



Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde

Monitorização Terapêutica de Medicamentos

2020

Consula Pública

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

Presidente

Walter da Silva Jorge João

Vice-Presidente

Lenira da Silva Costa

Secretário-Geral

Erlandson Uchôa Lacerda

Tesoureiro

João Samuel de Morais Meira

CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Romeu Cordeiro Barbosa Neto
(2018/2021)

Mônica Meira Leite Rodrigues
(2020/2023)

Marcos Aurélio Ferreira da Silva
(2015/2018 - 2019/2022)

Carlos André Oeiras Sena
(2010/2013 - 2014/2017 - 2018/2021)

Altamiro José dos Santos
(2014/2017 - 2018/2021)

Egberto Feitosa Filho
(2020/2023)

Forland Oliveira Silva
(2014/2017 - 2018/2021)

Gedayas Medeiros Pedro
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

Ernestina Rocha de Sousa e Silva
(2019/2022)

Luís Marcelo Vieira Rosa
(2018/2021)

Gerson Antonio Pianetti
(2016/2019 - 2020/2023)

Márcia Regina Cardeal Gutierrez Saldanha
(2018/2021)

José Ricardo Arnaut Amadio
(2015/2018 - 2018/2021 - 2019/2022)

Walter da Silva Jorge João
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

João Samuel de Morais Meira
(2012/2015 - 2016/2019 - 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
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

Jardel Teixeira de Moura
(2020/2023)

Erlandson Uchôa Lacerda
(2010/2013 - 2014/2017 - 2018/2021)

Josué Schostack
(2012/2015 - 2016/2019 - 2020/2023)

Hortência Salett Muller Tierling
(2020/2023)

Maria de Fátima Cardoso Aragão
(2019/2022)

Antonio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior
(2020/2023)

Marttha de Aguiar Franco Ramos
(2019/2022)

Elaboração

Alexis Morales Ortiz

Universidade dos Andes/Venezuela

Elisangela da Costa Lima

Universidade Federal do Rio de Janeiro/ UFRJ

Felipe Nunes Bonifácio

Ministério da Saúde

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Lucas Miyake Okumura

Hospital Infantil Pequeno Príncipe

MAPESolutions Consultoria

Patrícia Carvalho Baruel Okumura

Hospital da Cruz Vermelha - Paraná

Coordenação

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Revisão

Ilana Socolik

Conselho Federal de Farmácia

Luiz Carlos Costa Ferreira

Conselho Federal de Farmácia

Preparação da Consulta Pública

Daniel Correia Júnior

Conselho Federal de Farmácia

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Leilane Alves Pereira

Conselho Federal de Farmácia

Acompanhamento e revisão do projeto gráfico

Ilana Socolik

Conselho Federal de Farmácia

Luiz Carlos Costa Ferreira

Conselho Federal de Farmácia

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia

Agradecimentos

Revisão Final

Tarcisio José Palhano

Conselho Federal de Farmácia

Ficha catalográfica

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa do CFF.

Palavra 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, entre as quais, 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 a recuperação da saúde.

O Profar/CFF está fundamentado no livro intitulado "Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e a comunidade - contextualização e arcabouço conceitual" (disponível no link http://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf). Aborda os serviços e procedimentos farmacêuticos que o CFF pretende estimular, como por exemplo a monitorização terapêutica de medicamentos.

Como a monitorização terapêutica de medicamentos ainda é um serviço pouco difundido no Brasil, tornou-se necessária a elaboração deste livro, que disponibiliza aos farmacêuticos um compilado da literatura internacional na área, propõe um processo de trabalho e discute exemplos de casos clínicos.

Dessa forma, é com grande alegria que entregamos à categoria esta publicação, construída com muita pesquisa e dedicação por um grupo de profissionais com experiência na área. A sua primeira versão foi colocada em consulta pública, no período de 22 de maio a 30 de junho. Aproveitamos a oportunidade para agradecer a todos os que participaram desse processo de construção.

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 (CFF)

Consula Pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	12
2. CONCEITOS E HISTÓRICO	13
3. MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS (MTM)	16
3.1. Por que realizá-lo?	16
3.2. Em quais populações realizar?	18
3.3. Quais medicamentos podem ser monitorados?	20
4. PROCESSO DE CUIDADO	21
4.1. Momento de coleta, volume e conservação das amostras	23
4.2. Etapas do MTM	27
5. MELHORIA DA QUALIDADE DO SERVIÇO DE MTM	32
6. BENEFÍCIOS ECONÔMICOS DO MTM	36
7. CASOS CLÍNICOS	40
7.1. Aminoglicosídeos	40
7.2. Vancomicina	44
7.3. Digoxina	50
7.4. Ciclosporina	52
7.5. Tacrolimus	55
7.6. Metotrexate	57
7.7. Fenitoína e Fenobarbital	62
7.8. Valproato	65
8. CASO DE GESTÃO DA VANCOCINEMIA	68
REFERÊNCIAS	72
APÊNDICES	80

Lista de Figuras

Figura 1 – Processo geral do cuidado farmacêutico.....	21
Figura 2 – Processo de cuidado farmacêutico para MTM.	22
Figura 3 – Olhar laboratorial (preto) e clínico (azul) do MTM.	31
Figura 5 – Redistribuição de metotrexate após diálise intermitente.....	60
Figura 6 - Nível sérico de vancomicina por faixas de valores de referência	69
Figura 7 - Variáveis que podem alterar os NS de vancomicina.	70

Lista de Quadros

Quadro A1 – Contatos e experiências disponibilizadas ao CFF.....	82
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Valores de referência e tempo ideal para coleta de amostra de fármacos selecionados.....	25
Tabela 2 – Imunoensaios disponíveis no mercado.	29
Tabela 3 - Componentes do cuidado	33
Tabela 4 – Indicadores de Processo e Resultado.....	34
Tabela A1 – Métodos para determinação de fármacos em amostras biológicas.....	80
Tabela A2 – Vantagens e desvantagens de cada método utilizado.	81

1. APRESENTAÇÃO

Este manual foi elaborado com o objetivo de consolidar informações fundamentais que possam instrumentalizar a implantação e o desenvolvimento de serviços de monitorização terapêutica de medicamentos na prática clínica.

O manual oferece (i) os conceitos e o histórico da monitorização terapêutica por farmacêuticos clínicos, (ii) os motivos e as situações nas quais o monitoramento é necessário e viável, (iii) o processo clínico e os principais fármacos a serem monitorados, (iv) os benefícios econômicos do serviço, (v) os elementos para a melhoria da qualidade do serviço e (vi) os exemplos de casos clínicos.

Cabe mencionar que a monitorização terapêutica de fármacos, como ciência, está em constante evolução. Dessa forma, a atualização do farmacêutico e da equipe multiprofissional envolvida no processo de cuidado é essencial para qualificar a tomada de decisão e a geração de novos conhecimentos. Sugere-se que os profissionais interessados neste tema busquem realizar estágio em instituições que ofereçam o serviço, cursos ministrados por professores com experiência clínica e participar de projetos de pesquisa para o avanço desta prática. Além disso, a variedade dos métodos de análise, a estrutura física, os recursos humanos e financeiros disponíveis em cada instituição ou consultório são também determinantes para a escolha dos processos, especialmente aqueles relacionados aos cuidados farmacêuticos.

O presente manual não pretende esgotar os aspectos técnicos e clínicos da análise e interpretação de informações acerca da concentração sérica de fármacos, mas apresenta uma proposta para o processo de trabalho e exemplos de casos clínicos que permitirão ao farmacêutico a avaliação da possibilidade de implantação deste serviço de acordo com as demandas locais e os recursos disponíveis. Espera-se que este livro contribua para o avanço deste serviço farmacêutico no Brasil.

2. CONCEITOS E HISTÓRICO

A monitorização terapêutica de medicamentos (MTM) — do inglês *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) — é definida pela *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT) como “*especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar a assistência prestada ao paciente, ajustando individualmente a dose de medicamentos*”¹. Outras entidades como o *American College of Clinical Pharmacy*² e o *American Society of Health-System Pharmacists*³ encorajam a implantação do MTM como importante prática clínica dos farmacêuticos. No Brasil, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) tem estimulado sua expansão, por meio de regulamentações como a Resolução/CFF nº 585/2013⁴. Em recente publicação da entidade⁵, o MTM foi definido 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*”. O referido documento⁵ ressaltou que o MTM não se restringe a uma simples mensuração da concentração sérica de fármacos, mas a uma abordagem combinada, abrangendo técnicas e análises farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas que poderão contribuir para a identificação e a resolução de problemas relacionados à farmacoterapia.

Historicamente, o MTM teve seus primeiros registros na literatura internacional⁶ na década de 60. Seu uso inicial estava relacionado ao campo da pesquisa e a centros de toxicologia, e baseava-se na individualização da terapia dos pacientes por meio de sugestões de ajustes de doses e intervalos terapêuticos, visando à redução da toxicidade de fármacos como digoxina, fenitoína, lítio e teofilina⁷. Com o passar dos anos, a possibilidade de caracterizar as propriedades farmacocinéticas de cada medicamento em populações específicas, o uso da modelagem matemática como ferramenta de predição de índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD), as inovações tecnológicas na área analítica e o uso da informática de alto rendimento contribuíram para que o MTM se tornasse um serviço mais acessível aos pacientes^{6,7}.

Nos Estados Unidos, o serviço de MTM é um mercado multibilionário com considerável variedade de instrumentos, sistemas de reagentes e produtos auxiliares, como dispositivos de preparação de amostras, controles, calibradores e outros. No entanto, na última década, na maior parte dos países em desenvolvimento, o MTM ainda se limitava a laboratórios de química clínica que apenas medem (apenas realizam o ensaio) ao invés de monitorar (ensaio e interpretação clínica), de fato, o medicamento, individualizando a posologia ⁸. A disponibilidade deste serviço é variada entre algumas regiões do mundo, como em países da África (45,1%), do Ocidente Pacífico (54,6%), do Sudeste Asiático (55,6%), do Mediterrâneo Oriental (85,7%), da Europa (93,3%) e das Américas (95,8%) ⁸.

Na América do Sul, destaca-se a experiência venezuelana na qual um projeto universitário culminou na criação de uma unidade de toxicologia e farmacocinética coordenado por um farmacêutico e docente, em colaboração direta com médicos especialistas, sobretudo neurologistas, para monitoramento do uso de medicamentos e educação do paciente.

No Brasil, grupos de pesquisa atuando em conjunto com serviços de saúde realizaram um trabalho pioneiro na produção de conhecimento do campo e na discussão de estratégias de viabilização e ampliação do MTM no cuidado em saúde. Acredita-se que a formação de uma rede de especialistas configura, no presente, uma estratégia importante para troca de informações, harmonização dos conceitos e dos procedimentos realizados nos serviços por farmacêuticos junto ao paciente e demais profissionais.

Visando fortalecer esta rede e contribuir com a troca de informações, este manual apresenta dados para o contatos que se fizerem necessários com profissionais que possuem experiências no tema e também.

Um dos produtos do MTM é a obtenção de informações sobre o nível sérico dos fármacos para análise e recomendação, se necessário, de ajuste de doses que permitam o alcance de determinados desfechos clínicos ou substitutos. É exemplo de desfecho clínico a redução do número de convulsões e do risco de nefrotoxicidade, relacionados ao uso de anticonvulsivantes e

antimicrobianos.. Por outro lado, o alcance dos índices PK/PD está relacionado aos desfechos substitutos. No caso de meropenem, por exemplo, espera-se que a concentração sérica deste antimicrobiano permaneça, pelo menos, 40% do tempo de tratamento acima da concentração inibitória mínima para a bactéria⁹.

Os avanços na área da farmacogenômica e os conhecimentos sobre a ação de fármacos em micro-organismos ou tumores têm agregado informações para a tomada de decisão sobre ajustes de doses.

A maneira como a estimativa de dose é realizada para individualizar a farmacoterapia difere quanto aos métodos de coleta de dados, e pode estar baseada em informações *a priori* ou *a posteriori*¹. A coleta de dados prévios (*a priori*) deve levar em conta:

- Informações farmacogenéticas (ex.: polimorfismos).
- Dados demográficos (ex.: etnia e sexo).
- Dados sobre o atual estado clínico do paciente: (ex.: comorbidades, alterações hepáticas, renais e uso de outros medicamentos).

Por outro lado, conhecimentos ou argumentos posteriores (*a posteriori*) permitem a seleção de doses a partir do conhecimento das concentrações sanguíneas (monitorização farmacocinética), medidas de compostos endógenos de substituição ou de parâmetros clínicos que inferem um efeito (monitorização farmacodinâmica) que ajuda no planejamento de doses futuras¹⁰.

Ressalta-se que alguns serviços dispõem do uso de softwares que integram dados *a priori* e *a posteriori* em um modelo probabilístico, em que é possível prever com grande acurácia as doses e suas respectivas concentrações séricas, por meio de estimativas denominadas Bayesianas ou probabilísticas. Contudo, estas estimativas não serão abordadas neste manual, tendo em vista a sua complexidade e aplicação restrita a serviços com recursos humanos especializados. No entanto, aos que se interessarem pelo assunto,

sugere-se a leitura dos trabalhos de Denaro & Ravenscroft (1989), Staatz & Tett (2011); Brooks et al. (2016)¹¹⁻¹³.

3. MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS (MTM)

3.1. Por que realizá-lo?

O MTM é indicado para todas as condições clínicas. No entanto, não deve ser utilizado de forma universal, uma vez que os regimes posológicos já são projetados em estudos pré-clínicos, ensaios clínicos em suas diversas fases para uma grande parte da população¹⁴. Objetivando o uso racional desta tecnologia, o custo associado a este procedimento é um fator que também deve ser levado em conta e será discutido adiante.

Contudo, se por um lado os regimes posológicos derivam de estudos com rigorosos critérios de inclusão dos pacientes, por outro, algumas populações não são contempladas por esta generalização¹⁵. Além disso, a utilização de medicamentos no “mundo real” pode ser influenciada pelo comportamento do próprio paciente e pelo uso concomitante de outros fármacos não contemplados nos estudos clínicos. Neste cenário, o MTM é uma ferramenta útil para otimizar desfechos clínicos, pois a elevada variabilidade inter ou intraindividual não detectada em estudos pré-clínicos e clínicos, incluindo a variação em processos farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmicos (diferenças na resposta, tanto em nível de receptor como em nível sistêmico) expõe os pacientes a um maior risco de eventos adversos. Não obstante, a existência de condições fisiopatológicas conjugadas que possam ocasionar alterações dos processos supracitados justificam o MTM e a proposta de individualização posológica^{6,16}.

Uma das principais indicações de MTM se dá quando há necessidade de uso de um medicamento que apresenta margem estreita entre a resposta tóxica e o efeito desejado. Quanto menor for a janela terapêutica, maior o risco de eventos indesejados⁷. Ainda neste aspecto, é importante considerar que os

fármacos candidatos a serem monitorados são aqueles que apresentam uma correlação entre os efeitos terapêuticos e os tóxicos⁶. Para fármacos cuja correlação entre os níveis sanguíneos e a resposta não está bem determinada ou situações em que a dosagem sérica não é realizada rotineiramente, a avaliação da resposta terapêutica frequentemente ocorre pela medida de desfechos intermediários, tais como lipemia, glicemia, pressão arterial e INR¹⁵. No entanto, nem todas as condições clínicas possuem desfechos suficientemente específicos para auxiliar na monitorização de um tratamento, e outras avaliações clínicas são necessárias para estabelecer uma melhor correlação entre a dose e a resposta.

Dessa forma, diversas situações justificam a indicação de MTM^{7,8}, entre elas:

- (i) suspeita de resposta subterapêutica ou ausência de resposta terapêutica (promover maior efetividade ao tratamento);
- (ii) suspeita de eventos adversos (promover maior segurança ao tratamento);
- (iii) detecção e monitoramento de interações medicamentosas;
- (iv) auxílio à avaliação da adesão ao tratamento;
- (v) desmame de um determinado fármaco.

O uso de MTM nas situações acima pode prevenir a ocorrência de problemas graves relacionados aos medicamentos, aumentando a segurança do uso e impactando nos desfechos clínicos e indicadores econômicos em saúde.

3.2. Em quais populações realizar?

O MTM não é indicado para todos os pacientes. É necessário o conhecimento das características clínicas que podem levar a uma variação inesperada ou indesejada da concentração sanguínea de fármacos, ocasionando maior risco de um evento adverso. Didaticamente, subpopulações pouco contempladas em estudos clínicos de fase 1 e 2, como pacientes pediátricos, geriátricos e criticamente enfermos podem ser consideradas grupos de interesse para esse serviço. Apesar de muitos critérios para a monitorização terapêutica serem aplicáveis a adultos e crianças, deve-se considerar as diferenças nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos existentes devido a mudanças relacionadas à idade, sobretudo nas diversas faixas etárias do desenvolvimento (recém-nascidos, crianças em idade escolar, adolescentes) e envelhecimento^{6,8}.

Nas populações pouco contempladas em estudos que determinam as estratégias posológicas, condições fisiopatológicas podem resultar em variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tais como: pacientes com câncer, politraumatizados, cirurgias de grande porte, queimados e pacientes com lesão em órgãos considerados essenciais para a farmacocinética dos fármacos, como condições cardiológicas, hepáticas e renais¹⁷. No quadro 1, há menção de cada uma dessas alterações que podem ser ocasionadas por uma condição fisiopatológica, em especial os fatores como idade, gravidez, doença hepática ou renal, queimaduras, traumas ou cirurgias¹⁸.

Quadro 1 – Fatores que predizem a necessidade de MTM ou que implicam em observância acerca das interpretações da relação entre estado clínico, concentração sérica e efeito observado.

Fator	Observações
1. Idade	A capacidade metabólica de idosos e crianças deve ser observada. De uma forma geral, o fluxo sanguíneo hepático e a expressão de enzimas da superfamília CYP são diferentes. Crianças apresentam importantes variações no volume de distribuição ao longo do desenvolvimento.
2. Massa corporal	Variações no índice de massa corporal observadas em diferentes sexos, faixa etária e hábitos alimentares podem influenciar na distribuição e na excreção de medicamentos.
3. Sexo	Homens e mulheres apresentam diferenças hormonais e corporais importantes que devem ser consideradas, dependendo do medicamento.
4. Consumo de etanol	Efeitos a curto e longo prazos sobre a metabolização e excreção de medicamentos ou ainda na potencialização da ação de fármacos que atuam no SNC.
5. Estado nutricional	Possível alteração na distribuição dos fármacos e ligação às proteínas.
6. Idiossincrasias e alterações genéticas	Polimorfismos em enzimas envolvidas na metabolização dos fármacos.
7. Duração e intensidade de exposição ao fármaco	Possível efeito sobre a tolerância, sobrecarga corporal, indução ou inibição do metabolismo.
8. Tipo de formulação	Liberação prolongada, misturas racêmicas.
9. Uso concomitante de outros medicamentos	Pode influenciar na absorção do fármaco, ligação a proteínas, distribuição, metabolização e excreção.
10. Gravidez	Pode alterar a distribuição do fármaco.
11. Local da coleta da amostra	Especialmente importante se o paciente for submetido a uma infusão próxima ao local da coleta.
12. Tempo de coleta da amostra em relação à dose	Se for muito curto, a absorção/ pode não ter sido completa. Se for extenso, perde-se o parâmetro para avaliação. Devem-se considerar, portanto, as orientações para cada fármaco.
13. Doença hepática ou renal	Pode reduzir a capacidade metabólica e alterar a ligação às proteínas plasmáticas, bem como influenciar na depuração renal dos fármacos.
14. Hemólise	Alterações hematológicas podem influenciar no resultado da análise de medicamentos que se ligam às hemácias. Neste caso, recomenda-se sua determinação em sangue total
15. Infecção	Leva ao aumento da permeabilidade celular, ocasionando mudanças no mecanismo de excreção.
16. Queimaduras, traumas ou cirurgia	Influencia na hidratação e na resposta metabólica devido às lesões.

