PCR e creatinina sérica. Na ocasião, a paciente encontrava-se afebril e em fisioterapia respiratória. De acordo com os resultados dos exames, a paciente permanecia com função renal estável, leucocitose e desvio à esquerda. A concentração da vancomicina na primeira coleta foi igual a 21 mg/L e na segunda, 14 mg/L.

O momento ideal para a coleta das duas amostras de sangue é no pico (1 hora após o término da infusão) e no vale (30 minutos ou menos antes da próxima dose). Entretanto, conhecendo o desafio da maioria dos hospitais brasileiros de coletar a amostra de sangue em horários pré-definidos, é possível coletar o sangue do paciente em outros momentos, dentro do mesmo intervalo de dose, respeitando duas premissas: (i) a primeira coleta deve ocorrer, no mínimo, 1 hora após o término da infusão de vancomicina; (ii) a segunda coleta deve ocorrer, no mínimo, 1 hora após a primeira coleta (RYBAK, 2020).

Necessidade da paciente: manter concentrações terapêuticas de vancomicina e prevenir toxicidade.

AVALIAÇÃO E PLANO DE CUIDADO

Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos (PAI, 2014; SANFORD GUIDE, 2022)

Constante de eliminação

$$k = (\ln C_1 - \ln C_2) / t_2 - t_1 = (\ln 21 - \ln 14) / (5 - 3) = 0,202 \text{ h}^{-1}$$

Concentração máxima (pico)

$$C_{\text{max}}^{\text{ss}} = C_1 / e^{-k(t_1 - t)} = 21 / e^{-0,202(3 - 1)} = 31,5 \text{ mg/L}$$

t = tempo de infusão (h)

Concentração mínima (vale)

$$C_{\text{min}}^{\text{ss}} = C_{\text{max}}^{\text{ss}} \times e^{-k(t - t_2)} = 31,5 \times e^{-0,202(6 - 1)} = 11,5 \text{ mg/L}$$

τ = tempo entre as doses (h)

ASC durante infusão

$$ASC_{inf} = t \times [(C_{max}^{ss} + C_{min}^{ss}) / 2] = 1 \times [(31,5 + 11,5) / 2] = 21,5 \text{ mg.h/L}$$

t = tempo de infusão (h)

ASC durante eliminação

$$ASC_{elim} = (C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss}) / k = (31,5 - 11,5) / 0,202 = 99 \text{ mg.h/L}$$

Meta ASC_{24} /CIM entre 400 e 600

$$ASC_{0-24} = (ASC_{inf} + ASC_{elim}) \times (24/t) = (21,5 + 99) \times (24/6) = 482 \text{ mg.h/L}$$

$$ASC_{0-24} / CIM = 482 / 1 = 482$$

Recomenda-se fortemente o uso de ferramentas digitais que permitam o cálculo automático da ASC a partir das concentrações séricas de vancomicina. Dessa forma, possíveis erros relacionados aos cálculos manuais podem ser minimizados. No site da Escola de Medicina da Universidade de Stanford você encontra uma planilha, gratuita, que calcula automaticamente a ASC a partir da inclusão de alguns dados do paciente (STANFORD MEDICINE, 2022). Outra ferramenta sugerida é a calculadora disponível no "Sanford Guide", entretanto, o acesso a esse aplicativo não é gratuito (SANFORD GUIDE, 2022).

SUGESTÃO DE EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA NO PRONTUÁRIO DA PACIENTE:

FARMÁCIA CLÍNICA

#Dados subjetivos e objetivos

Maria José da Silva, 9 anos, 23 kg, 124 cm, internada com quadro de exacerbação pulmonar por fibrose cística. Febre, escarro purulento e estertores crepitantes bilaterais em base. Exames de imagem evidenciaram consolidação pulmonar e bronquiectasia. Em uso de ceftazidima, vancomicina (350 mg, de 6 em 6 horas, 60 mg/kg/dia, infusão durante 1 hora), tobramicina, pancrelipase, dornase alfa, polivitamínico e inalação com solução salina 3%. Creatinina 0,3 mg/dL (basal), PCR 107 mg/dL e leucocitose. D3 antibiograma: ORSA (CIM 1 mg/L) tratado com vancomicina (D3/D14) 350 mg, de 6/6h, vancocinemia 21 mg/L na primeira coleta (3h após o início da infusão) e 14 mg/L na segunda coleta de sangue (5h após o início da infusão).

