



Manual Prático para Monitorização Terapêutica de Medicamentos em Pacientes Hospitalizados

São Paulo
2025



**HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS**

Manual Prático para Monitorização Terapêutica de Medicamentos em Pacientes Hospitalizados.

Trabalho de conclusão de residência elaborado pela farmacêutica Mariana Farias Fernandes*, orientado pelo farmacêutico Michel Silva Dantas e coorientado pela farmacêutica Isabela Cristina Pinheiro de F. Santos.

*O trabalho de conclusão de residência da farmacêutica Karoline Mendonça apresentado em 2017 foi utilizado como base para o desenvolvimento deste material atualizado.

São Paulo, SP – Fevereiro de 2025.

Sumário

Lista de Tabelas	4
INTRODUÇÃO	5
Farmacocinética básica e parâmetros farmacocinéticos	5
Outros conceitos	7
Benefícios da Monitorização Terapêutica de Medicamentos	8
Indicações da Monitorização Terapêutica de Medicamentos	8
FÓRMULAS	10
FÁRMACOS	11
Antimicrobianos	11
Amicacina	11
Gentamicina	13
Vancomicina	15
Voriconazol	17
Anticonvulsivantes	22
Ácido valproico	22
Carbamazepina	24
Fenitoína	26
Fenobarbital	29
Lacosamida	31
Lamotrigina	33
Levetiracetam	35
Oxcarbazepina	36
Imunossupressores	40
Ciclosporina	40
Everolimo	42
Sirolimo	44
Tacrolimo	46
Digoxina	50
Carbonato de Lítio	53
Anticoagulantes	56

Apixabana	50
Rivaroxabana	58
Heparina Não Fracionada (HNF)	60
Enoxaparina	62
Varfarina	64
REFERÊNCIAS	68

Lista de tabelas

Tabela 1 – Antimicrobianos	19
Tabela 2 – Anticonvulsivantes	37
Tabela 3 – Imunossupressores	48
Tabela 4 – Digoxina	52
Tabela 5 – Carbonato de Lítio	55
Tabela 6 – Anticoagulantes	66

Introdução

A monitorização terapêutica de medicamentos (MTM) é uma prática essencial para garantir que o paciente receba uma terapia eficaz, minimizando os possíveis efeitos tóxicos. Esse objetivo é alcançado por meio de um tratamento individualizado, que considera a concentração plasmática do medicamento. O nível terapêutico, avaliado a partir do sangue, plasma ou outros fluidos biológicos, é utilizado para ajustar o regime de dosagem do medicamento, assegurando que o medicamento alcance uma concentração predefinida dentro de uma faixa terapêutica. Dessa forma, os efeitos tóxicos são evitados e a equipe multiprofissional garante que o paciente esteja utilizando uma dose eficiente.^{1,2} Além disso, os parâmetros farmacocinéticos são fundamentais para interpretar corretamente os níveis séricos, permitindo ajustes de dose precisos e seguros.

Farmacocinética básica e parâmetros farmacocinéticos

Farmacocinética é um ramo da farmacologia que estuda os caminhos percorridos e os processos sofridos pelos medicamentos no organismo ao serem administrados. Basicamente, é o estudo da absorção, distribuição, metabolismo e excreção³.

Absorção: quando o medicamento é administrado através das vias oral/enteral, intramuscular, subcutânea, sublingual, retal, inalatória ou transdérmica, as moléculas dos fármacos atravessam as diversas barreiras fisiológicas, e assim, atingem a circulação sistêmica. A fração da droga que atinge a corrente sanguínea é denominada biodisponível, sendo que na administração endovenosa a biodisponibilidade (BD) é de 100%. A administração por outras vias pode culminar com uma BD < 100% dependendo da metabolização pré-sistêmica, dissolução e absorção incompletas e perda do fármaco nas barreiras biológicas³.

Distribuição: após ser absorvido, o medicamento é distribuído para órgãos e tecidos, onde poderá se ligar a receptores ali existentes, culminando com a deflagração da ação farmacológica³. O comportamento de distribuição do fármaco depende de suas características físico-químicas, podendo ser: monocompartimental, no qual as moléculas são instantaneamente distribuídas para todos os órgãos e tecidos; ou bicompartimental, onde inicialmente ocorre a distribuição aos órgãos com alta perfusão sanguínea (como fígado e rins) e posteriormente aos outros tecidos⁴. É importante considerar o tempo para que se atinja o equilíbrio distributivo dos fármacos bicompartimentais, de modo que a concentração sérica mensurada represente a real concentração tecidual. Exemplos: digoxina e lítio.

Volume de distribuição (Vd) é um volume hipotético que relaciona a concentração sérica com a quantidade (em massa) do medicamento³, indicando a extensão da sua distribuição, sendo que um Vd elevado sugere maior distribuição nos tecidos e um menor Vd sugere que a droga está mais concentrada no sangue⁴. Alguns fatores como hidrossolubilidade, tamanho da molécula e coeficiente de partição óleo/água são importantes para definir a capacidade do fármaco em atravessar as membranas biológicas e ser distribuído aos tecidos, entretanto, o principal determinante da partição sangue-tecido é a afinidade de ligação às proteínas plasmáticas e às macromoléculas teciduais⁵.

Ligação às proteínas plasmáticas (pp): após atingir a circulação sistêmica, os fármacos ácidos são transportados pelo sangue através da ligação à albumina enquanto os de caráter básico se ligam à α_1 -glicoproteína ácida. Essas ligações são geralmente reversíveis, mas os medicamentos que têm alta afinidade pelas proteínas plasmáticas acabam sendo pouco distribuídos e, consequentemente, apresentam um valor de Vd relativamente baixo. A extensão da ligação às pp é afetada por fatores intrínsecos (hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, resposta de fase aguda) e extrínsecos (administração de fármacos que possam competir por sítios nas proteínas plasmáticas)⁵. Sabendo que a fração livre (não-ligada) é a que exerce efeito terapêutico, é importante considerar os fatores mencionados em fármacos altamente ligados às pp.

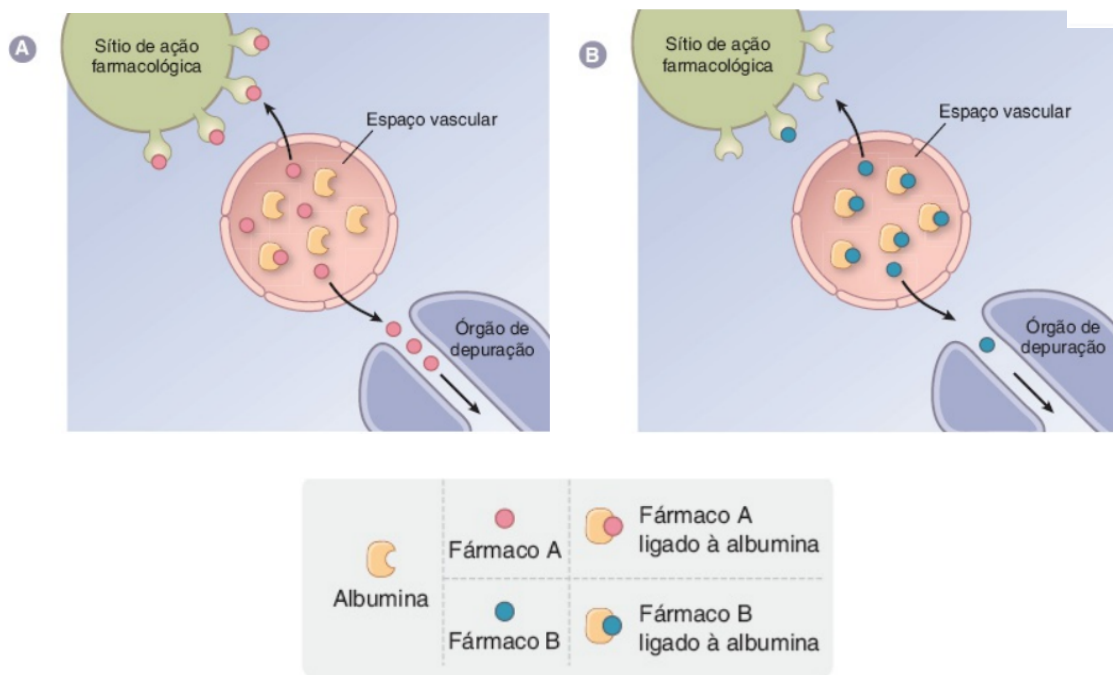


Figura 1. Ligação às proteínas plasmáticas⁶.

A: Fármaco pouco ligado: alta difusão aos tecidos e maior taxa de eliminação.

B: Fármaco muito ligado: baixa difusão aos tecidos e menor taxa de eliminação.

Metabolização: esta etapa é necessária para que ocorra a excreção da maioria dos medicamentos³. A metabolização também é importante na ativação de pró-fármacos a moléculas ativas. O fígado é o órgão que contém a maior variedade e quantidade de enzimas metabólicas. A etapa de oxidação/redução ocorre principalmente através do sistema do citocromo P450 microsomal. A etapa seguinte consiste na reação de conjugação/hidrólise, onde a solubilidade do fármaco é aumentada⁷.

Cinética de primeira ordem (linear): não ocorre saturação dos mecanismos de depuração desses fármacos, logo, quando há aumento na sua concentração plasmática ele é contrabalanceado pelo aumento nas taxas de metabolismo e excreção. A maioria dos fármacos segue esta cinética⁷.

Cinética de ordem zero (saturável): os mecanismos de depuração tornam-se saturados em concentrações próximas às terapêuticas e quando isso ocorre, a metabolização/excreção do fármaco permanece constante, independentemente da dose administrada. Isso pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas e potencialmente tóxicas. A fenitoína e o etanol são substâncias que apresentam cinética de ordem zero⁷.

Excreção: por fim, os fármacos intrinsecamente hidrossolúveis e os metabólitos hidrofílicos produzidos pelas reações de oxidação/redução e conjugação/hidrólise são irreversivelmente removidos do organismo principalmente via sistema renal ou trato biliar⁷. Os parâmetros abaixo são bastante utilizados em relação à eliminação de fármacos:

Clearance: indica o volume de plasma do qual o fármaco é completamente removido em um dado período de tempo. Assim como o V_d , o clearance tem relação com o tempo de ação, dose e concentração plasmática. Na prática clínica, o clearance renal é o parâmetro mais utilizado para estimar a taxa de filtração glomerular, e consequentemente, quantificar grosseiramente a função renal⁴.

Meia-vida ($T_{1/2}$): é o tempo necessário para que a concentração plasmática do medicamento seja reduzida pela metade. Sabe-se que, após 5 tempos de meia-vida, a concentração plasmática encontra-se em equilíbrio (steady-state), sendo que idealmente, tem-se por objetivo que o pico

(concentração máxima - $C_{\text{máx}}$) e o vale (concentração mínima - C_{min}) estejam dentro da janela terapêutica⁴.

Outros conceitos

Janela terapêutica: é uma faixa de concentração que leva ao efeito farmacológico requerido, sendo que abaixo da C_{min} há risco de subdose e acima da $C_{\text{máx}}$, de toxicidade. Caso a janela terapêutica do medicamento seja estreita, os riscos de eventos adversos associados à farmacoterapia aumentam.

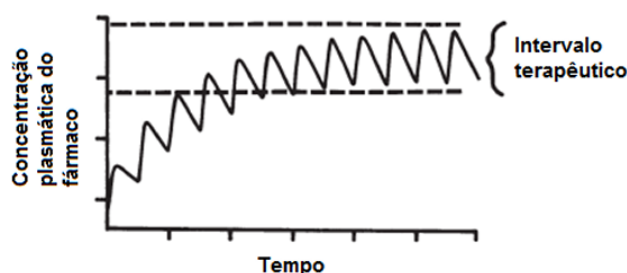


Figura 2. Manutenção das concentrações plasmáticas dentro do intervalo terapêutico após 5 tempos de meia-vida (steady-state)⁴.

Dose de ataque: em muitas situações clínicas, um efeito imediato do fármaco torna-se necessário. Nestes casos, a administração de uma dose de ataque (para fármacos que são dose-dependente) no início da terapia medicamentosa permite que a concentração obtida esteja dentro do intervalo terapêutico.

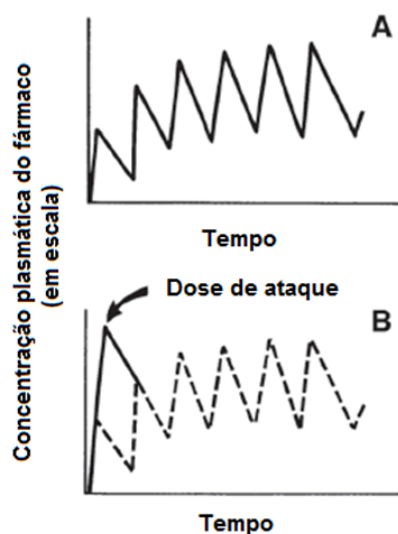


Figura 3. A) Acumulação do fármaco com doses de manutenção até atingir o steady-state. B) Simulação do perfil cinético com a realização da dose de ataque⁴.

MIC – concentração inibitória mínima: é a menor concentração do antimicrobiano que inibe crescimento visível do microrganismo após 18-24h de incubação⁵. A ação bactericida/bacteriostática dos antibióticos em relação à MIC pode ser classificada em três parâmetros de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD)⁸.

Tempo > MIC: a máxima ação é obtida quando a concentração acima da MIC é mantida pelo maior tempo possível (tempo-dependente). Exemplo: betalactâmicos⁸.

$C_{\text{máx}} > \text{MIC}$: a máxima ação acontece quando é obtido um pico (concentração máxima) acima da MIC (concentração-dependente). Exemplo: aminoglicosídeo⁸.

AUC/MIC: a atividade antibacteriana depende da relação entre a área sob a curva de concentração/tempo e a MIC. Exemplos: quinolona e glicopeptídeo⁸.

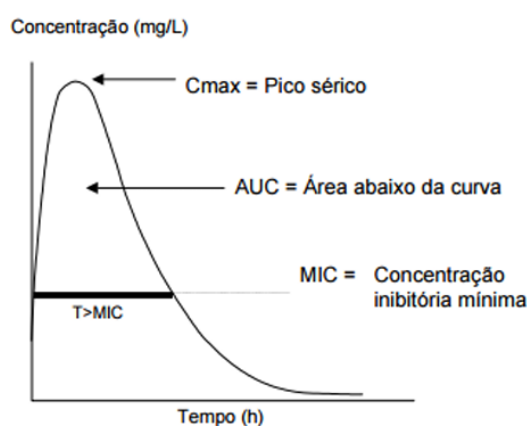


Figura 4. Parâmetros de PK/PD de antimicrobianos⁹.