Adaptado¹⁵ de Flanagan et al. (2008).

É possível definir a população elegível para receber um serviço de MTM mediante a avaliação de sua farmacoterapia. Os fármacos frequentemente monitorados estão indicados no item a seguir.

3.3. Quais medicamentos podem ser monitorados?

Atualmente, o emprego do MTM é sugerido para alguns fármacos e classes farmacológicas exemplificados no quadro 2.

Quadro 2: Exemplos de medicamentos cujo monitoramento terapêutico pode ser necessário.

Antimicrobianos	amicacina, gentamicina, tobramicina, vancomicina
Antiretrovirais	lopinavir, ritonavir
Antiepiléticos	carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, topiramato
Antineoplásicos e imunossupressores	ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, ácido micofenólico, metotrexato
Antidepressivos	amitriptilina, imipramina
Cardioativos	digoxina, teofilina, cafeína, quinidina, procainamida, disopiramida, mexiletina, flecainida, propafenona, amiodarona

Fonte^{15,17}: Burton et al., 2006; Flanagan et al., 2008

4. PROCESSO DE CUIDADO

A mensuração da concentração de um fármaco em fluidos biológicos é apenas um dos aspectos do monitoramento terapêutico e, por definição, se caracteriza como um procedimento laboratorial^{5,14}. Nesse sentido, é importante que o domínio de técnicas analíticas e de pesquisa se traduza como parte essencial de serviços que possuem uma dimensão maior que a etapa analítica: desde a avaliação inicial do paciente e indicação correta do MTM, até a liberação do resultado e sugestão de adequação de uma posologia (Figura 1 e 2). Diversos processos de trabalho para este serviço estão descritos na literatura. Para a construção do processo apresentado a seguir, partiu-se do processo geral do cuidado farmacêutico¹⁴.

Figura 1 – Processo geral do cuidado farmacêutico.

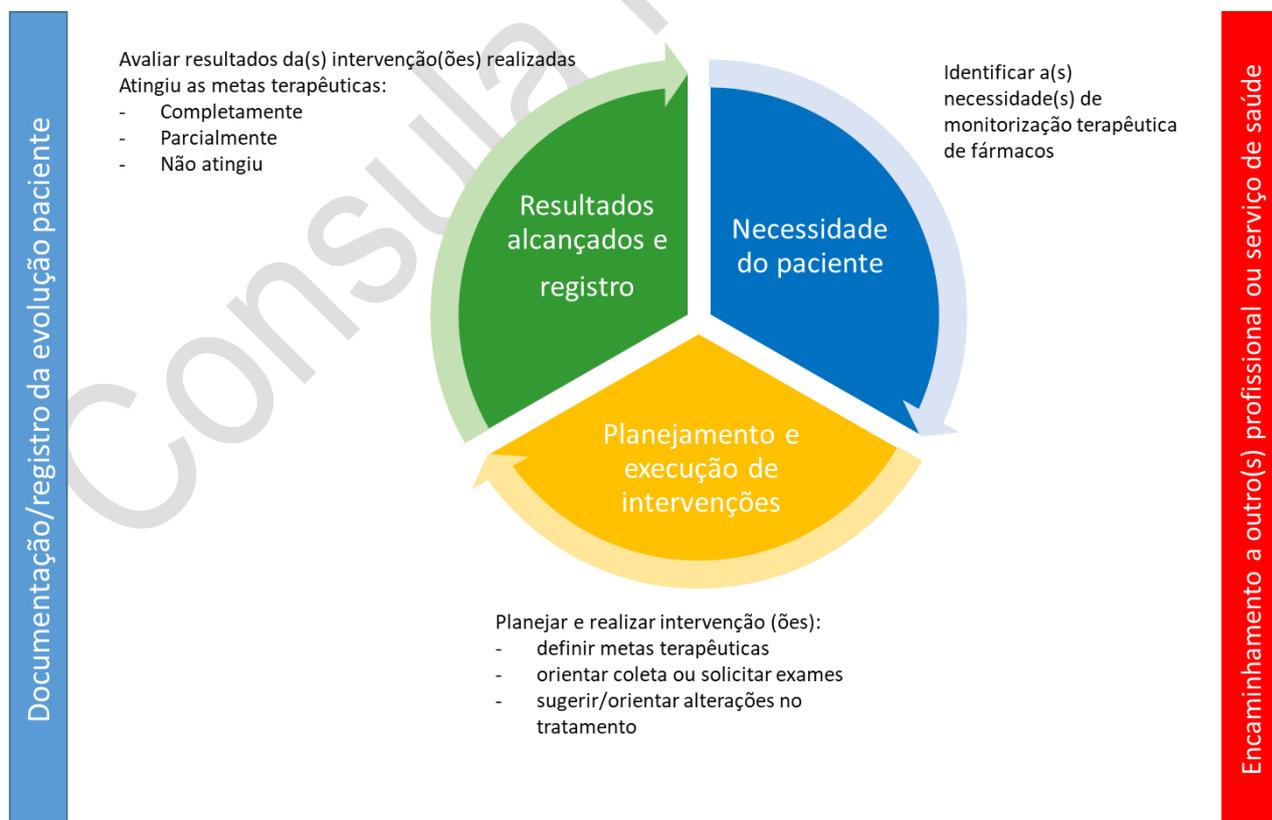
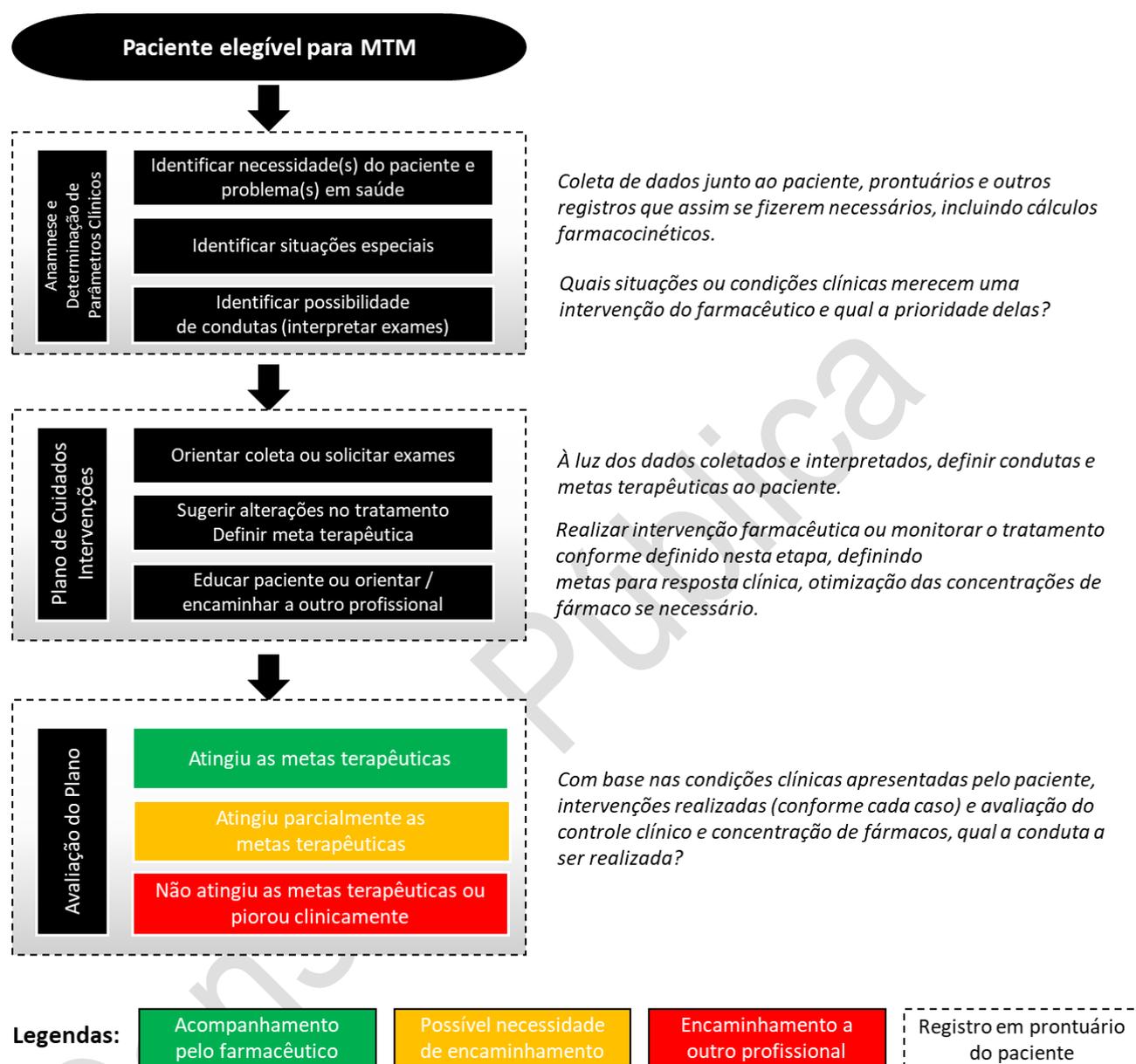


Figura 2 – Processo de cuidado farmacêutico para MTM.



Além dos procedimentos operacionais padronizados para a coleta e dosagem do fármaco, o processo de trabalho do farmacêutico clínico no MTM requer a elaboração e a revisão de orientações específicas para diferentes fármacos. Estes devem contemplar as faixas de concentração esperada e o racional clínico sobre o ajuste da dose ou mudança do medicamento.

A identificação e a compreensão das necessidades do paciente por meio da anamnese farmacêutica, coleta de dados em prontuário (no caso de

pacientes hospitalizados) e determinação de parâmetros clínicos permitirão a obtenção de informações como:

- (i) características biométricas (idade, peso, altura e sexo), hábitos sociais (tabagismo, alcoolismo), adição a medicamentos;
- (ii) dados bioquímicos em relação à função hepática, renal, proteínas plasmáticas, eletrólitos, etc;
- (iii) histórico e situação clínica do paciente (resposta ao tratamento, sintomas e sinais de toxicidade);
- (iv) objetivo do MTM; e
- (v) tratamento farmacoterapêutico (atual e nas últimas 24 a 72 horas, incluindo dose, intervalo posológico, horário, via de administração, data de início e horário da última dose) ¹⁹.

4.1. Momento da coleta, volume e conservação das amostras

A amostra de sangue deve ser coletada considerando-se a situação clínica do paciente e a sua compatibilização com os critérios farmacocinéticos. A condição do paciente no estado estacionário¹ do fármaco a ser monitorado, os horários e a via de administração do medicamento são elementos importantes para a determinação do momento adequado para a coleta. A probabilidade de otimização do ajuste posológico é menor e há o risco de interpretação equivocada das concentrações plasmáticas quando os parâmetros acima não são considerados. Se o tratamento farmacológico é iniciado sem dose de ataque, o estado estacionário geralmente é alcançado entre a quarta e a sexta meia-vida de eliminação¹⁹.

Aspectos práticos também precisam ser discutidos e definidos, pois podem afetar a efetividade do MTM, como o número de coletas, que deve se ater ao necessário, minimizando o desconforto do paciente e o uso adequado

do tempo da equipe e de recursos financeiros¹⁹. As recomendações gerais indicadas na literatura podem ser observadas na tabela 1.

Todos estes elementos justificam a importância do registro cuidadoso do histórico de administração do medicamento e a hora de coleta da amostra de sangue. Contudo, não contemplam as situações de intoxicação aguda ou crônica, nas quais a coleta da amostra de sangue deve ser realizada imediatamente, ou os casos que requerem estudo individualizado da posologia, devido a problemas relacionados à farmacocinética do medicamento¹⁹.

A coleta deve ser realizada em tubos de vidro com ou sem anticoagulante (a depender do fármaco e das recomendações do fornecedor dos kits para ensaio). Em geral, o volume de sangue necessário para a análise varia entre 1 e 2 mililitros, a depender da idade do paciente, mas pode ser maior se a concentração de mais de um fármaco for avaliada¹⁹.

Se o paciente já estiver recebendo medicamentos por infusão intravenosa contínua no momento da coleta, esta será feita no membro oposto. Se houver necessidade de obtenção da amostra na mesma via intravenosa pela qual o medicamento foi previamente administrado, recomenda-se a lavagem cuidadosa da via com soro fisiológico (5 mililitros).

Os intervalos terapêuticos não são absolutos, muito menos os valores de referência⁸. Podem ocorrer casos em que se observam efeitos terapêuticos abaixo da faixa estabelecida, bem como toxicidade em níveis considerados seguros. A interpretação individualizada das medidas obtidas é soberana na avaliação e obtenção do real benefício clínico, com o monitoramento da concentração plasmática dos medicamentos¹⁴.

Tabela 1 – Valores de referência e tempo ideal para coleta de amostra de fármacos selecionados.

Fármaco	Contexto Clínico	Valor de referência	Timing para coleta
Antimicrobianos			
Amicacina ^{6,20,21}	Infecções por gram positivos e negativos	Pico 15 a 30 mcg/mL Vale < 10 mcg/mL	- Pico 1h após o término da infusão - Vale idealmente até 30' antes da próxima dose
Gentamicina ^{6,20,21}	Infecções por gram negativos e positivos (ex.: sinergismo com penicilinas em endocardite)	Pico 4 a 10 mcg/mL Vale < 2 mcg/mL	- Pico 1h após o término da infusão - Vale idealmente até 30' antes da próxima dose
Tobramicina ^{6,20,21}	Infecções por gram negativos	Pico 4 a 10 mcg/mL Vale < 2 mcg/mL	- Pico 1h após o término da infusão - Vale idealmente até 30' antes da próxima dose
Vancomicina ²²	Infecções por gram positivos (ex.: <i>Staphylococcus</i> sp. resistentes à oxacilina e <i>Enterococcus</i> sp. resistentes à ampicilina)	Vale 10 a 20 mcg/mL	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Cardiovascular			
Digoxina ²³	Tratamento adjuvante de insuficiência cardíaca	0,5 a 2 mcg/L	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Lidocaína ²⁰	Arritmias ventriculares	1,5 a 5 mcg/mL	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Citotóxicos			
Ciclosporina ^{20,24}	Transplantes de células-tronco hematopoiéticas e órgãos sólidos, como rim e fígado, principalmente	C2 800 a 2000 ng/mL Vale 200 a 800 ng/mL (sangue total) (dependendo do uso de timoglobulina, anticorpos anti-receptor de IL2 ou se em fase de indução)	- Pico 2h após a administração da dose - Idealmente até 30' antes da próxima dose
Tacrolimus ²³	Transplantes de órgãos sólidos como rim e fígado, principalmente	3 a 15 ng/mL (dependendo do uso de timoglobulina, anticorpos anti-receptor de IL2 ou se em fase de indução)	- Imediatamente após a próxima dose
Metotrexate ²⁰	Protocolos de tumores sólidos (osteossarcomas, por exemplo) e leucemias linfoblásticas agudas	24h após término da infusão < 1 µmol/L 48h < 0,1 µmol/L	- 24h e 48h após o término da infusão
Anticonvulsivantes			
Carbamazepina ²⁰	Desordens convulsivas e adjuvante em transtornos do espectro do humor	4 a 12 mg/L	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Fenitoína ²⁰	Desordens convulsivas	10 a 20 mg/L	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Fenobarbital ²⁰	Desordens convulsivas	15 a 40 mg/L	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Valproato ²⁰	Desordens convulsivas	50 a 100 mg/L	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Outros			
Lítio ²⁰	Transtornos do espectro do humor	0,3 a 1,3 mmol/L	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Teofilina ²⁰	Broncodilatador	10 a 20 mg/L	- Idealmente até 30' antes da próxima dose
Notas: o timing para a coleta de amostra é após 4 meia-vidas. Em casos específicos, para fins de diagnóstico diferencial, a coleta de amostras randômicas é imprescindível para a tomada de decisões clínicas. Nos casos dos antimicrobianos, a concentração inibitória mínima para cada parâmetro deve ser considerada de forma individual, de forma a guiar concentrações de fármaco suficientes a um determinado efeito clínico. Legendas: C2 (2ª hora após a administração via oral).			

A tabela 1 exemplifica alguns valores de referência de fármacos comumente candidatos a um serviço de MTM. Vale lembrar a máxima já descrita nos capítulos anteriores: a indicação do MTM, os objetivos, o contexto clínico e a excelência nos processos que envolvem um serviço de MTM de qualidade são tão importantes quanto o resultado do exame laboratorial.

A interpretação da concentração do fármaco no sangue vai depender do método e da amostra coletada, a exemplo da ciclosporina, cujos níveis séricos do sangue total por imunofluorescência com anticorpos monoclonais²⁴ varia de 100 a 400 mcg/mL; já a imunofluorescência por anticorpos policlonais gera valores de referência diferenciados, bem como se a amostra é de sangue total ou soro.

O farmacêutico deverá se atualizar frente às novas evidências, dissensos e consensos da comunidade científica, a exemplo de antimicrobianos como vancomicina e aminoglicosídeos. Para a primeira, nos últimos anos tem se observado a sugestão de diferentes valores de referência em neonatos (VR=5-7 mg/mL) e pacientes pediátricos (VR=8-12 mg/mL), por predizerem uma AUC/MIC > 400, considerada parâmetro ouro para este antibiótico. Não obstante, alguns especialistas da área indicam a importância de utilizarmos apenas AUC/MIC estimada para monitorar o paciente²².

Por fim, em relação ao horário da coleta, alguns valores de referência abaixo se limitam ao contexto de monitoração terapêutica que, em sua maioria, deve ser realizada idealmente até 30' antes da próxima dose, nos casos de vales em *steady state* (estado de equilíbrio). No entanto, a requisição de níveis séricos aleatórios em um paciente admitido à terapia intensiva com rebaixamento de sensório, com quadro séptico e uso contínuo de anticonvulsivantes como o valproato, pode ser determinante para afastar um possível quadro de intoxicação por este anticonvulsivante. Dessa forma, ilustramos apenas os contextos mais comuns, de forma a auxiliar o dia a dia dos farmacêuticos clínicos envolvidos com o MTM.