#Avaliação

- Vancocinemia na faixa terapêutica desejada $ASC_{0-24}/CIM = 482$ (meta 400 a 600)
- Sem sinais de insuficiência renal aguda: $Cl_{Cr} > 60$ mL/min/1,73m² (Schwartz)
- Parâmetros farmacocinéticos:

$$k = 0,202 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{pico} = 31,5 \text{ mg/L}$$

$$\text{vale} = 11,5 \text{ mg/L}$$

$$CIM = 1 \text{ mg/L}$$

#Plano de cuidado

- Sugiro manutenção da dose de vancomicina (350 mg, de 6 em 6 horas)
- Sugiro nova vancocinemia em 7 dias, se função renal permanecer estável
- Monitoro função renal e acompanho a próxima vancocinemia.

Farmacêutico(a) XXXXX

CRF XXXXX

REFERÊNCIAS

- Abdul-Aziz MH. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Review Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1.
- ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR NM ISO 15189.
- ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR NM ISO 9001.
- Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp*. 2011;35(6):326-339. doi:10.1016/j.farma.2010.10.005.
- Alves GCS, et al. Software para ajuste de doses de antimicrobianos. Implicações nas concentrações plasmáticas e limitações práticas. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18:1-2.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in clinical pharmacokinetic monitoring. *Am J Health Syst Pharm*. 1998;55(16):1726-1727.
- Andrade A. Toxicologia na prática clínica. 2ª ed. Folium: 2013.
- Andriolo A, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. 2ed. São Paulo: Minha Editora, 2010.
- Bartal C, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. 2013. doi:10.1016/s0002-9343(02)01476-6.
- Bauer L. Applied Clinical Pharmacokinetics; 2008. doi:10.1036/0071476288.
- Beringer PM. Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics. Wolters Kluwer, 2018.
- Bernardes GCS, et al. Alterações farmacocinéticas de antirretrovirais em situações especiais: uma revisão narrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n.12, e108101220198, 2021.
- Bernus I, Dickinson RC, Hooper WD, Eadie MJ. The mechanism of the carbamazepine-valproate interaction in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;44(1):21-27. doi:10.1046/j.1365-2125.1997.00607.x.
- Bland CM, Pai MP, Lodise TP. Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. doi:10.1002/phar.2193.

Bootman JL, Wertheimer AI, Zaske D, Rowland C. Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram-negative septicemia: A cost-benefit analysis. *J Pharm Sci.* 1979;68(3):267-272. doi:10.1002/jps.2600680304.

Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

Brooks E, Tett SE, Isbel NM, Staatz CE. Population Pharmacokinetic Modelling and Bayesian Estimation of Tacrolimus Exposure: Is this Clinically Useful for Dosage Prediction Yet? *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(11):1295-1335. doi:10.1007/s40262-016-0396-1.

Burton ME, et al. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 4ed. 2005.

Cantú TG, Dick JD, Elliott DE, Humphrey RL, Kornhauser DM. Protein binding of vancomycin in a patient with immunoglobulin A myeloma. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(7):1459-1461.

Cartet-Farnier E, Goutelle-Audibert L, Maire P, Gastine BDL, Goutelle S. Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft-Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(1):110-119. doi: 10.1111/fcp.12241.

Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA.* 1998; 280(11):1000-5.

Conselho Federal de Farmácia. Resolução no 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. 2013.

Conselho Federal de Farmácia. Resolução no 675, de 31 de outubro de 2019. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências. 2019.

Conselho Federal de Farmácia. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

Corrigan JM, Kohn LT, Donaldson MS, Maguire SK, Pike KC. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DF. Mississippi mud no more: Cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy.* 2003;23(5):643-650. doi:10.1592/phco.23.5.643.32199.

Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring of digoxin: impact of endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances. *Toxicol Rev.* 2006;25(4):273-281. doi:10.2165/00139709-200625040-00007.