Efeito pós-antibiótico: aspecto farmacodinâmico importante, de ocorrência tanto in vivo como in vitro, que consiste na inibição persistente do crescimento bacteriano após remoção/eliminação da droga. Sugere-se que este efeito ocorra devido aos seguintes mecanismos: mudança no metabolismo, morfologia celular e receptores bacterianos; aumento da susceptibilidade da bactéria ao antimicrobiano e às células fagocíticas¹⁰.

Os **benefícios da MTM** podem ser observados em diversas situações clínicas. Essa prática permite identificar pacientes com baixa adesão ao tratamento ou com características específicas, como metabolizadores rápidos, que podem resultar em níveis subterapêuticos de medicamentos. Grupos especiais como gestantes, idosos e paciente com doenças hepáticas, que possuem um metabolismo alterado, também podem se beneficiar de uma avaliação mais individualizado do seu tratamento. Além disso, a MTM é útil para medicamentos com alto potencial de toxicidade e estreita faixa terapêutica, pois possibilita um monitoramento mais próximo, reduzindo o risco de eventos adversos. Por meio dessa prática, os profissionais conseguem entender melhor as razões pelas quais os pacientes não estão respondendo ao medicamento da forma esperada e encontrar estratégias para otimizar o tratamento¹¹.

As principais **indicações da MTM** são:

- Diagnóstico de toxicidade quando o sintoma apresentado é genérico (ex: náusea em paciente usando digoxina);
- Prevenção de nefrotoxicidade (ex: aminoglicosídeos, ciclosporina, tacrolimo);
- Avaliação de ajuste de dose (após atingir o steady-state);
- Avaliação se a dose de ataque foi adequada (ex: após iniciar tratamento com fenitoína);
- Avaliação da adesão medicamentosa dos pacientes (ex: anticonvulsivante em pacientes apresentando crises convulsivas frequentes);
- Avaliação de tratamento inefetivo por subdose;
- Avaliação da efetividade do tratamento (ex: imunossupressão em transplantes);
- Diagnóstico de falha terapêutica¹².

A utilidade clínica desta ferramenta é baseada no conceito de que a resposta farmacológica de alguns fármacos está intimamente relacionada à concentração do medicamento no sítio de ação,

que, por sua vez, seria igual à concentração plasmática no steady-state. Para aqueles fármacos nos quais não se observa uma relação direta entre efeito clínico desejado e concentração sérica, outros parâmetros podem ser monitorados, como por exemplo, exames laboratoriais que indiquem eficácia medicamentosa¹³.

Assim, a **MTM é válida** quando os fármacos apresentam um ou mais dos critérios abaixo:

- Janela terapêutica estreita;
- Correlação razoável entre concentração plasmática e efeito clínico;
- Intervalo de concentração-alvo bem estabelecido¹².
- O medicamento possui uma toxicidade que pode levar o paciente à hospitalização, danos irreversíveis aos órgãos e até mesmo a morte.
- Suspeita de falha do tratamento ou dificuldade na interpretação terapêutica com base nas evidências clínicas¹¹.

Apesar da monitorização terapêutica de fármacos ser uma ferramenta de grande auxílio na prática clínica é importante considerar o contexto individual de cada paciente⁸. Os limites das faixas terapêuticas de cada medicamento foram designados após estudos realizados com amostras da população, o que não inclui todas as pessoas em sua variabilidade individual. Logo, o que é subdose para um pode ser terapêutico para outro indivíduo. Além disso, existem variações da cinética do fármaco em cada organismo, como velocidade de absorção, volume de distribuição e extensão de metabolização (lentos, rápidos, ultrarrápidos). Também devem ser consideradas disfunções orgânicas como insuficiência renal/hepática e estados fisiológicos (extremos de idade, obesidade), além de possíveis interações medicamentosas⁴.

Outro fator de extrema importância refere-se ao timing da coleta de amostra de sangue. Na prática, concentrações séricas no vale são mais fáceis de se obter do que as no pico¹³. Além do mais, os níveis séricos no vale tendem a sofrer menor influência de problemas nas etapas de absorção e distribuição¹⁴. Estudos¹⁵ sugerem que a coleta das amostras deva ocorrer no estado de equilíbrio, e quando houver administração de dose de ataque, é importante que a amostra seja coletada após a fase de distribuição. De forma a padronizar e uniformizar as coletas e evitar discrepâncias de resultados, os laboratórios de análises clínicas geralmente oferecem somente os valores de referência do pico e do vale.

É importante realizar o monitoramento sérico de drogas que tenham tempo de meia-vida longo antes do steady state, principalmente em pacientes com disfunção metabólica ou insuficiência renal, para evitar o risco de toxicidade com a dose inicialmente prescrita¹⁴.

Fórmulas

1. Clearance de creatinina (Cockroft-Gault):

$$\text{Clearance de creatinina (homens)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso corporal em kg}}{(72 \times \text{creatinina sérica})}$$

$$\text{Clearance de creatinina (mulheres)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso corporal em kg}}{(72 \times \text{creatinina sérica})} \times 0,85$$

2. Concentração no estado de equilíbrio (steady-state):

$$C_{ss} = 5 \times T_{\frac{1}{2}}$$

3. Cálculo da dose de DigiFab® (quando se tem a concentração sérica de digoxina):

$$\text{Digifab}^{\text{®}} \text{ (em frascos)} = \frac{\text{concentração de digoxina em ng/mL} \times \text{peso corporal em kg}}{100}$$

4. Correção da concentração de fenitoína pela albumina e creatinina sérica (Sheiner-Tozer):

$$\text{Concentração corrigida (quando ClCr} > 10 \text{ mL/min)} = \frac{\text{concentração de fenitoína em } \frac{\text{mcg}}{\text{mL}}}{(\text{albumina} \times 0,2) + 0,1}$$

5. Correção da concentração de fenitoína em pacientes com IRC/em diálise (Sheiner-Tozer):

$$\text{Concentração corrigida (quando ClCr} < 10 \text{ mL/min)} = \frac{\text{concentração de fenitoína em } \frac{\text{mcg}}{\text{mL}}}{(\text{albumina} \times 0,1) + 0,1}$$

Amicacina

Classe farmacológica¹⁶: antibacteriano – aminoglicosídeo.

Dose de ataque¹⁶:

Não há necessidade de realização de dose de ataque.

Dose usual de manutenção¹⁶:

15 mg/kg/dia em administração única ou dividida a cada 8-12 horas. Alguns dados sugerem doses de até 30 mg/kg uma vez ao dia em pacientes críticos.

*Necessita de ajuste conforme peso corporal.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessário ajuste para função renal.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não é necessário ajustar a dose.

Tempo de meia-vida¹⁶:

~2h se função renal normal (ClCr >80mL/min); até 17-150h em caso de disfunção renal.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

IM: 60 minutos; IV: dentro de 30 minutos após uma infusão de 30 minutos.

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)³:

Devido a variações do tempo de meia-vida entre os indivíduos, considera-se que o estado de equilíbrio do fármaco seja obtido após a terceira dose.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state^{3,16}:

Pico: IV: 30 minutos após o término da administração da 3ª dose (se a infusão for de 30 minutos) ou logo após se a infusão for de 1h; IM: após 60 minutos da administração da 3ª dose.

Vale: 30 minutos ou imediatamente antes da 4ª dose.

Dose única: realizar uma coleta do nível sérico entre 6 e 14 horas após o início da infusão. Na prática, a coleta pode ser feita na dose subsequente, que seria 24h após o início da primeira dose.

Esquema alternativo: colete o primeiro nível sérico ≥ 1 a 2 horas após o fim da infusão e o segundo nível 6 a 12h horas depois (≥ 1 a 2 meias-vidas de intervalo). Repetir 1 a 2 vezes por semana.

Faixa terapêutica^{11,16,17}:

Regime de dose convencional (8/8h ou 12/12h):

Pico: 20 a 40 mg/L

Vale: < 8mg/L (faixa ideal: 1 a 4 mg/L)

Tóxico: >32 mcg/mL

Regime de dose única diária:

Pico: 40 a 60 mcg/mL.

Vale: <1 a 2 mg/L

Regime de dose 3x semana para infecção por micobacteria:

Pico: 65 a 80 mcg/mL

Vale: <5 mcg/mL

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Excreção renal (94 – 98% na forma inalterada).

Sinais e sintomas de toxicidade^{3,16}:

Ototoxicidade vestibular (perda de equilíbrio, cefaleia, ataxia, náusea, vômitos, nistagmo e vertigem) e nefrotoxicidade (redução da diurese, aumento das excretas nitrogenadas e eletrólitos séricos). A ASC >300 mg/L foi associada com toxicidade.

Indicação de coleta³:

Suspeita de nefrotoxicidade e verificação de nível sérico terapêutico em relação à MIC (concentração inibitória mínima). O nível sérico máximo (pico) tem correlação com eficácia terapêutica, enquanto o nível sérico mínimo (vale) tem correlação com nefrotoxicidade.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Creatinina e ureia (potencial nefrotóxico).

Outras observações³:

A amicacina apresenta efeito bactericida pós-antibiótico mesmo quando a concentração sérica no vale está abaixo do MIC. O regime de dose única diária é preferido devido à menor incidência de nefrotoxicidade.

Gentamicina

Classe farmacológica¹⁶: antibacteriano – aminoglicosídeo.

Dose de ataque¹⁶:

Não há necessidade de realização de dose de ataque.

Dose usual de manutenção¹⁶:

5 a 7 mg/kg/dia em administração única diária. 3 a 5 mg/kg/dia dividida a cada 8 horas.

*Necessita de ajuste conforme peso corporal.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessário ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não é necessário ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

~2h; para insuficiência renal a média é de $41h \pm 24h$; uma faixa de 6 a 127 horas.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

IM: 30 a 90 minutos; IV: 30 minutos após infusão de 30 minutos; A distribuição é prolongada após doses maiores (≥ 90 minutos após infusão de 7 mg/kg de 30 a 60 minutos).

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)³:

Devido a variações do tempo de meia-vida entre os indivíduos, considera-se que o estado de equilíbrio do fármaco seja obtido após a terceira dose.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state^{3, 16}:

Pico: IV: 30 minutos após o término da administração da 3ª dose (se a infusão for de 30 minutos) ou logo após se a infusão for de 1h; IM: após 30 a 90 minutos da administração da 3ª dose.

Vale: 30 minutos ou imediatamente antes da 4ª dose.

Dose única: realizar uma coleta do nível sérico entre 6 e 14 horas após o início da infusão. Na prática, a coleta pode ser feita na dose subsequente, que seria 24h após o início da primeira dose.

Esquema alternativo: colete o primeiro nível sérico ≥ 1 a 2 horas após o fim da infusão e o segundo nível 6 a 12h horas depois (≥ 1 a 2 meias-vidas de intervalo). Repetir 1 a 2 vezes por semana.

Faixa terapêutica^{16,17}:

Regime de dose convencional (8/8h ou 12/12h):

Pico: Seps, pneumonia, outras infecções sérias (incluindo infecções com risco de vida) 7 a 10 mcg/mL; Infecções no trato urinário, incluindo pielonefrite: 4 a 6 mcg/mL; Sinergismo contra organismos gram-positivos: 3 to 4 mcg/mL.

Vale: Infecções por gram-negativos: 2 mcg/mL (faixa ideal: $<1\text{mcg/mL}$); Sinergismo contra organismos gram-positivos: $<1\text{mcg/mL}$.

Tóxico: pico $>12\text{mcg/mL}$ e vale $>2\text{mcg/mL}$

Regime de dose única diária (uma vez ao dia):

Pico: ~15 a 20 mcg/mL

Vale: $\leq 0,5\text{mcg/mL}$

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Excreção renal ($\geq 70\%$ na forma inalterada).

Sinais e sintomas de toxicidade^{3,11}:

Ototoxicidade vestibular (perda de equilíbrio, cefaleia, ataxia, náusea, vômitos, nistagmo e vertigem) e nefrotoxicidade (redução da diurese, aumento das excretas nitrogenadas e eletrólitos séricos). Os riscos aumentam consideravelmente com a terapia com duração de mais de 7 dias ou em combinação com outros agentes, como vancomicina, ciclosporina, tacrolimus, cisplatina, furosemida e antibióticos cefalosporínicos.

Indicação de coleta³:

Suspeita de nefrotoxicidade e verificação de nível sérico terapêutico em relação à MIC (concentração inibitória mínima). O nível sérico máximo (pico) tem correlação com eficácia terapêutica, enquanto o nível sérico mínimo (vale) tem correlação com nefrotoxicidade. A indicação de coleta se refere à administração via endovenosa, não sendo realizada quando a administração for inalatória.

Monitoramento de exames laboratoriais^{3,11}:

Creatinina e ureia (potencial nefrotóxico). Testar a audição antes, durante e após o tratamento, especialmente naqueles com risco de ototoxicidade ou que receberão terapia prolongada (> 2 semanas).

Outras observações^{3,11}:

A gentamicina apresenta efeito bactericida pós-antibiótico mesmo quando a concentração sérica no vale está abaixo do MIC (concentração inibitória mínima). O regime de dose única diária é preferido devido à menor incidência de nefrotoxicidade.

Pacientes com febre tem uma meia-vida menor e baixa concentração.

Vancomicina

Classe farmacológica¹⁶: antibacteriano – glicopeptídeo.

Dose de ataque¹⁶:

20 a 35 mg/kg, dose máxima: 3g.

Dose usual de manutenção¹⁶:

15 a 20 mg/kg/dose a cada 8 ou 12 horas.

Infusão contínua¹⁶: dose de ataque: 15 a 20 mg/kg, seguida de uma dose de infusão contínua de manutenção de 30 a 40 mg/kg/dia (até 60 mg/kg/dia).

*Necessário ajuste conforme peso corporal.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessário ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não é necessário ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

4 a 6 horas, prolongado em pacientes com disfunção renal. Estágio final de doença renal: 7,5 dias.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

Imediatamente após o fim da infusão.

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁸:

~30h.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁸:

Pico: 1 a 2 horas após o término da infusão da 4ª dose.

Vale: 1h ou imediatamente antes da 5ª dose.

Infusão contínua: 24h após a início da infusão¹⁹.