4.2. Etapas do MTM

Composto por etapas sucessivas, o MTM inclui as fases **pré-analítica, analítica e pós-analítica**. Para os profissionais que atuam no laboratório, esses termos fariam menção direta ao processamento correto da amostra, a técnica analítica e a liberação do resultado. No entanto, o processo de cuidado farmacêutico deve considerar outros aspectos, tais como a clínica e os resultados terapêuticos desejados.

Na primeira etapa, duas perguntas devem ser respondidas com base na avaliação do paciente: *“Há indicação ou necessidade de MTM?”* e, em seguida, *“Qual a dose ou posologia mais indicada para este paciente atingir uma determinada meta?”*. Este é um dos momentos de troca de informações entre o farmacêutico clínico e os demais membros da equipe multiprofissional, em que se espera a discussão das metas e do plano de cuidado, individualizando intervenções e racionalizando o uso de fármacos.

Na etapa pré-analítica, é necessário, ainda, que a coleta das amostras seja realizada em horários corretos, vide as sugestões apresentadas na Tabela 1. Tal observação, apesar de óbvia, não é simplória. Hospitais em todo o mundo, incluindo nos EUA, vêm relatando que até 40% das coletas de sangue para vancocinemia foram realizadas antecipadamente ao horário estipulado, acarretando níveis séricos (vales) falsamente elevados²⁵. No Brasil, esse cenário não é diferente, onde alguns hospitais vêm relatando por meio de estudos prospectivos que até 95% dos níveis séricos de vancomicina puderam ser considerados inapropriados²⁶ (Azeredo, 2017). Nesse sentido, o correto estabelecimento de rotinas de excelência entre diferentes serviços é primordial e está destacado na Figura 1. A melhoria dos processos institucionais nos serviços de saúde brasileiros é um desafio à parte, tratado na seção acerca da qualidade do MTM, neste Manual.

Embora não contempladas neste material, as questões pré-analíticas relacionadas ao correto processamento da amostra (transporte, armazenamento, preparo para a fase analítica) também são cruciais. Por

exemplo, o imunossupressor ácido micofenólico exige que as amostras coletadas devam ser acondicionadas em gelo durante o transporte e analisadas de imediato, ou congeladas, em função da rápida degradação por hidrólise sofrida pelo pró-fármaco micofenolato de mofetil, quando exposto à temperatura ambiente²⁷.

Procedendo-se à 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 apropriado dos laboratórios clínicos[†]. Toda instituição que se propuser a usar a estrutura de faculdades ou universidades para esses fins pode aliar as análises a projetos de pesquisa que garantam confiabilidade dos resultados para uso na rotina dos serviços de saúde. No Brasil, a acreditação de laboratórios de análises clínicas 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.

A fase analítica envolve a quantificação dos fármacos nas amostras coletadas de fluidos biológicos (sangue total, plasma, soro, urina, saliva, etc.), por meio de uma técnica de dosagem apropriada, e de método analítico validado, a fim de assegurar a confiabilidade dos resultados.

Essas técnicas distintas se diferenciam notadamente pelas suas especificidades, sensibilidades, complexidade de utilização, tempo para obtenção de resultados e custos. As técnicas analíticas mais utilizadas na prática da MTM e suas vantagens e desvantagens estão indicadas no apêndice deste manual.

Vale ressaltar que as técnicas baseadas em imunoenaios são, na maioria, ensaios competitivos, em que a substância presente na amostra compete com uma substância marcada pelos sítios de ligação de um anticorpo,

[†] Sugere-se a RDC nº 302 de 2005 e RDC nº 306 de 2004 como resoluções chave para esse manual.

desenvolvido especificamente para determinado composto ou metabólito. Na Tabela 2 são exemplificados os principais kits de imunoensaio disponíveis no mercado para MTM.

Tabela 2 – Imunoensaios disponíveis no mercado.

Empresa	Fármacos
Abbot	Amicacina, carbamazepina, digoxina, gentamicina, lítio, fenobarbital, fenitoína, quinidina, teofilina, tobramicina, valproato e vancomicina
Roche	Acetaminofeno, amicacina, digoxina, gabapentina, gentamicina, lítio, metotrexato, fenobarbital, fenitoína, procainamida, quinidina, salicilato, teofilina, tobramicina, ácido micofenólico, valproato e vancomicina
Siemens	Amicacina, cafeína, carbamazepina, ciclosporina, digitoxina, digoxina, diisopiramida, etossuxamida, gentamicina, lidocaína, lítio, metotrexato, ácido micofenólico, n-acetilprocainamida, fenobarbital, fenitoína, primidona, procainamida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, teofilina, tobramicina, valproato e vancomicina

Fonte: Abbott[‡] © (2018), Roche[§] © (2018) e Siemens^{**} © (2018).

Ainda na questão analítica, é importante que farmacêutico clínico conheça os possíveis interferentes que possam alterar o resultado das análises realizadas:

- A bilirrubina (>20 mg/dL) pode interferir em imunoensaios (FPIA) para determinar níveis séricos de vancomicina, falsamente elevando seus níveis²⁸.
- Amostras hemolisadas são um potencial fator de erro nas determinações séricas, devido às propriedades fotométricas, fluorométricas e quimioluminescentes dos hemolisados²⁸

[‡] Site do fabricante: <https://www.healthcare.siemens.com.br/clinical-specialities/therapeutic-drug-monitoring/therapeutic-drug-monitoring>. Acesso em agosto de 2018.

[§] Site do fabricante: https://usdiagnostics.roche.com/en/core_laboratory/reagents/therapeutic-drug-monitoring.html. Acesso em agosto de 2018.

^{**} Site do fabricante: <https://www.corelaboratory.abott/us/en/offerings/segments/therapeutic-drug-monitoring>. Acesso em agosto de 2018.

- Hiperlipidemia e a elevação de paraproteínas (ex.: plasmocitomas ou mieloma múltiplo) afetam também, e podem falsamente elevar os níveis de fármacos determinados por ensaios turbidimétricos²⁹.
- No doseamento da digoxina por imunoenaios, alguns interferentes conhecidos como *digoxin-like immunoreactive substances*, presentes em condições como pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca e até mesmo em neonatos, também podem fazer reação cruzada entre essas substâncias e o fármaco³⁰.
- A respeito das interações farmacológicas, particularmente com inibidores enzimáticos, sugere-se que o uso de ácido valproico com carbamazepina aumenta os níveis séricos do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E), por inibição da epóxido hidrolase. Esse metabólito ativo aumenta a toxicidade associada à carbamazepina, provocando sintomas neurológicos (ataxia e agitação), sendo importante dosear esses compostos secundários para diagnóstico diferencial³¹.

A concentração de alguns medicamentos como os antiepilépticos também pode ser mensurada no líquido cefalorraquidiano, na lágrima e na saliva, nas quais, com exceção da gabapentina, as concentrações alcançadas são similares à fração livre do fármaco no plasma. Porém, a coleta de amostras desses fluidos nem sempre é conveniente, com exceção da saliva. A saliva pode ser uma alternativa para a determinação da concentração de carbamazepina, fenitoína, primidona e etosuximida em condições padronizadas e controladas³².

Por fim, a fase pós-analítica é o momento no qual o resultado laboratorial será correlacionado com o efeito clínico desejado e estipulado anteriormente como meta terapêutica. A interpretação do teste laboratorial (valor da concentração plasmática encontrada) com as informações disponíveis sobre as relações concentração-efeito deste fármaco possibilita a revisão da posologia, se necessário, maximizando as chances de sucesso da farmacoterapia empregada. Assim, a avaliação do MTM deve incorporar a

análise de (i) indicação clínica da mensuração da concentração plasmática, (ii) tempo e coleta da amostra, (iii) desempenho e acurácia do método empregado, (iv) interpretação dos resultados, (v) definição e aplicação da conduta clínica após a interpretação dos resultados e (vi) impacto da conduta no atendimento do paciente³³ (figura 3)

Figura 3 – Olhar laboratorial (preto) e clínico (azul) do MTM.



Nota: o processo de cuidado farmacêutico se dá nas fases em azul e exige interação com a equipe do laboratório (em preto).

A seção de **casos clínicos** deste manual discute e aborda a fase pós analítica dentro de um contexto maior que envolve o MTM no dia-a-dia, uma vez que cada fármaco possui as suas particularidades e demanda conhecimentos específicos sobre o quadro clínico do paciente, metas terapêuticas e índices PK/PD ótimos, bem como resultados esperados. No entanto, buscou-se condensar no Quadro 1 alguns fatores que podem modificar a resposta esperada do tratamento farmacológico, principalmente no cuidado a pacientes de maior complexidade. Tais fatores devem ser considerados na análise dos resultados laboratoriais para a correta interpretação e apoio na tomada de decisão no serviço de MTM.

5. MELHORIA DA QUALIDADE DO SERVIÇO DE MTM

Esta seção tem o objetivo de instrumentalizar os farmacêuticos clínicos para a identificação de problemas relacionados à estrutura do serviço, ao processo ou aos resultados que possam reduzir a efetividade, a eficiência e, até mesmo, a segurança dos serviços de MTM.

É recomendável que os recursos humanos capacitados e aptos a trabalhar com esses serviços se mantenham atualizados e contribuam com melhorias, por meio de treinamentos, identificação de não conformidades (por exemplo, através de auditorias internas), correção de processos e padronização de rotinas. Não obstante, como se trata de uma atividade complexa, o envolvimento de múltiplos setores e profissionais é de suma importância para melhorar a qualidade do MTM^{16,33}.

O termo melhoria da qualidade nos remete ao uso de métodos para o alcance da qualidade exigida para um produto ou serviço. O serviço de MTM (também chamado de serviço de farmacocinética clínica), como um sistema organizado de atendimento e de provisão de cuidado, visa garantir que a concentração sérica do fármaco tenha impacto positivo no atendimento ao paciente³³.

Para que seja eficaz, a avaliação de um serviço de MTM deve incluir a análise do seu impacto, não apenas no atendimento ao paciente, mas também sua eficiência econômica³³. Os aspectos econômicos deste serviço são discutidos na próxima seção. O efeito no cuidado, no entanto, é o desfecho crítico para o MTM.

A avaliação da qualidade do cuidado considera a inter-relação entre três componentes: estrutura, processo e resultados ³³.

Tabela 3 - Componentes do cuidado

Componente	Variáveis
Estrutura	(a) Paciente: idade, sexo e comorbidade (b) Provedor do cuidado: local de atendimento (hospital, clínica, consultório médico, domicílio, farmácia comunitária), características e treinamento dos profissionais que prestam os cuidados (generalista ou especialista, tecnólogo, técnico) e método de pagamento.
Processo	Forma de avaliação da situação clínica, disponibilização de informações, métodos de comunicação e aconselhamento. Para laboratório considerar os tipos de testes e desempenho do teste.
Resultado	Desfechos clínicos (cura, falha, mudança nas variáveis fisiológicas ou estado funcional ou qualidade de vida relacionada à saúde, satisfação do paciente) e consequências econômicas resultantes dos componentes anteriores. Utilizado ainda para fornecer um <i>feedback</i> para modificação da estrutura e do processo, quando necessário.

Medidas ou propostas de indicadores sobre o desempenho do serviço de MTM estão descritas abaixo e se voltam para processos e resultados, uma vez que não há como sugerir indicadores de estrutura, pois essas características estão intimamente ligadas aos recursos disponíveis e exigências de outras instituições, como organizações de acreditação.

Ao se pensar em indicadores de processos e resultados, deve-se considerar o modelo de cuidado proposto na Figura 2, no início do manual. Vale ressaltar que os indicadores não são validados, portanto não possuem acurácia caracterizada. Neste sentido, para tornar transparente e mais abrangente o poder de análise do farmacêutico clínico, a tabela 4 sugere alguns indicadores³³, tais como sua característica, finalidade, facilidade, abrangência e especificidade. Vale lembrar que os três últimos foram quantificados em uma escala de três pontos (+, ++ e +++), respectivamente do menor para o maior.

Tabela 4 – Indicadores de Processo e Resultado.

Nº	Indicador	Facilidade	Abrangência	Especificidade	Finalidade
1	Processo: número de pacientes que tiveram dosagem laboratorial	+++	+++	+	Avalia o impacto no orçamento final.
2	Processo: número de dosagens realizadas por paciente	+++	+++	+	Avalia o impacto no orçamento final.
3	Processo: número de resultados de análises laboratoriais fora do valor de referência	+++	+++	++	Apesar da pouca especificidade, pode ser útil para monitorar tendências fora da média. Serve como alerta para investigar a causa raiz do problema.
4	Processo: número de liberações de resultados laboratoriais por turno	+++	+++	+	Avalia oferta e demanda de profissionais.
5	Processo: número ou tempo de coletas realizadas por turno ou coletador (TDM apenas)	++	+	+	Avalia oferta e demanda de profissionais.
6	Resultado: número de pacientes em TDM que nunca atingem valor de referência	+	++	++	Ao não atingir os valores de referência, os pacientes devem ser analisados quanto a erros de processo, impacto na efetividade e segurança da terapia.
7	Processo & Resultado: número de doses inicialmente (in)adequadas ou alterações de doses (in)adequadas	+	+	+++	Leva em conta o indicador anterior e a acurácia da intervenção. Propicia aperfeiçoamento clínico e hipóteses para pesquisa.
8	Resultado: eventos adversos por paciente com níveis séricos fora do valor de referência	++	++	++	Leva em conta os indicadores acima. Depende da definição de evento adverso e facilidade para a coleta de dados clínicos.

Os dados obtidos nos indicadores 1 e 2 são denominadores para a maioria das avaliações.

As iniciativas que visam melhorar os processos e os resultados associados a um serviço de MTM devem levar em conta a forma de seu desenvolvimento, determinando o sucesso e a implantação de mudanças necessárias para uma assistência de qualidade.

Não há um método único ou de maiores taxas de sucesso para desenvolver um projeto de melhoria da qualidade. Muitos autores da qualidade sugerem acrônimos que auxiliam a identificar problemas e resolvê-los, como PDCA (*plan, do, check and assess*) ou FADE (*focus, analyze, develop, execute and evaluate*). Como o presente manual é uma proposta prática, no apêndice há um exemplo de um caso real para ilustrar o uso dessas ferramentas em uma perspectiva de execução pelo farmacêutico clínico, lembrando que qualquer gestor ou profissional da saúde poderia exercer esse papel de liderança, análise de perspectivas e tomada de decisões.

6. BENEFÍCIOS ECONÔMICOS DO MTM

O desenvolvimento e a manutenção do MTM em diversas instituições de saúde dependem do benefício econômico associado a este serviço³⁴, impactando diretamente na decisão de gestores e pacientes, que são pagadores em potencial desta tecnologia.

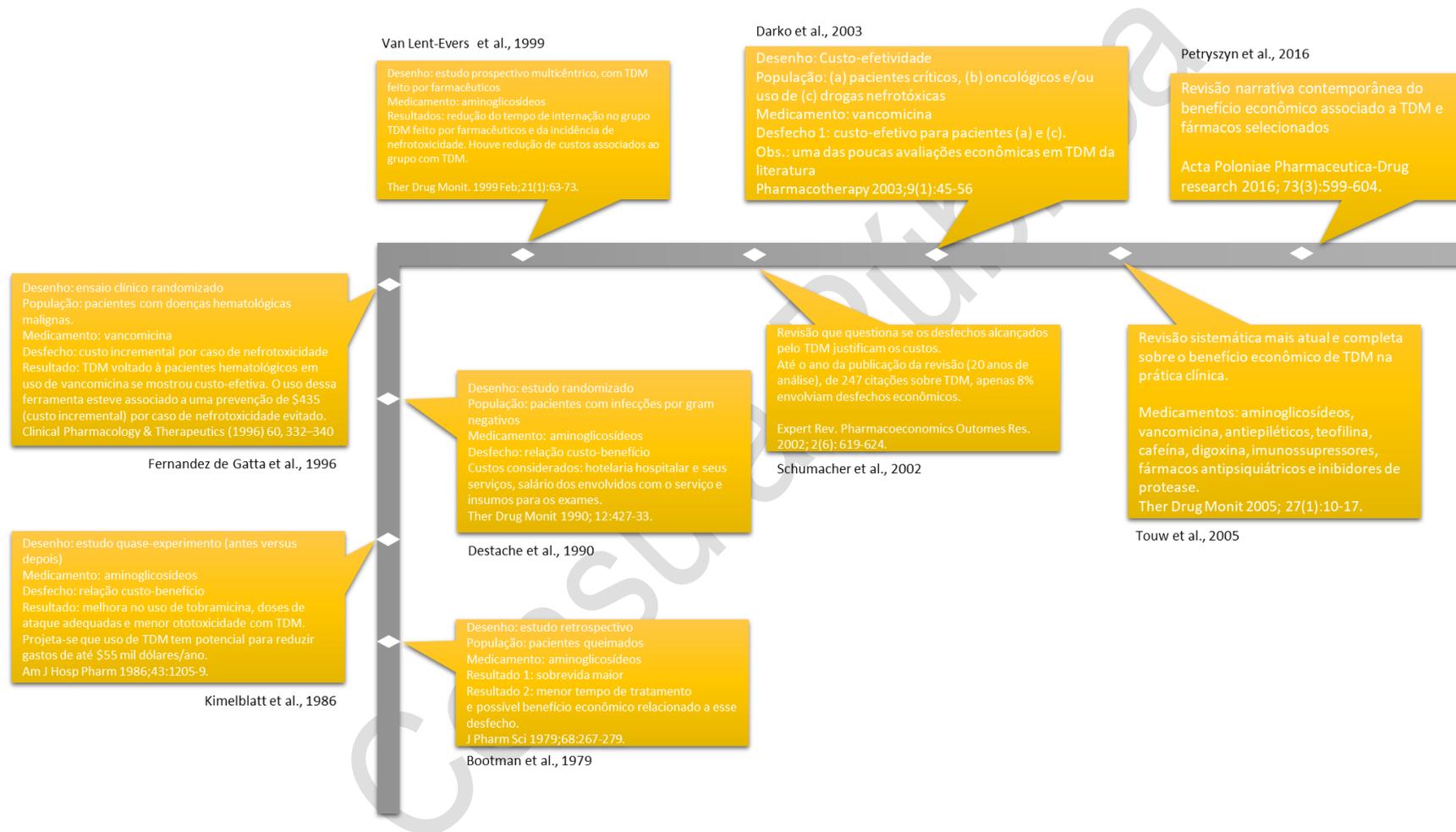
O sucesso do monitoramento de um medicamento envolve múltiplos setores e não apenas o custo do procedimento laboratorial. Os gastos associados à dedicação de profissionais para que tal serviço ocorra de forma eficiente também é uma variável importante. Igualmente, procedimentos pré-analíticos inadequados, requisição de exames em momentos não indicados e o valor clínico da dosagem do fármaco afetam os desfechos econômicos da proposta de MTM³⁵.

Perceber esta visão macro do processo facilita ao farmacêutico clínico o controle de diversas etapas, determinado, assim, o potencial (in) sucesso de um serviço de MTM.