- Dasgupta A. Therapeutic Drug Monitoring: Newer Drugs and Biomarkers. First Edition. 2012.
- Dasgupta A, Krasowsky MD. Therapeutic Drug Monitoring Data: a concise guide. Fourth Edition. Elsevier. 2020.
- DiPiro JT, Spruill WJ, Wade WE, Blouin RA, Pruemer JM, Ducharme MP. Concepts in Clinical Pharmacokinetics, 4th Edition. Ann Pharmacother. 2006;40(7-8):1479-1479. doi:10.1345/aph.1H081.
- Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. 1966. Milbank Q. 2005;83(4):691-729.
- Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorkin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. Pharmacotherapy. 2013;33(9):912-21. doi: 10.1002/phar.1282.
- Ensom H, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical Pharmacokinetics in the 21st Century. Clin Pharmacokinet. 1998;34(4):265-279. doi:10.2165/00003088-199834040-00001.
- Flanagan R, Brown N, Whelpton R. Therapeutic Drug Monitoring (TDM). CPD Clin Biochem. 2008;9(1):3-21.
- Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(Suppl 1):5S-10S. doi:10.1111/j.1365-2125.2001.00770.x.
- Ghiculescu RA. Drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. Aust Prescr. 2008;31:42-44.
- Harris IM, Phillips B, Boyce E, *et al.* Clinical pharmacy should adopt a consistent process of direct patient care. Pharmacotherapy. 2014;34(8):e133-148. doi:10.1002/phar.1459.
- Hughes NC, Bajaj N, Fan J, Wong EYK. Assessing the matrix effects of hemolyzed samples in bioanalysis. 2009; 1(6): 1057-1066. doi: 10.4155/bio.09.91.
- Kalil AC, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;1;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
- International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) Executive Committee. Acesso em: fev 2022. Disponível em: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>.
- Jenkins A, *et al.* Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. J Antimicrob Chemother. 2016;71(10):2754-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw250>.
- Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1-10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1.

Lim WXS, Chua WBB, Chua JM, Lee Q, Chan JW, Sultana R, Poh BH. A Retrospective Review of the Efficiency of First-Dose Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin, Amikacin, and Vancomycin in the Pediatric Population. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(1):7-15.

Martinez MN, Papich MG, Drusano GL. Dosing regimen matters: the importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2795-2805.

Micromedex. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>. Acesso em fev 2022.

Moreau RLM, Siqueira MEPB. *Toxicologia analítica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

Morrison AP, Melanson SEF, Carty MC, Bates DW, Szumita PM, Tanasijevic MJ. What proportion of vancomycin trough levels are drawn too early? Frequency and impact on clinical actions. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(3):472-478. doi:10.1309/AJCPDYSOVLKFOH.

Murphy J.E. *Clinical Pharmacokinetics*. 4 ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2008.

Nelson LS, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. McGraw Hill / Medical; 11th edition, 2019.

Norris RL, Martin JH, Thompson E, et al. Current Status of Therapeutic Drug Monitoring in Australia and New Zealand: A Need for Improved Assay Evaluation, Best Practice Guidelines, and Professional Development. *Ther Drug Monit*. 2010;32(5):615-623. doi:10.1097/FTD.0b013e3181ea3e8a.

Nwobodo N. Therapeutic drug monitoring in a developing nation: a clinical guide. *JRSM Open*. 2014;5(8):1-5. doi:10.1177/2054270414531121.

Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. *Fundamentos de toxicologia*. Atheneu. 5ed. 2021.

Onufrak NK, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther*. 2016;38(9):1930-1947.

Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014. 20;77:50-7.

Petryszyn P, Wiela-Hojeńska A. Economic Issues in Therapeutic Drug Monitoring. *Acta Pol Pharm*. 2016;73(3):599-604.

Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(1): 27-36.

Roberts JA, et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill:

challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509.

Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55:871.

Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, *et al*. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Heal Pharm*. 2009;66(1):82-98. doi:10.2146/ajhp080434.

Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2020. doi:10.1093/ajhp/zxaa036.