Faixa terapêutica^{16,17}:

Pico: 20 a 40 mcg/mL

Vale: Para patógenos com CIM ≤ 1 mg/L: 15mg/L para atingir a ASC/CIM de ≥ 400 . Para infecções complicadas ou infecções associadas a choque séptico: 15 – 20 mg/L

Infusão contínua: 20 a 25 mg/L

Tóxico: >80 mg/L

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Não é metabolizado. Excreção principalmente por filtração glomerular; IV: urina (75% como fármaco inalterado nas primeiras 24 horas); oral: principalmente fezes.

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Nefrotoxicidade (mais comumente atribuída à necrose tubular aguda ou necrose tubular renal), neutropenia/pancitopenia, ototoxicidade (a vancomicina é raramente associada à ototoxicidade) e ocorrência de reação infusional.

Indicação de coleta¹⁶:

A coleta do pico e do vale deve ser feita baseada no julgamento clínico, diariamente em pacientes hemodinamicamente instáveis. No caso de pacientes estáveis pode ser feito 1x por semana. A coleta só do vale

deve ser feita em pacientes estáveis pelo menos 1x por semana, em pacientes instáveis com mais frequência ou diariamente.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Creatinina e ureia (potencial nefrotóxico), hemograma e plaquetas (risco de pancitopenia).

Outras observações^{16,17}:

A síndrome do "homem vermelho" pode ocorrer em adultos normais que recebem 1000mg de vancomicina ao longo de 1h, porque a vancomicina possui uma relação entre a sua taxa de infusão e a concentração plasmática de histamina. Esse fenômeno pode ser evitado pela administração mais lenta de vancomicina ao longo de pelo menos 60min.

A absorção sistêmica de vancomicina enteral pode ocorrer em pacientes com ruptura da mucosa devido à colite, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

Voriconazol

Classe farmacológica¹⁶: antifúngico – triazólico de amplo espectro.

Dose de ataque¹⁶:

IV: 6 mg/kg a cada 12 horas (duas doses).

VO: 400 mg a cada 12 horas.

Dose usual de manutenção¹⁶:

IV: 4 mg/kg a cada 12 horas.

VO: 200 mg a cada 12 horas.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

IV: não é necessário ajustar a dose. ClCr < 50 mL/min: recomenda-se a troca para comprimido por VO, devido à possibilidade de acúmulo de ciclodextrina (veículo da apresentação injetável).

Diálise contínua: duas doses iniciais de 400 mg a cada 12h e manutenção de 200 mg a cada 12h.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Necessita ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

Variável, dose dependente.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

1-2h.

Tempo para atingir o steady-state (5. T_{1/2})¹⁶:

No 3º dia se tiver dose de ataque e entre o 5º e 8º dia se não tiver dose de ataque.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

Vale: 30 minutos ou imediatamente antes da 7ª dose ou 11ª dose (6º dia de tratamento).

Faixa terapêutica¹⁶:

Vale: 1 – 5 mcg/mL

- Aspergilose, invasiva (sem acometer SNC): Eficaz: >1 – 1,5 mcg/mL; Minimizar toxicidade: <5 – 6 mcg/mL
- Aspergilose com infecção do SNC e Endofitalmite: 2 – 5 mcg/mL
- Fusariose com infecção do SNC: 4 – 5 mcg/mL

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Transaminases séricas e bilirrubinas especialmente no início do tratamento (potencial hepatotóxico), creatinina, periodicamente, especialmente com a formulação IV em pacientes com clearance <50mL/min, eletrólitos (particularmente cálcio, magnésio e potássio).

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolismo hepático (CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4) e excreção renal (menos de 2% na forma inalterada).

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Hepatotoxicidade, insuficiência renal, prolongamento do intervalo QT, distúrbios visuais, neurite óptica, neuropatia periférica e encefalopatia.

Indicação de coleta¹⁶:

Monitoramento das concentrações séricas mínimas é recomendado para a maioria dos pacientes, mas especialmente nas seguintes

infecções: tratamento de aspergilose invasiva (e profilaxia prolongada), endoftalmite e fusariose do SNC.

Outras observações¹⁶:

A administração VO deve ser realizada 1h antes ou 1h após as refeições para evitar redução do nível sérico da droga. O medicamento IV não deve ser administrado em bolus e não deve ser infundir concomitantemente na mesma linha ou cânula com outras infusões de medicamentos.

Medicamento	Tempo de meia vida	Tempo para atingir o pico de concentração	Tempo para atingir o steady state	Coleta da amostra	Faixa terapêutica	Observações
Amicacina	~2h se função renal normal (ClCr >80mL/min); até 17-150h em caso de disfunção renal.	IM: 60 minutos IV: dentro de 30 minutos após uma infusão de 30 minutos.	Devido a variações do tempo de meia-vida entre os indivíduos, considera-se que o estado de equilíbrio do fármaco seja obtido após a terceira dose.	Pico: IV: 30 minutos após o término da administração da 3ª dose (se a infusão for de 30 minutos) ou logo após se a infusão for de 1h. IM: após 60 minutos da administração da 3ª dose. Vale: 30 minutos ou imediatamente antes da 4ª dose. Dose única: realizar uma coleta do nível sérico entre 6 e 14 horas após o início da infusão. Na prática, a coleta pode ser feita na dose subsequente, que seria 24h após o início da primeira dose. Esquema alternativo: colete o primeiro nível sérico ≥ 1 a 2 horas após o fim da infusão e o segundo nível 6 a 12h horas depois (≥1 a 2 meias-vidas de intervalo). Repetir 1 a 2 vezes por semana.	Regime de dose convencional (8/8h ou 12/12h): Pico: 20 a 40 mg/L Vale: < 8mg/L (faixa ideal: 1 a 4 mg/L) Tóxico: >32 mcg/mL Regime de dose única diária: Pico: 40 a 60 mcg/mL. Vale: <1 a 2 mg/L Regime de dose 3x semana para infecção por micobacteria: Pico: 65 a 80 mcg/mL Vale: <5 mcg/mL	A amicacina apresenta efeito bactericida pós-antibiótico mesmo quando a concentração sérica no vale está abaixo do MIC. O regime de dose única diária é preferido devido à menor incidência de nefrotoxicidade.
Gentamicina	~2h; para insuficiência renal a média é de 41h ± 24h; uma faixa de 6 a 127 horas.	IM: 30 a 90 minutos. IV: 30 minutos após a infusão de 30 minutos.	Devido a variações do tempo de meia-vida entre os indivíduos, considera-se que o estado de equilíbrio do fármaco seja	Pico: IV: 30 minutos após o término da administração da 3ª dose (se a infusão for de 30 minutos) ou logo após se a infusão for de 1h.	Regime de dose convencional (8/8h ou 12/12h): Pico: Sepse, pneumonia, outras	1. Os riscos aumentam consideravelmente com a terapia com duração de mais de 7 dias ou em combinação com outros agentes, como vancomicina, ciclosporina,

<i>Medicamento</i>	<i>Tempo de meia vida</i>	<i>Tempo para atingir o pico de concentração</i>	<i>Tempo para atingir o steady state</i>	<i>Coleta da amostra</i>	<i>Faixa terapêutica</i>	<i>Observações</i>
		Distribuição com um tempo prolongado em dose altas.	obtido após a terceira dose.	IM: após 60 minutos da administração da 3ª dose. Vale: 30 minutos ou imediatamente antes da 4ª dose. Dose única: realizar uma coleta do nível sérico entre 6 e 14 horas após o início da infusão. <u>Na prática</u>, a coleta pode ser feita na dose subsequente, que seria 24h após o início da primeira dose. Esquema alternativo: colete o primeiro nível sérico ≥ 1 a 2 horas após o fim da infusão e o segundo nível 6 a 12h horas depois (≥ 1 a 2 meias-vidas de intervalo). Repetir 1 a 2 vezes por semana.	infecções sérias (incluindo infecções com risco de vida) 7 a 10 mcg/mL; Infecções no trato urinário, incluindo pielonefrite: 4 a 6 mcg/mL; Sinergismo contra organismos gram-positivos: 3 to 4 mcg/mL. Vale: Infecções por gram-negativos: 2 mcg/mL (faixa ideal: <1mcg/mL); Sinergismo contra organismos gram-positivos: <1mcg/mL. Tóxico: pico >12 mcg/mL e vale >2 mcg/mL Regime de dose única diária (uma vez ao dia): Pico: ~ 15 a 20 mcg/mL Vale: $\leq 0,5$mcg/mL	tacrolimus, cisplatina, furosemida e antibióticos cefalosporínicos. 2. Pacientes com febre tem uma meia-vida menor e baixa concentração.
<i>Vancomicina</i>	4 a 6 horas, prolongado em pacientes com disfunção renal. Estágio final de doença renal: 7,5 dias.	Imediatamente após o fim da infusão	~ 30 h	Pico: 1 a 2h após o término da infusão da 4ª dose. Vale: 30 minutos ou imediatamente antes da 5ª dose. Infusão contínua: 24h após a início da infusão.	Pico: 20 a 40 mcg/mL Vale: Para patógenos com CIM ≤ 1 mg/L: 15mg/L para atingir a ASC/CIM de ≥ 400. Para infecções complicadas ou infecções associadas a choque séptico: 15 – 20 mg/L	1. Pico e vale: a coleta deve ser feita baseada no julgamento clínico, diariamente em pacientes hemodinamicamente instáveis. No caso de pacientes estáveis pode ser feito 1x por semana. 2. Vale: em pacientes estáveis pelo menos 1x por semana, em pacientes instáveis com mais frequência ou diariamente.

<i>Medicamento</i>	<i>Tempo de meia vida</i>	<i>Tempo para atingir o pico de concentração</i>	<i>Tempo para atingir o steady state</i>	<i>Coleta da amostra</i>	<i>Faixa terapêutica</i>	<i>Observações</i>
					Infusão contínua: 20 a 25 mg/L	
					Tóxico: >80mg/L	
<i>Voriconazol</i>	Variável, dose dependente	1 – 2h	No 3º dia se tiver dose de ataque e entre o 5º e 8º dia se não tive dose de ataque.	Vale: 30 minutos ou imediatamente antes da 7ª ou 11ª dose.	1 a 5 mcg/mL *Faixas específicas para aspergilose, endofitalmite e fusariose.	Em pacientes com ClCr < 50 mL/min recomenda-se a troca para comprimido por VO, devido à possibilidade de acúmulo de ciclodextrina (veículo da apresentação injetável).

Ácido Valpróico

(Depakene® 500mg Cp, Depakote ER® 500mg Cp, Depakote Sprinkle® 125mg Cap, Depacon® 500mg/5mL Inj)

Classe farmacológica¹⁶: anticonvulsivante e antimaníaco

Dose usual¹⁶:

Crises parciais complexas: (VO/IV) dose inicial de 10 a 15 mg/kg/dia. Aumentar semanalmente 5-10 mg/kg/dia até a concentração terapêutica ser obtida. Dose máxima de 60 mg/kg/dia.

Transtorno bipolar: 500 a 750mg/dia dividido em 1 a 4 doses diárias baseado na formulação. Dose máxima: 1,5 a 2,5 g/dia ou 60mg/kg/dia.

*As apresentações de liberação imediata são normalmente administradas de 2 a 4 vezes/dia, enquanto a apresentação de liberação estendida (Depakote ER®) é usualmente administrada 1 vez/dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Não é necessário ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Uso não recomendado em pacientes com disfunção hepática.

Tempo de meia-vida¹⁶:

9 – 19h.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁷:

1 – 4h.

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁷:

2-4 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

Vale: 30 minutos antes da dose do 3º ou 4º dia.

*O pico pode ser medido para avaliar toxicidade.

*Observação: foi observado que o clearance do valproato tende a ser maior à tarde do que de manhã. Logo, para garantir uniformidade entre as coletas, recomenda-se que elas sejam realizadas no vale antes da dose matinal²⁰.

Faixa terapêutica^{16,17}:

Epilepsia e transtorno bipolar (vale): 50 a 100 mcg/mL; alguns especialistas usam 125 mcg/mL como limite superior.

Nível tóxico: >100 mcg/mL

Considerar o uso de concentrações de nível sérico do ácido valpróico livre em pacientes com ligação alterada às proteínas plasmáticas.

Terapêutico: 5 a 15 mcg/mL

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolismo extensivamente hepático via conjugação (30% a 50%) e 40% via beta-oxidação mitocondrial. A excreção dos conjugados glicuronídeos e de fármaco inalterado (<3%) ocorre via renal.

Sinais e sintomas de toxicidade^{3,16,17}:

Ataxia, letargia, coma, trombocitopenia, náusea, vômitos, anorexia, síndrome do ovário policístico, distúrbios de coagulação, hepatotoxicidade e pancreatite.

Indicação de coleta^{3,16}:

Indica-se coletas mais frequentes quando houver potencial de interações medicamentosas, hipoalbuminemia, hepatopatia, substituição de apresentações, suspeita de toxicidade e ineficácia terapêutica (aumento das crises convulsivas).

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Função renal e hepática, amônia sérica (o fármaco pode causar hiperamonemia), hemograma completo com plaquetas, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP) antes de cirurgias.

Outras observações:

Formulações^{3,20}: todas as apresentações do medicamento (ácido valproico "Depacon®" / valproato de sódio -> sal "Depakene®" / divalproato -> 1 valproato: 1 ácido valproico "Depakote®") liberam quantidades equivalentes de princípio ativo sistemicamente, pois todas as apresentações são transformadas em valproato em pH básico intestinal. Devido ao fato de a formulação ER apresentar uma cinética diferente, é importante monitorar a concentração sérica ao substituir o Depakote ER® por Depakene®/Depacon®/Depakote® (ou vice-versa), de modo a verificar necessidade de ajuste de dose. A forma farmacêutica de cápsula com revestimento entérico (Depakote Sprinkle®) não apresenta liberação prolongada, apenas demora mais para ser

absorvida e causa menos efeitos colaterais no TGI. Ao substituir a apresentação de liberação imediata pela endovenosa, a mesma dose diária deve ser utilizada.

Interações medicamentosas^{3,16}: além das interações medicamentosas com outros anticonvulsivantes (por ser inibidor das CYP450), o valproato tem um grande potencial de interação com o meropenem, na qual o antimicrobiano reduz a BD e aumenta o clearance hepático do valproato, reduzindo sua concentração sérica e podendo levar à perda da eficácia anticonvulsivante. O ácido valproico é altamente ligado (90-95%) a proteínas plasmáticas e interage com outras drogas que também têm afinidade de ligação pela albumina, como fenitoína e varfarina. A interação com a fenitoína é importante, pois o valproato causa deslocamento da fenitoína dos sítios da albumina além de inibir seu metabolismo hepático, o que pode causar um grande aumento da fração livre da fenitoína e consequente toxicidade.