Neste contexto, alguns estudos publicados em diferentes cenários clínicos foram descritos a seguir na premissa de facilitar os interessados a fundamentar seus serviços de MTM e, até mesmo, desenvolver projetos e pesquisas na área. O enfoque proposto aqui é a ilustração dos benefícios econômicos em publicações selecionadas, objetivando facilitar a leitura, interpretação e disseminação de informações aos farmacêuticos interessados em iniciar ou aprimorar um serviço de MTM (Figura 4). Vale lembrar, no entanto, que esse manual não objetiva aprofundar o tema em avaliações econômicas, portanto outras referências^{36,37} poderão auxiliar na apropriação de conceitos e técnicas presentes em estudos sobre custos ou avaliações econômicas.

De forma geral, as chamadas avaliações econômicas tratam de estudos com dados sobre um numerador (custos diretos e indiretos) e um denominador, o desfecho clínico ou humanístico de interesse. São os casos das avaliações de custo-efetividade, custo-benefício ou custo-utilidade^{36,37}.

Figura 4 – Literatura sobre o benefício econômico de MTM.



Referências da figura 14,33,34,39–41,68,69.

O benefício econômico³⁸ do MTM vem, em grande parte, de desfechos intermediários^{34,39–41}, como a redução de:

- (i) tempo de internação;
- (ii) duração do tratamento e
- (iii) consumo de medicamentos.

Além disso, pode-se dizer que a prática do MTM — ao se basear na utilização conjunta de valores de concentrações séricas de um fármaco, de conhecimentos farmacêuticos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos — racionaliza os gastos do uso inadequado de procedimentos analíticos. A simples dosagem da concentração plasmática da vancomicina (vancocinemia) como estratégia de individualização posológica pode ocorrer de forma equivocada devido à coleta de amostra sem observância da técnica e dos horários adequados, desconhecimento das faixas terapêuticas ideais e erros de interpretação acerca da concentração plasmática obtida. Este problema é exemplificado em um dos casos apresentados a seguir (apêndice) e já foi descrito em hospitais brasileiros²⁶ (Azeredo, 2017) e nos EUA²⁵. Reforça-se, portanto, a necessidade de conhecimento e envolvimento do farmacêutico clínico nas fases pré-analítica e pós-analítica do MTM.

Como é possível perceber, as variáveis supracitadas são sujeitas a uma importante variabilidade e fatores de confusão. A interpretação dos estudos de avaliação econômica deve ser feita com cautela e à luz da condição clínica em questão, da terapêutica ofertada, do desenho do estudo e dos testes estatísticos empregados. Seguem dois exemplos apontando oportunidades e fragilidades nas evidências previamente indicadas na Figura 4, e que podem ser úteis no planejamento de um serviço de MTM.

Os primeiros estudos sobre benefícios econômicos de MTM nas instituições de saúde surgiram no fim da década de 70, mesma época em que o emprego do conhecimento da estatística Bayesiana começou a se tornar uma evidência mais robusta na prática da farmacocinética clínica^{37,38}. De forma pioneira, Bootman³⁹ e colaboradores (1979) realizaram um estudo de “custo-

benefício” para analisar a eficiência do monitoramento e otimização do uso de aminoglicosídeos em pacientes queimados. O maior achado do estudo foi o aumento na taxa de sobrevivência: 33,3% (controle histórico) *versus* 66,6% (pós-início do serviço). O tempo de tratamento também foi reduzido em cerca de quatro dias, sugerindo maior “benefício clínico” (vide a mortalidade reduzida) e “possível redução de custos” (menor tempo de internação).

As pesquisas exemplificadas, no entanto, não consideraram as exigências metodológicas atuais para as avaliações econômicas formais³⁶. Evidências de custo-efetividade do MTM são escassas, especialmente no âmbito ambulatorial.

É um desafio ao farmacêutico clínico desempenhar seu papel assistencial com um serviço de MTM e ainda se preocupar com os aspectos mencionados acima. Por outro lado, demonstrar resultados econômicos associados ao serviço é uma clara oportunidade de promover essa atividade.

7. CASOS CLÍNICOS

Esta seção do manual ilustra possíveis cenários práticos em que o farmacêutico pode agregar valor à equipe multiprofissional responsável pelo tratamento de um determinado paciente. Importante ressaltar a necessidade de aprofundamento em farmacocinética clínica e a especialidade clínica em questão, de forma a conhecer objetivos terapêuticos, riscos e variáveis que interferem no processo de monitorização. Do mesmo modo, a estrutura e os processos do serviço de MTM são determinantes para uma melhor inserção na equipe multiprofissional e efetividade da proposta de cuidado.

São 12 casos clínicos reais (nomes e parâmetros clínicos modificados para confidencialidade dos pacientes atendidos), ilustrando uma breve descrição da identificação das necessidades, as informações necessárias para a avaliação clínica do paciente e o plano de cuidados farmacêuticos.

Não se trata de uma aula ou revisão exaustiva sobre a farmacocinética clínica de uma classe terapêutica. No entanto, está indicado em *red boxes*, apresentados ao longo das próximas páginas, alguns tópicos importantes para discussão ou até mesmo controvérsias sobre determinados aspectos. São exemplificados alguns detalhes que ilustram situações que, poderiam parecer definitivas, mas escondem a possibilidade de aprofundamento do caso.

7.1. Aminoglicosídeos

Identificação das necessidades do paciente

Helena é uma recém-nascida prematura tardia de 34 semanas de gestação (3,3 kg e 53 cm). Atualmente se encontra no seu 4º dia de vida, internada na UTI neonatal. Há dois dias, iniciou tratamento empírico para sepse com ampicilina e gentamicina (ambos na dose de 5 mg/kg/dia administrados 1 vez ao dia). A mãe de Helena não possuía nenhuma doença sexualmente transmissível ou colonização por *Streptococcus* do grupo B. Alguns exames laboratoriais de interesse estavam

disponíveis no sistema, como: creatinina de 0,12 mg/dL, hemoculturas negativas e líquido (glicose 70 mg/dL, proteínas 100 mg/dL, 100 leucócitos/mcL), todas sem alterações significativas. O médico gostaria de otimizar as doses de gentamicina (atualmente em 16,5 mg a cada 24 horas), bem como os níveis séricos de gentamicina, a fim de prevenir ototoxicidade ou outro evento adverso associado ao uso de aminoglicosídeos.

Necessidade do paciente: otimizar a dose de gentamicina para prevenir ototoxicidade e outros eventos adversos relacionados a aminoglicosídeos.

“Red Box”: Em um primeiro momento, os dados clínicos sobre este caso indicam a impossibilidade de desescalonar o esquema antibiótico até o isolamento de bactérias. Posto isso, a discussão sobre doses ideais de gentamicina para o paciente para reduzir riscos associados à nefrotoxicidade e ototoxicidade é foco da atuação do farmacêutico clínico. A saber, a administração de doses únicas de aminoglicosídeos é uma proposta para otimizar o índice PK/PD do aminoglicosídeo (concentração dependente, relação pico/MIC > 5 mcg/mL)²⁰. In vitro e do ponto de vista farmacocinético clínico, alterar a dose de três vezes ao dia para apenas uma reduz o vale farmacocinético residual diário e, ao passo em que aumenta o potencial bactericida do aminoglicosídeo, ainda não é muito claro se as toxicidades dessa classe também são concentração-dependente^{42,43}. Algumas evidências apontam para o risco de acúmulo de aminoglicosídeos em tecido renal e associação com necrose intersticial, mas outras evidências sobre ototoxicidade ainda estão para ser melhor investigadas. Do mesmo modo, a escolha do método para se calcular a dose é basicamente realizada com softwares de modelagem¹¹, que vêm se mostrando superiores a qualquer outro modelo linear ou simplificado. Pelos motivos já expostos anteriormente sobre o uso do teorema de Bayes para estimar doses, sugere-se o cálculo abaixo com eliminação de 1ª ordem, baseando-se em parâmetros de distribuição validados em estudos de farmacocinética clínica.

Plano de cuidados

Baseado em Dipiro²¹ e Larry Bauer²⁰, busca-se um pico no estado estacionário (steady state) de 6 mcg/mL e no vale de 1 mcg/mL. Três etapas são essenciais para calcular a dose de manutenção ideal para o paciente, considerando um MIC local de 1, temos que: (a) calcular os parâmetros iniciais sobre CrCl, Vd, Cl de gentamicina e Ke; (b)

determinar o melhor intervalo de dose; (c) determinar a dose de manutenção que fará picos e vales determinados acima.

a) Cálculo de parâmetros iniciais

Clearance de Creatinina pela fórmula de Schwartz: K (constante) \times Altura \times 1,73 m^2 /Creatinina;

V_d (L) = $0.636 \times$ peso (em kg) \times 0.852; e

Cl (L/h) = $0.032 \times$ peso (em kg) \times 1.482 + $0.0024 \times$ Idade (em dias pós parto).

$Ke = Cl/V_d$

Substituindo-se as variáveis do paciente nas fórmulas, obtém-se:

$Cl_{Cr} = 145,75$ mL/min por $1,73m^2$

$V_d = 1,78$ L

Cl gentamicina = $0,166$ L/h ou $2,77$ mL/min

$Ke = 0,0932$ L⁻¹

b) Determinar o melhor intervalo de dose

Sabendo que Tau (intervalo de dose em horas) = $(1/Ke) \times \ln(\text{vale}/\text{pico}) + t$ (tempo de infusão em horas, usualmente 1h);

Tem-se que $Tau = 20,22$ h, o que na prática poderia ser arredondado para 24h.

c) Determinar a dose com os parâmetros acima

Pico no estado estacionário (steady state) = Inf (em mg/h) $\times (1 - e^{-kt}) / V_d \times Ke (1 - e^{-kTau})$, onde Inf (infusão de gentamicina em mg/L), t (tempo de infusão em horas, usualmente 1h) e Tau (intervalo de dose em horas).

Ao substituir os parâmetros já definidos anteriormente, para se descobrir o Inf (em mg/h), tem-se que $Inf = 10$ mg/h para se obter um pico de 6 mcg/mL e vale de 1 mcg/mL a cada dose diária. Em outras palavras, como a infusão é normalmente feita em 1h, a paciente deverá receber doses de 10 mg.

Para avaliar se 10 mg está adequado, em um modelo de eliminação de 1ª ordem, sabe-se que o pico = dose em mg / V_d (L). Ao substituir as variáveis, tem-se que pico = $10 \text{ mg} / 1,78 = 5,61 \text{ mg/L}$, o que está razoavelmente dentro do esperado. A proposta de dose é comunicada ao médico, que concorda com a sugestão de alteração de dose. O farmacêutico clínico comunica a equipe sobre o horário de pico e vale a serem coletados daqui a dois dias, após a nova posologia.

Evolução do caso em prontuário

~Serviço de Farmácia Clínica~

Helena, 4 dias de vida (34 semanas de gestação).

#Subjetivo / Objetivo

Paciente com quadro infeccioso, em tratamento há dois dias com ampicilina + gentamicina (5mg/kg 1x ao dia), sem micro-organismo isolado. Foi requisitada sugestão de dose para otimizar o uso de gentamicina.

Peso=3,3 kg Altura=50 cm Creatinina = 0,12

#Avaliação

Em avaliação farmacêutica, a dose de 16,5 mg pode ser otimizada para 10 mg 1x dia, com infusão de 1h, para um pico de 6 mg/L e um vale de 1 mg/mL, considerando o presente estado clínico, sobretudo a função renal estável.

#Plano

Aguardo o resultado de culturas para possível descalonamento do tratamento.

Monitoro a função renal.

Valores de pico e vale acordados com o corpo clínico. Em caso de alteração da função renal, após dois dias nesta nova posologia, sugerimos coleta de pico (meia hora após

o término da infusão de gentamicina) e vale (aproximadamente meia hora antes do início da infusão de gentamicina).

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

7.2. Vancomicina

Identificação das necessidades do paciente

Maria, 15 anos, 40 kg, 155 cm, possui fibrose cística e interna por quadro de exacerbação pulmonar. Ao exame, a paciente apresentava febre de 38°C, escarro purulento e crepitantes bilaterais em base. Exames de imagem evidenciavam consolidação pulmonar e bronquiectasias. Vinha recentemente em tratamento com tobramicina inalatória para descolonização de escarros com *Pseudomonas* spp. multisensível (a todos os antibióticos), mas na cultura do último material purulento, houve crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. Outros exames de relevância incluíam Creatinina=0,3 mg/dL (basal), FEV1 de 50% do valor predito e proteína C reativa de 30 mg/dL. O clínico iniciou ceftazidima e vancomicina (400 mg 6/6h) para cobertura de ambos os micro-organismos. Registros prévios sugerem que a paciente aderiu a outros medicamentos como pancrelipase, dornase alfa, inalação com solução salina, entre outros tratamentos crônicos.

Necessidade do paciente: determinar a dose de manutenção de vancomicina.

“Red box”: Em um primeiro momento, do ponto de vista farmacêutico, é relevante notarmos que estamos lidando com uma paciente com uma doença autossômica recessiva que evolui com colonização por múltiplos micro-organismos e broncopneumonias que, a cada episódio de exacerbação, podem levar à redução da função pulmonar. Os antibióticos prescritos cobrem os dois

possíveis agentes etiológicos descritos e, até um primeiro momento, a dose de vancomicina está adequada, ou seja, dentro dos parâmetros usuais para uma função renal considerada dentro dos limites da normalidade (Clearance de Creatinina pelo método de Schwartz⁴⁴ = $K \cdot \text{Altura} / \text{Cr} \cdot 1,73 = 0,55 \cdot 155 / 0,3 \cdot 1,73 = 164 \text{ mL/min}$).

Plano de cuidados

Antes da quarta dose (1h antes) de vancomicina, foi realizada coleta de material para a avaliação do nível sérico desse fármaco, juntamente com novos exames de creatinina, proteína C-reativa e outros não relevantes para este caso. Na ocasião, a paciente se encontrava afebril, realizando fisioterapia respiratória. Uma hora após a coleta, o exame foi liberado e o nível sérico de vancomicina era de 8 mcg/mL (função renal inalterada), valor que os clínicos gostariam de aumentar para 15 mcg/dL. Antes do clínico prescrever um aumento de 40 para 45 mg/kg/dia (12,5% ou de 400 para 450 mg 6/6h), o farmacêutico clínico sugeriu aumento para 50 mg/kg/dia (500 mg 6/6h).

“Red box”: Esse é um típico caso onde o farmacêutico clínico pode intervir antes do momento da escolha da nova dose, situação que nem sempre é viável caso a farmacoterapia seja avaliada após a prescrição do mesmo ou em serviços clínicos que dispõem apenas de revisão da prescrição. Importante mencionar que pacientes com fibrose cística frequentemente requerem doses acima das usuais, em comparação com a população sem esta doença.⁴⁵ Uma das maiores limitações da vancocinemia (a coleta fora de horário) não foi também um problema neste caso, muito embora estudos conduzidos em hospitais americanos sugerem que de 40 a 60% dos níveis séricos foram coletados antecipadamente, levando a níveis de vancomicina acima de 20 mcg/mL.²⁵

Em relação à sugestão de dose proposta pelo farmacêutico neste caso, algumas definições tiveram que ser assumidas para o cálculo da nova dose de vancomicina, como: modelo de 1 compartimento em uma fórmula que presume que o clearance de vancomicina é dependente do clearance de creatinina. Dessa forma, temos que:

- 1) *Calcular o Clearance de Creatinina*
= 164 ml/min

- 2) Estimar o Ke do paciente com base em um artigo de PK populacional em fibrose cística⁴⁶ $Ke = \text{Clearance de vancomicina} / Vd \rightarrow Ke = 5,57/44,1 \rightarrow Ke = 0,1263$
- 3) Calcular o Pico estimado
 $Vale = Pico \times e^{-kt}$ onde o Ke foi calculado acima e o "t" significa intervalo de dose
 Logo, $Pico = 8 / 0,468 \rightarrow 17,1 + 8 = 23 \text{ mcg/mL}$
- 4) Calcular o Vd do paciente⁴⁶
 $Pico = Dose / Vd$, logo, $Vd = 400 / 23 = 17,39$
- 5) Aumentar o pico empiricamente e proporcionalmente ao vale desejado
 Se o vale do paciente foi 8 e a meta era 15, então proporcionalmente, aumentamos o pico de 23 para 30
- 6) Calcular a dose
 $Pico = Dose / Vd \rightarrow$ logo, $Dose = 30 \times 17,4 = 520 \text{ mg}$ (arredondar para 500 mg)

Red box: Vale lembrar que existem outras formas para sugerir doses de vancomicina, cada uma com um potencial de erro. Alguns hospitais utilizam métodos baseados em nomogramas⁴⁷, regras de três (nesse caso a sugestão seria de 750 mg ou 75 mg/kg/dia), e outros, com melhor estrutura, podem contar com estimativas Bayesianas de ajuste de dose.

A proposta delineada acima tem a vantagem de individualizar o Ke do paciente conforme a literatura da área⁴⁸, diferente dos nomogramas que se limitam a um cálculo com Ke fixo ou em uma população diferente da sua. A regra de três, apesar de simplista e não levar em conta variáveis importantes do paciente no cálculo, não é absolutamente um equívoco aplicá-la, uma vez que assumimos uma excreção linear de vancomicina.

Por último, as estimativas Bayesianas requerem recursos humanos treinados e softwares que permitam a individualização dos parâmetros do paciente. Alguns softwares disponíveis livremente na internet podem utilizar parâmetros de vancomicina muito específicos, como modelos matemáticos para pacientes hematológicos, e que podem não se aplicar à realidade, como neste caso de fibrose cística. Além disso, modelagem farmacocinética e aplicação de equações não lineares são infrequentes nos softwares livres. O ideal é utilizar softwares que realizam modelagem não linear, onde seja possível incorporar variáveis relevantes de interesse a um paciente em questão e que faça a estimativa de dose segundo Teorema de Bayes^{12,13,49}.

Após o ajuste para 50 mg/kg/dia de vancomicina, a paciente seguiu estável, sem febre ou sinais de infecção, com queda da proteína C reativa. Mesmo assim, um segundo nível sérico foi requisitado para monitorar se a proposta de dose resultaria em nível sérico de 15 mcg/mL. Ao receber o laudo do exame, o resultado vem como 19 mcg/mL. Em um primeiro momento, o médico pensa em reduzir a dose. Em um segundo momento, ele checa o aprazamento da vancomicina e percebe que, no laudo do exame, o paciente teve a sua coleta às 15h e recebeu vancomicina às 18h (a dose anterior foi administrada às 12h, em infusão de 1h), fato que foi confirmado com as evoluções da enfermagem. O clínico pergunta qual a conduta: reduz a dose, ou mantém?

