

***Veterinaria.com.pt* 2009; Vol. 1 Nº 1: e27**

(9 de Março de 2009)



ISSN 1647-3019

Veterinaria.com.pt

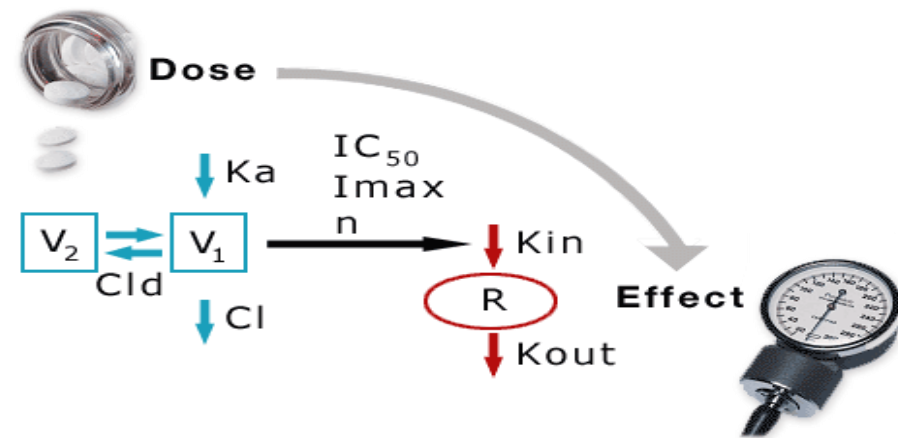
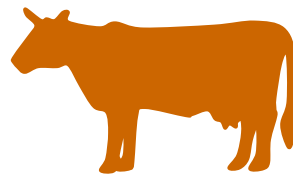
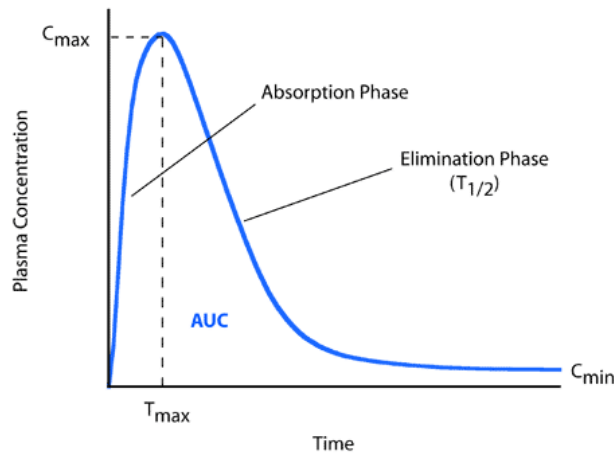
Disponível em http://www.veterinaria.com.pt/media//DIR_27001/VCP1-1-e27.pdf



Perspectivas futuras e investigação de apoio

Joaquim Monteiro (Assistente convidado da CESPU)

Aplicação de modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos em veterinária





MODELOS PK/PD

Os modelos PK-PD são uma ferramenta científica que quantifica, *in vivo*, os parâmetros PK-PD de um fármaco, que permitirão prever os efeitos farmacológicos em condições fisiológicas e patológicas (intensidade e duração) ao longo do tempo.

● ● ● OBJECTIVO DOS MODELOS PK/PD EM VETERINÁRIA

⇒ Como alternativa aos estudos de titulação de dose para definir o regime posológico adequado