Carbamazepina

Classe farmacológica¹⁶: anticonvulsivante (inibidor do canal de sódio voltagem-dependente) com propriedade anticolinérgica, antineurálgica, antidiurética, relaxante muscular, antimaníaca, antidepressiva e antiarrítmica.

Dose usual¹⁶:

Transtorno bipolar: 600mg/dia a 1,2g/dia. Dose máxima: 1,6 g/dia, em alguns casos 1,8g/dia.

Crises convulsiva focal e generalizada: 800mg/dia a 1,2g/dia. As concentrações séricas podem reduzir devido autoindução enzimática e a dose pode ter necessidade de ajuste depois de 2 a 3 meses. Dose máxima: ~2g/dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Não é necessário ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Nenhum esquema de ajuste de dose foi especificado, mas sugere-se a redução de dose bem como a descontinuação do uso se houver agravamento da disfunção hepática.

Tempo de meia-vida^{3,16,20}:

Inicialmente de 25 – 65h, sendo reduzida a 12h – 17h no steady-state e a 6-8h se uso combinado de outros anticonvulsivantes indutores enzimáticos. A meia-vida é variável devido ao fenômeno de autoindução da droga, o qual termina dentro de 3 a 5 semanas após um regime de dose fixa.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

Suspensão 1,5h; múltiplas doses 4-8h; Tegretol CR: 3-12h.

Tempo para atingir o steady-state ($5 \cdot T_{1/2}$)^{3,16}:

Média de 2 a 3 semanas, devido à autoindução. Porém, considerando-se o tempo de meia-vida inicial (~25h), pode-se coletar após o 5º dia se não houver mudança de dose.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state^{3,16}:

Vale: 30 minutos antes da 12ª dose (6º dia). Os níveis séricos são mais acurados após o processo de autoindução.

Faixa terapêutica^{16,17}:

Epilepsia e transtorno bipolar (vale): 4 a 12 mcg/mL

Nível tóxico: > 20mcg/mL

Considerar concentrações séricas de carbamazepina livre (não ligada) em pacientes com distúrbios renais ou hepáticos ou hipoalbuminemia.

Epilepsia: 1 a 3 mcg/mL

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Extensivamente metabolizado pela CYP3A4, induz metabolismo enzimático. Excretado na urina (72%) e fezes (28%).

Sinais e sintomas de toxicidade^{16,17}:

Discrasias sanguíneas, efeitos cardiológicos, hepatotoxicidade, hiponatremia, náusea, vômito, ataxia, tontura, hiponatremia, redução da função tireoidiana e tendências suicidas.

Indicação de coleta^{3,20}:

Embora a carbamazepina tenha várias indicações terapêuticas, geralmente realiza-se a dosagem de nível sérico quando o medicamento é usado para fins anticonvulsivantes. Apesar do longo período de meia-vida, pode haver dosagem de nível sérico fora do estado de equilíbrio caso o paciente apresente sintomas de toxicidade por carbamazepina. Os níveis séricos podem ser mensurados semanalmente quando a dose estiver sendo ajustada. Em pacientes estáveis, a concentração sérica deve ser monitorada a cada 3-6 meses.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Hemograma completo com contagem de plaquetas e diferencial, reticulócitos, ferro sérico, função renal e hepática, urinálise, painel lipídico e função tireoidiana. Triagem dos genótipos HLA-B*1502 e HLA-A*3101 antes do início da terapia em pacientes com ascendência em populações geneticamente em risco.

Outras observações³:

A carbamazepina induz seu próprio metabolismo através da CYP3A4, em um processo denominado autoindução. A máxima autoindução ocorre dentro de 2 a 3 semanas, quando então o clearance do medicamento começa a aumentar e a meia-vida começa a diminuir, até haver estabilização da cinética. Por conta deste fenômeno, a dose de manutenção desejada não pode ser iniciada logo na primeira dose.

Fenitoína

Classe farmacológica¹⁶: anticonvulsivante – antagonista do canal de sódio voltagem-dependente.

Dose usual¹⁶:

Epilepsia ou prevenção de convulsões pós trauma/neurocirurgia: 100 mg 3 vezes ao dia. Dose de manutenção usual: 300 a 400 mg/dia. Um aumento de dose até 600 mg/dia pode ser necessário. Pode ser feita dose de ataque de 15-20 mg/kg caso o nível sérico esteja subterapêutico.

Profilaxia de convulsões pós craniotomia:

Dose de ataque: 15mg/kg com uma taxa de infusão $\leq 50\text{mg/min}$ antes da incisão. Profilaxia pós operatória: 5 a 6 mg/kg/min dividido em 2 a 3 doses. Dose diária usual: 300 a 400mg.

Convulsões focais e generalizadas de início:

Dose de ataque: 1g dividido em 3 doses administradas em intervalos de 2h, a dose de manutenção deve iniciar 24h após a primeira dose de ataque. Dose de manutenção: 100mg 3 a 4 vezes ao dia.

Dose de ataque considerando o peso: 15mg/kg administrados em 1 a 3 doses divididas ao longo de 24h. Dose máxima de 1 a 1,5g. Iniciar a dose de manutenção 8 a 12h após a dose de ataque. Dose de manutenção: 4 a 7 mg/kg/dia administrados em 2 a 4 doses.

Status epilepticus (IV):

Dose de ataque de 20 mg/kg a uma taxa de 25 a 50 mg/minuto. Se necessário administrar doses adicionais de 5 a 10 mg/kg após 10 minutos da dose de ataque. Dose de ataque máxima: 30 mg/kg. Iniciar dose de manutenção após 8 a 12 horas.

Dose de manutenção: 4 a 7 mg/kg/dia (usual 300 a 400 mg/dia) administrados em 2 a 4 doses divididas; deve-se ter cautela ao prescrever doses de manutenção $>600\text{ mg/dia}$.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Nenhum esquema de ajuste de dose foi especificado, monitorar concentração sérica.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Nenhum esquema de ajuste de dose foi especificado, monitorar concentração sérica.

Tempo de meia-vida^{16,20}:

IV: 10 – 12h; cápsula e suspensão oral: média 22h (faixa: 7 a 42h). Devido à farmacocinética não-linear, o tempo de meia-vida da fenitoína não é constante e é diretamente proporcional à dose e concentração do fármaco. Ou seja, se ocorrer aumento da dose administrada, o tempo de meia-vida também aumenta, impactando em um maior tempo para atingir o steady-state.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

1,5 – 3 horas.

Tempo para atingir o steady-state ($5 \cdot T_{1/2}$)¹⁶:

5 a 10 dias (5 a 7 tempos de meia-vida), mas depende do tempo de meia-vida.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

Para avaliar a concentração da dose de ataque, uma coleta pode ser feita 2h após o término da administração da dose IV ou 6 a 12h após a administração da dose oral.

A primeira avaliação pode ser feita após 2 a 3 dias do início da terapia para garantir que o paciente não está com o metabolismo alterado.

A segunda avaliação pode ser feita dentro de 5 a 8 dias do início da terapia.

Se as concentrações plasmáticas não tiverem mudado ao longo de um período de 3 a 5 dias, o intervalo de monitoramento pode ser aumentado para uma vez por semana no cenário clínico agudo.

Vale: 30 minutos antes da dose no 2º ou 3º dia ou 5º a 8º dia de tratamento.

Faixa terapêutica¹⁶:

Distúrbios convulsivos (vale): 10 a 20 mg/L.

Nível tóxico: >20 mg/L. Nistagmo lateral geralmente aparece em 20 mg/L, ataxia em 30 mg/L e disartria e letargia em >40 mg/L.

Os níveis de fenitoína livre podem ser avaliados em pacientes com distúrbios renais ou hepáticos ou hipoalbuminemia.

Fenitoína livre:

Distúrbios convulsivos (vale): 1 a 2 mg/L.

Se as concentrações de fenitoína livre não estiverem disponíveis, equações preditivas podem ser usadas em pacientes adultos para estimar os níveis de fenitoína livre e ajudar a orientar os ajustes de

dosagem, juntamente com a avaliação da resposta e tolerabilidade do paciente. A equação preditiva mais comum é a equação de Winter-Tozer (também conhecida como Sheiner-Tozer); ela também deve ser aplicada em pacientes com níveis de albumina alterados. Existe uma calculadora disponível no LexidrugTM para fazer o cálculo.

Metabolismo/ Excreção^{3,16}:

Metabolizado pela CYP2C9 e CYP2C19 (>95%). Excretado na urina (<5% inalterada).

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Discrasias sanguíneas, efeitos cardiovasculares, hiperplasia gengival, hepatotoxicidade, cansaço, tontura, ataxia, descoordenação (similar ao consumo de etanol), e nistagmo.

Indicação de coleta³:

Indicada para a maioria dos pacientes de modo a avaliar eficácia terapêutica (já que a epilepsia é uma doença episódica) e a reduzir a ocorrência de eventos adversos relacionados a doses excessivas, especialmente porque a fenitoína apresenta metabolismo saturável (farmacocinética não-linear), o que a torna mais sujeita a atingir concentrações tóxicas. Além disso, é interessante avaliar a concentração nos pacientes que apresentam fatores que alteram a ligação plasmática da fenitoína, tais como: hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e uso concomitante de outros medicamentos que deslocam a fenitoína do sítio de ligação na albumina (ex.: ácido valproico), já que a presença de mais de um fator pode aumentar a fração livre em 30 a 40%. Quando houver substituição da forma farmacêutica oral (100% de princípio-ativo) para IV (92% de

princípio-ativo) ou vice-versa, também é interessante monitorar o nível sérico.

Monitoramento de exames laboratoriais^{3,16}:

Função renal e hepática, albumina sérica e hemograma.

Outras observações^{3,20}:

Costuma-se fazer a dosagem da concentração total (livre + ligada à albumina), pois a dosagem apenas da concentração livre é mais onerosa. Considerando que é a fração livre que exerce efeito terapêutico, deve ser dada atenção especial a pacientes com hipoalbuminemia, pois a dosagem sérica não é representativa da concentração total, uma vez que a fração livre neste caso é maior e mais facilmente distribuída aos tecidos.

O fármaco é relativamente insolúvel e quando diluído em soro fisiológico deve ser administrado o mais rápido possível para evitar precipitação, além de ser necessário o uso de um filtro para que os cristais formados não sejam infundidos. A velocidade de infusão não deve exceder 50 mg/min para evitar hipotensão.

A fenitoína pode se ligar às proteínas presentes nas dietas administradas via sonda, sendo necessário pausar a dieta 1-2h antes e depois da administração do medicamento. Também pode ocorrer aderência na sonda.

Fenobarbital

Classe farmacológica¹⁶: anticonvulsivante – barbitúrico (agonista gabaérgico).

Dose usual¹⁶:

Sedação: 30 a 120 mg/dia, divididas em 2 ou 3 doses. Dose máxima: 400 mg/dia.

Status epilepticus: 20 mg/kg (infusão de 50 mg/min a 100mg/min), se necessário repetir um bolus de 5 a 10 mg/kg após 10 minutos.

Epilepsia parcial e convulsões: 2mg/kg/dia em doses divididas. 60 a 200 mg/dia ou 50 a 100 mg/dia 2 ou 3 vezes ao dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Nenhum esquema de ajuste de dose foi especificado, mas sugere-se a redução de dose, pois pode ocorrer aumento da exposição à droga.

Tempo de meia-vida¹⁶:

~79h (faixa: 53 a 118h)

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

2 – 4h

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)^{3,20}:

~20 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state:

Vale: 30 minutos antes da dose no 21º dia de tratamento.

Faixa terapêutica^{16,17}:

Vale: 10 a 40 mcg/mL.

Nível tóxico: 50 mcg/mL

Metabolismo/ Excreção^{3,16}:

Metabolismo hepático (65-70%) por oxidação via CYP2C9 e em menor grau via CYP2C19 e CYP2E1 em metabólitos inativos. Excretado principalmente na urina (30-35%) na forma inalterada, sendo esse clearance aumentado em meio alcalino (pH dependente).

Sinais e sintomas de toxicidade^{3,17}:

Anemia megaloblástica, depressão cardiovascular, ataxia, cefaleia, sedação, confusão, letargia e náusea. Em concentrações acima de 60 mcg/mL, estupor e coma foram relatados.

Indicação de coleta²⁰:

Avaliação de toxicidade e de eficácia terapêutica (quando as crises convulsivas não estão mais controladas), disfunção hepática e/ou renal significativa, adição ou suspensão de uma droga que interaja com o fenobarbital.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Hemograma completo, função renal e hepática.

Outras observações^{3,20}:

O fenobarbital interage com vários outros fármacos, aumentando seu metabolismo e clearance, tais como: carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, ciclosporina, nifedipino, diltiazem, verapamil, contraceptivos orais, antidepressivos tricíclicos, teofilina e varfarina. A fenitoína apresenta uma interação com o fenobarbital onde ambos os agentes modificam o metabolismo e clearance do outro, podendo haver aumento, redução ou até manutenção da concentração de ambos os medicamentos.

Após administração endovenosa, o fenobarbital é rapidamente distribuído para órgãos e tecidos altamente vascularizados (rins, músculos e coração, exceto tecido cerebral). São necessários de 12 a 60 minutos para que haja penetração máxima do fenobarbital no SNC.

Lacosamida

Classe farmacológica²⁰: anticonvulsivante – aumenta seletivamente a inativação lenta do canal de sódio voltagem- dependente.

Dose usual¹⁶:

Epilepsia parcial (monoterapia/terapia adjuntiva): dose de ataque de 200 mg seguida de 100 mg 2 vezes ao dia por 1 semana; pode-se aumentar 100 mg/dia a cada semana. Dose máxima de 600 mg/dia.

Status epilepticus (off-label): 200 a 400 mg de ataque e manutenção com 200 a 600 mg/dia divididos em 2 doses (IV).

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessário ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Necessário ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

~13h.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

1 – 4h; 7h para liberação prolongada.

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁶:

~3 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

Vale: 30 minutos antes da 8ª dose (4º dia).

Faixa terapêutica¹⁶:

Vale: até 20 mcg/mL

Nível de alerta: >20mcg/mL

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolismo hepático (CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19) e excreção majoritariamente renal (95%).