Segundo dados de hospitais norte-americanos, aproximadamente 50% dos níveis séricos de vancomicina são coletados antecipadamente (>2h do verdadeiro vale), fato que pode levar a ajustes de dose desnecessários. Para resolver o caso acima, basta calcular a meia vida do fármaco, onde: $t_{1/2} = 0,693/K_e$. Sendo assim, a meia vida do paciente é de 5,5h. Após esse cálculo, basta aplicar a fórmula de decaimento da concentração sérica, onde:

Vale verdadeiro = Concentração medida x e^{-kt} , sendo t a diferença entre o horário correto da coleta e o horário real.

Vale verdadeiro = $19 \times e^{(-0,1263 \times 2,5)}$ → Vale verdadeiro = 13,8 mcg/mL

Red box: Dessa forma, temos que se o nível sérico fosse coletado no horário correto, ele seria considerado terapêutico. Cabe aqui aproveitar duas importantes discussões (i) sobre processo de coleta de nível sérico e (ii) se 8 ou 15 mcg/mL seriam realmente impactantes neste contexto.

(i) A respeito do processo de monitorização terapêutica, cabe salientar que essa coleta de nível sérico poderia potencialmente levar a uma conduta inadequada (redução da dose). Isso não é um problema restrito a países em desenvolvimento ou com menor incidência em hospitais com ampla experiência no assunto, como exemplifica um artigo publicado por pesquisadores do Brigham and Women's Hospital, que apontou que 40% das vancocinemas foram coletadas em horário equivocado⁵⁰. No Brasil não é diferente, como apontam estudos recentemente publicados²⁶. O grande desafio desse problema de processo e comunicação é articular as rotinas do laboratório, dos responsáveis pela coleta e pela requisição de exames, de forma a alinhar as várias etapas do processo e garantir o uso racional dos kits de análise de vancocinemia.

(ii) Sobre as metas terapêuticas, é importante observar que o vale ideal é amplamente discutido na literatura e vários autores sugerem valores de referência que podem variar

de 8 a 12 mcg/mL, 10 a 15 mcg/mL e até 5 a 9 mcg/mL, dependendo da população em estudo^{22,51}. O vale de vancomicina é um marcador intermediário (surrogate marker) do padrão ouro (a AUC/MIC > 400) e vários fatores podem influenciar na área sob a curva e não se correlacionar com os vales pretendidos. A discussão sobre se deve ajustar um nível sérico de 8 ou 18 mcg/mL em um paciente em uso de vancomicina não pode ser limitada a concentrações séricas, mas principalmente a AUC estimada e se a infecção está controlada ou não.

Importante ressaltar que para fins de cálculo de AUC/MIC, no paciente em questão com função renal estável, podemos estimá-la por meio de fórmulas baseadas no princípio da linearidade entre clearance de creatinina e clearance de vancomicina, onde a MIC pode ser um valor comumente encontrado com base em monitoramento epidemiológico local (0,5 a 1,0). Pode-se calcular a AUC como dose diária em mg / Clearance do fármaco em mL/min. Podemos usar o Clearance de vancomicina = $[0.695(\text{CrCl}) + 0.05]/\text{peso}$, ou até mesmo o Clearance reportado em um estudo de farmacocinética com população semelhante à paciente descrita no caso, Clearance (Cl) 5,52 L/hr/70 kg. Respectivamente, os valores seriam 2,71 mL/min/kg e 1,31 mL/min/kg.

No caso da paciente acima, a AUC/MIC (MIC de 1,0) para a dose de 400 mg (1600 mg/dia) é de 590 e para 2000 mg/dia seria 750. Para o segundo clearance de creatinina para as doses supracitadas seriam respectivamente: 590 e 1526. Para ambas as doses, a AUC/MIC poderiam ser considerados adequados, pois são acima de 400, talvez não sendo necessário otimizar o nível sérico de 8 mcg/mL, considerando que a paciente estava sem febre e em resolução do quadro de infecção.

Por fim, quanto à toxicidade renal da vancomicina, importante lembrar que se trata de um assunto controverso na literatura^{40,52-54}, em que o mecanismo de toxicidade não está bem elucidado⁵⁵. Há referências conflitantes sobre a nefrotoxicidade induzida por vancomicina e uma recente meta-análise indicou que, apesar de valores acima de 15 mcg/mL estarem mais associados a essa reação adversa, a heterogeneidade dessa análise foi muito alta, remetendo ao seguinte questionamento: a toxicidade se deve à sepse ou à vancomicina? E como os estudos poderão separar esse viés de confusão? Essas são perguntas que sempre devem embasar quaisquer avaliações clínicas realizadas por farmacêuticos clínicos sobre toxicidade envolvendo vancomicina.

Evolução do caso em prontuário

~Serviço de Farmácia Clínica~

Maria, 15 anos, possui fibrose cística interna com quadro de exacerbação pulmonar.

#Subjetivo / Objetivo

Febre de 38°C, escarro purulento e crepitações bilaterais em base. Exames de imagem evidenciavam consolidação pulmonar e bronquiectasias.

Creatinina=0,3 mg/dL (basal) FEV1 de 50% do valor predito PCR 30 mg/dL.

Nível Sérico _{VALE} = 8mcg/mL (coleta às 7h da manhã antes da dose das 8h)

P= 40 kg, A=155 cm

Medicamentos: ceftazidima e vancomicina (400 mg 6/6h), uso crônico de pancrelipase, dornase alfa e inalação com solução salina 3%.

#Avaliação

Em avaliação farmacêutica, paciente com nível sérico de vancomicina abaixo de valores de referência. Uma dose de 500 mg de vancomicina poderá atingir níveis de 13 mcg/mL.

#Plano

Aguardo o resultado de culturas^{‡‡}. Monitoro a função renal.

Sugiro doses de 500 mg q6h para alcançar níveis terapêuticos nas próximas 24h, após início da nova dose. A coleta deve ser mantida no mesmo horário (7h da manhã do dia seguinte).

Em caso de alteração da função renal, após dois dias nesta nova posologia, sugerimos coleta de pico (meia hora após o término da infusão de vancomicina) e vale (aproximadamente meia hora antes do início da infusão de vancomicina).

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

‡‡ O resultado de culturas pode levar ao descalonamento da terapia antimicrobiana, sendo por isso relevante monitorar materiais biológicos coletados para buscar por agentes infecciosos específicos ao invés de manter a terapia apenas empiricamente.

7.3. Digoxina

Identificação das necessidades do paciente

José, 87 anos, pesa 80 kg, vem se queixando nos últimos dois dias de tonturas, confusão mental e falta de ar. Seus familiares o encaminham ao mesmo pronto atendimento que lhe foi receitado há menos de dois dias ciprofloxacino para o tratamento de uma cistite urinária por *Escherichia coli* (sensível a quinolonas) detectada em urocultura. O paciente possui histórico de hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca grau III, diabetes melito tipo 2, hiperplasia benigna da próstata e hipotireoidismo. Na admissão ao pronto-atendimento, o eletrocardiograma de repouso sugere bradicardia ventricular. Após a revisão dos medicamentos, verificou-se o uso de carvedilol, lisinopril, ácido acetil salicílico, metformina, digoxina e furosemida.. Em exames laboratoriais, o paciente apresentou creatinina de 2,3 mg/dL, hipercalemia (6 mg/dL) e digoxina sérica de 2,8 mcg/L. O diagnóstico clínico do paciente no momento foi: intoxicação por digitálico.

Necessidade do paciente: ajustar a dose do digitálico de forma a colaborar com o manejo da intoxicação por digoxina.

Red box: A digoxina é um fármaco com um dos maiores volumes de distribuição da farmacologia cardiovascular e ainda tem os níveis séricos modificados por alteração da função renal. Este paciente possui, até onde é possível avaliar, insuficiência renal (pré-renal) – aumento de creatinina e de potássio – por um possível quadro de sepse de foco no sistema urinário. O manejo do paciente em arritmia ventricular não é restrito ao ajuste de dose de digoxina, enfatizado neste caso clínico.²³

Plano de cuidados

Do ponto de vista farmacêutico, é necessário avaliar a depuração renal do paciente e sugerir duas intervenções possíveis: (i) avaliar se há indicação para administrar anticorpo Fab (antídoto anti-digoxina); e/ou (ii) calcular o tempo de meia vida do fármaco, de forma a promover uma discussão com o clínico sobre o melhor momento de coletar novos níveis séricos, e sugerir nova dose quando os níveis estiverem terapêuticos.

(i) Fab deve ser administrado sempre que houver intoxicação grave por digitálicos. Os critérios para avaliar a indicação de Fab são arritmia com instabilidade hemodinâmica, (TV, FV, assistolia, bloqueio AV, bradicardia sintomática), que conferem risco de vida;

hipercalemia e evidência de disfunção orgânica por hipoperfusão relacionada à intoxicação. Poderia se pensar em Fab para este paciente; porém, considerando o custo elevado deste antídoto e a dificuldade de aquisição por muitos serviços de saúde, esta conduta deve ser bem avaliada. A disfunção renal apresentada pelo paciente pode ser explicada pelo quadro séptico em vigência, que deve melhorar nas próximas 24 horas, visto que o tratamento foi guiado por urocultura e antibiograma. O nível sérico de potássio pode ser corrigido e a bradicardia deve ser monitorada e manejada, caso necessário, com medicamentos. Com estas considerações aprofundadas do caso, optou-se pelo manejo do quadro clínico do paciente sem a administração de Fab.

(ii)

- 1) Calcular o clearance de creatinina do paciente → $CrCl = 25,6 \text{ mL/min}$
- 2) Clearance de digoxina = $1,303 (CrCl) + Cl_{NR}$, onde Cl_{NR} é o clearance não renal de digoxina, que é estimado em 20 para pacientes com ICC classe III e IV da classificação da NYHA (New York Heart Association).

$$Cl = (1,303 \times 25,6) + 20 \rightarrow Cl = 53,35 \text{ mL/min}$$

- 3) Calcular o volume de distribuição de digoxina, pela fórmula $V = ((226 + (298 \times ClCr)) / (29,1 + ClCr)) \times (\text{peso} / 70) \rightarrow V = 417,6 \text{ L/70kg}$
- 4) Calcular o tempo de meia vida da digoxina = $0,693 \times V (\text{L/70kg}) / Cl (\text{ml/min}) \times (80 \text{kg} / 70 \text{kg} \times 1000 \text{ml}) = 6196 \text{ minutos}$, ou 4,3 dias.
- 5) Sugerir a nova dose para atingir uma concentração sérica de 1,2 mcg/L. Dose = concentração sérica desejada $\times Cl$ de digoxina / F, onde F é o fator de biodisponibilidade, que é 1 para administração endovenosa e 0,7 para via oral.

$$\text{Dose} = (1,2 \text{ mcg/L} \times 53,35 \text{ ml/min} / 0,7) \times (1440 \text{ min/dia} / 1000 \text{ ml/min}) = 131 \text{ mcg/dia}$$

ou aproximadamente 125mcg/dia.

Evolução do caso em prontuário

~Serviço de Farmácia Clínica~

José, 87 anos.

#Subjetivo / Objetivo

Queixa principal: tonturas, confusão mental e falta de ar nos últimos dois dias.

Paciente com quadro infeccioso urinário, em tratamento com ciprofloxacino há menos de dois dias. Admitido com quadro de bradicardia ventricular.

HAS não controlada, DM2, HPB e hipotireoidismo.

Peso=80 kg Creatinina = 2,3 K=6 mg/dL Digoxina sérica 2,8 mcg/L

Medicamentos em uso: carvedilol, lisinopril, ácido acetil salicílico, metformina, digoxina 250 mcg/dia.

#Avaliação

Paciente com bradicardia ventricular possivelmente associada à intoxicação por digitálico. Com ClCr de 53,35 mL/min, a meia vida da digoxina é de 4 dias.

#Plano

Suspender a digoxina por 4 dias. Para atingir o nível sérico de 1,2 mcg/L, reintroduzir o digitálico na dose de 125 mcg/dia, e solicitar um novo nível sérico após dois dias do início da nova dose. Conduta discutida com Dr Mateus (cardiologista) e Dra. Tais (emergencista).

Corrigir os níveis de potássio, monitorar a frequência cardíaca e função renal.

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

7.4. Ciclosporina

Identificação das necessidades do paciente

Cláudio, 32 anos, 70kg, é um paciente transplantado de células hematopoiéticas por leucemia mielóide aguda que retorna ao ambulatório para consultas de rotina pós-alta hospitalar. Atualmente, o paciente está no 45º dia após o transplante e segue com voriconazol 200 mg a cada 12 horas, ciclosporina 50 mg a cada 12 horas, reposição oral de eletrólitos e vitaminas. Na presente consulta, antes da administração da dose, é coletada uma amostra de sangue total antes da administração da ciclosporina para avaliar sua concentração, além de exames de rotina, como hemograma, creatinina, bilirrubinas, transaminases, entre outros de menor relevância para o presente caso. O

nível de ciclosporina em sangue total retorna em 1h com o seguinte resultado: 90 ng/mL (valor de referência: 100 a 400 ng/mL, método utilizado: imunoensaio).

Red box: trata-se de um típico caso de pós transplante na especialidade da hematologia. Vários aspectos podem ser levados em conta, mas, sem dúvida, o mais importante é reconhecer as limitações do imunoensaio, amplamente utilizado em diversos hospitais do Brasil e possui pouca acuracidade nos resultados, uma vez que o anticorpo utilizado faz reação cruzada com metabólitos deste fármaco no sangue. A quantificação de ciclosporina no sangue total é, seguramente, melhor com métodos analíticos com maior precisão e limites de detecção, sendo o impacto clínico do uso de imunoensaio ainda desconhecido. Outro detalhe teórico-prático que chama a atenção é o fato de utilizar o vale para coleta de amostra, onde na realidade, a 2ª hora após a administração de ciclosporina é o momento com melhor associação com desfechos clínicos, incluindo melhor predição de área sob a curva terapêutica⁵⁶. O uso de métodos Bayesianos para calcular a dose do paciente também está associado a maior probabilidade de acerto e controle das variáveis de incerteza do paciente. Esses detalhes são colocados em pauta para que o farmacêutico clínico conheça as limitações e oportunidades dos métodos utilizados, possibilitando o reconhecimento de variáveis que estão, em um dado momento, impactando os níveis de ciclosporina no sangue do paciente.

Plano de cuidados

Para resolver o caso, em primeiro lugar, o farmacêutico deverá revisar a farmacoterapia do paciente. Ao se voltar à ciclosporina, esta consulta possibilita avaliar se a falta de ingestão de ciclosporina ou a ingestão incorreta da ciclosporina estaria acarretando modificações dos níveis sanguíneos deste imunossupressor. A saber, a ciclosporina possui biodisponibilidade modificada com a ingestão de alimentos, especialmente aqueles com mais gordura, o que explica uma ampla faixa de biodisponibilidade na literatura, e a necessidade de ingerir em um horário regular, preferencialmente, longe das refeições, de forma a uniformizar sua absorção. A meta terapêutica, neste caso, é ajustar a dose para níveis entre 150 ng/mL a 200 ng/mL, o que poderia ser considerado uma faixa intermediária do valor de referência dos kits de imunoensaio. A importância de se manter esses valores é a redução do risco de perda do enxerto hematopoiético por rejeição (meta terapêutica). O objetivo de não exceder os níveis acima de 400 ng/mL é diminuir o risco de nefrotoxicidade e imunossupressão, o que poderia proporcionar um maior risco a infecções oportunistas (metas terapêuticas voltadas à segurança do tratamento).

O ajuste de dose de ciclosporina pode ser realizado da seguinte maneira²⁰: computando dados de farmacocinética, primeiro calculamos o Clearance (CL) da ciclosporina no paciente, calculado com base em dois níveis séricos (2h após a ingestão e no vale) ou por meio de estudos de farmacocinética populacional robustos. Pela fórmula a seguir, também é possível estimar o clearance com base em um nível sérico, onde $CL \text{ em L/h} = F(\text{Dose}/\text{Tau})/C_{ss}$, onde F é a biodisponibilidade, D é a dose, Tau é o intervalo em horas e C_{ss} é o nível sérico dosado. Dessa forma, utilizando um CL teórico, temos que:

a) CL teórico por meio de estudos de farmacocinética populacional semelhante⁵⁶ ao que temos no case é de $21,9 \text{ L.h}^{-1}$ e a biodisponibilidade de 0,7.

b) $\text{Dose} = C_{ss} \times CL \times \text{Tau}/F$, onde $\text{Dose} = 200 \times 21,9 \times 12 / 0,7 = 75 \text{ mg } 12/12\text{h}$

c) Conclusão: para um nível sérico de 200 mcg/L, é necessário aumentar a dose de 50 para 75 mg. Tal conduta deverá ser discutida com os clínicos e monitorada com o objetivo de correlacionar com eficácia (manutenção do enxerto) e segurança (ausência de lesão renal por ciclosporina e ausência de leucopenia). Sugere-se um novo nível sérico após 48h pela meia vida teórica ($\sim 8\text{h} \times 5 = 40\text{h} \pm 2^\circ \text{ dia}$), ou pelo cálculo de meia vida com parâmetros farmacocinéticos, onde $\text{meia vida} = 0,693/ke$.

Evolução do caso em prontuário

~Serviço de Farmácia Clínica~

Cláudio, 32 anos.

#Subjetivo / Objetivo

Paciente com histórico de LMA, pós-transplantado (D45), em uso de ciclosporina 50 mg 12/12h.

Outros medicamentos: voriconazol 200 mg 12/12h, reposição oral de eletrólitos e vitaminas.

Peso=70kg $NS_{\text{vale}} \text{ ciclosporina} = 90\text{ng/mL}$ (valor de referência para imunoensaio 100-400 ng/mL)

#Avaliação

Documento confidencial, com acesso controlado até o momento da sua publicação. É responsabilidade daquele autorizado a acessá-lo se comprometer a: não utilizar as informações para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros; controlar o acesso de outras pessoas e não repassar ou utilizar informações deste antes da sua publicação. Uma eventual quebra de sigilo das informações está sujeita a sanções judiciais **página 54 de 88**

O paciente possui níveis subterapêuticos de ciclosporina. O nível desejado é de 150 a 200 ng/mL.

#Plano

Em discussão com os clínicos, apresentamos cálculos baseados em farmacocinética, e sugerimos uma dose 75 mg 12/12h para um vale de 200 ng/mL.

Monitoro a função renal para o novo ajuste.

Novos níveis séricos deverão ser avaliados a partir de 48h com a nova dose.

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

7.5. Tacrolimus

Identificação das necessidades do paciente

Valéria, 63 anos de idade, é uma paciente acompanhada pela equipe de transplante renal. Este ano, após meses em espera por um doador, Valéria realizou o transplante do rim direito (doador cadavérico), devido a uma doença renal grau 4 associada a Diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia não controlados há mais de 10 anos. Atualmente, não bebe ou fuma e diz aderir aos medicamentos prescritos para as condições descritas acima. Ao exame, com exceção de um edema bilateral em membros inferiores (++/4), não havia outros achados clinicamente importantes, o rim não é palpável, a cicatriz operatória está sem sinais flogísticos.