Schumacher GE, Barr JT. Therapeutic drug monitoring: is it cost-effective? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2002;2(6):619-624. doi:10.1586/14737167.2.6.619.

Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr*. 1985;106(3):522-526.

Silva SD, *et al*. Linguistic and cultural adaptation to the Portuguese language of antimicrobial dose adjustment software. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18: eAO5023.

Sanford Guide. Acesso em: mar 2022. Disponível em: <https://www.sanfordguide.com/>

Soldin OP, Soldin SJ. Review: Therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit*. 2002;24(1):1-8. doi:10.1097/00007691-200202000-00001.

Souza, CT, Frade VP, Vieira L, Sales TLS, Gomes GKA, Sanches C. Alterações farmacocinéticas de antimicrobianos em situações especiais: uma revisão narrativa. *Rev. Ciênc. Méd*. 2018;27(3):135-155.

Staatz CE, Tett SE. Maximum a posteriori bayesian estimation of mycophenolic acid area under the concentration-time curve: Is this clinically useful for dosage prediction yet? *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(12):759-772. doi:10.2165/11596380-000000000-00000.

Stanford Medicine. AUC Excel Calculator. Acesso em: mar 2022. Disponível em: <https://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook.html>.

Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Ther Drug Monit*. 2005;27(1):10-17. doi:10.1097/00007691-200502000-00004.

Tozer TN, Winter ME. Phenytoin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*. 3rd ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, 1992, 25-23.

UNITOXFAR. Unidad de Toxicología Y Farmacoterapêutica C. A. Acesso em: fev 2022. Disponível em: <https://unitoxfarca.wixsite.com/unitoxfar/unitoxfacontacto>.

UpToDate. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and evaluation. Acesso em: fev 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation?source=autocomplete&index=0-2&search=acetilci>.

Van Lent-Evers NAEM, Mathôt RAA, Geus WP, Van Hout BA, Vinks AATMM. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: A cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit.* 1999;21(1):63-73. doi:10.1097/00007691-199902000-00010.

Wood FL, Earl JW, Nath C, Coakley JC. Falsely low vancomycin results using the Abbott TDx. *Ann Clin Biochem.* 2000;37(3):411-413. doi:10.1258/0004563001899366.

APÊNDICES

APÊNDICE A – EXPERIÊNCIAS PIONEIRAS EM MTM

Nesta seção, serão apresentados alguns serviços de saúde nos quais os farmacêuticos realizam a MTM, com os respectivos contatos dos responsáveis. A ideia é valorizar essas iniciativas pioneiras e contribuir para a construção de uma rede de trocas de experiências profissionais. Foram relacionados medicamentos monitorizados, métodos analíticos e equipamentos utilizados e um breve histórico institucional, incluindo a descrição do papel do farmacêutico e seus contatos.

Ao final desta seção, o Prof. Alexis Morales, da Universidade de Los Alpes (Venezuela), um dos coautores deste manual, compartilha sua experiência sobre a interlocução entre farmacêuticos, toxicologistas, médicos e pesquisadores na MTM para pacientes ambulatoriais e hospitalizados.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL / PORTO ALEGRE-RS

Medicamentos monitorizados: bussulfano, ciclosporina e tacrolimo.

Métodos analíticos (equipamentos): quimioluminescência (Architect Abbott) e HPLC.

Histórico: o serviço de farmácia, por meio da farmácia clínica, trabalha de forma sistemática com as equipes médicas na MTM. Utilizam-se cálculos farmacocinéticos para ajuste posológico dos imunossupressores, com vistas a atingir o alvo terapêutico. Durante a avaliação pelo farmacêutico clínico, também são consideradas interações medicamentosas potenciais.

Contato: Simone Mahmud - (51) 3359-8714 - spozza@hcpa.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA / LONDRINA-PR

Medicamentos monitorizados: ácido valproico, carbamazepina, cobre, fenitoína, fenobarbital, lítio, paracetamol e zinco.

Métodos analíticos (equipamentos): espectrometria de absorção atômica (EAA-Chama/Grafite), quimioluminescência, imunoturbidimetria e espectrofotometria (UV/VIS).