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Eventos adversos são geralmente relacionados à dose e incluem distúrbios no SNC (tontura, ataxia) e TGI (náusea e vômito). A lacosamida tem sido associada com aumento do intervalo PR devido à sua habilidade de inibir canais de sódio localizados no miocárdio. Esta alteração no ECG é geralmente relacionada à dose; foram relatados casos de bradicardia e bloqueio átrio-ventricular durante infusão.

Indicação de coleta:

Avaliação da resposta terapêutica e suspeita de toxicidade.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Função renal e hepática.

Outras observações^{16,20}:

O uso concomitante de anticonvulsivantes indutores das CYP pode diminuir a concentração sérica da lacosamida. Ao substituir a administração oral para IV, a dose diária total e frequência devem ser as mesmas.

Lamotrigina

Classe farmacológica¹⁶: anticonvulsivante, antimaníaco.

Dose usual¹⁶:

Epilepsia parcial e primariamente generalizada:

Sem outro anticonvulsivante inibidor/indutor: dose inicial de 25 mg uma vez ao dia nas duas primeiras semanas. Nas semanas 3 e 4: 50 mg por dia. A partir da 5ª semana aumentar 50 mg/dia a cada 1-2 semanas. Dose de manutenção usual: 225-375 mg dia dividida em duas doses.

Uso concomitante com ácido valproico (inibidor): dose inicial de 25 mg/dia em dias alternados durante as duas primeiras semanas. Nas semanas 3 e 4, aumentar para 25 mg/dia. A partir da 5ª semana aumentar 25-50 mg/dia a cada 1-2 semanas. Dose de manutenção usual: 100-200 mg/dia dividida em uma ou duas doses.

Uso concomitante com fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital (indutores): dose inicial de 50 mg/dia nas duas primeiras semanas. Nas semanas 3 e 4: 100 mg/dia, dividida em duas doses. A partir da 5ª semana aumentar 100 mg/dia a cada 1-2 semanas. Dose de manutenção usual: 300-500 mg dia dividida em duas doses.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Não necessita ajuste. Monitorar em casos de pacientes com CrCl <30 mL/minuto.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Necessário ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

- Sem uso de inibidores/indutores enzimáticos: 25 a 33h
- Uso concomitante com valproato: 48 a 70h.
- Uso concomitante com fenitoína, fenobarbital, primidona ou carbamazepina: 13 a 14h.
- Doença renal crônica: 43h
- Hemodiálise: 13h durante período de dialise; 57h entre as dialises
- Disfunção hepática: 26 a 148h

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

~1 – 5h

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁷:

3 – 10 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹:

Vale: 30 minutos antes da 8ª dose (4º dia).

*Avaliar condição clínica e alteração na meia-vida.

Faixa terapêutica¹⁶:

Vale: 3 a 15 mcg/mL.

Nível de alerta: >20 mcg/mL

Metabolismo/ Excreção ¹⁶:

Metabolizado pelo fígado e rins (>75% metabolizado via glucuronidação). Excretado principalmente na urina (94%).

Sinais e sintomas de toxicidade^{3,16}:

Rash, DRESS, discrasias sanguíneas, diplopia, ataxia, cefaleia, tontura, visão borrada.

Indicação de coleta:

Avaliação da resposta terapêutica e suspeita de toxicidade. Pode ser solicitado para avaliar pacientes com disfunção hepática, renal e mulheres grávidas.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Função renal e hepática.

Outras observações^{3,17,20}:

A lamotrigina é ~100% absorvida, não sendo afetada pela presença de alimentos.

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital induzem o metabolismo da lamotrigina em 40%, já o ácido valproico inibe seu metabolismo em 25%.

Contraceptivos orais podem reduzir nível sérico de lamotrigina em até 50%.

Levetiracetam

Classe farmacológica²⁰: anticonvulsivante – ligante da proteína vesicular SV2A.

Dose usual¹⁶:

Epilepsia parcial/crises mioclônicas: 500 mg 2 vezes ao dia; aumentar 500 mg/dose a cada 2 semanas até a dose recomendada de 1.500 mg 2 vezes ao dia.

Status epilepticus (off-label): 1.000 a 3.000 mg administrados a uma taxa de 2 a 5 mg/kg/min ou 40 a 60 mg/kg dose única com uma infusão de 5 a 15 minutos. Dose máxima: 4,5g.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não necessita ajuste.

Tempo de meia-vida^{3,16}:

6 – 8h; até 25h em insuficiência renal dialítica.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

IV: 5 a 30 minutos; Oral: ~1h em jejum e 2h a mais sem jejum.

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)³:

~1,5 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state³:

Vale: 30 minutos antes da 5ª dose (3º dia).

Faixa terapêutica¹⁶:

Vale: 12 a 46 mcg/mL

Nível de alerta: 50 mcg/mL

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

24% da dose é metabolizada por hidrólise enzimática no sangue; não é dependente da CYP450. A excreção é principalmente renal, sendo 66% de fármaco inalterado e 27% de metabólito inativo.

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Os principais eventos adversos concentração-dependentes são sedação e distúrbios de comportamento.

Indicação de coleta¹¹:

Avaliação da resposta terapêutica e suspeita de toxicidade. Pode ser solicitado para avaliar idosos com disfunção renal e grávidas.

Monitoramento de exames laboratoriais:

Função renal.

Outras observações^{3,16}:

- Ao trocar a formulação oral para IV, a dose diária total e frequência devem ser as mesmas.
- Como o metabolismo do levetiracetam não envolve as enzimas do citocromo P450, os efeitos de indução/inibição enzimática de outros anticonvulsivantes são moderados.

Oxcarbazepina

Classe farmacológica¹⁶: anticonvulsivante – inibidor do canal de sódio voltagem-dependente, antineurálgico e antimaníaco.

Dose usual¹⁶:

Epilepsia: 300 a 600mg/dia divididos em 2 doses. Pode aumentar a dose até 600mg/dia semanalmente até uma dose máxima de 2,4g/dia dividida em 2 a 3 doses.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Ajuste apenas para início de tratamento com ClCr <30 mL/minuto.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não necessita ajuste.

Tempo de meia-vida¹¹:

8 – 15h.

Tempo para atingir o pico de concentração¹¹:

4 – 6h

Tempo para atingir o steady-state ($5 \cdot T_{1/2}$)³:

3 dias em média.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state³:

Vale: 30 minutos antes da 8ª dose (4º dia).

Faixa terapêutica¹¹:

Vale: 3 a 35 mcg/mL.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Rapidamente metabolizado em seu metabólito ativo (MHD), o qual sofre conjugação. É excretado principalmente na urina (95%).

Sinais e sintomas de toxicidade³:

Sedação, sonolência, cansaço, tontura, ataxia, náusea e cefaleia.

Indicação de coleta:

Avaliação da resposta terapêutica e suspeita de toxicidade.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Sódio sérico e função renal.

Outras observações^{3,20}:

- A oxcarbazepina é estruturalmente relacionada à carbamazepina, mas difere em relação à farmacocinética (não sofre autoindução) e apresenta menor risco de eventos adversos. O uso concomitante de anticonvulsivantes indutores enzimáticos pode reduzir a concentração sérica do metabólito ativo da oxcarbazepina, podendo haver necessidade de aumento de dose.
- Tem sido relatado que o uso de oxcarbazepina em doses acima de 1.200 mg/dia aumenta as concentrações de fenitoína em 40%, sendo importante monitorar os níveis séricos desta última para evitar doses tóxicas

Medicamento	Tempo de meia vida	Tempo para atingir o pico de concentração	Tempo para atingir o steady state	Coleta da amostra	Faixa terapêutica	Observações
Ácido valproico	9 – 19h	1 – 4h	2 – 4 dias	Vale: 30 minutos antes da dose do 3º ou 4º dia. O pico pode ser coletado para avaliar toxicidade.	Epilepsia e transtorno bipolar (vale): 50 a 100 mcg/mL; alguns especialistas usam 125 mcg/mL como limite superior. Nível tóxico: >100 mcg/mL <u>Ácido valpróico livre:</u> Terapêutico: 5 a 15 mcg/mL	1. Em pacientes com ligação alterada às proteínas plasmáticas pode-se considerar o uso de concentrações de ácido valpróico livre. 2. Possui interações medicamentosas importantes com o meropenem, a varfarina, a fenitoína, entre outros.
Carbamazepina	Inicialmente de 25 – 65h, sendo reduzida a 12h – 17h no steady-state e a 6-8h se uso combinado de outros anticonvulsivantes indutores enzimáticos.	Suspensão 1,5h; múltiplas doses 4-8h; Tegretol CR: 3-12h.	Média de 2 a 3 semanas, devido à autoindução. Porém, considerando-se o tempo de meia-vida inicial (~25h), pode-se coletar após o 5º dia se não houver mudança de dose.	Vale: 30 minutos antes da 12ª dose (6º dia).	Epilepsia e transtorno bipolar (vale): 4 a 12 mcg/mL Nível tóxico: > 20mcg/mL <u>Carbamazepina livre:</u> Epilepsia: 1 a 3 mcg/mL	A meia-vida é variável devido ao fenômeno de autoindução da droga, o qual termina dentro de 3 a 5 semanas após um regime de dose fixa.
Fenitoína	IV: 10 – 12h; cápsula e suspensão oral: média 22h (faixa: 7 a 42h). O tempo de meia-vida da fenitoína não é constante e é diretamente proporcional à dose e concentração do fármaco.	1,5 – 3h	5 a 10 dias (5 a 7 tempos de meia-vida), mas depende do tempo de meia-vida.	<u>Dose de ataque:</u> 2h após o término da administração IV ou 6 a 12h após a administração da dose oral. <u>Primeira avaliação:</u> após 2 a 3 dias do início da terapia. <u>Segunda avaliação:</u> 5 a 8 dias do início da terapia.	Distúrbios convulsivos (vale): 10 a 20 mg/L. Nível tóxico: >20 mg/L. <u>Fenitoína livre:</u> Distúrbios convulsivos (vale): 1 a 2 mg/L.	Se as concentrações de fenitoína livre não estiverem disponíveis, equações preditivas podem ser usadas em pacientes adultos para estimar os níveis de fenitoína livre e ajudar a orientar os ajustes de dosagem, juntamente com a avaliação da resposta e tolerabilidade do paciente. Existe uma calculadora disponível no

<i>Medicamento</i>	<i>Tempo de meia vida</i>	<i>Tempo para atingir o pico de concentração</i>	<i>Tempo para atingir o steady state</i>	<i>Coleta da amostra</i>	<i>Faixa terapêutica</i>	<i>Observações</i>
						Lexidrug™ para fazer o cálculo.
<i>Fenobarbital</i>	~79h (faixa: 53 a 118h)	2 – 4h	~20 dias	Vale: 30 minutos antes da dose no 21º dia de tratamento	Vale: 10 a 40 mcg/mL Nível tóxico: >50 mcg/mL	A fenitoína apresenta uma interação com o fenobarbital onde ambos os agentes modificam o metabolismo e clearance do outro, podendo haver aumento, redução ou até manutenção da concentração de ambos os medicamentos.
<i>Lacosamida</i>	~13h	1 – 4h; 7h para liberação prolongada.	~3 dias	Vale: 30 minutos antes da 8ª dose (4º dia)	Vale: até 20 mcg/mL Nível de alerta: > 20 mcg/mL	O uso concomitante de anticonvulsivantes indutores das CYP pode diminuir a concentração sérica da lacosamida.
<i>Lamotrigina</i>	Sem uso de inibidores/indutores enzimáticos: 25 a 33h Uso concomitante com valproato: 48 a 70h. Uso concomitante com fenitoína, fenobarbital, primidona ou carbamazepina: 13 a 14h. Doença renal crônica: 43h Hemodialise: 13h durante período de dialise; 57h entre as dialises Disfunção hepática: 26 a 148h	~1 a 5h	3 a 10 dias	Vale: 30 minutos antes da 8ª dose (4º dia) Avaliar condição clínica e alteração na meia-vida.	Vale: 3 a 15 mcg/mL Nível de alerta: > 20 mcg/mL	O uso concomitante com anticoncepcionais orais pode reduzir o nível sérico da lamotrigina em 50%.
<i>Levetiracetam</i>	6 – 8h, até 25h em insuficiência renal dialítica.	IV: 5 a 30 minutos	~1,5 dias	Vale: 30 minutos antes da 5ª dose (3º dia)	Vale: 12 a 46 mcg/mL	Como o metabolismo do levetiracetam não envolve as enzimas do citocromo P450,

<i>Medicamento</i>	<i>Tempo de meia vida</i>	<i>Tempo para atingir o pico de concentração</i>	<i>Tempo para atingir o steady state</i>	<i>Coleta da amostra</i>	<i>Faixa terapêutica</i>	<i>Observações</i>
		Oral: ~1h em jejum e 2h a mais sem jejum			Nível de alerta: 50 mcg/mL	os efeitos de indução/inibição enzimática de outros anticonvulsivantes são moderados.
<i>Oxcarbazepina</i>	8 – 15h	4 – 6h	~3 dias	Vale: 30 minutos antes da 8ª dose (4º dia)	Vale: 3 a 35 mcg/mL	Tem sido relatado que o uso de oxcarbazepina em doses acima de 1.200 mg/dia aumenta as concentrações de fenitoína em 40%, sendo importante monitorar os níveis séricos desta última para evitar doses tóxicas.

Ciclosporina

Classe farmacológica¹⁶: imunossupressor – inibidor de calcineurina.

Dose usual (profilaxia de rejeição de enxerto)¹⁶:

Transplante de órgãos sólidos (VO):

Rim: 9 ± 3 mg/kg, dividida em 2 doses diárias.

Fígado: 8 ± 4 mg/kg, dividida em 2 doses diárias.

Coração: 7 ± 3 mg/kg, dividida em 2 doses diárias.

Transplante de órgãos sólidos (IV): 5 a 6 mg/kg/dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Recomenda-se reduzir a dose (caso haja injúria renal durante o tratamento) e monitorar a função renal, resposta clínica e níveis séricos de ciclosporina. Não é dialisável.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Nenhum esquema de ajuste de dose foi especificado. Como o metabolismo é extensamente hepático, pode haver aumento de exposição à droga. Monitorar nível sérico e considerar ajuste de dose.

Tempo de meia-vida¹⁶:

10 a 27h.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

2 a 6h, alguns pacientes podem ter um segundo pico com 5-6h.

Tempo para atingir o steady-state ($5 \cdot T_{1/2}$)³:

Em torno de 2 a 3 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

Dependente do método e do tipo de amostra. Conferir o protocolo institucional.

Oral e IV: 12 horas após a dose ou imediatamente antes da próxima dose.