A lista de medicamentos utilizados pela paciente inclui: tacrolimus 7 mg a cada 12 horas, prednisona 15 mg uma vez ao dia, micofenolato mofetil 1000 mg a cada 12 horas, sulfametoxazol / trimetoprim, aciclovir, ácido acetil salicílico, sulfato ferroso, insulina NPH e regular, anlodipino e atorvastatina (todos com doses consideradas adequadas).

No exame laboratorial, coletado pouco antes das 8h da manhã (tacrolimus aprazado para 8h e 20h), nenhum exame se mostrou alterado, com exceção do potássio (5,6 mg/dL) e da creatinina, que havia flutuado de 1,2 mg/dL (consulta anterior) para 2,5

mg/dL. Outros exames não possuíam alterações marcantes para este caso. Os níveis de tacrolimus no sangue total estavam em 10 ng/mL. Foi agendada biópsia renal para avaliação de rejeição do enxerto, mas antes o médico gostaria de aumentar os níveis de tacrolimus para 15 ng/mL.

Plano de cuidados

Para resolver esse caso, é necessário tomar nota de alguns detalhes. A primeira é a elevação da creatinina da paciente, o que em um determinado momento, exige investigação por parte dos clínicos para descartar a hipótese de um processo de rejeição do enxerto. Em segundo, do ponto de vista do farmacêutico clínico, é importante avaliar se o tacrolimus pode estar contribuindo para a lesão renal, mesmo em níveis terapêuticos. Ao que se percebe, é improvável que seja uma lesão renal proporcionada por tacrolimus, uma vez que este medicamento já poderia ocasionar lesão desde o início da terapia. O aumento da dose de tacrolimus é uma medida protetiva, no caso de o paciente estar em processo de rejeição do enxerto em níveis séricos de 10 ng/mL (lembrando que o valor de referência, 5 a 20 ng/mL é da literatura, e não do paciente).

Neste sentido, corroborando com um aumento de dose, o racional²⁰ realizado para ciclosporina se aplica neste caso também. Podemos ajustar a dose para um novo nível baseado na fórmula $Dose = C_{ss} \times CL \times \tau / F$. Para tanto, primeiro se identifica o CL do paciente, substituindo na fórmula, em que a biodisponibilidade de tacrolimus é considerada alta (~100%):

- a) $CL = Dose \times F / C_{ss} \times \tau$, logo, $CL = 7 \times 1 / 10 \times 12 = 0,058$
- b) Em segundo, substitui-se na fórmula novamente, estipulando a meta de $C_{ss} = 15 \text{ ng/mL}$. Se $Dose = C_{ss} \times CL \times \tau / F$, logo, o paciente necessitará de $Dose = 10,44 \text{ mg}$ para um nível sérico de 15 ng/mL. Ou seja, arredondando a dose para 10mg 12/12h, se alcançaria o nível sérico preterido.

Com o aumento da dose e do nível sérico, é prudente monitorar a função renal do paciente e o risco de imunossupressão, baseando-se na quantidade de leucócitos e neutrófilos no sangue. É esperado que a função renal (alterada no momento) retorne aos níveis basais. A nova dosagem de tacrolimus pode ser calculada pelo K_e , a partir de um V_d teórico ($K_e = CL / V_d$ e meia vida = $0,693 / K_e$), ou a partir de uma meia vida teórica (24h para formulações de liberação imediata).

Evolução do caso em prontuário

~Serviço de Farmácia Clínica~

Valéria, 63 anos de idade

#Subjetivo / Objetivo

Paciente submetida a transplante renal (rim direito, doador cadavérico).

Comorbidades: DM2, dislipidemia a mais de 10 anos.

Ao exame: edema bilateral ++/4, sem outras queixas.

Medicamentos em uso: tacrolimus 7 mg BID (8h/20h), prednisona 15 mg 1x ao dia, micofenolato mofetil 1000 mg BID, sulfametoxazol / trimetoprim, aciclovir, ácido acetil salicílico, sulfato ferroso, insulina NPH + regular, anlodipino e atorvastatina.

Potássio (5,6 mg/dL)

Cr 1,2 mg/dL (consulta anterior) → 2,5 mg/dL (atual).

Vale de tacrolimus 10 ng/mL (coletado às 7h). Foi agendada biópsia renal para avaliação de rejeição do enxerto, mas antes o médico gostaria de aumentar os níveis de tacrolimus para 15 ng/mL.

#Avaliação

Paciente em investigação de possível rejeição do enxerto. Como conduta inicial, para alcançar o nível sérico de 15ng/mL, sugere-se uma dose de 10 mg 12/12h.

#Plano

Aguardo resultado de biópsia e novo nível sérico em 5 dias, considerando meia vida teórica de 24h.

Monitoro a função renal e o hemograma.

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

7.6. Metotrexato

Identificação das necessidades do paciente

Documento confidencial, com acesso controlado até o momento da sua publicação. É responsabilidade daquele autorizado a acessá-lo se comprometer a: não utilizar as informações para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros; controlar o acesso de outras pessoas e não repassar ou utilizar informações deste antes da sua publicação. Uma eventual quebra de sigilo das informações está sujeita a sanções judiciais **página 57 de 88**

Silas, um paciente do sexo masculino, de 12 anos de idade, interna-se para um ciclo de altas doses de metotrexato (12g/m^2 , em infusão de 4 horas) para o tratamento de osteossarcoma no fêmur esquerdo distal, doença não metastática. Antes do início da infusão, o paciente possui hemograma e função hepática sem alterações significativas e função renal acima dos limites da normalidade ($\text{Cr}=0,8\text{ mg/dL}$). O protocolo de altas doses de metotrexato (MTX) foi iniciado conforme rotina: hidratação, alcalinização até urina $\text{pH}>8$ e ondansetrona como profilaxia antiemética.

Nas primeiras 4 horas após o término de infusão de MTX, os níveis do antineoplásico eram de 1200 micromol/L . O paciente se encontrava em bom estado geral e a $\text{Cr}=0,7\text{ mg/dL}$. Vinte e quatro horas após o término da infusão, o nível sérico de MTX estava em 830 micromol/L e Silas apresentava enjôo e falta de apetite. A Cr havia aumentado discretamente e estava em 1 mg/dL . Nesse momento, foi associado ácido folínico 150 mg a cada 3 horas (conduta conhecida como “resgate”). Em 48h, o paciente tinha um nível de 409 micromol/L e $\text{Cr}=1,8\text{ mg/dL}$, náuseas, vômitos e mal estar geral (cefaleia e febre). Os níveis séricos só foram normalizar após o início da diálise intermitente, em que, com 3 sessões, atingiu níveis séricos de $0,12\text{ micromol/L}$.

Plano de cuidados

O caso relatado acima, *a priori*, parece um típico caso em que o farmacêutico clínico pode colaborar para reduzir o risco da lesão renal aguda e os efeitos deletérios do MTX em pacientes que recebem altas doses desse antineoplásico. Nesse caso complexo, o farmacêutico deve focar em cinco pontos principais, em que é possível realizar intervenções e discussões com os oncopediatras: (a) garantir a alcalinização e hidratação contínua; (b) analisar o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos; (c) analisar o uso da farmacocinética clínica para predizer um risco de excreção lenta do MTX e introduzir precocemente ácido folínico; (d) orientar sobre a distribuição de MTX em pacientes com lesão renal aguda em diálise intermitente; (e) garantir o uso de antieméticos conforme diretrizes recomendadas na área⁵⁷. Em outras palavras, as dificuldades detectadas foram: suspeita de problemas na administração ou alcalinização da urina e uso tardio de ácido folínico.

a) o farmacêutico clínico deve checar e garantir que a alcalinização da urina obedeça aos seguintes critérios^{§§}: NaHCO_3 (45 mEq/m² em SG 5% aproximadamente em 200 a 500 mL/m² até pH da urina >8,0. Até pelo menos 72h, o paciente deve ser mantido em alcalinização contínua e deve ser checado o pH da urina. A atividade de monitorização é compartilhada com a enfermagem e é parte indispensável para maior excreção de MTX.

b) os medicamentos mais comumente utilizados por essa população é sulfametoxazol/trimetoprima, aciclovir, ganciclovir, vancomicina, entre outros. Sugere-se que o paciente não esteja em uso desses tratamentos, e é possível que casos de profilaxia (especialmente com sulfa e aciclovir) sejam suspensos 1 dia antes de iniciar a infusão de MTX. Já em casos de tratamento, o risco benefício de mantê-los deve ser avaliado, ponderando o risco de toxicidade por acúmulo de MTX, o risco de atrasar o ciclo do antineoplásico e o risco de interromper um tratamento antibiótico (por ex.: vancomicina). Não obstante, a suspensão ou manutenção de tratamentos devem se sustentar em evidência da área, interpretada por profissionais com experiência no tema.⁵⁸

c) como referimos anteriormente nesse guia, há várias maneiras de se realizar monitoramento terapêutico de fármacos, em que ressaltamos o uso de parâmetros determinísticos para o ajuste de dose, ao invés de métodos probabilísticos (técnicas Bayesianas), embora o segundo seja mais acurado e melhor aceito na comunidade de especialistas em PK. Para o ajuste de dose determinístico, com parâmetros de PK, é possível projetar a eliminação de MTX considerando o Vd teórico de 17L e a coleta de dois níveis séricos de MTX em dois pontos da curva (às 4h, C1=1200 micromol/L e às 24h, C2=839 micromol/L por exemplo). Dessa forma, temos que $K_e = \frac{\ln(C1) - \ln(C2)}{\Delta \text{Tempo}}$. Substituindo, $\ln(1200) - \ln(839)/20$, temos que $k_e = 0,0178$. Este último valor é substituído na fórmula de meia vida, onde $t_{1/2} = 0,693/k_e$, ou seja, $t_{1/2} = 38h$. Com uma meia vida de 38h, pode-se estimar que nas próximas 72h os valores de MTX não estariam inferiores a 0,2 micromol/L, sugerindo a necessidade de introdução precoce de ácido folínico em altas doses (ex.: 150 mg/dose a cada 3 horas). Outra questão muito importante na determinação dos níveis séricos deste caso é o ajuste das doses de ácido folínico baseado nas

§§ Grupo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/protocolo_gcbito_sima_ferman.pdf

concentrações do MTX para a prevenção de danos relacionados ao seu acúmulo no organismo.

d) embora não tenha sido foco do caso, o farmacêutico deve acompanhar a remoção do antineoplásico do organismo do paciente submetido à diálise intermitente por níveis tóxicos de MTX, uma vez que ele se acumula em terceiro compartimento e ocasiona picos séricos do fármaco após o término das diálises (redistribuição). Dessa forma, é importante discutir com a equipe a possível necessidade de mais diálises para a remoção completa do antineoplásico, explicada no gráfico abaixo e nos parâmetros PK: ligação às proteínas plasmáticas de 50% e volume de distribuição médio ⁵⁹de 17L (ou 0,67L/kg com peso médio do estudo em 25,3kg).

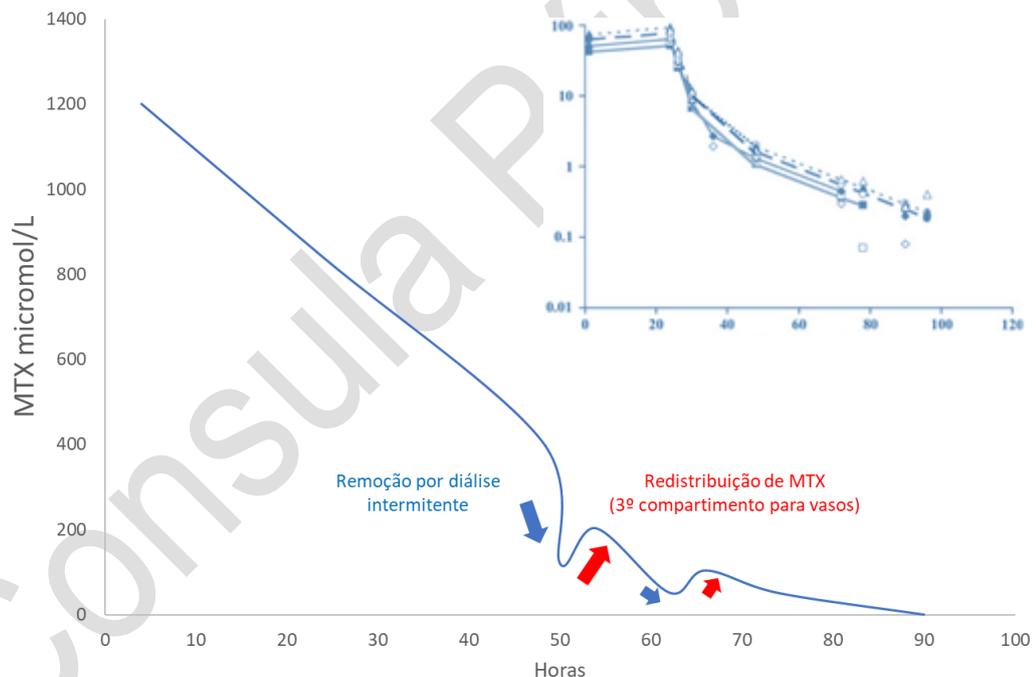


Figura 5 – Redistribuição de metotrexato após diálise intermitente. Notas: em menor tamanho, a excreção esperada em níveis de MTX considerados terapêuticos.

e) por último, o uso de profilaxia de náusea e vômitos induzidos por quimioterapia deve ser avaliado pelo farmacêutico por meio do seguinte racional: classificar o potencial de emetogênese da quimioterapia, avaliar a

existência de profilaxias conforme o potencial de emetogênese, monitorar sintomas e sugerir a adição de medicamentos em caso de refratariedade⁵⁷. Altas doses de metotrexato são consideradas altamente emetogênicas⁶⁰, podendo ser indicada, por exemplo, a administração de corticoide (dexametasona) associado a um inibidor de receptor de serotonina (ex.: ondansetron, palonosetron, ou outro) e inibidor de receptor de neurocinina (ex.: aprepitanto). Os medicamentos com potencial benefício na fase tardia são o corticoide e o aprepitanto; já na fase aguda, ondansetron.⁵⁷.

Evolução do caso em prontuário na 4ª hora após término de MTX

~Serviço de Farmácia Clínica~

Silas, 12 anos de idade.

#Subjetivo / Objetivo

Paciente com osteossarcoma não metastático, em uso de protocolo GBTO para o tratamento da neoplasia, segundo ciclo de altas doses de metotrexato. Atualmente na 4ª hora pós-administração de MTX.

Creatinina = 0,8

MTX=1200 micromol/L

#Avaliação

Em avaliação farmacêutica, paciente sem náuseas e vômitos, recebeu apenas ondansetron como profilaxia antiemética. Paciente em risco de êmese tardia.

#Plano

Monitoro níveis de MTX sérico. Na 24ªh, caso o paciente esteja com níveis não terapêuticos, comunicar o farmacêutico para cálculo de meia vida e estimativa de eliminação de MTX do paciente.

Monitoro risco de êmese tardia, eletrólitos e creatinina.

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

7.7. Fenitoína e Fenobarbital

Identificação das necessidades do paciente

Paciente do sexo masculino com 33 anos de idade e 63 kg, com diagnóstico de epilepsia (crises generalizadas atualmente descontroladas). Uma hiperplasia em gengiva foi observada no paciente. Recebe fenobarbital 100 mg duas vezes ao dia e fenitoína 100 mg três vezes ao dia por mais de 10 anos. Ao se dosarem os níveis séricos do paciente, obteve-se os seguintes resultados: fenobarbital 59,90 mg/L e fenitoína 36,9 mg/L.

Do ponto de vista farmacêutico, é necessário avaliar se os medicamentos estão indicados para a condição clínica, se as doses estão adequadas do ponto de vista da literatura, se há um desvio do que era esperado em termos de níveis séricos e, em caso afirmativo, discutir com o neurologista responsável pelo paciente uma possível alteração da terapêutica, seja nas doses ou na escolha dos fármacos.

Como este manual é voltado às questões de farmacocinética clínica, destacamos a necessidade de se avaliarem: (a) os níveis séricos obtidos, se estão abaixo ou acima do nível de referência; (b) a relação N/D (nível/dose), para verificar, *a priori*, o que seria esperado como nível sérico dos dois anticonvulsivantes; (c) se há correlação entre as convulsões não controladas e os níveis séricos obtidos. Os planos de cuidados são baseados nas avaliações desses três passos.

Plano de cuidados

- a) O nível sérico e as doses estão dentro do que é considerado usual?
As doses utilizadas estão dentro daquilo que a literatura recomenda, porém os níveis séricos estão acima dos valores de referência.

	Dose ^{***}	Dose referência	Nível Sérico	Nível sérico referência
Fenobarbital	100 mg	100 mg 2 a	59,90	10 to 40 mg/L

^{***} DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.

Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acesso em: 28 jun. 2018.

	12/12h	3x/dia	mg/L	
Fenitoína	100 mg 8/8h	100 mg 8/8h Máx. 600 mg/dia	36,9 mg/L	10 a 20 mg/mL

b) O índice N/D para alguns antiepiléticos.⁶¹

Ao se calcular o N/D de fenobarbital e fenitoína utiliza-se o nível sérico, a dose diária e o peso, onde para fenobarbital seria 59,9 mg/L dividido por 200 mg/63kg, e para fenitoína seria 36,9 mg/L dividido por 300 mg/63kg. Sendo assim, a relação N/D de fenobarbital seria de 18 e fenitoína 7,7. Ou seja, está acima de uma variação aceita de 20%, sugerindo que o nível sérico do paciente não pode ser explicado pela dose. Em outras palavras, há algum fator intrínseco ou extrínseco ao paciente que explica esses valores séricos aumentados.

Antiepilético	Idade 1 a 9 anos (N/D)	10 a 14 anos (N/D)	> 15 anos (N/D)
Fenobarbital	5	7	10
Fenitoína	1-2	1-2	2-3
Carbamazepina	0,2-0,5	0,2-0,5	0,5-1
Ácido valpróico	2-3	3-4	4

Os fatores intrínsecos ao paciente poderiam estar relacionados à capacidade de metabolização do paciente, por exemplo. O uso equivocado do tratamento até a coleta de amostra em momento não adequado é exemplo de possíveis fatores extrínsecos. Na ocasião, esses fatores extrínsecos puderam ser excluídos por anamnese mais aprofundada com o cuidador do paciente. Chegando-se à conclusão de que os fatores intrínsecos relacionados ao metabolismo dos antiepiléticos (ambos são conhecidos inibidores enzimáticos) poderiam estar provocando menor metabolização e elevando os níveis séricos para cima de valores considerados terapêuticos. A próxima questão seria repensar se esses níveis séricos se correlacionam com o controle das epilepsias.

c) Há correlação entre (falta de) controle e os níveis séricos obtidos?