⇒ Diminuir o nível de resíduos dos medicamentos

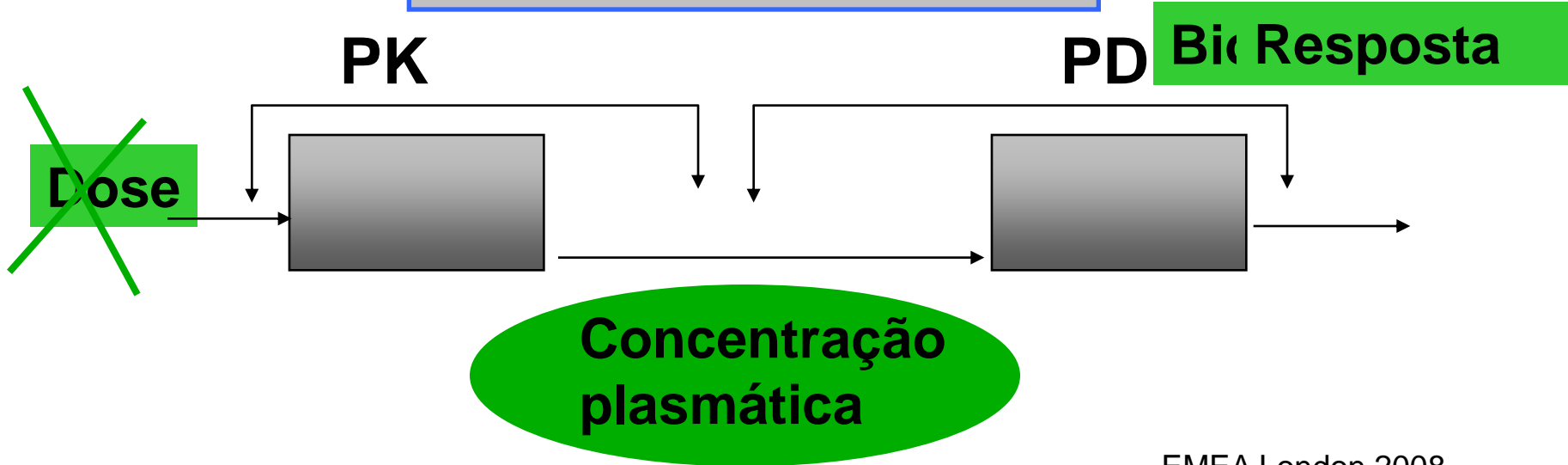


**Dose óptima = Maior efeito benéfico + Menor efeito indesejável
(toxicidade, resíduos)**

Titulação de doses



PK/PD





FARMACOCINÉTICA TRADICIONAL EM VETERINÁRIA

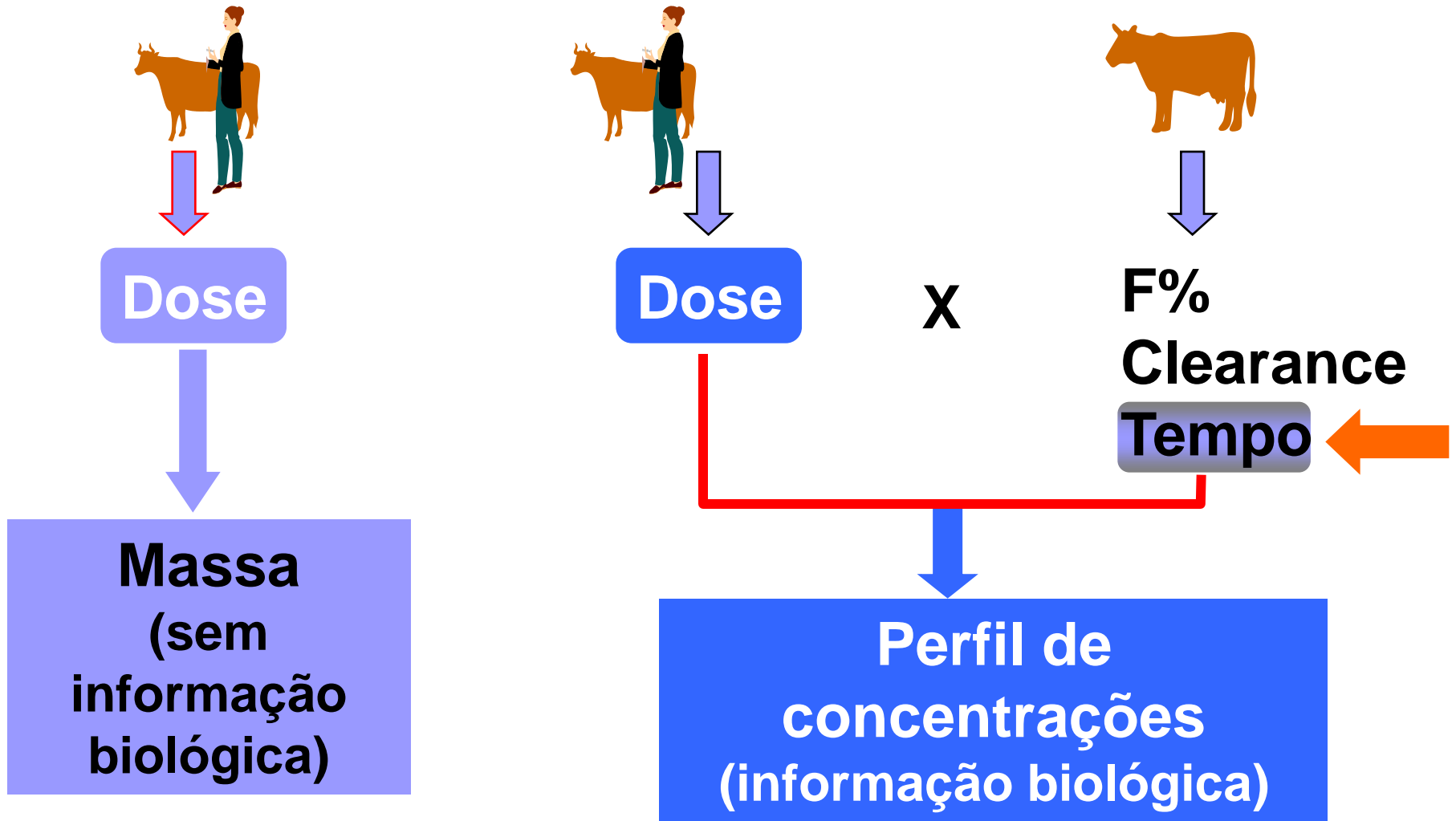
- Condição experimental
 - Desenho elaborado
 - Número limitado de animais
 - Dados ricos
- Análise de dados: Duas etapas
 - 1- Modelos individuais \Rightarrow estimação individual
 - Cl, Vss, F%, t1/2
 - 2- Análise estatística
 - Média- Desvio padrão
 - Procura da diferença entre subgrupos (ANOVA) e para associações (regressão...)