Faixa terapêutica¹⁶:

Os intervalos de referência são dependentes do método e do tipo de amostra. O ideal é conferir o protocolo institucional estabelecido.

Intervalo geral: 100 a 400 ng/mL.

Nível tóxico: ainda não possui uma faixa definida, a nefrotoxicidade pode ocorrer em qualquer nível.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Extensamente metabolizado via CYP3A4, formando em torno de 25 metabólitos diferentes. Excretado primariamente nas fezes e somente 6% na urina (0,1% na forma inalterada).

Sinais e sintomas de toxicidade³:

Reações adversas típicas do tratamento com ciclosporina: hipertensão, nefrotoxicidade, hiperlipidemia, tremor, hirsutismo e hiperplasia gengival. O principal sintoma concentração-dependente é a nefrotoxicidade aguda.

Indicação de coleta³:

Especialmente no pós-transplante recente as coletas de nível sérico costumam ser diárias para garantir a concentração terapêutica e evitar rejeição aguda, mesmo sem ter-se atingido o steady-state. As coletas tendem a ser espaçadas conforme a dose for sendo ajustada para cada paciente.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Creatinina e ureia (potencial nefrotóxico) e função hepática.

Outras observações^{3,16}:

A absorção da ciclosporina é errática, assim, sugere-se tomar o medicamento sempre no mesmo horário, seja em jejum ou não. Por haver uma grande diferença entre a biodisponibilidade (BD) das formulações VO e IV, e a substituição da via de administração pode impactar em aumento ou diminuição significativos da concentração sérica da droga caso a dose não seja ajustada. Em pacientes que mantêm nível terapêutico com ciclosporina VO, a dose para infusão IV deve ser 30% menor que a dose por via oral.

Everolimo

Classe farmacológica¹⁶: imunossupressor – inibidor da mTOR quinase.

Dose usual (profilaxia de rejeição de enxerto)¹⁶:

Transplante hepático: 1 mg duas vezes ao dia.

Transplante renal: 0,75 mg duas vezes ao dia.

Transplante cardíaco: 0,75 mg duas vezes ao dia (em combinação com ciclosporina e corticoide).

Transplante de pulmão: 0,75 a 1,5mg duas vezes ao dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Não necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Necessário ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

~30h.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

1 – 2h.

Tempo para atingir o steady-state (5. $T_{1/2}$)¹⁶:

~5 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state:

Vale: 30 minutos antes da 12ª dose (6º dia).

Faixa terapêutica¹⁶:

Transplante de fígado e rim: 3 a 8 ng/mL

Transplante cardíaco (*off-label*): 3 a 8 ng/mL com inibidor de calcineurina em dose reduzida ou 6 a 10 ng/mL após a retirada do inibidor de calcineurina.

Transplante de pulmão: 3 a 8 ng/mL com ciclosporina em dose reduzida.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Extensamente metabolizado pelo fígado via CYP3A4. Excretado principalmente nas fezes (80%) e urina (5%).

Sinais e sintomas de toxicidade²¹:

Reações adversas típicas do tratamento com everolimo: angioedema, complicações na cicatrização de ferida, infecções oportunistas, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, hipocalcemia, insônia, ansiedade, cefaleia, hipertensão, náusea, diarreia e vômito.

Indicação de coleta¹⁶:

Especialmente no pós-transplante recente as coletas de nível sérico costumam ser diárias para garantir a concentração terapêutica e evitar rejeição aguda, mesmo sem ter-se atingido o steady-state. As coletas tendem a ser espaçadas conforme a dose for sendo ajustada para cada paciente.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Glicemia, hemoglobina glicada, hemograma completo, perfil lipídico, função hepática, função renal especialmente durante administração concomitante com ciclosporina ou tacrolimo.

Outras observações¹⁶:

Recomenda-se dobrar a dose diária caso o nível sérico seja menor que 3 ng/mL. Além disso, é recomendado diminuir a dose em 0,25 mg se a concentração for maior que 8 ng/mL em duas dosagens consecutivas.

Sirolimo

Classe farmacológica¹⁶: imunossupressor – inibidor da mTOR quinase.

Dose usual (profilaxia de rejeição de enxerto)¹⁶:

Transplante renal – paciente com risco imunológico baixo ou moderado:

Dose de ataque: 6 mg no primeiro dia.

Dose de manutenção: 2 mg uma vez ao dia.

Transplante renal – paciente com risco imunológico alto:

Dose de ataque: 15 mg no primeiro dia.

Dose de manutenção: 5 mg uma vez ao dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Não necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Necessário ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

Média de 62 horas (46 a 78h). Pode chegar a 113h em caso de insuficiência hepática grave (Classe A ou B de Child-Pugh).

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

Solução 1-3h; comprimido: 1-6h

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁶:

3 a 4 dias após a dose de ataque e 7 a 14 dias após os ajustes de dose para receptores de transplante renal. As coletas não devem ser o único parâmetro utilizado para ajustes de dose durante a retirada de outros imunossupressores. Coletar o vale de 10 a 20 dias após o início da terapia para lifangioleiomiomatose e de 7 a 14 dias após os ajustes de dose.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state:

Vale (dose de ataque): 30 min antes da 4ª dose (4º dia).

Vale (após ajuste de dose): 30 min antes de 8ª dose (8º dia).

Faixa terapêutica¹⁶:

A faixa pode variar de 4 a 15 ng/mL, considerando o método usado e a indicação do medicamento. O ideal é conferir o protocolo institucional estabelecido.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Extensamente metabolizado via P-glicoproteína das células intestinais e via enzimas CYP3A4 hepáticas. Excretado principalmente nas fezes (91%) e urina (2%).

Sinais e sintomas de toxicidade³:

Reações adversas típicas do tratamento com sirolimo: mielosupressão (transiente), hiperlipidemia, edema periférico, úlcera em boca, hipertensão, complicações na cicatrização de ferida, acne, diarreia e artralgia. Leucopenia, anemia, trombocitopenia e hipercolesterolemia são sintomas associados às concentrações acima de 15 ng/mL.

Indicação de coleta³:

Especialmente no pós-transplante recente as coletas de nível sérico costumam ser diárias para garantir a concentração terapêutica e evitar rejeição aguda, mesmo sem ter-se atingido o steady-state. As coletas tendem a ser espaçadas conforme a dose for sendo ajustada para cada paciente.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Perfil lipídico, função hepática e função renal especialmente durante administração concomitante com ciclosporina ou tacrolimo.

Outras observações³:

A ciclosporina inibe o metabolismo do sirolimo. Caso o tratamento seja feito com estas duas drogas, geralmente a dose de sirolimo deve ser aumentada quando a dose de ciclosporina é reduzida. Além disso, o sirolimo deve ser tomado com diferença de 4 horas da ciclosporina, para evitar interferência em sua absorção. Quando administrado junto com alimentos contendo alto teor de lipídeos, a biodisponibilidade do sirolimo aumenta em 34%. Para evitar a influência de alimentos na BD do medicamento, tomar sempre no mesmo horário, seja em jejum ou não.

Tacrolimo

Classe farmacológica¹⁶: imunossupressor – inibidor de calcineurina.

Dose usual (profilaxia de rejeição de enxerto)¹⁶:

Transplante hepático:

VO: 0,1 a 0,15 mg/kg/dia a cada 12 horas.

Transplante cardíaco:

VO: 0,075 mg/kg/dia a cada 12 horas.

Transplante renal:

VO: 0,2 mg/kg/dia em combinação com azatioprina ou 0,1 mg/kg/dia em combinação com micofenolato mofetila a cada 12 horas.

Transplante de pulmão:

VO: 0,075 mg/kg/dia a cada 12 horas.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Administrar as menores doses que produzam nível sérico terapêutico. Não é dialisável.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Monitorar nível sérico.

Tempo de meia-vida¹⁶:

2 – 36h.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

0,5 – 6h.

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁶:

2 a 7 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state³:

Vale: 30 minutos antes da 5ª dose (3º dia).

As doses podem ser coletas antes do steady state.

Liberação imediata: ~12 horas após a dose anterior ou imediatamente antes da próxima dose.

Liberação estendida: imediatamente antes da próxima dose; o estado estacionário leva 7 dias para ser alcançado.

- ☐ Coletar 2 níveis de vale em dias separados durante a primeira semana após o início.

Faixa terapêutica¹⁶:

A faixa pode variar de 5 a 20 ng/mL, considerando o método usado e a indicação do medicamento. O ideal é conferir o protocolo institucional estabelecido.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Extensamente metabolizado via CYP3A4 em 8 metabólitos possíveis, alguns com atividade in vitro. Excretado primariamente nas fezes (~93%) e menos de 1% via renal.

Sinais e sintomas de toxicidade³:

Reações adversas típicas do tratamento com tacrolimo: neurotoxicidade (coma, delirium, encefalopatia, convulsão, tremor, confusão, cefaleia, parestesias, insônia, pesadelos, fotofobia,

ansiedade), nefrotoxicidade, hipertensão, desbalanço eletrolítico (hipercalcemia e hipomagnesemia), intolerância à glicose, distúrbio no TGI (diarreia, náusea, vômito, anorexia), hepatotoxicidade, prurido, alopecia e leucocitose. Os sintomas de neurotoxicidade e nefrotoxicidade aguda são concentração-dependentes.

Indicação de coleta³:

Especialmente no pós-transplante recente as coletas de nível sérico costumam ser diárias para garantir a concentração terapêutica e evitar rejeição aguda, mesmo sem ter-se atingido o steady-state. As coletas tendem a ser espaçadas conforme a dose for sendo ajustada para cada paciente.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Função renal e hepática, eletrólitos e glicemia.

Outras observações³:

A absorção do tacrolimo é reduzida na presença de alimentos, logo, administrar 1h antes ou 2h após as refeições (jejum).

Medicamento	Tempo de meia vida	Tempo para atingir o pico de concentração	Tempo para atingir o steady state	Coleta da amostra	Faixa terapêutica	Observações
Ciclosporina	10 – 27h	2 a 6h, alguns pacientes podem ter um segundo pico com 5-6h.	~2 a 3 dias	Dependente do método e do tipo de amostra. Oral, IV: 12 horas após a dose ou imediatamente antes da próxima dose.	Intervalo geral: 100 a 400 ng/mL, consultar o protocolo institucional. Nível tóxico: ainda não possui uma faixa definida, a nefrotoxicidade pode ocorrer em qualquer nível.	Especialmente no pós-transplante recente as coletas de nível sérico costumam ser diárias para garantir a concentração terapêutica e evitar rejeição aguda, mesmo sem ter-se atingido o <i>steady-state</i> . Sugere-se <u>tomar o medicamento sempre no mesmo horário</u> , seja em jejum ou não.
Everolimo	~30h	1 – 2h	~5 dias	Vale: 30 minutos antes da 12ª dose (6º dia)	Transplante de fígado e rim: 3 a 8 ng/mL Transplante cardíaco (off-label): 3 a 8 ng/mL com inibidor de calcineurina em dose reduzida ou 6 a 10 ng/mL após a retirada do inibidor de calcineurina. Transplante de pulmão: 3 a 8 ng/mL com ciclosporina em dose reduzida.	Especialmente no pós-transplante recente as coletas de nível sérico costumam ser diárias para garantir a concentração terapêutica e evitar rejeição aguda, mesmo sem ter-se atingido o <i>steady-state</i> .
Sirolimo	Média de 62 horas (46 a 78h). Pode chegar a 113h em caso de insuficiência hepática grave.	Solução: 1-3h Comprimido: 1-6h	3 a 4 dias após a dose de ataque e 7 a 14 dias após os ajustes de dose para receptores de transplante renal.	Vale (dose de ataque): 30 minutos antes da 4ª dose Vale (após ajuste de dose): 30 minutos antes da 8ª dose	A faixa pode variar de 4 a 15 ng/mL, considerando o método usado e a indicação do medicamento. O ideal é conferir o protocolo institucional estabelecido.	1. Especialmente no pós-transplante recente as coletas de nível sérico costumam ser diárias para garantir a concentração terapêutica e evitar rejeição aguda, mesmo sem ter-se atingido o <i>steady-state</i> .

<i>Medicamento</i>	<i>Tempo de meia vida</i>	<i>Tempo para atingir o pico de concentração</i>	<i>Tempo para atingir o steady state</i>	<i>Coleta da amostra</i>	<i>Faixa terapêutica</i>	<i>Observações</i>
						2. Deve ser tomado com diferença de 4 horas da ciclosporina. 3. Sugere-se <u>tomar o medicamento sempre no mesmo horário</u>, seja em jejum ou não.
<i>Tacrolimo</i>	2 – 36h	0,5 – 6h	2 – 7 dias	Vale: 30 minutos antes da próxima dose ou ~12h após a dose anterior. *As doses podem ser coletadas antes do steady state.	A faixa pode variar de 5 a 20 ng/mL, considerando o método usado e a indicação do medicamento. O ideal é conferir o protocolo institucional estabelecido.	Sugerido obter 2 níveis de vale em dias separados durante a primeira semana após o início do tratamento.

Digoxina

Classe farmacológica¹⁶: antiarrítmico – glicosídeo cardiotônico.

Dose usual¹⁶:

Fibrilação/flutter atrial:

Dose de digitalização total: 0,25 mg a 0,5mg 1x, em seguida, 0,25mg a cada 6h até o máximo de 1,5 mg/dia.

Manutenção: 0,0625 a 0,25 mg uma vez ao dia.

Insuficiência cardíaca: 0,125 a 0,25 mg uma vez ao dia. Dose de ataque não recomendada. Tabela de ajuste de dose disponível no LexidrugTM.

Taquicardia supraventricular:

Dose de digitalização total: 0,5 mg com doses adicionais de 0,125 a 0,25 mg administradas em intervalo de 6-8h. Dose máxima: 8 – 12 mcg/kg/dia, não exceder 0,75-1,5mg.

Manutenção: 0,125 a 0,25 mg uma vez ao dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não necessita ajuste.

Tempo de meia-vida³:

24 a 48h (média de 36h) se função renal normal.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁷:

Oral: 1-3h; IV 1,5-4h; IM: 2-6h.

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁶:

Início da terapia: se for administrada dose de ataque, a concentração sérica de digoxina pode ser determinada dentro de 12 a 24 horas. Se **não** for administrada dose de ataque de 3 a 5 dias. Após ajuste de dose: 5 a 7 dias. Em pacientes com estágio terminal de doença renal, o steady-state pode demorar de 15 a 20 dias.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

Vale: no mínimo 6 a 8h após a última dose (após as fases de absorção e distribuição) ou 30 minutos antes da próxima dose.