Não. Quanto maior a dose, possivelmente maior o nível sérico de fenobarbital e, para fenitoína, é indefinido (cinética de ordem zero, sem correlação linear entre dose e níveis séricos). Em outras palavras, as doses habituais estão levando a níveis séricos acima do recomendado e sem controle de convulsões. Portanto, a discussão com o neurologista sobre a troca do fármaco é recomendada, podendo ser sugerido valproato como terapia adicional à fenobarbital, por exemplo, para o controle de crises generalizadas. Aqui se prefere a retirada de fenitoína pela suspeita de intoxicação paradóxica⁶² por este fármaco (mal convulsivo em níveis tóxicos desse fármaco) e suspeita de hiperplasia gengival.⁶³

Evolução do caso em prontuário

~Serviço de Farmácia Clínica~

José, 33 anos.

#Subjetivo / Objetivo

Peso = 63 kg

Paciente com epilepsias generalizadas, não controladas.

Em uso de: fenobarbital 100 mg 2X/dia e fenitoína 100 mg 3X/dia por mais de 10 anos.

Nível sérico de fenobarbital = 36,9 mg/L

Nível sérico de fenitoína = 59,9 mg/L

Apresenta hiperplasia gengival.

#Avaliação

Em avaliação farmacêutica, N/D fenobarbital = 18 e fenitoína = 7

Possível intoxicação paradóxica com fenitoína? Hiperplasia gengival dose-dependente com fenitoína?

#Plano

Discutir com médicos a possibilidade de:

- suspender a dose e aguardar a fenitoína retornar a valores considerados terapêuticos (10 a 20), para, assim, retornar a doses menores.
- trocar o antiepilético.

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

7.8. Valproato

Identificação das necessidades do paciente

Davi, de 3 anos de idade, realiza acompanhamento médico devido a um distúrbio genético e convulsões progressivas descontroladas⁶⁴. Desde os 11 meses de idade, quando foi diagnosticado com paralisia cerebral hipotônica, ocorreram diversos episódios de hospitalizações por bronquiolite e broncopneumonia. No primeiro dia de uma nova internação, meropenem e vancomicina foram iniciadas devido à pneumonia associada à ventilação mecânica e o valproato foi progressivamente escalonado de 40 para 70 mg/kg/dia, devido à piora nas convulsões e aos baixos níveis séricos (<2,8 mcg/mL) no terceiro dia de tratamento. Medicamentos concomitantes e de uso prévio à internação incluíam fenobarbital, topiramato e clobazam.

Para este caso, assim como no caso anterior, pode-se: (a) interpretar os níveis séricos obtidos, se estão abaixo ou acima do nível de referência; (b) interpretar a relação N/D⁶¹ (nível/dose), para verificar *a priori* o que seria esperado como nível sérico dos anticonvulsivantes; (c) se há correlação entre as convulsões não controladas e os níveis séricos obtidos. Os planos de cuidado são baseados nas avaliações desses três passos.

Plano de cuidados

- a) O nível sérico e as doses estão dentro do que é considerado usual?
As doses utilizadas estão levemente acima daquilo que a literatura recomenda, porém, os níveis séricos estão abaixo dos valores de referência.

	Dose ^{††}	Dose referência	Nível Sérico	Nível referência
Valproato	70 mg/kg/dia	40-60 mg/kg/dia	<2,8 mcg/mL	50 a 100 mcg/mL

^{††} DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.

Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acesso em: 28 jun. 2018.

b) O índice N/D para valproato⁶¹

Ao se calcular o N/D de valproato $2,8/70 = 0,04$ pode-se concluir que o nível do anticonvulsivante está muito abaixo da relação considerada aceitável ($\pm 20\%$ de N/D). Ou seja, o baixo nível sérico não pode ser explicado pelas doses de valproato, consideradas inclusive acima da recomendada. Em outras palavras, há algum fator intrínseco ou extrínseco ao paciente que explica esses valores séricos diminuídos.

Antiepilético	Idade 1 a 9 anos (N/D)	10 a 14 anos (N/D)	> 15 anos (N/D)
Ácido valpróico	2-3	3-4	4

Os fatores intrínsecos ao paciente poderiam ser: a capacidade de metabolização do paciente ou uma progressão ou lesão associada ao quadro de paralisia cerebral hipotônica. Na primeira possibilidade, é improvável que seja alguma interação medicamentosa com um fármaco utilizado em comunidade (os outros antiepiléticos), uma vez que os níveis e o controle das convulsões se agravaram na internação hospitalar. A segunda hipótese é factível e merece investigação por parte dos neurologistas. Quanto aos fatores extrínsecos ao paciente, a má adesão ao tratamento ou coleta de níveis séricos em horário equivocado poderiam justificar o quadro clínico e a concentração de valproato no paciente. Na ocasião, esses fatores extrínsecos puderam ser excluídos por anamnese mais aprofundada e com o cuidador do paciente.

Chega-se à conclusão de que os fatores intrínsecos relacionados ao metabolismo dos antiepiléticos e não atribuíveis aos outros medicamentos de uso prévio estejam ocasionando níveis séricos subterapêuticos.

A próxima questão é repensar se esses níveis séricos se correlacionam com o controle das epilepsias.

c) Há correlação entre (falta de) controle e os níveis séricos obtidos?

Sim, o paciente está com níveis subterapêuticos de valproato e isso contribuiu para as crises convulsivas. A provável razão do paciente apresentar níveis reduzidos de valproato é uma interação fármaco-fármaco com meropenem, em que o antimicrobiano inibe uma redutase, permitindo que o fármaco recircule no organismo.⁶⁵ Portanto, ao inibir a enzima, o fármaco deixa de recircular e é

excretado pela urina. Essa interação é bem reportada na literatura para adultos⁶⁶ e crianças⁶⁷.

Evolução do caso em prontuário

~Serviço de Farmácia Clínica~

Davi, 3 anos.

#Subjetivo / Objetivo

Paciente com quadro convulsivo em progressão, interna para investigação genética.

Dose atual de valproato = 70 mg/kg/dia (nível sérico < 3 mcg/mL)

Uso de outros anticonvulsivantes: fenobarbital e clobazam.

Em uso meropenem e vancomicina.

#Avaliação

Em avaliação farmacêutica, o quadro convulsivo pode ser parcialmente explicado pelo baixo nível sérico de valproato, provavelmente ocasionado por interação com meropenem (boa documentação).

#Plano

Em discussão com a equipe da neurologia/intensivistas sugere-se a troca de meropenem pela piperacilina/tazobactam (para tratamento empírico) e/ou troca de anticonvulsivante (sugestão de topiramato).

Caso valproato seja mantido, retornará a níveis séricos terapêuticos de forma lenta (7-14 dias) e gradual, uma vez que a inibição enzimática é irreversível.

Augusto Stelfeld, Farmacêutico

CRF 111111

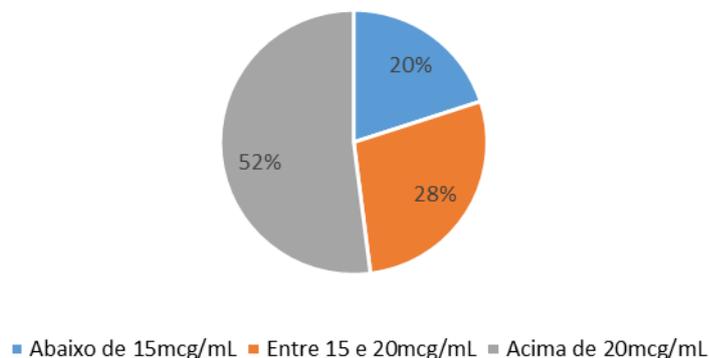
8. CASO DE GESTÃO DA VANCOCINEMIA

Um farmacêutico clínico da área de terapia intensiva de um hospital universitário de grande porte e alta complexidade localizado na região sul do país verificou que a concentração plasmática da vancomicina dificilmente atingia as metas séricas (concentração de vale entre 15 e 20 mcg/mL) em pacientes com choque séptico, mesmo após os ajustes de dose orientados pelo resultado da análise laboratorial da concentração deste medicamento.

Apesar da existência de variáveis que modificam o *clearance* desse antimicrobiano (tais como a excreção não renal, acúmulo no terceiro espaço, percentual de ligação a proteínas plasmáticas, dentre outras), o farmacêutico percebeu que os níveis séricos variavam em grandes proporções (muitas vezes acima de 60% da concentração prevista), o que não se justificava pela variação interindividual na distribuição ou excreção de vancomicina ou até uma variação relacionada ao método de análise. Mas sim, uma suspeita de variação atribuível a um fator externo, como problemas relacionados a horários de coleta ou administração das doses de vancomicina.

Em uma semana aleatória, o farmacêutico desenvolveu um piloto de auditoria interna, para quantificar a magnitude do problema, porém sem aprofundar os possíveis problemas de processos e variáveis clínicas que poderiam alterar os resultados de níveis séricos. Utilizando o terceiro indicador da Tabela 4, verificou-se que em dez pacientes consecutivos sem diálise, os 25 níveis séricos variaram dentro da margem considerada terapêutica entre 15 a 20 mg/dL, para pacientes gravemente enfermos.

Figura 6 - Nível Sérico de vancomicina por faixas de valores de referência.



Nota: 37 dosagens séricas de 17 pacientes consecutivos.

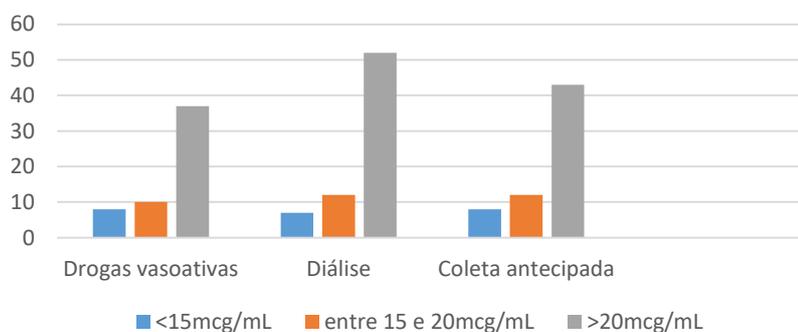
Esse resultado piloto serviu para uma discussão interna no serviço de farmácia e foi a justificativa para uma investigação mais rigorosa para avaliar o processo como um todo. Na etapa seguinte de auditoria interna, mais dados foram coletados, vide exemplos abaixo.

- Uso de vancomicina: horário de administração de vancomicina, ausência de registro de modificações da prescrição no sistema informatizado (apenas registro manual e ordem verbal).
- Determinação laboratorial dos NS de vancomicina: coletas realizadas no mesmo horário para todos os pacientes (horário padronizado para as coletas), coletas realizadas antes do momento do vale da concentração sérica.
- Variáveis clínicas que alteram o NS de vancomicina: uso de vasopressores, realização de sessões de diálises com métodos, duração e horários variados a cada dia.

Percebeu-se que, com os indicadores mencionados na seção 5, foi possível monitorar facilmente um processo de cuidado e desencadear uma investigação mais precisa, sobre a causa da variação da vancocinemia. Contudo, não houve aprofundamento e o uso de métodos de investigação de causa-raiz do problema, uma vez que ainda se tratava do reconhecimento ou

não de um problema. Os fatores que influenciaram o resultado de nível sérico foram elencados e agrupados, conforme descrito a seguir.

Figura 7 - Variáveis que podem alterar os NS de vancomicina.



Nota: 37 dosagens séricas de 17 pacientes consecutivos.

Os dados foram apresentados ao gestor da UTI, juntamente com uma proposta de melhoria da qualidade a ser desenvolvida na unidade. A primeira etapa foi a coleta de dados de todo o processo que envolvia o uso de vancomicina. As observações resultantes dessa fase mostraram que a administração de vancomicina e a coleta de amostra para a quantificação da droga seguiam um horário padronizado para todos os pacientes da unidade. Com isso, quase a totalidade dos níveis séricos foram coletados antes do vale, cerca de 3 a 4 horas antes do horário previsto para a próxima dose. O horário padronizado para a coleta de exames na UTI é importante para os exames de rotina, e facilitam a organização das equipes de enfermagem e médica, por exemplo, quanto à avaliação dos pacientes e a realização de procedimentos. O nível sérico de medicamentos não fazia parte da lista de exames solicitados de rotina. Ele era requisitado separadamente, quando clinicamente necessário e adequado. Portanto, para o caso da vancomicina em questão, uma possível solução seria alterar a forma como este exame é solicitado.

A mudança que o farmacêutico sugeriu como solução requer a participação de todos os atores, citados no início deste capítulo, envolvidos com MTM. Em uma reunião conjunta com as equipes médica, de enfermagem,

de farmácia, do laboratório e Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, foi definido um plano de ação para executar essa mudança nas solicitações de vancocinemia. Para isso, foram apontadas as limitações dos serviços e pactuadas as ações de cada profissional em detalhes minuciosos como, por exemplo, quem providenciaria os tubos de coleta e as etiquetas de identificação, quem seria responsável por comunicar ao enfermeiro sobre os níveis séricos que deveriam ser coletados imediatamente antes da administração de vancomicina e o meio mais rápido de encaminhamento das amostras ao laboratório. Em seguida, um grande esforço foi realizado para a comunicação das mudanças aos profissionais de todas as áreas e todos os turnos. Somente após todo este processo, as melhorias foram, de fato, implantadas. Durante duas semanas foram registrados indicadores do novo processo de MTM na UTI para a avaliação dos resultados.

Para concluir, esse é um exemplo simplificado de um caso real, em que um dos indicadores sugeridos na tabela 4 desse manual pode servir para melhorar e monitorar processos internos. Os indicadores sugeridos possuem limitações, mas se utilizados no momento e da forma correta, podem trazer muitos benefícios à instituição. Na ocasião da pesquisa, poderia se dizer que todas as coletas inadequadas realizadas representaram recursos financeiros utilizados de forma incorreta. Ao corrigir o processo, a vancocinemia se tornou uma estratégia de cuidado mais adequada do ponto de vista técnico e clinicamente melhor para tomadas de decisão à beira do leito.

REFERÊNCIAS

1. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) Executive Committee. "Definition of TDM."
2. Harris IM, Phillips B, Boyce E, et al. Clinical pharmacy should adopt a consistent process of direct patient care. *Pharmacotherapy*. 2014;34(8). doi:10.1002/phar.1459.
3. 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.
4. Conselho Federal de Farmácia. Resolução no 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. 2013:11.
5. Conselho Federal de Farmácia. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade - contextualização e arcabouço conceitual. 2014.
6. Soldin OP, Soldin SJ. Review: Therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit*. 2002;24(1):1-8. doi:10.1097/00007691-200202000-00001.
7. Kang J-S, Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24(1):1. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1.
8. Nwobodo N. Therapeutic drug monitoring in a developing nation: a clinical guide. *JRSM Open*. 2014;5(8):205427041453112. doi:10.1177/2054270414531121.
9. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care setting. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 4):S2. doi:10.1186/cc6818.
10. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm*. 2015;54(549):39-41. doi:10.1016/j.actpha.2015.07.008.

11. Brooks E, Tett SE, Isbel NM, Staats 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.
12. Staats 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.
13. Denaro CP, Ravenscroft PJ. Comparison of Sawchuk-Zaske and Bayesian forecasting for aminoglycosides in seriously ill patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28(1):37-44.
14. 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.
15. Flanagan R, Brown N, Whelpton R. Therapeutic Drug Monitoring (TDM). *CPD Clin Biochem*. 2008;9(1):3-21.
16. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:5S-10S. doi:10.1111/j.1365-2125.2001.00770.x.
17. Michael E. Burton. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
18. N Víctor Jiménez-Torres, Chust VGCAVS. *Manual de Procedimientos Para Farmacocinética Clínica*. 1st ed.; 1997.
19. Murphy J.E. *Clinical Pharmacokinetics*. 4 ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2008.
20. Bauer L. *Applied Clinical Pharmacokinetics*; 2008. doi:10.1036/0071476288.
21. DiPiro JT, Spruill WJ, Wade WE, Blouin RA, Pruemmer JM, Ducharme MP. *Concepts in Clinical Pharmacokinetics, 4th Edition*. *Ann Pharmacother*.

- 2006;40(7-8):1479-1479. doi:10.1345/aph.1H081.
22. 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.
 23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16). doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
 24. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):374-384. doi:10.2215/CJN.03791106.
 25. Morrison AP, Melanson SEF, Carty MG, 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/AJCPDSYS0DVLKFOH.
 26. Azeredo SCAA. Vancocinemia como estratégia de monitoramento do tratamento em Terapia intensiva pediátrica: estudo de caso. 2017.
 27. Dasgupta A. *Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid.* Vol 76. 1st ed. Elsevier Inc.; 2016. doi:10.1016/bs.acc.2016.04.001.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
31. Bernus I, Dickinson RG, 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Marcelo Eidi Nita. *No TitleSaúde: Avaliação de Tecnologias Em Evidência Clínica, Análise Econômica E Análise de Decisão.* Artmed; 2010.
 37. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, et al. Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials II—An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Heal.* 2015;18(2):161-172. doi:10.1016/j.jval.2015.02.001.
 38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Petryszyn P, Wiela-Hojeńska A. Economic Issues in Therapeutic Drug Monitoring. *Acta Pol Pharm.* 2016;73(3):599-604.
42. Chan GL. Alternative dosing strategy for aminoglycosides: impact on efficacy, nephrotoxicity, and ototoxicity. *DICP.* 1989;23(10):788-794.
43. Weber DR. Comment: Nephrotoxicity from once-daily dosing of gentamicin. *DICP.* 1990;24(11):1119-1120.
44. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr.* 1985;106(3):522-526.
45. McDade EJ, Hewlett JL, Moonnumakal SP, Baker CJ. Evaluation of Vancomycin Dosing in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 21(2):155-161. doi:10.5863/1551-6776-21.2.155.
46. Stockmann C, Sherwin CMT, Zobell JT, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2013;33(12):1288-1296.
doi:10.1002/phar.1320.
47. O'Brien KA, Mok S. Evaluation of the Safety of a Vancomycin Nomogram Used to Achieve Target Trough Concentrations. *Hosp Pharm.* 2015;50(10):900-910. doi:10.1310/hpj5010-900.
48. Stockmann C, Sherwin CMT, Zobell JT, et al. Population

- Pharmacokinetics of Intermittent Vancomycin in Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2013;33(12):1288-1296. doi:10.1002/phar.1320.
49. K. F, C.J. S, M. R. Bayesian population modeling of drug dosing adherence. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2015;42(5):515-525. doi:10.1007/s10928-015-9439-8.
50. Morrison AP, Melanson SEF, Carty MG, Bates DW, Szumita PM, Tanasijevic MJ. What Proportion of Vancomycin Trough Levels Are Drawn Too Early? *Am J Clin Pathol.* 2012;137(3):472-478. doi:10.1309/AJCPDSYS0DVLKFOH.
51. Kim J, Walker SAN, Iaboni DC, et al. Determination of Vancomycin Pharmacokinetics in Neonates To Develop Practical Initial Dosing Recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2830-2840. doi:10.1128/AAC.01718-13.
52. Bhatt-Mehta V, Schumacher RE, Faix RG, Leady M, Brenner T. Lack of Vancomycin-associated Nephrotoxicity in Newborn Infants: A Case–Control Study. *Pediatrics.* 1999;103(4):e48-e48. doi:10.1542/peds.103.4.e48.
53. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-744. doi:10.1128/AAC.01568-12.
54. L. F, N. G, R. F, et al. Use of anticoagulants and antiplatelet agents in stable outpatients with coronary artery disease and atrial fibrillation. International CLARIFY registry. *PLoS One.* 2015;10(4). doi:10.1371/journal.pone.0125164.
55. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243-

1255. doi:10.1007/s00228-012-1259-9.