Histórico: o setor de toxicologia desenvolve atividades de monitorização desde 2005. Possui capacidade técnica e analítica para oferecer a monitorização bem como a colaboração clínica nos atendimentos de rotina, urgência e emergência dos pacientes do Hospital Universitário Estadual de Londrina (HU/UEL). A dosagem da concentração plasmática dos medicamentos listados é solicitada por médicos, e o farmacêutico contribui na análise, orienta a equipe (em especial, residentes) sobre a coleta da amostra biológica e auxilia na interpretação dos resultados. Há, no serviço de farmácia hospitalar, diretrizes e recomendações para o ajuste posológico.

Contato: Tiago Severo Peixe - (43) 3371-2294 - tiago@uel.br.

Equipe: Tiago Severo Peixe, Sayonara Rangel, Leda Mezzaroba, Adolfo Luiz, Cláudia Leiser e residentes de Análises Clínicas e Toxicológicas.

Farmácia Hospitalar: Dora Silva Correa de Moraes, Sirlei Luiza Zanluchi Donega e Karine Maria Boll.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DE MARINGÁ/MARINGÁ-PR

Medicamentos monitorizados: ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital e vancomicina.

Métodos analíticos (equipamentos): Vitros 5.1.

Histórico: o serviço iniciou como projeto de pesquisa com os alunos de pós-graduação realizando as dosagens de vancomicina dos pacientes das UTIs adulto e pediátrica em 2012, e, em 2014, os Laboratórios Clínico e de Toxicologia assumiram as rotinas deste serviço em parceria com o serviço de Farmácia Clínica. Foram incluídas as dosagens de ácido valproico, fenitoína e carbamazepina, e construídos os protocolos de monitoramento destes medicamentos. O farmacêutico clínico participa diariamente das reuniões clínicas e ao se constatar a decisão pela prescrição dos medicamentos monitorados, o farmacêutico clínico coordena todo o planejamento do monitoramento, avalia os resultados e orienta a equipe sobre a conduta de ajustes posológicos. Nos setores onde não há a presença fixa do farmacêutico clínico, há um alerta para a avaliação dos farmacêuticos clínicos sobre a necessidade de monitoramento ou não dos fármacos descritos.

Contato: Camila Sgarioni Bertão, Elza Kimura Grimshaw, Gisela Myrian de Lima Leite Dalla Rosa - (44) 3011-9211- milabertao@gmail.com, ekimura@uem.br e gmlleite@uem.br

HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE/CURITIBA-PR

Medicamentos monitorizados: ácido valproico, fenobarbital, metotrexato, tacrolimo e vancomicina.

Métodos analíticos (equipamentos): Vitros 5.1.

Histórico: o serviço começou de forma sistemática com a monitorização de vancomicina, em 2016. Após a incorporação da vancocinemia, observou-se redução de custos com antimicrobianos de amplo espectro, como a linezolida. A dosagem da concentração plasmática de vancomicina é solicitada pelo médico, e os resultados são avaliados pelo farmacêutico clínico para ajuste posológico individualizado, conforme protocolo institucional, o qual é gerenciado pela farmácia clínica. A instituição pretende definir diretrizes específicas para a monitorização de outros medicamentos.

Contato: Marinei Ricieri - (41) 3310-1356 - marinei.ricieri@hpp.org.br

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS/SÃO PAULO-SP

Medicamentos monitorizados: ácido valproico, ampicilina, carbamazepina, ciclosporina, fenitoína, fenobarbital, gentamicina, sirolimo, tacrolimo e vancomicina.

Métodos analíticos (equipamentos): diversos, de acordo com o medicamento, e são de responsabilidade de um laboratório terceirizado.

Histórico: o serviço começou de forma sistemática com a monitorização da vancomicina, em 2013, impulsionado pela realização da dissertação de mestrado de um farmacêutico. Em 2015, os demais medicamentos foram incluídos. Atualmente, a dosagem da concentração plasmática dos fármacos é solicitada pelo médico assistente, e o farmacêutico avalia os resultados com a equipe multiprofissional. Em 2021 foi implantada uma diretriz institucional para ajuste posológico de vancomicina por pk/pd, gerenciada pela equipe de farmacêuticos clínicos. A consulta e a coleta de informações pela equipe podem ser realizadas por meio do sistema informatizado. Casos também são discutidos mensalmente com o serviço de controle de infecção hospitalar.