LIMITES DOS ESTUDOS PK TRADICIONAIS

- Condições experimentais
 - Pode não ser representativo do mundo real
 - Considera a variabilidade como um problema
- Análise de dados
 - Variância e covariância estimadas e explicadas erradamente
- Solução: aproximação populacional

DOSE VS CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE



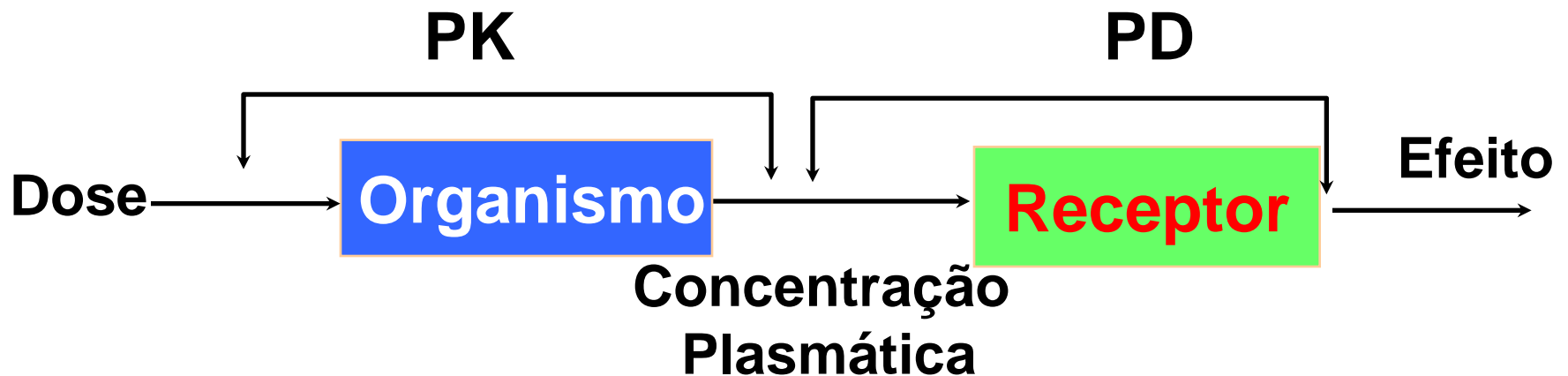


APLICAÇÃO DOS MODELOS PK/PD

1. Extrapolação *in vitro* para *in vivo*
2. Medição *in vivo* de parâmetros PD importantes (eficácia, potência, selectividade, afinidade...)
3. Previsão do regime posológico
4. Fontes de variabilidade (PK e PD) na resposta ao fármaco

VARIABILIDADE PK/PD

- Consequência no ajuste de dose



Função renal
Função hepática
...