56. Wilhelm AJ, de Graaf P, Veldkamp AI, Janssen JJWM, Huijgens PC, Swart EL. Population pharmacokinetics of ciclosporin in haematopoietic allogeneic stem cell transplantation with emphasis on limited sampling strategy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(4):553-563. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04116.x.
57. Patel P, Robinson PD, Thackray J, et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(10):e26542. doi:10.1002/pbc.26542.
58. Watts CS, Sciasci JN, Pauley JL, et al. Prophylactic Trimethoprim-Sulfamethoxazole Does Not Affect Pharmacokinetics or Pharmacodynamics of Methotrexate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(6):449-452. doi:10.1097/MPH.0000000000000606.
59. Piard C, Bressolle F, Fakhoury M, et al. A limited sampling strategy to estimate individual pharmacokinetic parameters of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;60(4):609-620. doi:10.1007/s00280-006-0394-3.
60. Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(2):191-198. doi:10.1002/pbc.23114.
61. Sánchez Romero A, García Delgado R, Durán Quintana JA, Onsurbe Ramírez I. Monitorización terapéutica de niveles séricos de antiepilépticos en Atención Primaria. *Semer - Med Fam.* 2005;31(9):424-433. doi:10.1016/S1138-3593(05)72962-2.
62. Pedreira Vázquez I, Outeda Macías M, Martín Herranz I. [Phenytoin: paradoxical toxicity; a discussion of 4 cases]. *Farm Hosp.* 27(6):386-390.
63. Vorkas CK, Gopinathan MK, Singh A, Devinsky O, Lin LM, Rosenberg PA. **Epilepsy and dental procedures. A review.** *N Y State Dent J.*

2008;74(2):39-43.

64. Okumura LM, Andreolio C, Di Giorgio C, Carvalho PRA, Piva JP. Meropenem-induced low valproate levels in a cerebral palsy child. *Braz J Infect Dis.* 21(4):491. doi:10.1016/j.bjid.2017.01.010.
65. Suzuki E, Nakai D, Yamamura N, Kobayashi N, Okazaki O, Izumi T. Inhibition mechanism of carbapenem antibiotics on acylpeptide hydrolase, a key enzyme in the interaction with valproic acid. *Xenobiotica.* 2011;41(11):958-963. doi:10.3109/00498254.2011.596582.
66. Wu C-C, Pai T-Y, Hsiao F-Y, Shen L-J, Wu F-LL. The Effect of Different Carbapenem Antibiotics (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, and Meropenem) on Serum Valproic Acid Concentrations. *Ther Drug Monit.* 2016;38(5):587-592. doi:10.1097/FTD.0000000000000316.
67. Miranda Herrero MC, Alcaraz Romero AJ, Escudero Vilaplana V, et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: What about levels in pediatrics? *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):155-161. doi:10.1016/j.ejpn.2014.12.010.
68. Kimelblatt BJ, Bradbury K, Chodoff L, Aggour T, Mehl B. Cost-benefit analysis of an aminoglycoside monitoring service. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43(5):1205-1209.
69. Destache CJ, Meyer SK, Rowley KM. Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit.* 1990;12(5):427-433. doi:10.1097/00007691-199009000-00004.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Métodos para determinação de fármacos em amostras biológicas e vantagens e desvantagens

Tabela A1 – Métodos para determinação de fármacos em amostras biológicas.

Técnicas com bases em imunoensaios
Radioimunoensaio (Radioimmunoassay - RIA); Imunoensaio multiplicado por enzima (Enzyme-Multiplied Immunoassay Technique - EMIT); Imunoensaio de fluorescência polarizada (Fluorescence Polarization Immunoassay - FPIA); Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA); Imunoensaio de inibição turbidimétrica melhorada por partículas (Particle Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay – PETINIA); Imunoensaio por quimioluminescência (Chemiluminescence Immunoassay - CLIA); Imunoensaio Enzimático de Micropartículas (Microparticle Enzyme ImmunoAssay - MEIA); Affinity Chrome Mediated Immunoassay (ACMIA); e Chrome Enzyme Donor Immunoassay (CEDIA).
Técnicas cromatográficas
Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE (High Performance Liquid Chromatography – HPLC), Cromatografia Gasosa – CG (Gas Chromatography - GC) Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência – CLUE (Ultra Performance Liquid Chromatography – UPLC), entre outras menos utilizadas.
Técnicas cromatográficas acopladas a detecção por espectrometria de massas (mass spectrometry - MS) que também pode ser utilizadas no MTM
CLAE-MS, CLUE-MS, CG-MS, CLAE-MS/MS, CLUE-MS/MS, CG-MS/MS, e tandem MS

Tabela A2 – Vantagens e desvantagens de cada método utilizado.

Técnica[¥]	Vantagens	Desvantagens
Imunoensaios	<p>Muito utilizada (ampla experiência no mercado); Fácil preparo das amostras (não necessitam de uma fase preliminar extrativa);</p> <p>Possibilidade de análise de um número elevado de amostras em curto espaço de tempo.</p> <p>São mais baratos e mais robustos, de fácil instalação, e mais seguros, uma vez que não empregam o uso de reagentes químicos tóxicos.</p> <p>Imunoensaios requerem menor qualificação pessoal para a correta utilização dos equipamentos, uma vez que esses instrumentos analíticos são geralmente automatizados e de fácil utilização.</p> <p>Permitem rápidos resultados qualitativos, e em alguns casos, semi-quantitativos para várias substâncias ou grupo de substâncias.</p>	<p>Falta de acurácia, em especial em baixas concentrações (especificidade limitada quando comparadas às técnicas cromatográficas).</p> <p>Resultados falsamente elevados: em certos casos, metabólitos ou outras substâncias similares ao fármaco podem fazer reação cruzada com o anticorpo utilizado.</p> <p>Limites de detecção e quantificação limitados, em comparação com outras técnicas.</p> <p>Não quantificação de metabólitos, que, em certos casos, podem ser ativos e causar discordância entre o nível sanguíneo analisado e o efeito clínico.</p>
Cromatografia e outros métodos de alta resolução	<p>Permite separar, identificar e quantificar espécies químicas de uma amostra, com alta resolução, eficiência e sensibilidade (especialmente se acoplada a EM).</p> <p>Uso em fármacos sem kits de imunoensaio, como everolimus, um fármaco que faz demasiadas reações cruzadas entre anticorpo e metabólitos.</p>	<p>Tempo da análise: apesar da leitura dos equipamentos ser rápida, algumas amostras necessitam passar por fase de extração com solventes voláteis (tóxicos em sua grande maioria).</p> <p>Alto custo de instalação, do procedimento, da manutenção, da operação, e da capacitação de profissionais.</p> <p>Elevada variação entre laboratórios.</p>
<p>Legendas: ¥ adaptado^{30,32} de Aldaz 2011 e Dasgupta 2016.</p>		

APÊNDICE B – Experiências pioneiras em monitorização terapêutica de medicamentos

Nesta seção, apresentamos alguns serviços de saúde nos quais os farmacêuticos realizam monitoramento plasmático de medicamentos, com os respectivos contatos dos responsáveis. A ideia é valorizar estas iniciativas pioneiras e contribuir para a construção de uma rede de trocas de experiências profissionais. Relacionamos os medicamentos monitorados, equipamentos utilizados, âmbito ou foco do serviço e clínicas atendidas, breve histórico e descrição do papel do farmacêutico e contato do responsável. Ao final desta seção, o Prof. Alexys Morales, da Universidad de Los Alpes (Venezuela), um dos co-autores deste manual, compartilha sua experiência em um breve relato sobre a interlocução entre farmacêuticos toxicologistas, médicos e pesquisadores no monitoramento terapêutico de medicamentos para pacientes ambulatoriais e hospitalizados.

Experiências nacionais

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS) (Porto Alegre – RS)

Medicamentos monitorados: varfarina, ciclosporina, tacrolimus, bussulfano (em implantação)

Equipamentos utilizados: Varfarina: tempo de coagulação é realizado pelo método coagulométrico equipamento Destimex; ciclosporina, taacrolimus pelo método quimiluminescência equipamento Architect Abbott. Bussulfano será realizado por HPLC.

Foco/ Clínicas Atendidas: Serviço oferecido para pacientes adultos e pediátricos, em atendimento ambulatorial e internados em Unidades Pediátricas, Clínicas, Cirúrgicas e de Tratamento Intensivo. Pacientes transplantado em uso de medicamentos imunossupressores. Interlocução com atividades de ensino e pesquisa na instituição.

Descrição e histórico: O Serviço de Farmácia, através da farmácia clínica, trabalha de forma sistemática com as equipes médicas no monitoramento e ajuste das doses dos medicamentos. A farmacocinética clínica vem sendo implantada para ajuste de dose dos imunossupressores, através de cálculos farmacocinéticos para atingir o alvo terapêutico. Também são consideradas interações medicamentosas potenciais na análise pelo farmacêutico clínico.

Nome e contato: Farmacêutica Simone Mahmud
Telefone: (51) 3359-8714 (spozza@hcpa.edu.br)

Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (UEL): Centro de Toxicologia (Londrina – PR)

Medicamentos monitorados: Ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lítio, zinco, cobre e paracetamol.

Equipamentos utilizados: Espectrometria de Absorção Atômica (EAA-Chama/Grafite), Quimioluminescência, Imunoturbidimetria e Espectrofotometria (UV/VIS).

Foco/ Clínicas Atendidas: Atendimento ambulatorial ou de urgência e emergência de pacientes adultos e pediátricos de Unidades de Terapia Intensiva (incluindo neonatos), Psiquiatria, Gastroenterologia, Clínica Médica, Dermatologia e Pronto Socorro. Interlocução com atividades de ensino e pesquisa na instituição.

Descrição e histórico: O Setor de Toxicologia desenvolve atividades de monitorização terapêutica desde 2005, possuindo capacidade técnica e analítica para oferecer condições de monitoramento terapêutico e aos clínicos a colaboração nos atendimentos de rotina, urgência e emergência aos pacientes do Hospital Universitário Estadual de Londrina. A dosagem de concentração plasmática dos medicamentos listados é solicitada pelo prescritor e o farmacêutico contribui na análise e orienta a equipe (em especial, residentes) na coleta e interpretação dos resultados. Há, no serviço de farmácia hospitalar, diretrizes e recomendações para o ajuste de doses.

Nome e contato: Prof. Dr. Tiago Severo Peixe, Professor de Toxicologia.
Telefone: (43) 3371-2294 (tiago@uel.br)

Equipe: Prof^o. Dr. Tiago Severo Peixe, Prof^a. Dra. Sayonara Rangel, Prof^a. MsC. Leda Mezzaroba, Técnico Adolfo Luiz, Técnica Cláudia Leiser, Residentes de Análises Clínicas e Toxicológicas

Hospital Pequeno Príncipe (Curitiba – PR)

Medicamentos monitorados: vancomicina, ácido valproico, fenobarbital, metotrexato e tacrolimus

Equipamentos utilizados: Vitros 5.1

Foco/ Clínicas Atendidas: Serviço oferecido no atendimento de todos os pacientes pediátricos com prescrição de vancomicina

Descrição e histórico: O serviço começou de forma sistemática com o monitoramento de vancomicina em 2016. A concentração plasmática de vancomicina é solicitada pelo médico. Os resultados são avaliados pelo farmacêutico clínico para ajuste individualizado da dose, segundo protocolo institucional. A instituição pretende definir diretrizes específicas para o ajuste dos demais medicamentos.

Nome e contato: Farmacêutica Marinei Ricieri
Telefone: (41) 3310-1356 (marinei.ricieri@hpp.org.br)

Hospital Sírio Libanês (São Paulo – SP)

Medicamentos monitorados: aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), vancomicina, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, ciclosporina, tacrolimus e sirolimus

Equipamentos utilizados: diversos, de acordo com o tipo de medicamento e são de responsabilidade de um laboratório terceirizado.

Foco/ Clínicas Atendidas: Atendimento de pacientes pediátricos e adultos de acordo com critérios e documentos internos.

Descrição e histórico: O serviço começou de forma sistemática com o monitoramento de vancomicina em 2013, impulsionado pela realização de uma dissertação de mestrado de um farmacêutico. Em 2015, os demais medicamentos foram incluídos. Atualmente, a solicitação do exame é feita pelo médico assistente e o farmacêutico avalia junto a equipe multiprofissional. Há diretriz institucional para ajuste de dose apenas para a vancomicina. A consulta e coleta de informações pela equipe pode ser feita pelo sistema informatizado. Os casos são discutidos mensalmente com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

Nome e contato: Farmacêutica Lívia Gonçalves Barbosa
Telefone: (11) 3394 -4953 (11) 99604-6936 (livia.mgbarbosa@hsl.org.br)

Hospital Santa Virginia (São Paulo – SP)

Medicamentos monitorados: Vancomicina

Equipamentos utilizados: Cromatógrafo - *High pressure liquid chromatography* (HPLC)

Foco/ Clínicas Atendidas: Serviço oferecido no atendimento de todos os pacientes geriátricos com prescrição de vancomicina

Descrição e histórico: Serviço implantado de forma sistemática no início de 2017 após treinamento das equipes envolvidas. Há apoio do laboratório de análise clínica institucional com a realizações das coletas e laudo de análise. A concentração plasmática de vancomicina é solicitada pelo farmacêutico clínico junto a dosagem de creatina. A avaliação farmacêutica considera necessidade de (i) dose de ataque e (ii) correção da dose o peso, altura e função renal. Inicialmente, os ajustes eram feitos por um algoritmo entre dose recomendada versus vancocinemia ideal, baseada no “*Antibiotic guideline*” do *Johns Hopkins Hospital*. Após a observação das oscilações das concentrações séricas de vancomicina com os ajustes realizados, o método de ajuste foi alterado, incluindo os seguintes parâmetros: área sobre curva, volume de distribuição calculado e consideração sobre o MIC do antibiótico para infecções

empíricas. Após a análise, o farmacêutico clínico, se necessário, calcula e sugere a nova doses ao médico da equipe.

Nome e contato: Farmacêutica Maria Fernanda Salomão

Telefone: (11) 3429 3645 (mfazevedo@prof.unisa.br)

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (Rio de Janeiro – RJ)

Medicamentos monitorados: Vancomicina, metotrexato, asparaginase, ácido valpróico,

Equipamentos utilizados: Vitros 5.1

Foco/ Clínicas Atendidas: Pacientes pediátricos em cuidados oncológicos ou críticos (terapia intensiva). Interlocução com atividades de ensino e pesquisa na instituição.

Descrição e histórico: Com a aquisição do equipamento, o laboratório de análises clínicas da instituição começou a oferecer dosagem de diversos medicamentos. Em 2015, a organização e desenvolvimento de outros serviços farmacêuticos clínicos e a realização de trabalhos de acadêmicos (graduação, residência e mestrado) no campo contribuíram para a criação e implantação de diretrizes específicas com a equipe clínica para o monitoramento e ajuste de doses de vancomicina e asparaginase em pediatria. O ajuste dos demais medicamentos segue diretrizes clínicas em oncologia (metotrexato) e evidências disponíveis na literatura.

Nome e contato: Profa. Dra. Elisangela Lima

Telefone: (21) 3938 6403 (elisangela@pharma.ufrj.br)

Hospital da Restauração da Secretaria Estadual de Saúde (Recife – PE)

Medicamentos monitorados: Vancomicina

Equipamentos utilizados: Sistema Químico Vitros ®4600 – *Ortho Clinical Diagnostics* (turbidimetria)

Foco/ Clínicas Atendidas: Unidade de Terapia Intensiva, Unidade de Serviço Avançado de Neurocirurgia. Interface com o serviço e as atividades de ensino e pesquisa na instituição.

Descrição e histórico: O Serviço de Farmácia, em parceria com a Comissão de Controle de Infecção, em junho/2018, elaborou protocolo para monitorização farmacoterapêutica do antimicrobiano vancomicina, como um dos elementos essenciais para a implantação do *Antimicrobial Stewardship Program* nas Unidades de Terapia Intensiva (geral e especializada). O farmacêutico é responsável pela solicitação da dosagem de vancocinemia visando a monitorização do resultado da

antibioticoterapia, além de auxiliar na coleta e interpretação dos resultados para ajuste posológico.

Nome e contato: Farmacêutica Valéria Santos Bezerra.
Telefone: (81) 3181.5400 (valeria_bvmc@hotmail.com)

Incluir novos serviços identificados durante a consulta pública.

Consulta Pública

América Latina – Venezuela

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

Na Venezuela, a Monitorização Terapêutica de Medicamentos teve início dentro de Unidades ou Laboratórios de Toxicologia. Alguns hospitais possuíam farmacêuticos que manejavam as análises sobretudo para pacientes com suspeita de intoxicação, mas a solicitação de investigação era feita pelo médico assistente. Com o tempo, o serviço foi iniciado aos pacientes ambulatoriais da Neurologia, Cardiologia e Medicina Interna.

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 subestimados e indicavam não haver correlação entre os níveis obtidos e a resposta do paciente. Isto melhorou consideravelmente nossa participação de maneira direta de tal modo que nas interconsultas de emergência, buscava-se o toxicologista (farmacêutico) para a tomada de decisão em relação a coleta da amostra e interpretação do resultado.

No ano de 2012, foi criada a Unidade de Toxicologia Farmacoterapêutica (UNITOXFAR C:A) como um serviço de Monitorização Terapêutica de Fármacos que funciona da seguinte maneira:

- (i) O médico assistente refere (encaminha) o paciente para a nossa unidade para que possamos orientá-lo sobre todos os aspectos relacionados ao tratamento (o que chamamos de *atención farmacêutica* e identificação de problemas relacionados ao medicamento – PRM).
- (ii) Solicitamos uma amostra de sangue e realizamos a análise acompanhada do laudo (interpretação) que é enviado ao médico assistente, os quais são aceitos em 90% dos casos.

Recebemos ainda pacientes sem nenhum encaminhamento e, primeiramente, perguntamos se algum médico está seguindo o caso e no caso de não haver nenhum, referenciamos alguns do que trabalham conosco. Assim, logo o paciente retorna para

realizar o estudo. Se há sugestão de um esquema terapêutico um pouco mais complexo, devido as condições particulares do medicamento (como é o caso dos antiepiléticos), estando o paciente controlado e não é imperativo a definição de um nível terapêutico específico, se faz necessário o monitoramento no início do tratamento e quando há complicações na resposta terapêutica. No entanto, aminoglicosídeos e imunossupressores devem ser monitorados do início ao final do tratamento em nossa experiência. Quem realiza o monitoramento no Brasil dependerá muito do esquema terapêutico.

Consula Pública