Faixa terapêutica¹⁶:

Insuficiência cardíaca: 0,5 a 0,9 ng/mL

Nível tóxico: O risco (incluindo mortalidade) aumenta com concentrações séricas $\geq 1,2$ ng/mL, mas a toxicidade pode ocorrer a qualquer momento e pode ocorrer em níveis mais baixos no contexto de hipocalemia, hipomagnesemia ou hipotireoidismo.

Fibrilação atrial: 0,8 a 2 ng/mL; $<0,5$ ng/mL provavelmente indica subdigitalização, a menos que haja circunstâncias especiais.

Nível tóxico: $\geq 1,2$ ng/mL pode estar associado ao aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes com fibrilação atrial (independentemente da insuficiência cardíaca).

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolização via hidrólise no estômago ou pela redução do anel de lactona por bactérias intestinais. Eliminação droga inalterada (50 – 70%), principalmente pela via renal.

Sinais e sintomas de toxicidade³:

Anorexia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, constipação; cefaleia, cansaço, insônia, confusão, vertigem; bloqueio atrioventricular de 2º e 3º grau, bradicardia, taquicardia ventricular.

Indicação de coleta^{3,16}:

- Adesão questionável do paciente ou para avaliar a deterioração clínica após uma boa resposta inicial;
- Alteração da função renal;
- Suspeita de toxicidade por digoxina;
- Início ou descontinuação da terapia com medicamentos (por exemplo, amiodarona, quinidina, verapamil) que potencialmente interagem com a digoxina;
- Qualquer alteração nas comorbidades (por exemplo, doença da tireoide).

O monitoramento sérico de digoxina não é rotineiramente realizado para todos os pacientes, especialmente se a dose prescrita estiver correta para a indicação/função renal e se não houver sinais de eventos adversos. Mensurações séricas isoladas não devem ser utilizadas para ajuste de dose.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Eletrólitos (potássio, magnésio, cálcio ionizado) e função renal. Recomenda-se verificar interações medicamentosas devido ao alto potencial de interações da digoxina.

Outras observações^{3,16}:

Concentrações séricas superiores a 2,5 ng/mL (>2 ng/mL) estão frequentemente associadas a sintomas tóxicos, sendo os mais comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, cefaleia, confusão, vertigem, visão borrada, bloqueio atrioventricular, bradicardia e taquicardia ventricular. Em caso de intoxicação com potencial risco de vida, o antídoto DigiFab® (anticorpo específico a uma parte da molécula da digoxina) pode ser usado para reverter os sintomas rapidamente. Cada frasco de DigiFab® (40 mg) neutraliza ~0,5 mg de digoxina. Se houver valor de nível sérico, uma fórmula pode ser utilizada para calcular o número de frascos necessários de DigiFab®.

*Instruções sobre o DigiFab no Guia Farmacêutico do Hospital Sírio Libanês.

<i>Medicamento</i>	<i>Tempo de meia vida</i>	<i>Tempo para atingir o pico de concentração</i>	<i>Tempo para atingir o steady state</i>	<i>Coleta da amostra</i>	<i>Faixa terapêutica</i>	<i>Observações</i>
<i>Digoxina</i>	24 a 48h (média de 36h) se função renal normal	Oral: 1 – 3h IV: 1,5 – 4h IM: 2 – 6h	Início da terapia: Dose de ataque: 12 a 24 horas. <u>Sem</u> dose de ataque: 3 a 5 dias. Após ajuste de dose: 5 a 7 dias.	Vale: no mínimo 6-8h após a última dose ou 30 minutos antes da próxima dose.	Insuficiência cardíaca: 0,5 a 0,9 ng/mL Nível tóxico: >1,2 ng/mL. Fibrilação atrial: 0,8 a 2 ng/mL Nível tóxico: <u>≥1,2 ng/mL</u>	Em caso de intoxicação com potencial risco de vida, o antídoto DigiFab® pode ser usado para reverter os sintomas rapidamente.

Carbonato de Lítio

Classe farmacológica¹⁶: antimaníaco – estabilizador de humor.

Dose usual¹⁶:

Transtorno bipolar: dose inicial de 600 a 900mg/dia em 2 ou 3 tomadas diárias, dependendo da formulação (imediata: 2 a 3 doses e prolongada 2 doses). Aumentar considerando resposta e tolerabilidade de 300 a 600 a cada 1 a 5 dias até a até 900 a 1800mg/ dia dividido em 1 a 3 doses baseado na formulação.

Depressão: dose inicial de 300 a 600mg/dia em 1 ou duas tomadas diárias. Se a dose inicial for < ou igual a 300mg/dia, pode-se iniciar como 1x dia independente da formulação. A dose pode ser aumentada conforme tolerância a cada 1 a 5 dias até uma dose alvo de 600 a 1200mg/dia dividido em 1 a 3 três doses (administrar liberação imediata 2 a 3x dia ou prolongada em 2 doses dia).

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não necessita ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

18 a 36h, prolongado em pacientes idosos.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

Liberação imediata: ~0,5 a 3h; liberação prolongada: 2 a 6 h; solução: 15 a 60 minutos.

Tempo para atingir o steady-state (5.T_{1/2})²⁰:

3 a 5 dias. Apesar de se atingir o estado de equilíbrio dentro de 5 dias, o efeito terapêutico pode demorar de 14 a 21 dias para ter início.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state^{3, 20}:

Vale: 8 a 12h após a última dose (após as fases de absorção e distribuição) e 30 minutos antes da próxima dose no 6º dia de tratamento.

Faixa terapêutica¹⁶:

Transtorno bipolar:

Fase aguda: 0,8 a 1,2 mEq/L; algumas diretrizes recomendam concentrações séricas alvo mais baixas para adultos mais velhos.

Manutenção: 0,6 a 1 mEq/L

Transtorno depressivo maior: 0,6 a 0,9 mEq/L. Em pacientes > 65 anos, considerar a redução dos níveis.

Nível tóxico: >1,5 mEq/L

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Não é metabolizado, excreção quase exclusivamente renal. Cerca de 80% do fármaco é reabsorvido após filtração glomerular. O clearance do lítio é reduzido em idosos justamente pela diminuição natural da função renal.

Sinais e sintomas de toxicidade^{3,16}:

Reações adversas no início do tratamento/ quando há aumento de dose: fraqueza muscular, letargia, polidipsia, poliúria, cefaleia, tremor em mãos, confusão (sintomas geralmente temporários).

Reações adversas a longo prazo: diabetes insipidus, toxicidade renal, hipotireoidismo, alterações no ECG, leucocitose, ganho ponderal.

- ☐ Em concentrações entre 1,2-1,5 mEq/L: perda de memória e de concentração, tremor em mãos, fraqueza, náusea, diarreia.
- ☐ Em concentrações >1,5 mEq/L os sintomas podem incluir tremor acentuado, náusea, diarreia, visão turva, vertigem, confusão e diminuição dos reflexos tendinosos profundos.
- ☐ Em concentrações >2,5 mEq/L os sintomas podem progredir para incluir complicações neurológicas graves, convulsões, coma, disritmia cardíaca e comprometimento neurológico permanente.
- ☐ Em concentrações >3,5 mEq/L a toxicidade é potencialmente letal.

Indicação de coleta²⁰:

Durante o manejo agudo dos transtornos bipolares/depressivos, os níveis séricos de lítio devem ser monitorados uma ou duas vezes por semana, e posteriormente, uma vez ao mês. Durante o uso crônico do medicamento, a dosagem pode ser feita a cada 1-6 meses. A realização de dosagem sérica no ambiente hospitalar é frequentemente associada com a suspeita de intoxicação por lítio.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Creatinina, ureia, função da tireoide, eletrólitos, cálcio sérico, PTH e hemograma completo com diferencial. ECG em indivíduos acima de 40 anos.

Outras observações²⁰:

Hiper ou hipotireoidismo podem causar sintomas semelhantes à mania e à depressão. Além disso, devido às suas altas concentrações na tireoide, o lítio pode causar anormalidades nesta glândula.

<i>Medicamento</i>	<i>Tempo de meia vida</i>	<i>Tempo para atingir o pico de concentração</i>	<i>Tempo para atingir o steady state</i>	<i>Coleta da amostra</i>	<i>Faixa terapêutica</i>	<i>Observações</i>
<i>Carbonato de Lítio</i>	18 a 36h, tempo prolongado em pacientes idosos.	Liberação imediata: ~0,5 a 3h Liberação prolongada: 2 a 6 h Solução: 15 a 60 minutos	3 a 5 dias. Apesar de se atingir o estado de equilíbrio dentro de 5 dias, o efeito terapêutico pode demorar de 14 a 21 dias para ter início.	8 a 12h após a última dose (após as fases de absorção e distribuição) e 30 minutos antes da próxima dose no 6º dia de tratamento.	Transtorno bipolar: Fase aguda: 0,8 a 1,2 mEq/L Manutenção: 0,6 a 1 mEq/L Transtorno depressivo maior: 0,6 a 0,9 mEq/L Nível tóxico: >1,5 mEq/L	Obter 2 amostras consecutivas dentro da faixa terapêutica durante a fase aguda e depois monitorar regularmente (a cada 3 a 6 meses).

Apixabana

Classe farmacológica¹⁶: anticoagulante direto oral – inibidor do fator Xa.

Dose usual¹⁶:

5-20mg/dia, necessita ajuste para idosos.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Necessita ajuste.

Tempo de meia-vida^{11,16}:

~12h (8-15h).

Tempo para atingir o pico de concentração^{11,16}:

3 – 4h.

Tempo para atingir o steady-state (5.T_{1/2}):

~60h

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state^{16,22}:

O teste definido para avaliar as concentrações séricas da apixabana é a atividade anti-Fator Xa calibrada especificamente para apixabana.

Pico: 1 a 4 horas após a administração do medicamento.
Vale: 12h após a administração do medicamento.

Faixa terapêutica¹⁶:

5mg 12/12h:
Pico: 91 – 321
Vale: 41 – 230

2,5mg 12/12h:
Pico: 69 – 221
Vale: 1 – 38

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolismo hepático, predominantemente pela via CYP3A4/5. Excreção pela urina (~27% como fármaco original) e pelas fezes (excreção biliar e intestinal direta).

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Fraqueza, tontura, edema e queda de hemoglobina de forma inexplicável. Sinais de algum sangramento provável.

Indicação de coleta²²:

A monitorização não é indicada de rotina. Pode ser realizada para individualização de dose em pacientes com muito alto risco de sangramento ou recorrências trombóticas na vigência de tratamento.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Hemograma, TTPa, TP, creatinina e função hepática. Realizar antes de iniciar o tratamento e manter com pelo menos uma coleta anualmente.

Outras observações¹⁶:

- ☐ Em pacientes recebendo terapia com apixabana durante anestesia neuroaxial (anestesia peridural ou raquidiana) ou punção raquidiana/epidural, é indicado monitorar os sinais

e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo, dormência/fraqueza nas pernas, disfunção intestinal/bexiga).

- ☐ Um TP prolongado sugere que concentrações séricas clinicamente relevantes estão presentes, mas os valores normais de TP e TTPa não podem descartar a presença de apixabana.
- ☐ No caso de conversão da apixabana para um antagonista da vitamina K (por exemplo, a varfarina), é recomendado coletar o INR imediatamente antes de cada dose de apixabana, após o terceiro dia de terapia concomitante com o antagonista.

Rivaroxabana

Classe farmacológica¹⁶: anticoagulante direto oral – inibidor do fator Xa.

Dose usual¹⁶:

5 – 20mg por dia.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Necessita ajuste.

Tempo de meia-vida^{11,16}:

5 – 13h.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

2 – 4h

Tempo para atingir o steady-state (5.T_{1/2}):

~9h

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state²²:

O teste definido para avaliar as concentrações séricas da rivaroxabana é a atividade anti-Fator Xa calibrada especificamente para rivaroxabana.

Pico: 2 a 4 horas após a administração do medicamento.

Vale: 24h após a administração do medicamento.

Faixa terapêutica²²:

10 mg:

Pico: 91 – 196

Vale: 1 – 38

15mg:

Pico: 180 – 408

Vale: 2 – 161

20mg:

Pico: 182 – 408

Vale: 3 – 153

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolismo hepático pela via CYP3A4/5 e CYP2J2. Excreção pela urina (66%) e pelas fezes (28%).

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Fraqueza, tontura, edema e queda de hemoglobina de forma inexplicável. Sinais de algum sangramento provável.

Indicação de coleta²²:

A monitorização não é indicada de rotina. Pode ser realizada para individualização de dose em pacientes com muito alto risco de sangramento ou recorrências trombóticas na vigência de tratamento.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Hemograma, TTPa, TP, creatinina e função hepática. Realizar antes de iniciar o tratamento e manter com pelo menos uma coleta anualmente.

Outras observações¹⁶:

- ☐ Em pacientes recebendo terapia com apixabana durante anestesia neuroaxial (anestesia peridural ou raquidiana) ou punção raquidiana/epidural, é indicado monitorar os sinais e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo,

dormência/fraqueza nas pernas, disfunção intestinal/bexiga).

- Um TP prolongado sugere que concentrações séricas clinicamente relevantes estão presentes, mas os valores normais de TP e TTPa não podem descartar a presença de rivaroxabana.

Heparina não fracionada (HNF)

Classe farmacológica¹⁶: Anticoagulante.

Dose usual¹⁶:

Bolus de 60 a 100 unidades/Kg, em seguida infusão contínua de 12 a 18 unidades/Kg/h. Dose máxima: 1000 unidades/h.

Em caso de profilaxia 5000 unidades a cada 8 ou 12 horas. A dose pode variar dependendo da indicação.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Recomendado ajustar conforme monitoramento.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Recomendado ajustar conforme monitoramento.

Tempo de meia-vida¹⁶:

Dose-dependente: IV bolus: 25 unidades/kg: 30 minutos; 100 unidades/kg: 60 minutos; 400 unidades/kg: 150 minutos.

Média: 1,5h; afetado por obesidade, função renal, malignidade, presença de embolia pulmonar e infecções.

Tempo para atingir o início de ação¹⁶:

IV: imediatamente, SC: ~20 a 30 minutos.

Tempo para atingir o steady-state ($5 \cdot T_{1/2}$):

~7,5h

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

Coletar o TTPa após 6-8h da administração.