Contato: Vanessa D'Amaro Juodinis e Ronaldo Morales Junior - (11) 3394-4955 - vanessa.ajuodinis@hsl.org.br e ronaldo.mjúnior@hsl.org.br

HOSPITAL SANTA VIRGÍNIA/SÃO PAULO–SP

Medicamentos monitorizados: vancomicina.

Métodos analíticos (equipamentos): HPLC.

Histórico: serviço implantado de forma sistemática no início de 2017, após treinamento das equipes envolvidas. Há apoio do laboratório de análises clínicas institucional com a realização das coletas, análise e elaboração de laudo de análise. A dosagem da concentração plasmática de vancomicina é solicitada pelo farmacêutico clínico, juntamente com a dosagem de creatinina sérica. A avaliação farmacêutica considera necessidade de (i) dose de ataque e (ii) correção da dose conforme peso, altura e função renal do paciente. Inicialmente, os ajustes eram feitos por um algoritmo que relacionava a dose recomendada com a vancocinemia ideal, baseada no “*Antibiotic guideline*”, do Johns Hopkins Hospital. Após a observação de oscilações nas concentrações plasmáticas de vancomicina com os ajustes realizados, o método de ajuste foi alterado e passou a incluir a avaliação dos seguintes parâmetros: ASC, V_d calculado e CIM de antimicrobianos para infecções empíricas. Após a análise, o farmacêutico clínico calcula e sugere nova posologia ao médico da equipe, se julgar necessário.

Contato: Maria Fernanda Salomão - (11) 3429-3645 - mfazevedo@prof.unisa.br

INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG) DA UFRJ/RIO DE JANEIRO–RJ

Medicamentos monitorizados: ácido valproico, asparaginase, metotrexato e vancomicina.

Métodos analíticos (equipamentos): Vitros 5.1.

Histórico: com a aquisição do equipamento Vitros 5.1, o laboratório de análises clínicas da instituição começou a disponibilizar dosagem de diversos fármacos. Em 2015, a organização e o desenvolvimento de outros serviços clínicos providos por farmacêuticos e a realização de trabalhos acadêmicos no campo (graduação, residência e mestrado) contribuíram para a criação e implantação de diretrizes específicas para a monitorização de vancomicina e asparaginase em pediatria. O ajuste dos demais medicamentos segue diretrizes clínicas em oncologia (metotrexato) e evidências disponíveis na literatura.

Contato: Elisângela Lima e Camile Urigo - (21) 3938-6403 - elisangela@pharma.ufrj.br e farmacia@ippmg.ufrj.br

HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE/RECIFE-PE

Medicamentos monitorizados: vancomicina.

Métodos analíticos (equipamentos): turbidimetria (Vitros 4600).

Histórico: o serviço de farmácia, em parceria com o serviço de controle de infecção hospitalar, em junho de 2018, elaborou um protocolo para monitorização da vancomicina, que foi definida como um dos elementos essenciais para a implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* nas unidades de terapia intensiva. O farmacêutico é responsável pela solicitação da dosagem de vancomicina e pela interpretação dos resultados para ajuste posológico.

Contato: Valéria Santos Bezerra - (81) 3181-5400 - valeria_bvmc@hotmail.com

A.C. CAMARGO CANCER CENTER/SÃO PAULO-SP

Medicamentos monitorizados: ácido valproico, amicacina, carbamazepina, ciclossporina, fenitoína, fenobarbital, gentamicina, metotrexato, sirolimo, tacrolimo, vancomicina e voriconazol.

Métodos analíticos (equipamentos): diversos, de acordo com o medicamento. Exemplo: amicacina - imunoturbidimetria; ciclossporina - imunoensaio; tacrolimo - cromatografia líquida/espectrometria de massa (LC-MS/MS); vancomicina - imunoensaio.