Covariáveis clínicas

- Gravidade ou duração da doença
- Susceptibilidade do patógeno (CMI)

➔ Aproximação PK/PD populacional



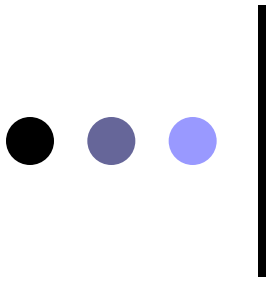
LIMITAÇÕES DO MODELADO PK/PD

- o Validez clínica dos biomarcadores
- o Necessidade de pessoal com capacidades para modelar



APLICAÇÃO DOS MODELOS PK/PD EM MEDICINA VETERINÁRIA

- **Antibióticos**
- AINEs
- IECAs
- Hormonas



- The design of **appropriate dosage** regimens may be the single most important contribution of clinical pharmacology to the resistance problem

Schentag, *Annal. Pharm.* 1996

- Little attention has been focused on delineating the **correct drug dose** to suppress the amplification of less susceptible mutant bacterial sub-populations

Drusano *et al* (2005)

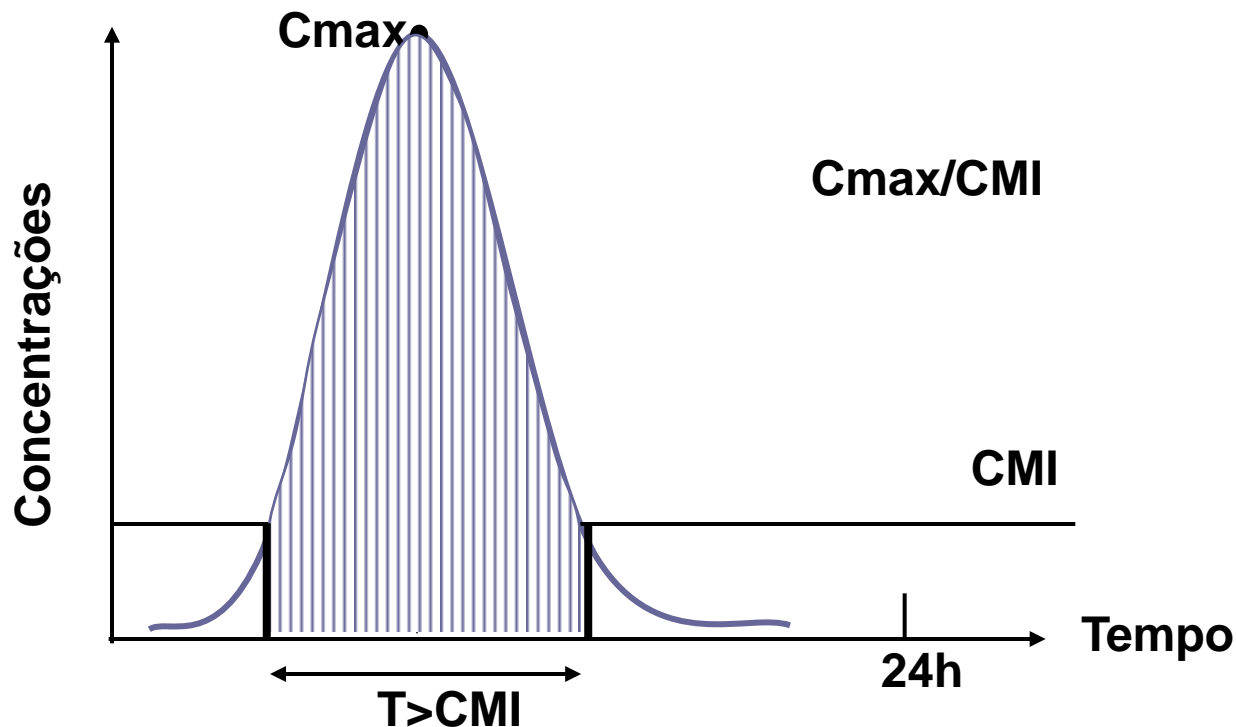


QUAL O CONTRIBUTO DO FARMACOMETRISTA

- ⇒ Assistir os clínicos no desenho de um regime posológico óptimo
- Garantir que o antibiótico seleccionado atinge o local da infecção com uma concentração adequada e com uma duração suficiente para que todos (ou a maioria) dos animais tratados apresentem cura (clínica, bacteriológica) sem favorecer a resistência