- ☐ O nível de anticoagulação pode ser monitorado pela atividade anti-Fator Xa calibrado, TTPa ou tempo de coagulação ativado, dependendo da indicação.
- ☐ O anti-Fator Xa HNF pode ser utilizado como uma alternativa ou em associação ao monitoramento com TTPa, especialmente em pacientes com TTPa alargado de base, com anticorpos SAAF positivos ou doença hepática.

Faixa terapêutica¹⁶:

Tratamento de tromboembolia venosa e fibrilação atrial:

Administração IV ou SC:

Atividade anti-fator Xa: 0,3 a 0,7 unidade/mL.

TTPa: A faixa terapêutica deve ser estabelecida pelo laboratório disponível na instituição.

Infarto com supra como adjuvante à fibrinólise ou sem supra:

TTPa: 1,5 a 2.

*Disponível no LexiDrugTM uma tabela para auxiliar no ajuste de dose conforme o resultado do anti-Fator Xa ou TTPa.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Acredita-se que ocorra por despolimerização e dessulfatação através do sistema reticuloendotelial principalmente no fígado e baço.

Excreção pela urina em pequenas quantidades como fármaco inalterado.

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Sangramento, osteoporose e trombocitopenia por HIT.

Indicação de coleta²³:

A heparina não fracionada (HNF) possui uma farmacocinética complexa e uma resposta imprevisível, o que torna essencial a monitorização desde o início da anticoagulação no paciente.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, TP, TTPa, sangue oculto nas fezes, creatinina sérica e potássio.

Outras observações¹⁶:

- ☐ Pacientes com síndrome antifosfolipídica podem ter um TTPa prolongado devido aos efeitos dos anticorpos antifosfolipídeos. Nessa situação, o monitoramento anti-Fator Xa pode ser preferível.
- ☐ A contagem de plaquetas deve ser monitorada rotineiramente para avaliar o risco de trombocitopenia induzida por heparina (HIT). Se o paciente apresentou HIT nos últimos 100 dias após receber heparina ou heparina de baixo peso molecular, o risco de recorrência é maior.

Enoxaparina

Classe farmacológica¹⁶: anticoagulante – heparina de baixo peso molecular.

Dose usual¹⁶:

Geralmente 1 mg/kg a cada 12 hours (preferência) ou 1,5 mg/kg uma vez a cada 24h, necessita ajuste para pessoas obesas.

- ☐ A dose duas vezes ao dia é recomendada em pacientes grávidas.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Necessita ajuste.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Não necessita ajuste.

Tempo de meia-vida¹⁶:

4,5 – 7h.

Tempo para atingir o pico de ação¹⁶:

3-5h

Tempo para atingir o steady-state ($5.T_{1/2}$)¹⁶:

Após a 3ª ou 4ª dose.

Característica da coleta de amostra sérica no steady-state¹⁶:

A amostra deve ser coletada de 4 a 6h após a administração da dose.

Faixa terapêutica¹⁶:

Válvula cardíaca mecânica (anticoagulação de ponte):

Pacientes grávidas: 0,8 a 1,2 unidade/mL

Tromboembolismo venoso (embolia pulmonar e/ou trombose venosa profunda):

Dose uma vez ao dia: 1 a 2 unidades/mL

Dose duas vezes ao dia: 0,6 a 1 unidade/mL

Profilaxia de tromboembolia venosa:

Pacientes grávidas: regime profilático: 0,2 a 0,6 unidades/mL;

regime terapêutico: 0,6 a 1 unidade/mL.

Trauma, risco moderado a alto: pico de 0,2 a 0,4 unidades/mL ou vale de 0,1 a 0,2 unidades/mL.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolismo hepático, via dessulfatação e despolimerização para moléculas de menor peso molecular com atividade biológica muito baixa. Excreção pela urina (40% da dose como fragmentos ativos e inativos; 10% como fragmentos ativos).

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Sangramento e trombocitopenia por HIT.

Indicação de coleta²²:

Indicado realizar coleta em pacientes gestantes, com disfunção renal, extremos de peso ou sempre que houver dúvida quanto à eficácia e segurança da dose.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Contagem de plaquetas, hemoglobina, hematócrito, sangue oculto nas fezes, creatinina sérica; o monitoramento de TP e/ou TTPa não é necessário.

Outras observações¹⁶:

Hematoma espinhal ou hemorragia intracraniana epidural podem ocorrer em pacientes tratados com enoxaparina que estão recebendo anestesia neuroaxial ou submetidos a punção espinhal.

Varfarina

Classe farmacológica¹⁶: anticoagulante – antagonista da vitamina K.

Dose usual¹⁶:

Dose inicial: 5mg, ajuste depois pelo INR.

Dose de manutenção: entre 2 e 10mg por dia. O alvo de INR vai depender da indicação.

Ajuste de dose para insuficiência renal¹⁶:

Ajuste conforme o INR.

Ajuste de dose para insuficiência hepática¹⁶:

Ajuste conforme o INR.

Tempo de meia-vida¹⁶:

20 a 60 horas; média: 40 horas; altamente variável entre indivíduos.

Tempo para atingir o pico de concentração¹⁶:

~4h.

Tempo para atingir o steady-state ($5 \cdot T_{1/2}$):

~200h

Característica da coleta de amostra sérica¹⁶:

No início do tratamento, o monitoramento deve ser realizado diariamente em pacientes hospitalizados. Para doses de manutenção, o acompanhamento é diário em pacientes instáveis e ocorre a cada 1 a 3 dias em pacientes estáveis. O efeito terapêutico

completo geralmente é observado entre 5 e 7 dias após o início do tratamento.

Faixa terapêutica¹⁶:

Início do tratamento: alvo do INR 2 a 3.

Manutenção:

Anticoagulação de intensidade regular: meta de INR 2 a 3.

Anticoagulação de alta intensidade: meta de INR 2,5 a 3,5.

*Disponível no LexiDrug™ uma tabela para auxiliar no ajuste de dose conforme o resultado do INR.

Metabolismo/ Excreção¹⁶:

Metabolismo hepático, principalmente pela via CYP2C9. Pode ocorrer variação em devido a variantes genômicos. Excreção pela urina (92%, principalmente como metabólitos)

Sinais e sintomas de toxicidade¹⁶:

Sangramento, redução da densidade mineral óssea, necrose cutânea, embolismo ateromatoso.

Indicação de coleta¹⁶:

Devido ao risco de sangramento grave ou fatal, todo paciente em tratamento com varfarina deve coletar o INR e realizar o monitoramento. Alterações de tratamento, mudanças na dieta e outros fatores afetam os níveis de INR alcançados com a terapia com varfarina e também indicam a necessidade de monitoramento.

Monitoramento de exames laboratoriais¹⁶:

Tempo de protrombina, INR e hematócrito. Existe a possibilidade de fazer a genotipagem de CYP2C9 e VKORC1 antes do início da terapia.

Outras observações¹⁶:

- **Frequência de monitoramento do INR:** Uma vez que uma resposta estável à terapia seja alcançada, o monitoramento do INR pode ser realizado com menos frequência: uma vez por semana nas primeiras 1 a 2 semanas, depois a cada 2 semanas e, eventualmente, mensalmente depois disso. Pacientes muito estáveis e confiáveis podem ter seu monitoramento estendido até a cada 12 semanas.

Medicamento	Tempo de meia vida	Tempo para atingir o pico de concentração	Tempo para atingir o steady state	Coleta da amostra	Faixa terapêutica	Observações
Apixabana	~12h (8-15h)	3 – 4h	~60h	Pico: 1 a 4 horas após a administração do medicamento. Vale: 12h após a administração do medicamento.	5mg 12/12h: Pico: 91 – 321 Vale: 41 – 230 2,5mg 12/12h: Pico: 69 – 221 Vale: 1 – 38	No caso de conversão da apixabana para um antagonista da vitamina K (por exemplo, a varfarina), é recomendado coletar o INR imediatamente antes de cada dose de apixabana, após o terceiro dia de terapia concomitante com o antagonista.
Rivaroxabana	5 – 13h	2 – 4h	~9h	Pico: 2 a 4 horas após a administração do medicamento. Vale: 24h após a administração do medicamento.	10 mg: Pico: 91 – 196 Vale: 1 – 38 15mg: Pico: 180 – 408 Vale: 2 – 161 20mg: Pico: 182 – 408 Vale: 3 – 153	Um TP prolongado sugere que concentrações séricas clinicamente relevantes estão presentes, mas os valores normais de TP e TTPa não podem descartar a presença de rivaroxabana.
Heparina não fracionada (HNF)	30 minutos a 2h, média 1,5h Afetada pela condição clínica do paciente.	IV: Imediato SC: ~20 a 30 minutos	~7,5h	O TTPa deve ser coletado após 6-8h da administração.	Tratamento de tromboembolia venosa e fibrilação atrial: Anti-Fator Xa: 0,3-0,7unit/mL TTPa: depende do laboratório. IAM com ou sem supra: TTPa: 1,5 a 2.	Pacientes com síndrome antifosfolipídica podem ter um TTPa prolongado devido aos efeitos dos anticorpos antifosfolipídeos. Nessa situação, o monitoramento anti-Fator Xa pode ser preferível.

Medicamento	Tempo de meia vida	Tempo para atingir o pico de concentração	Tempo para atingir o steady state	Coleta da amostra	Faixa terapêutica	Observações
Enoxaparina	4,5 – 7h	3 – 5h	Após a 3 ^a ou 4 ^a dose	Coletado de 4h a 6h após a administração da dose.	Válvula cardíaca mecânica (anticoagulação de ponte): Pacientes grávidas: 0,8 a 1,2 unidade/mL Tromboembolismo venoso: Dose uma vez ao dia: 1 a 2 unidades/mL Dose duas vezes ao dia: 0,6 a 1 unidade/mL Profilaxia de tromboembolia venosa: Pacientes grávidas: regime profilático: 0,2 a 0,6 unidades/mL; regime terapêutico: 0,6 a 1 unidade/mL. Trauma, risco moderado a alto: pico de 0,2 a 0,4 unidades/mL ou vale de 0,1 a 0,2 unidades/mL.	Hematoma espinhal ou hemorragia intracraniana epidural podem ocorrer em pacientes tratados com enoxaparina que estão recebendo anestesia neuroaxial ou submetidos a punção espinhal.
Varfarina	20 a 60 horas Média: 40 horas Altamente variável entre indivíduos.	~4h	~200h	Diariamente para início de tratamento e na manutenção de pacientes instáveis. A cada 1 a 3 dias na manutenção de pacientes estáveis.	<u>Início do tratamento:</u> alvo do INR 2 a 3 <u>Manutenção:</u> Anticoagulação de intensidade regular: meta de INR 2 a 3 Anticoagulação de alta intensidade: meta de INR 2,5 a 3,5	O INR deve ser monitorado diariamente para pacientes hospitalizados e a cada 1 a 3 dias para pacientes não hospitalizados. Uma vez que uma resposta estável à terapia seja alcançada, o monitoramento do INR pode ser realizado com menos frequência.

Referências

1. CAZENAVE, S.O.S., et al. Monitorização terapêutica de anticonvulsivantes. *Revista de Ciências Médicas*. Volume 5, Nº 2, 1996, Pg: 69-75.
2. ATES, H.C., et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends in Biotechnology*. Volume 38, Nº 11, 2020, Pg: 1262-1277.
3. BAUER, L. A. *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 3e. Seattle: McGraw-Hill Education, 2014.
4. DIPIRO, J. T.; et. al. *Concepts in Clinical Pharmacokinetics*, 6e. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2014.
5. BUXTON, I.O.; BENET, L.Z. *Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination*. In: BRUNTON, L.L. et. al. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: McGraw-Hill, 2011.
6. BACA, Q.J.; GOLAN, D.E. Farmacocinética. In: GOLAN, D.E. et. al. *Princípios de Farmacologia - a Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*, 3e. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014 – Página 111.
7. LAMATTINA, J.C.; GOLAN, D.E. Farmacocinética. In: GOLAN, D.E. et. al. *Princípios de Farmacologia - a Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*, 2e. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009
8. ZIMERMAN, R.A. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. *Uso Racional de Medicamentos do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica*, Nº 3, 2010, Pg: 1–15.
9. SADER, H.S., et. al. Sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório de pacientes com infecções respiratórias adquiridas na comunidade: resultados brasileiros do Programa SENTRY de Vigilância de Resistência a Antimicrobianos dos anos de 1997 e 1998. *J Pneumol*, Volume 27, Nº 1, 2001, Pg: 25–34.
10. NOVELLI, A., et. al. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *Journal of Chemotherapy*, Volume 7, Nº 4, 1995, Pg: 355–362.
11. DASGUPTA, A. *Therapeutic Drug Monitoring, Newer Drugs and Biomarkers*. Elsevier, 2e - 26 de Abril, 2024.
12. GHICULESCU, R.A. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Aust Prescr*, Volume 31, Nº 2, 2008, Pg: 42-44.
13. TAM, V. H. Application of Pharmacokinetics to Clinical Situations. In: SHARGEL, L & YU, A. B. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7e. Seattle: McGraw-Hill Education, 2016.
14. KANG, J-S.; LEE, M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*, Volume 24, Nº 1, 2009, Pg: 1-10.
15. SCHUMACHER, G.E. Choosing optimal sampling times for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharm*, Volume 4, Nº 1, 1985, Pg: 84 – 92.
16. Lexi-Drugs. UpToDate Lexidrug. UpToDate. Disponível em: <https://online.lexi.com>. Acesso em: outubro, novembro e dezembro de 2024 e janeiro de 2025.
17. DASGUPTA, A., KRASOWSKI, M.D. *Therapeutic Drug Monitoring Data: A Concise Guide*. Elsevier, 4e, 2020.
18. Hospital Sírio Libanês. Protocolo de Monitoramento de Vancomicina. DMDOCS. Acesso em: janeiro de 2025.

19. RYBAK, M.J., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. Volume 77, Nº 11, 2020, Pg: 835-864.
20. COHEN, H. *Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing*, 1e. Seattle: McGraw-Hill Education, 2014.
21. Everolimo - bula para o profissional da saúde. Fiocruz, Farmanguinhos. Disponível em: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2024/03/Everolimo_Bula_Profissional-de-saude.pdf. Acesso em: dezembro de 2024.
22. Hospital Sírio Libanês. Protocolo de Monitoramento de Anticoagulantes. DMDOCS. Acesso em: janeiro de 2025.
23. DEAN, C.L. An Overview of Heparin Monitoring with the Anti-Xa Assay. *Methods in molecular biology*. Volume 2663, 2023; Pg: 343-353.