Histórico: o serviço de monitorização se iniciou com a fenitoína em 2009, e depois foi sendo expandido para outros medicamentos. A dosagem plasmática é solicitada pelo médico, com exceção da dosagem de amicacina e gentamicina, que é feita pelo farmacêutico. O farmacêutico analisa os resultados, utilizando fórmulas de PK/PD e, em conjunto com o serviço de controle de infecção hospitalar, realiza o ajuste posológico.

Contato: Ivone Santiago Lopes - (11) 2189-5000, ramal 2122 - ivone.lopes@accamargo.org.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/PETROLINA-PE

Medicamento monitorizado: vancomicina.

Métodos analíticos (equipamentos): Cobas Integra 400 Plus – Marca Roche. Após a liberação dos resultados das concentrações de vancomicina, os valores são processados no *software* bayesiano *Individually Designed Optimum Dosing Strategies™* (ID-ODS - disponível em <http://www.optimum-dosing-strategies.org/id-ods/>). O ajuste posológico é determinado pelas recomendações do *software*.

Histórico: o serviço começou de forma sistemática com a monitorização da vancomicina, em 2019, impulsionado pela realização do trabalho de conclusão de residência multiprofissional em intensivismo da Universidade Federal do Vale do São Francisco - Univasf, que culminou com a criação do protocolo de monitorização terapêutica da vancomicina. O setor de farmácia hospitalar executa o serviço e almeja a criação do protocolo de monitorização terapêutica da amicacina, também como fruto de um trabalho de conclusão de residência. A dosagem da vancomicina é solicitada pelo farmacêutico, considerando o protocolo e suas indicações. O farmacêutico também é responsável por realizar o processamento das informações no *software* ID-ODS e proceder aos ajustes posológicos necessários, sempre de maneira pactuada com outros membros da equipe multiprofissional de saúde.

Contato: Felipe Santana de Medeiros e Izabella Maria Pereira Virgínio Gomes - (87) 2101-6510 - felipe.smedeiros@ebserh.gov.br e izabella.virginio@ebserh.gov.br

VENEZUELA

Relato do Prof. Alexis Morales – Universidad de Los Andes (ULA) – Merida

Na Venezuela, a MTM teve início dentro de unidades ou laboratórios de toxicologia. Alguns hospitais possuíam farmacêuticos que realizavam as análises, principalmente de pacientes com suspeita de intoxicação, mas a solicitação de investigação era feita pelo médico assistente. Com o tempo, o serviço passou a incluir pacientes ambulatoriais da neurologia, cardiologia e clínica médica.

Em seguida, com a ampliação da discussão da Biofarmácia e Farmacologia Clínica, especificamente em minha universidade, no ano de 1996, houve algumas mudanças com a organização de consultas com um farmacêutico em dias específicos da semana. Posteriormente, começou-se a demonstrar aos médicos assistentes

todas as informações dos pacientes, geradas pelos estudos farmacocinéticos, que eram subestimadas e indicavam a inexistência de correlação entre a concentração plasmática obtida e a resposta do paciente. Isto melhorou consideravelmente nossa participação de maneira direta, de tal modo que, nas interconsultas de emergência, buscava-se o farmacêutico toxicologista para a tomada de decisão em relação à coleta da amostra e à interpretação do resultado.

No ano de 2012, foi criada a Unidade de Toxicologia Farmacoterapêutica (UNITOXFAR) como um serviço de MTM que funciona da seguinte maneira:

- (i) O médico assistente encaminha o paciente para a nossa unidade, a fim de que possamos orientá-lo sobre todos os aspectos relacionados ao tratamento (o que chamamos de *atención farmacêutica* e identificação de problemas relacionados ao medicamento).
- (ii) Solicitamos uma amostra de sangue, realizamos o exame analítico para a determinação da concentração plasmática do fármaco e a interpretação desse resultado, com sugestão de ajuste posológico enviado ao médico assistente. As sugestões são aceitas em 90% dos casos.
- (iii) Na maioria dos pacientes, é necessária a monitorização no início do tratamento e quando há complicações na resposta terapêutica. No entanto, em nossa experiência, aminoglicosídeos e imunossupressores devem ser monitorados do início ao final do tratamento.
- (iv) Recebemos, ainda, pacientes sem nenhum encaminhamento e, primeiramente, perguntamos se algum médico está fazendo o acompanhamento. No caso de não haver médico responsável, referenciamos alguns que são parceiros do serviço de MTM. Assim, logo o paciente retorna para realizar o estudo.