INDICADORES DE EFICÁCIA PK/PD

- $T > CMI$: penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, oxazolidinonas
- C_{max}/CMI : aminoglicosídeos
- AUC (or 24h AUC/CMI) : quinolonas, tetraciclina, azitromicina...



$$AUIC = \frac{AUC}{CMI}$$

Unidades = Tempo(h)

AUIC: UMA TENTATIVA DE COMBINAR PROPRIEDADES PK E PD DOS ANTIBIÓTICOS

$$\text{AUIC} = \frac{\text{AUC}}{\text{CMI}} = \frac{\text{Dose / Clearance}}{\text{CMI}_{90} \text{ or } \text{CMI}_{50}} = \text{valor crítico de corte}$$

PK

?

PD

• Objectivo clínico fixo relacionado com E_{max} e EC₅₀

Aplicação : fluoroquinolonas



EXEMPLOS DA APROXIMAÇÃO PK/PD POPULACIONAL EM ANTIBIÓTICOS

- Identificação e explicação da variabilidade PK
 - **marbofloxacina em cavalos**

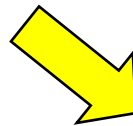
- Determinação do regime posológico
 - **Doxiciclina no porco**

MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

APROXIMAÇÃO PK POPULACIONAL

Objectivo:

- Medir a variabilidade interindividual da exposição sistémica de marbofloxacina em cavalos
- Identificar as covariáveis que explicam em parte a variabilidade



Clearance corporal

MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

METODOLOGIA

- **modelo PK** : - equação biexponencial
- Parâmetros: Vd e Cl
- **modelo estatístico** :
 - distribuição lognormal dos parâmetros PK

Modelo 1 :

sem covariáveis

$$\text{Log } V_{C,i} = \mu_{Vc} + \eta_{Vc,i} \quad \eta_{Vc} \approx N(0, \omega^2_{Vc})$$

$$\text{Log } V_{p,i} = \mu_{Vp} + \eta_{Vp,i} \quad \eta_{Vp} \approx N(0, \omega^2_{Vp})$$

$$\text{Log } Cl_i = \mu_{Cl} + \eta_{Cl,i} \quad \eta_{Cl} \approx N(0, \omega^2_{Cl})$$

Modelo 2 : com covariáveis para a clearance corporal

$$\text{Log } Cl_i = \mu_{Cl} + \theta_1 \times \text{Idade}_i + \theta_2 \times \text{Peso}_i + \text{Sexo}_i + \text{Doença}_i + \eta_{Cl,i}$$

MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

RESULTADOS

- Clearance de marbofloxacinina em cavalos

	Estudo populacional	Estudo tradicional*
Média (L.kg ⁻¹ .h ⁻¹)	0.233	0.19 - 0.246
CV (%)	50	18 - 21

* Carretero et al., *Equine Vet J*, 34, 2002
Bousquet-Melou et al., *Equine Vet J*, 34, 2002

- Influência do peso corporal

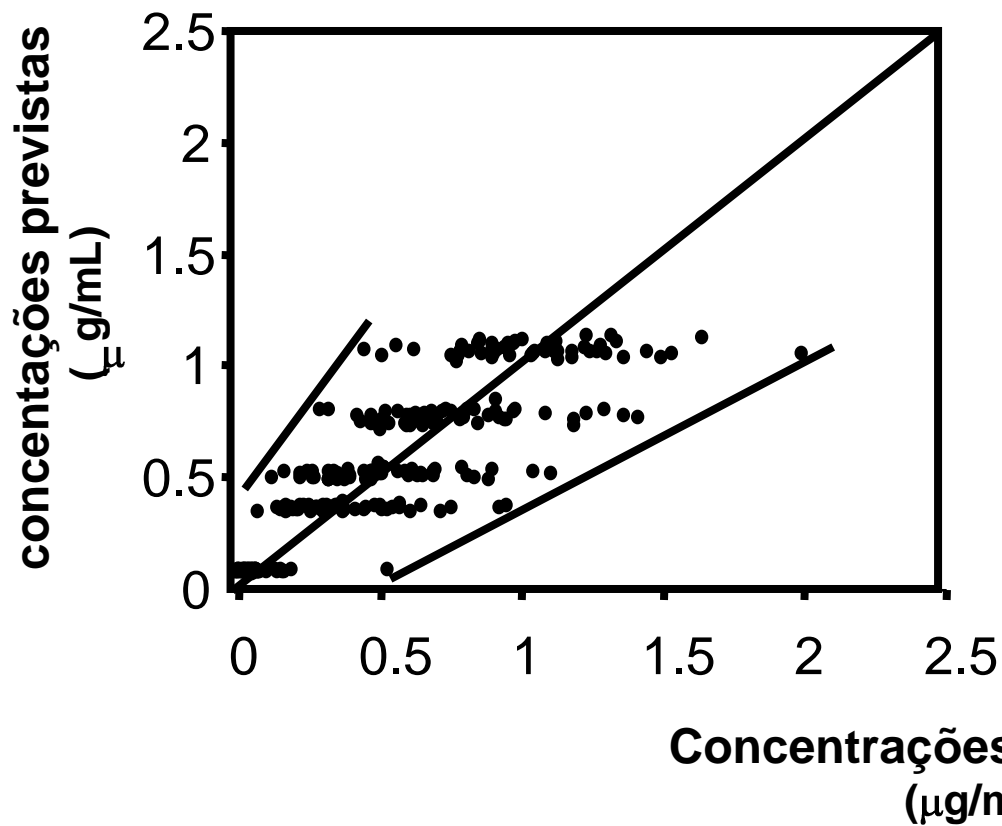
Diminui em 3 vezes a variabilidade existente para a clearance corporal

MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

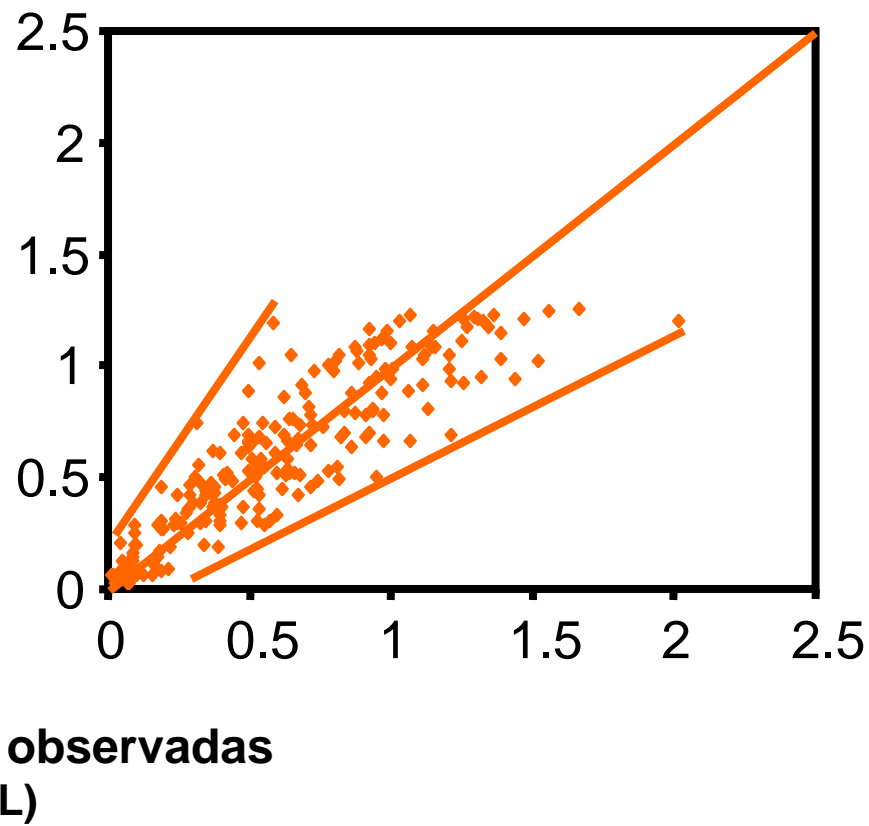
RESULTADOS



Sem covariáveis



Com covariável





MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

CONCLUSÃO

- **Variabilidade interindividual da clearance corporal de marbofloxacina em cavalos elevada**
 - **Infra-estimada nos estudos PK clássicos**
- **Influência do peso corporal**
 - **Consequências na exposição sistémica**
 - **Relevância clínica para a eficácia e resistência?**



MODELOS PK/PD

CONCLUSÕES

- Ferramenta potente com várias aplicações
- Requer uma clara compreensão da teoria em que se baseia e do software usado
- Farmacologistas e veterinários devem ser encorajados a considerar PD e não apenas PK