APÊNDICE B – MÉTODOS PARA A DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS EM AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Baseados em imunoensaio
Imunoensaio multiplicado por enzima, do inglês <i>enzyme multiplied immunoassay technique</i> (EMIT)
Imunoensaio de fluorescência polarizada, do inglês <i>fluorescence polarization immunoassay</i> (FPIA)
Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, do inglês <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA)
Imunoensaio de inibição turbidimétrica melhorada por partículas, do inglês <i>particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay</i> (PETINIA)
Imunoensaio por quimioluminescência, do inglês <i>chemiluminescence immunoassay</i> (CLIA)
Imunoensaio enzimático de micropartículas, do inglês <i>microparticle enzyme immunoassay</i> (MEIA)
<i>Affinity chrome mediated immunoassay</i> (ACMIA)
<i>Chrome enzyme donor immunoassay</i> (CEDIA).
Baseados em cromatografia
Cromatografia Líquida de alta eficiência (CLAE), do inglês <i>high performance liquid chromatography</i> (HPLC)
Cromatografia gasosa (CG), do inglês <i>gas chromatography</i> (GC)
Cromatografia Líquida de ultra eficiência (CLUE), do inglês <i>ultra performance liquid chromatography</i> (UPLC)
Técnicas cromatográficas acopladas à detecção por espectrometria de massas (<i>mass spectrometry - MS</i>):
CLAE-MS
CG-MS
CLUE-MS
CLAE-MS/MS
CG-MS/MS
CLUE-MS/MS

APÊNDICE C – VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS MÉTODOS UTILIZADOS PARA A DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS EM AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Técnica ^v	Vantagens	Desvantagens
Imunoensaios	As amostras não necessitam de uma fase preliminar extrativa Possibilidade de análise de um número elevado de amostras em curto espaço de tempo São mais baratos, de fácil instalação e mais seguros, uma vez que não empregam reagentes tóxicos Requerem menor qualificação do pessoal para a correta utilização dos equipamentos, uma vez que esses instrumentos analíticos são geralmente automatizados e de fácil utilização Permitem resultados qualitativos rápidos e, em alguns casos, semiquantitativos para várias substâncias ou grupo de substâncias	Menor precisão, em especial para baixas concentrações. Especificidade limitada quando comparada às técnicas cromatográficas Resultados falsamente elevados: substâncias similares ao fármaco podem sofrer reação cruzada com o anticorpo utilizado no imunoensaio. Limites de detecção e quantificação limitados, quando comparados com outras técnicas Não quantificação de metabólitos que, em certos casos, podem ser ativos e causar discordância entre o nível sanguíneo analisado e o efeito clínico
Cromatografia e outros métodos de alta resolução	Permite separar, identificar e quantificar espécies químicas de uma amostra, com alta resolução, eficiência e sensibilidade (especialmente se acoplada a espectrofotometria de massa). Maior especificidade (ausência de reações cruzadas). Uso de fármacos sem kits de imunoensaio, como everolimus, um fármaco que faz demasiadas reações cruzadas entre anticorpos e metabólitos. Disponibilidade de kits para MTM de vários fármacos por CLAE-MS ou CLAE-MS/MS.	Tempo da análise: apesar do tempo de análise dos equipamentos poder ser rápido, algumas amostras necessitam passar por fase de extração com solventes voláteis (tóxicos em sua grande maioria). Entretanto, existem métodos que não empregam essas substâncias tóxicas Alto custo de instalação, procedimento, manutenção e operação Necessária maior qualificação dos profissionais Elevada variação entre laboratórios que não participam de programas de proficiência

Legendas: ^v adaptado de Aldaz 2011 e Dasgupta 2016.

Apoio:



Realização:

