

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Impacto das características intra- e inter-
individuais na Farmacocinética dos fármacos**

Rita de Campos Antunes

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Impacto das características intra- e inter-individuais na Farmacocinética dos fármacos

Rita de Campos Antunes

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Impacto das características intra- e inter-individuais na Farmacocinética dos fármacos

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Rita de Campos Antunes)

Copyright© Rita de Campos Antunes

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer à Professora Doutora Ana Serralheiro pela dedicação, pela palavra certa na hora certa, por todo o apoio e paciência para os momentos de maior desespero durante o desenvolvimento da dissertação. Tenho a certeza que não podia ter feito uma melhor escolha, muito obrigada pela orientação, disponibilidade e motivação neste caminho longo. Em geral, foram 5 anos de muita aprendizagem e, por isso, agradeço a todos os professores que contribuíram para o meu percurso académico.

Um agradecimento muito especial à minha orientadora da vida, a minha amiga/irmã Filipa. Tenho a certeza de que este percurso só foi tão bonito porque tive a sorte de conhecer um coração tão bom como o teu. Obrigada pelos momentos de confiança, pelo choro partilhado, pelas risadas sem grande motivo, por não me deixares desistir, por seres a minha casa farensa, por tudo mesmo. E ao Alexandre, o meu namorado, o meu melhor amigo e ao que atura todas as minhas dúvidas existenciais! Obrigada por seres o meu abrigo, o meu apoio incondicional. Obrigada por todas as palavras de motivação e de acreditares em mim e no meu sucesso sempre.

De seguida, agradecer à minha família. Sem vocês nada era possível! Agradeço individualmente à minha mãe, ao meu pai e à minha irmã. Só nós sabemos a nossa forma estranha de amar e que tão bom que é! Obrigada por me deixarem voar e por acreditarem em mim! Apesar de não o exprimir verbalmente todos os dias, são das pessoas mais importantes da minha vida.

Não posso deixar de agradecer a todos os meus amigos! A todo o meu grupo da secundária, são muitas aventuras juntos. Ao Francisco que me acompanha desde bebezita e mesmo assim conseguimos manter paciência para nos aturarmos. E, por fim, mas não menos importante, aos miguitos da universidade! Foram os melhores anos das nossas vidas, *we've made it!*

A todos, o meu sincero e profundo obrigada!

Resumo

A variabilidade individual é um fator determinante na resposta farmacológica. Por isso, compreender os diversos fatores inter- e intra-individuais é fundamental para a otimização da terapêutica, maximizando a eficácia e minimizando dos efeitos adversos. A monitorização terapêutica é essencial para avaliar o comportamento do fármaco num indivíduo específico, visando a individualização da terapêutica e deste modo tratar o doente e não a doença.

Neste contexto, a presente monografia procura analisar a influência das características individuais na farmacocinética dos fármacos. Para tal, é descrito o ciclo geral do medicamento, discutindo qual o impacto de fatores, como o fluxo sanguíneo, o tempo de contacto e a ligação às proteínas plasmáticas nas etapas da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). O objetivo principal desta revisão bibliográfica consistiu em demonstrar o impacto clínico que fatores inter-individuais como a idade, o género, a genética e o peso corporal, assim como fatores intra-individuais, nomeadamente a alimentação, o estado clínico do indivíduo, a condição de gravidez e a administração concomitante de medicação apresentam no sistema ADME dos fármacos. Dentro do estado clínico, destacou-se a insuficiência cardíaca, doença de crohn, doença renal crónica, doença hepática e a situação clínica particular dos indivíduos queimados. Todos estes fatores demonstraram interferir na farmacocinética dos fármacos, sendo uns mais impactantes que outros.

Através de estudos farmacocinéticos onde se recorre à simulação de alterações fisiológicas, é possível concluir sobre a necessidade de alterar os regimes posológicos em função das características individuais. A maioria dos estudos concluem que a farmacocinética é teoricamente afetada, mas ainda existem poucas evidências clínicas que indiquem necessidade de redução ou aumento da dose. A idade, o estado clínico e a genética constituem fatores de variabilidade com um peso crescente na área da farmácia clínica e é essencial perceber os ajustes necessários a implementar para garantir resultados terapêuticos positivos. Tendo em vista estes aspetos, a área da farmacocinética clínica é imprescindível para o estabelecimento e terapêuticas farmacológicas individualizadas.

Palavras-chave: farmacocinética, farmacocinética clínica, variabilidade intra e inter-individual, sistema ADME

Abstract

Individual variability is a determining factor in pharmacological response. Therefore, understanding the various inter- and intra-individual factors is essential for optimizing therapy, maximizing effectiveness and minimizing adverse effects. Therapeutic monitoring is essential to evaluate the behavior of the drug in a specific individual, aiming to individualize therapy and thus treat the patient and not the disease.

In this context, this monograph seeks to analyze the influence of individual characteristics on the pharmacokinetics of drugs. To this end, the general cycle of the medicine is described, discussing the impact of factors such as blood flow, contact time and binding to plasma proteins on the stages of absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME). The main objective of this literature review was to demonstrate the clinical impact that inter-individual factors such as age, gender, genetics and body weight, as well as intra-individual factors, namely diet, the individual's clinical status, condition of pregnancy and concomitant administration of medication present in the ADME drug system. Within the clinical status, cardiac insufficiency, Crohn's disease, chronic kidney disease, liver disease and the particular clinical situation of burned individuals stood out. All of these factors have been shown to interfere with the pharmacokinetics of drugs, some being more impactful than others.

Through pharmacokinetic studies using the simulation of physiological changes, it is possible to conclude on the need to change dosage regimes depending on individual characteristics. Most studies conclude that pharmacokinetics are theoretically affected, but there is still little clinical evidence to indicate the need for dose reduction or increase. Age, clinical status and genetics are factors of variability with increasing importance in clinical pharmacy and it is essential to understand the necessary adjustments to implement to guarantee positive therapeutic results. In view of these aspects, the area of clinical pharmacokinetics is essential for the establishment of individualized pharmacological therapies.

Keywords: Pharmacokinetics, clinical pharmacokinetics, intra- and inter-individual variability, ADME system

Índice geral

Índice de figuras.....	XIII
Índice de quadros.....	XIV
Lista de abreviaturas e siglas	XV
Introdução	1
1. Ciclo geral do medicamento – sistema ADME.....	3
1.1 Absorção.....	3
1.1.1) Fatores que afetam a absorção dos fármacos	5
i. Via de administração.....	5
ii. Tempo de contacto	7
iii. Irrigação sanguínea	8
iv. Grau de ionização / alteração no pH gástrico.....	8
v. Metabolismo pré-sistémico	9
1.2. Distribuição	10
1.2.1) Fatores que afetam a distribuição dos fármacos.....	11
i. Fluidos corporais	11
ii. Irrigação sanguínea	11
iii. Ligação às proteínas plasmáticas	11
1.3. Metabolismo	13
1.3.1) Metabolismo fase I.....	14
1.3.2) Metabolismo fase II.....	16
1.4. Excreção	18
2. Papel dos transportadores de fármacos no sistema ADME	20
3. Parâmetros farmacocinéticos	23
3.1. Volume aparente de distribuição	23
3.2. Clearance	24
i. Relação da clearance creatinina com a taxa de filtração glomerular	24
4. Características inter-individuais	26
4.1. Idade	26
4.1.1) Pediatria.....	26
4.1.2) Geriatria.....	30

4.2.	Género	34
4.3.	Genética.....	41
4.4.	Peso corporal	50
5.	Características intra-individuais.....	54
5.1.	Alimentação.....	54
5.2.	Estado clínico do doente.....	57
5.2.2)	Doença renal crónica.....	60
5.2.3)	Doença hepática	63
5.2.4)	Doença de Crohn.....	65
5.2.5)	Queimaduras.....	66
5.3.	Gravidez	69
5.4.	Medicação concomitante.....	73
6.	Conclusão	77
	Bibliografia	79

Índice de figuras

Figura 1.1 - Área sob a curva (AUC), concentração máxima ($C_{máx}$) e tempo em que ocorre a concentração máxima ($T_{máx}$).....	4
Figura 1.2 - Contribuição de diferentes enzimas para o metabolismo de fármacos. CYP450: citocromo P450	14
Figura 1.3 – Percentagem de CYPs que metabolizam fármacos utilizados clinicamente e indicação de fatores que influenciam a sua variabilidade.	16
Figura 1.4 – Relevância das principais enzimas da fase II no metabolismo de fármacos de uso clínico	17
Figura 2.1 - Implicação da localização da glicoproteína P nos efeitos promovido	21
Figura 4.1 - Alteração na composição corporal ao longo do tempo.....	27
Figura 4.2 – Mudanças na capacidade metabólica ao longo da idade.....	29
Figura 4.3 – Aumento do tempo de semivida do diazepam com a idade	32

Índice de quadros

Quadro 1.1 – Vantagens e desvantagens das principais vias de administração	5
Quadro 1.2 – Melhor local de absorção para ácidos fracos e bases fracas tendo em conta o grau de ionização.	9
Quadro 1.3 - Exemplo de fármacos que são substratos do citocromo P450	15
Quadro 1.4 – Exemplos de reação de fase II com a enzima responsável e respetivo substrato.....	17
Quadro 4.1 – Exemplos de fármacos e respetivas isoenzimas cujo metabolismo é, ou não, afetado pelo fator idade	32
Quadro 4.2 - Expressão enzimática nos diferentes sexos.....	37
Quadro 4.3 - Diferenças de género nas enzimas de fase II	40
Quadro 4.4 – Recomendações do consórcio de implementação de farmacogenética clínica na terapêutica com codeína, fenitoína e clopidogrel tendo em conta o fenótipo dos polimorfismos no gene CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19.....	48
Quadro 5.1 - Diferenças fisiológicas associadas à gravidez e o seu impacto na farmacocinética.....	69

Lista de abreviaturas e siglas

AAS: ácido acetilsalicílico

ABC: Transportador adenosina trifosfato-*binding cassette*

ADME: absorção, distribuição, metabolismo, excreção

ATP: Adenosina trifosfato

AUC: Área sob a curva

CL: Clearance

CL_{cr}: Clearance de creatinina

C_{máx}: Concentração máxima

COMT: Catecol O-metil transferase

CYP450: Citocromo P450

DRC: Doença renal crónica

EBT: *erythromycin breath test*

EHNA: Esteatose Hepática não alcoólica

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

FDA: *Food and Drug Administration*

GI: Gastrointestinal

Gp-P: Glicoproteína P

GST: Glutathione-s-transferase

IBP: Inibidores da bomba de prótons

IC: Insuficiência cardíaca

IV: Intravenosa

MATEs: Transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas

MDR: Gene da resistência a múltiplos fármacos (MDR, do inglês *Multi Drug Resistance*)

ME: Metabolizadores extensos

MI: Metabolizadores intermédios

ML: Metabolizadores lentos

MUR: Metabolizadores ultrarápidos

NAT: N-Acetiltransferase

OAT: Transportador de aniões orgânicos

OATP: Polipéptido transportador de aniões orgânicos

OCT: Transportador de catiões orgânicos

OCTN: Transportadores orgânicos de catiões e carnitina

PEPT: Transportadores de peptídeos

PXR: Recetor pregano X

SLC: Transportador de soluto (do inglês “*solute carrier*”)

SNP: Polimorfismo nucleótido único (do inglês “*single nucleotide polymorphism*”)

SULT: Sulfotransferases

TFG: Taxa de filtração glomerular

t_{máx}: Tempo para atingir a concentração máxima

TPMT: Tiopurina S-metil transferase

t_{1/2}: Tempo de semivida

UGT: Uridina difosfato glucuronosiltransferase

Vd: Volume de distribuição

Introdução

Para que os benefícios terapêuticos sejam alcançados, a concentração do fármaco no plasma deve encontrar-se dentro de uma janela terapêutica, ou seja, acima da concentração mínima eficaz (que corresponde à menor concentração de fármaco responsável por desencadear efeitos terapêuticos) e abaixo da concentração mínima tóxica (menor concentração de fármaco capaz de promover toxicidade) (1). A biodisponibilidade do fármaco vai então ser um ponto crucial para a definição da eficácia terapêutica.

O comportamento farmacocinético é influenciado pelas propriedades fisiopatológicas do indivíduo que o recebe. Por exemplo, o sexo, o peso, a idade e a função renal ou hepática, impactam potencialmente o sistema ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) do fármaco (2).

A farmacocinética é a ciência que estuda a cinética da absorção, distribuição e eliminação de um fármaco, podendo ser definida simplisticamente como “*o que o corpo faz ao fármaco*”. A caracterização deste processo é essencial para a definição e modificação do regime terapêutico a instituir no indivíduo.

A absorção envolve o processo de transferência do fármaco do seu local de administração até à corrente sanguínea. As características físico-químicas do fármaco, a via de administração e o tempo de contacto entre o fármaco e o órgão responsável pela absorção (principalmente, o intestino) são fatores determinantes para a capacidade de absorção. Após a chegada à corrente sanguínea, o fármaco é distribuído pelos vários tecidos e órgãos (3). O processo de eliminação inicia-se com o metabolismo, onde se produzem metabolitos mais hidrossolúveis de forma a facilitar a sua excreção. A excreção ocorre maioritariamente pela urina e promove a eliminação irreversível do fármaco do organismo (3).

A farmacocinética clínica consiste na aplicação de conceitos farmacocinéticos, envolvendo uma abordagem multidisciplinar de forma a definir doses tendo em conta especificações do doente e da doença em si. Os seus objetivos principais incluem aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade da terapêutica para um doente em específico. O desenvolvimento de grande correlação entre as concentrações dos fármacos e as suas respostas farmacológicas permitiu à medicina aplicar princípios farmacocinéticos a situações reais dos doentes (4).

Deste modo, as variabilidades nas características pessoais individuais podem resultar em diferenças significativas na farmacocinética que, conseqüentemente, terão efeito sobre o resultado da terapia farmacológica implementada. É natural compreender que a idade é um fator de impacto no sistema ADME. Desde a pediatria até à geriatria verificam-se alterações na farmacocinética uma vez que os intervenientes se encontram em desenvolvimento ou mais debilitados, respetivamente. O peso, o género e as características genéticas de cada um também terão o seu impacto. Além disso, as características intra- individuais terão a sua influência, seja pelo estado clínico do doente em que, por exemplo, o rim se encontre com atividade reduzida e por isso a eliminação se encontre comprometida, seja pela ocorrência de interações farmacológicas em que os fármacos entre si potenciam ou prejudicam a cinética de cada um.

A realização desta dissertação tem como objetivo descrever o impacto das características intra- e inter-individuais na farmacocinética e entender a relevância clínica das alterações associadas, através de exemplos específicos. Para isto desenvolveu-se uma revisão bibliográfica sobre o tema do impacto das características intra- e inter-individuais na farmacocinética dos fármacos aplicando um método de pesquisa concentrado em livros físicos e artigos de revistas científicas indexados nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Académico, tendo sido aplicadas as seguintes palavras-chave de forma isolada e/ou conjugada: “absorption”, “ADME”, “age”, “blood flow”, “body weight”, “burned”, “chronic kidney disease” “Crohn's disease” “clearance”, “clinical status”, “distribution”, “drug”, “drug-drug interaction”, “excretion”, “food”, “gender”, “genetics”, “heart failure”, “non-alcoholic fatty liver disease”, “obesity”, “pharmacokinetic”, “physiological change”, “pregnancy”, “variability”, “volume of distribution”, “metabolism”, “CYP450”. Privilegiaram-se fontes bibliográficas mais recentes e nos idiomas inglês, português e espanhol.

1. Ciclo geral do medicamento – sistema ADME

ADME é o acrónimo para *absorção, distribuição, metabolismo e excreção* e consiste no processo descritivo da farmacocinética.

O estudo deste processo e da influência que as características individuais têm sobre o mesmo, fornece uma visão valiosa sobre as modificações necessárias para a otimização da terapêutica.

1.1 Absorção

A absorção de um fármaco corresponde ao percurso desde o local de administração até à circulação sistémica. Os fatores que interferem com a absorção, afetam diretamente a fração do fármaco que atinge a corrente sanguínea, alterando a sua biodisponibilidade (1).

Os fatores condicionantes gerais da absorção são: propriedades físico-químicas do fármaco (ex: solubilidade aquosa, lipofilia, pKa e grau de ionização e peso molecular); forma farmacêutica e via de administração e os fatores fisiológicos (ex: área de absorção, tempo de contacto, fluxo sanguíneo e metabolismo pré-sistémico). Adiante neste ponto explicamos brevemente algumas destas condicionantes.

- **Biodisponibilidade**

Antes de mais é preciso entender o conceito de biodisponibilidade, uma vez que mais que a absorção por si é a biodisponibilidade que terá maior impacto clínico.

A biodisponibilidade (representada pela letra F) diz respeito à quantidade da forma inalterada de fármaco que atinge a circulação sistémica e velocidade a que essa transferência ocorre, por isso, consiste na fração de fármaco disponível para ser distribuída pelos tecidos e produzir o seu efeito (5).

Quando os fármacos são administrados por via oral, intramuscular, subcutânea ou por outras vias extravasculares, devem primeiramente transpor diversas membranas biológicas antes de entrar no sistema vascular. Nestes casos, as concentrações séricas do fármaco aumentam enquanto este está a ser absorvido pela corrente sanguínea, até atingir uma concentração máxima ($C_{máx}$) quando a velocidade de absorção do fármaco é igual à

velocidade de eliminação e, eventualmente, diminui de acordo com o seu tempo de semivida (3). O tempo para se atingir a concentração máxima é descrito como $T_{m\acute{a}x}$ (3).

Para fármacos que seguem uma farmacocinética linear, a biodisponibilidade é medida comparando as concentrações séricas alcançadas após a administração de uma dose extravasculares e intravenosas no mesmo indivíduo. Em vez de se comparar as concentrações do fármaco em cada momento, pode-se obter uma medida integrada da exposição ao fármaco pela área total sob a curva (AUC) para cada via de administração (Fig. 1.1) (3).

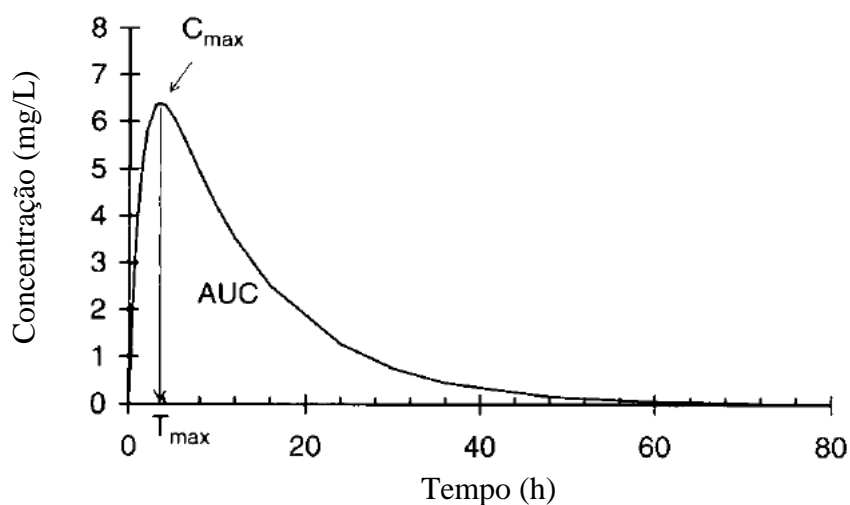


Figura 1.1 - Área sob a curva (AUC), concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e tempo em que ocorre a concentração máxima ($T_{m\acute{a}x}$) (Adaptado de (3)).

Em suma, a biodisponibilidade absoluta é calculada por determinação da AUC de um perfil de concentração plasmática do fármaco *versus* tempo, para uma administração extravascular e administração intravenosa (a fração absorvida após uma dose intravenosa é 1) (6). A AUC fornece uma medida integrada da exposição ao fármaco, tendo em conta o tempo e também a concentração (6). A biodisponibilidade, para um fármaco administrado na mesma dose pelas duas vias, pode ser estimada pelo quociente da $AUC_{extravascul\grave{a}r}$ pela $AUC_{intravenosa}$ (6). No entanto, se não for possível administrar a mesma dose pela via extravascular e via intravascular devido a alterações na concentração plasmática em consequência do metabolismo pré-sistêmico ou má absorção, o cálculo da biodisponibilidade deve ter em conta a dose e AUC para cada via (como demonstra a equação 1) (3).

$$F = \frac{AUC_{extravascul ar}}{AUC_{intravascul ar}} \times \frac{Dose_{intravascul ar}}{Dose_{extravascul ar}}$$

(equação1)

1.1.1) Fatores que afetam a absorção dos fármacos

i. Via de administração

A velocidade e extensão da absorção dependem da via de administração. A escolha da via de administração ideal é determinada pelas características físico-químicas do fármaco, peso molecular, lipofilia, grau de ionização e pelos objetivos terapêuticos (7).

Para todas as vias de administração a capacidade de atingir a circulação sanguínea é determinante para a eficácia da terapêutica, à exceção da via intravenosa (IV) e da via tópica. Por um lado, a via IV não envolve a etapa da absorção, tendo uma biodisponibilidade absoluta máxima (equivalente a 100%) (6). Por outro lado, a administração por via tópica, ainda que possa envolver alguma absorção do fármaco, pressupõe alcançar uma ação terapêutica local (por exemplo, a inalação de um broncodilatador em aerossol para patologias como a asma) e por isso, a transferência do fármaco para a circulação sistêmica deverá ser mínima ou mesmo nula (6).

No quadro1.1 apresentam-se as principais vias de administração associadas às suas vantagens e desvantagens de utilização.

Quadro 1.1 – Vantagens e desvantagens das principais vias de administração (1,7)

Via de administração	Vantagem	Desvantagem
Intranasal (ex:antihistamínico)	<ul style="list-style-type: none"> Efeito imediato Alta biodisponibilidade Não sofre efeito de passagem Evita o ambiente gástrico 	<ul style="list-style-type: none"> Irritação local Limitado a pequenas doses e abrange um número pequeno de fármacos

<p>Sublingual (ex:nitroglicerina)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autoadministração • Absorção rápida • Inexistência de efeito de 1ª passagem (quando corretamente administrado) • Alta biodisponibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Sabor desagradável da maior parte dos fármacos • Alterações na absorção caso exista deglutição • Preferencial para fármacos com baixo peso molecular e elevada lipofilia.
<p>Oral (ex:captopril)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prático e económica • Autoadministração • Abrange uma ampla gama de fármacos 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de latência entre o momento de administração e o aparecimento dos efeitos • Fármacos irritantes para a mucosa gástrica • Inativação de fármacos pelo conteúdo do tubo digestivo • Efeito de 1ª passagem
<p>Retal (ex: laxantes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito imediato • Alta biodisponibilidade • Metabolismo de 1ª passagem dependente do local de deposição 	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção irregular • As fezes limitam o contacto do fármaco com a superfície de absorção • Estigma social
<p>Intramuscular (IM) (ex: morfina)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alternativa à oral • Maior facilidade na administração comparativamente à intravenosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritação local • Dor no local da injeção • Impossibilidade de autoadministração • Depende da solubilidade do fármaco, do grau de irrigação sanguínea do músculo
<p>Intravenosa (IV) (ex:furosemida)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Início de ação imediato (não existe absorção) • Biodisponibilidade 100% • Útil para controlar a administração de fármacos com margem terapêutica estreita e em casos de emergência 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de infeção (local de entrada fácil para microrganismos) • Apenas para soluções aquosas • É necessário pessoal qualificado para realizar a injeção • Ocorrência de reações anafiláticas

	<ul style="list-style-type: none"> • Ideal para fármacos com reduzida absorção oral ou que sejam parcialmente destruídos antes de serem absorvidos 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de embolismo • Reservado para emergências e uso hospitalar
<p>Subcutânea (ex: insulina)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autoadministração • Possibilidade de implantação cirúrgica em alternativa à injeção 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritação local • Absorção lenta
<p>Transdérmica (ex: diclofenac)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção satisfatória • Prática • Níveis sanguíneos eficazes durante muito tempo após administração, substituindo, em alguns casos, administrações repetidas por outras vias por uma única administração diária 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicável a moléculas com lipofilia suficiente para atravessar facilmente membranas • Utilização modesta com fins sistémicos

ii. Tempo de contacto

O tempo de contacto do fármaco com a superfície de absorção influencia a intensidade de absorção. Quanto maior o tempo de contacto, maior será a facilidade de absorver as quantidades necessárias de fármaco (8). Este fator é particularmente relevante na via de administração entérica, onde o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal podem ser determinantes.

O tempo de residência gástrica é variável, dependendo de muitos fatores fisiológicos, patológicos e farmacêuticos. Por exemplo, a postura corporal, a idade, o sexo, o pH e a alimentação são capazes de influenciar o esvaziamento gástrico. O intestino delgado (duodeno, jejuno e parte superior da região do íleo), é o principal e mais eficiente local para absorção de fármacos para maioria das formulações por constituir uma grande área de superfície, apresentar um fluxo sanguíneo adequado e possuir uma mucosa altamente permeável (9). Quando ocorre uma diminuição na motilidade gástrica, por

diminuição dos movimentos peristálticos, o tempo de esvaziamento gástrico é prolongado e, conseqüentemente, o tempo de trânsito intestinal é também mais extenso (10).

Concluindo, a taxa de absorção de um fármaco no intestino será maior do que no estômago, mesmo que o fármaco esteja predominantemente na sua forma ionizada no intestino e em grande parte não ionizada no estômago (11). Assim, qualquer fator que acelere o esvaziamento gástrico provavelmente aumentará a taxa de absorção, enquanto espera-se que qualquer fator que atrase o esvaziamento gástrico tenha o efeito oposto, independentemente das características do medicamento (11).

iii. Irrigação sanguínea

A passagem para o lúmen capilar é premissa para que o fármaco seja absorvido. A irrigação sanguínea do local de administração é por isso uma das condicionantes para a eficácia da absorção (1,12). O grau da irrigação local é determinante para as características das vias de administração. Por exemplo, os fármacos em solução aquosa são absorvidos muito rapidamente após uma injeção intramuscular, dependendo da taxa de fluxo sanguíneo para o local da injeção (11).

Vários fármacos (por exemplo, propranolol) atingem uma concentração plasmática mais elevada quando tomados após uma refeição, provavelmente porque a ingestão de alimentos aumenta o fluxo sanguíneo para o sistema gastrointestinal (GI) (6). Por outro lado, o fluxo sanguíneo GI é bastante reduzido em condições de hipovolemia ou insuficiência cardíaca, promovendo nestas situações uma diminuição na absorção (6).

Além do impacto da extensão da irrigação sanguínea também o fenômeno de vasoconstrição terá efeito sobre a absorção. A vasoconstrição está associada a um aumento da pressão dos vasos sanguíneos que, por sua vez, se traduz numa diminuição do fluxo sanguíneo. Deste modo, é correto afirmar que a vasoconstrição implica uma diminuição na absorção. A incorporação de um agente vasoconstritor (ex: adrenalina) numa solução de um fármaco a ser injetado por via subcutânea (ex: lidocaína) vai retardar a absorção do fármaco (11). O raciocínio oposto pode ser aplicado para a vasodilatação, ou seja, a vasodilatação favorece a absorção.

iv. Grau de ionização / alteração no pH gástrico

A biodisponibilidade oral dos fármacos é influenciada pelo pH GI. Pequenas alterações neste valor podem apresentar grande influência na dissolução e absorção de fármacos que apresentam dissolução e absorção dependentes do pH (13). A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas que estão presentes em solução sob as formas não ionizada e ionizada. As moléculas não ionizadas geralmente são mais lipossolúveis e difundem-se com maior facilidade através da membrana celular (11). Em contraste, as moléculas ionizadas geralmente são incapazes de penetrar na membrana lipídica devido à sua baixa solubilidade lipídica (11).

O valor de pH no trato GI relacionado com o valor de pKa do fármaco determina a percentagem de ionização da substância (14). Quando o $\text{pH} > \text{pKa}$, predomina a forma ionizada para os ácidos fracos e a forma não-ionizada para as bases fracas e vice-versa (Quadro 1.2) (11,14).

Quadro 1.2– Melhor local de absorção para ácidos fracos e bases fracas tendo em conta o grau de ionização.

Ácidos fracos	$\text{pH} > \text{pKa}$ (predomina forma ionizada)	Melhor absorvido no estômago
Bases fracas	$\text{pH} < \text{pKa}$ (predomina forma ionizada)	Melhor absorvido no intestino

Contudo nem sempre se verifica a teoria de partição do pH visto que as outras condições como a área de superfície no intestino muito superior em comparação com a área de superfície absorvente no estômago tornam-se fatores de maior relevância. Por exemplo, o ácido acetilsalicílico (AAS) ($\text{pKa} = 3,5$) deveria apresentar melhor absorção num ambiente ácido, ou seja, no estômago. A absorção do AAS, é promovida por fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico (por exemplo, metoclopramida) e reduzida por medicamentos que retardam o esvaziamento gástrico (por exemplo, propantelina), embora em teoria, o pH ácido do conteúdo do estômago favoreça a absorção de ácidos fracos (6).

v. Metabolismo pré-sistémico

Entretanto, o intestino está posicionado anteriormente ao fígado no organismo. Como tal, é o primeiro órgão exposto aos fármacos após uma administração oral. Portanto, a alta concentração no intestino durante a fase de absorção pode levar à metabolização, ainda que a expressão enzimática seja apenas 1% em comparação com a quantidade presente no fígado (15).

O efeito de 1ª passagem ou metabolismo pré-sistêmico refere-se a uma metabolização precoce que o fármaco sofre ao atravessar o fígado, antes de atingir a circulação sistêmica. É uma adversidade na definição de uma terapêutica farmacológica por: envolver alta variação individual, seja por alterações na atividade das enzimas metabólicas seja por alterações no fluxo sanguíneo e por contribuir para a redução da biodisponibilidade do fármaco, para uma administração por via oral, sendo necessário uma dose superior (16).

1.2. Distribuição

Depois de atingir a corrente sanguínea, o fármaco é distribuído pelo organismo até ao seu local de ação e outros tecidos/órgãos (1).

O processo de distribuição é influenciado por métodos físicos e fisiológicos, como por exemplo a percentagem de água corporal, o fluxo sanguíneo, ligação às proteínas plasmáticas, ligação aos tecidos, características físico químicas das moléculas e ainda barreiras biológicas (ex: barreira hematoencefálica, barreira placentária) (17).

O efeito da lipofilia e grau de ionização segue o mesmo raciocínio abordado anteriormente no ponto da absorção, onde diz que a fração não ionizada (mais lipofílica) tem maior facilidade em atravessar membranas. Por isso, o foco mais adiante será a influência dos restantes fatores.

1.2.1) Fatores que afetam a distribuição dos fármacos

i. Fluídos corporais

Os maiores compartimentos aquosos são plasma (5% do peso corporal); fluído intersticial (16%); fluído intracelular (35%); fluído transcelular (2%) (6). Dentro de cada um desses compartimentos, as moléculas de fármaco geralmente existem sob a forma de fração livre e fração ligada e apenas a fração livre é que consegue se mover entre os compartimentos (6).

No que diz respeito aos fluídos corporais convém ter em mente que estes são bastante variáveis entre indivíduos. Enquanto a água corporal corresponde aproximadamente a 60% do peso corporal num indivíduo adulto não obeso esse mesmo valor aumenta para um recém-nascido, por exemplo (8). Na presença de maior tecido adiposo (por exemplo, no caso da mulher em comparação ao homem), também o conteúdo aquoso sofrerá alterações, sendo menor no caso da mulher (8).

ii. Irrigação sanguínea

O grau de irrigação sanguínea tem ação sobre a distribuição, sendo que quanto maior for o grau de irrigação do órgão, maior será a velocidade e extensão de distribuição do fármaco (5). A maior parte dos fármacos no início do processo de distribuição irá aparecer em tecidos mais irrigados como rins, posteriormente distribuindo-se por zonas de irrigação intermédia como o músculo esquelético e, finalmente, para zonas menos irrigadas como o tecido adiposo (8).

iii. Ligação às proteínas plasmáticas

O plasma do organismo humano contém mais de 60 proteínas diferentes (18). A ligação às proteínas plasmáticas, juntamente com o volume de distribuição (Vd) e a *clearance* (CL) do fármaco, é usada para desenvolver regimes posológicos que visam garantir o alcance consistente das concentrações-alvo do fármaco no doente (19). O

objetivo será aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade associada a uma determinada terapêutica.

As moléculas de fármaco em circulação estão ligadas às proteínas plasmáticas ou existem na forma livre (em equilíbrio dinâmico e reversível) (8,19).

As proteínas plasmáticas de maior impacto encontram-se nomeadas abaixo.

Glicoproteína ácida α -1

A glicoproteína ácida α -1 é uma proteína plasmática com peso molecular de 43 kDa e de fase aguda, podendo aumentar a sua concentração sérica em até três ou quatro vezes devido a infecção, cirurgia, doenças reumáticas, malignidades, enfarte agudo do miocárdio ou nefrite (6,20) (21). Os hepatócitos são o principal local de síntese da glicoproteína ácida α -1 e circula no sangue em concentrações entre 0,6 e 1,2 g/L o que corresponde a aproximadamente 1 a 3% do total de proteínas no sangue de uma pessoa saudável (21).

O papel fisiológico desta proteína ainda não está completamente compreendido. Contudo, acredita-se que a glicoproteína ácida α -1 é uma proteína transportadora para fármacos lipofílicos com propriedades básicas e compostos endógenos, como hormonas esteroides ou xenobióticos (21).

Albumina

A síntese da albumina ocorre no fígado sob forma de uma proteína precursora chamada proalbumina (22). O peso molecular da proteína é 66,5 kDa e a sua concentração normal varia entre 35 e 50 g/L sendo uma proteína abundante no sangue humano (22).

A albumina sérica humana é um importante componente proteico do plasma sanguíneo e desempenha um papel importante na regulação da pressão osmótica coloidal e no transporte de vários compostos endógenos, como ácidos gordos, hormonas, metabolitos tóxicos (por exemplo, bilirrubina), ácidos biliares, aminoácidos e metais (23). Adicionalmente, vários fármacos ácidos fracos têm afinidade para esta proteína, como são exemplo a varfarina e os anti-inflamatórios não esteroides (6,23). A sua concentração sérica pode diminuir em situações de ingestão nutricional inadequada, mas na maioria dos casos é causada por estados e condições inflamatórias que aumentam a

permeabilidade capilar e a saída da albumina do espaço celular, levando à expansão do espaço intersticial e aumentando o Vd da albumina (24).

Farmacologicamente, a ligação às proteínas plasmáticas tem três implicações importantes. Em primeiro lugar, apenas o fármaco livre é capaz de exercer efeito farmacológico (8,23,25). Em segundo, apenas a fração livre é capaz de se distribuir pelos tecidos e poderá ter impacto significativo na extensão da distribuição e, por isso, afetar o parâmetro farmacocinético do Vd (25). Por último, apenas a fração livre do fármaco é passível de ser eliminada na medida em que a fração ligada vai comportar-se como um “reservatório” que estende a permanência da fração livre no organismo (8). Tendo em consideração estes pontos, os níveis de albumina sérica terão um efeito proeminente sobre o Vd e a CL de fármacos que se liguem extensamente à proteína (25).

Os fármacos com alta afinidade para esta proteína geralmente interagem com um ou dois locais específicos na estrutura da mesma (23,26). Uma das fontes de variabilidade na resposta terapêutica é precisamente interações farmacológicas que consistem na competição pelo local de ligação à albumina, afetando a fração livre do fármaco em que a ligação é deslocada. No entanto, esta temática não é assim tão linear. Para se verificarem alterações com significado clínico, é preciso que o fármaco em questão apresente uma ligação às proteínas plasmáticas elevada (acima de 90%), uma vez que só nestes valores se registam quantidades de fármaco no espaço intravascular determinantes (8,19).

1.3. Metabolismo

O metabolismo consiste no processo de conversão do fármaco em metabolitos que serão conseqüentemente mais solúveis em água de forma a facilitar o passo seguinte de eliminação – a excreção (27). No caso dos pró-fármacos, o metabolismo é fundamental para a ação terapêutica, uma vez que o metabolito é o composto com atividade terapêutica(27).

O local principal onde o fármaco sofre ação de enzimas que irão modificar a sua estrutura e, como consequência, as suas características físico-químicas e farmacológicas é o fígado. Ainda assim, também o intestino, pulmão e mucosas podem ter um efeito metabólico sobre o mesmo (17).

O metabolismo pode ser dividido em reações de fase I ou de fase II. A reação de fase I resulta de alteração ou exposição de grupos funcionais, e inclui processos de

oxidação, redução e hidrólise (28). Este processo é catalisado por enzimas microsomáticas do complexo citocromo P450 (ex: CYP3A, CYP2D, CYP2C, CYP1A). Por outro lado, as reações de fase II envolvem a conjugação com moléculas que vão aumentar a solubilidade aquosa da substância, sendo catalisadas por uma variedade de transferases (ex: Uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT), Glutathione-s-transferase (GST), sulfotransferase, N-Acetiltransferase (NAT)) (28). Na figura 1.2 podemos ver expresso em percentagem a contribuição de algumas enzimas no metabolismo dos fármacos.

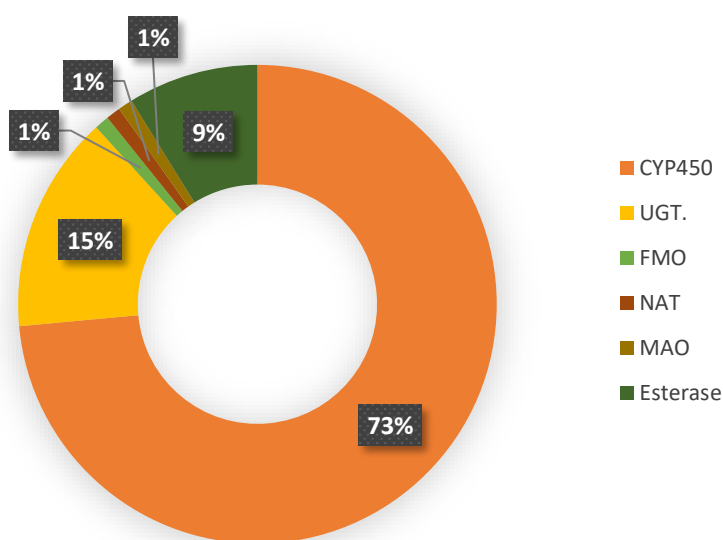


Figura 1.2 - Contribuição de diferentes enzimas para o metabolismo de fármacos. CYP450: citocromo P450; FMO: monooxigenase contendo flavina; MAO: monoamina oxidase; NAT: N-acetiltransferase; UDG glucuronosil transferase; UGT: uridina difosfato glucuronosiltransferase. (Adaptado de (28))

1.3.1) Metabolismo fase I

O citocromo P450 (CYP450) constitui a principal família de enzimas capazes de catalisar a biotransformação oxidativa da maioria dos fármacos e outros xenobióticos lipofílicos e são, portanto, de particular relevância para a farmacologia clínica (29). Pela observação da figura 1.2, podemos notar que o CYP representam aproximadamente 73% da atividade metabólica de fármacos.

O genoma humano codifica pelo menos 57 CYPs, e esses genes são organizados em 18 famílias e 43 subfamílias, têm funções endógenas específicas que incluem a síntese

de hormonas esteroides, prostaglandinas, ácidos biliares, entre outros. Apenas cerca de uma dúzia de enzimas que pertencem às famílias CYP 1, 2 e 3, estão responsáveis pelo metabolismo da maior parte dos fármacos e xenobióticos (28,29). Preissner *et al.* (2013) destacaram o CYP 1A2, 2D6, 2C9 e 2C19 por serem responsáveis por quase 40% do metabolismo de fármacos e que incluindo o CYP 3A4 a esse grupo a percentagem alcança os 60% (30). No quadro 1.3 estão demonstrados alguns exemplos de fármacos, substratos de diferentes CYPs.

Quadro 1.3 - Exemplo de fármacos que são substratos do citocromo P450 (31).

Enzima metabólica	Fármaco
CYP1A2	Cafeína, clozapina,
CYP2B6	Ciclosfosfamida, tramadol
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína,
CYP2C9	Varfarina, tolbutamida
CYP2D6	Codeína,
CYP2E1	Paracetamol
CYP3A4/5	Carbamazepina, ciclosporina, Sinvastatina

CYP, citocromo P450

O reconhecimento das características intra- e inter-individuais que afetam a atividade de cada CYP é fundamental para melhor perceber as variações na farmacocinética (figura 1.3). Existem importantes fontes de variação intra- e inter-individual nas enzimas P450 que apresentam impacto na terapêutica, de entre as quais se realçam os polimorfismos genéticos (sequências alternativas no gene – alelos – que persistem numa população através de várias gerações) e fatores ambientais, uma vez que inibidores e indutores enzimáticos estão presentes na dieta e no ambiente.

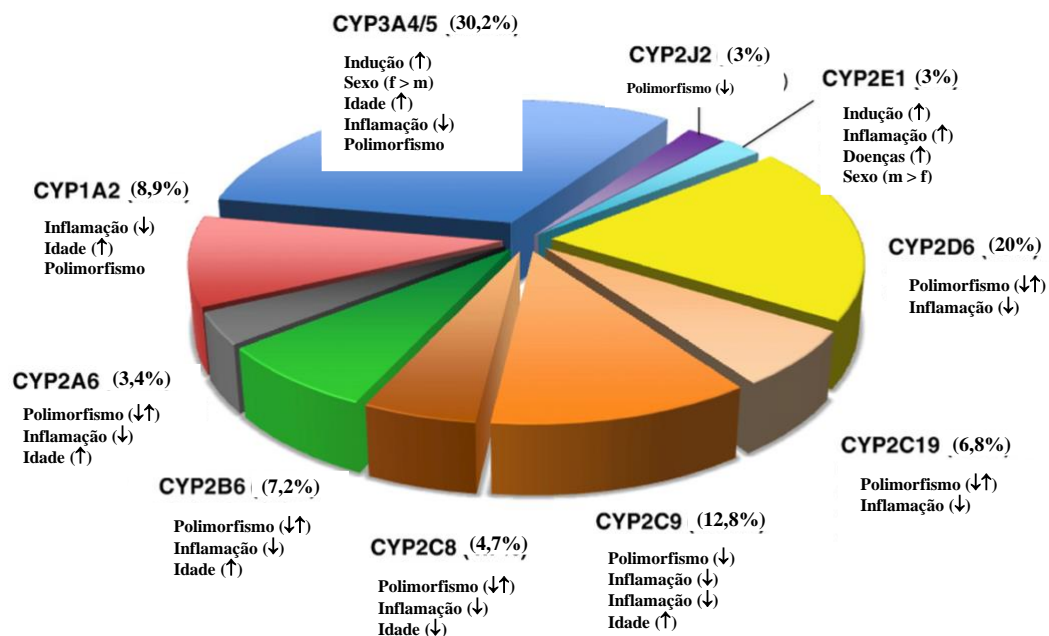


Figura 1.3 – Percentagem de CYPs que metabolizam fármacos utilizados clinicamente e indicação de fatores que influenciam a sua variabilidade. (Adaptado de (29))

1.3.2) Metabolismo fase II

As enzimas da fase II desempenham também um papel importante na biotransformação de compostos endógenos e xenobióticos em formas mais facilmente excretáveis, bem como na inativação metabólica de substâncias farmacologicamente ativas (32).

As enzimas metabólicas de fase II são principalmente transferases e incluem: UGTs, sulfotransferases (SULTs), NATs, glutathione S-transferases (GSTs) e várias metiltransferases (principalmente a tiopurina S-metil transferase (TPMT) e a catecol O-metil transferase (COMT)) (33). Na figura 1.4 é apresentado o peso da participação de cada enzima de fase II no metabolismo dos fármacos frequentemente usados na clínica.

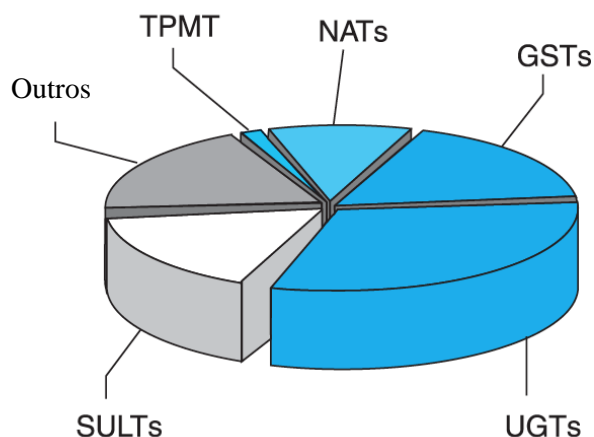


Figura 1.4 – Relevância das principais enzimas da fase II no metabolismo de fármacos de uso clínico. GSTs: glutatona S-transferases; NATs: N-acetiltransferases; SULTs: sulfotransferases; TPMT: tiopurina S-metiltransferase; UGTs: : uridina difosfato glucuronosiltransferase. (Adaptado de (33))

Existem também diferenças individuais na resposta metabólica para as enzimas de fase II. Além disso, sabe-se que fatores externos (tabagismo, medicamentos, nutrição e efeitos do meio ambiente) e internos (idade, sexo, doenças e genética) influenciam as enzimas de fase II (34).

No quadro 1.4 são expostos exemplos de enzimas que catalisam as reações de fase II e os seus respectivos substratos.

Quadro 1.4 – Exemplos de reação de fase II com a enzima responsável e respectivo substrato (35).

Tipo de conjugação	Enzima	Substrato
Glucuronidação	UGT	Paracetamol, diazepam, digoxina
Acetilação	NAT	Sulfonamida, isoniazida, clonazepam
Conjugação glutatona	GST	Paracetamol
Sulfatação	Sulfotransferase	Metildopa

GST - glutatona S-transferases; NAT - N-acetiltransferase; UGT - Uridina difosfato glucuronosiltransferase

1.4. Excreção

O fármaco é eliminado irreversivelmente por múltiplas vias, sendo o rim o principal órgão envolvido nesta ação (36).

A excreção renal é composta por 3 etapas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular. Apesar de independentes, estas etapas não são dissociáveis, pelo que alterações na função renal afetam estes três processos na mesma extensão(16).

- **Filtração glomerular**

Em média, 130 ml/min de plasma sofre filtração glomerular (equivalente a 190 L/dia) devido ao grande fluxo sanguíneo nos rins que corresponde a cerca de 25% do fluxo sanguíneo sistémico total (8). Em sequência disto, quanto maior o fluxo sanguíneo renal maior será a taxa de filtração glomerular, podendo esta ser afetada por qualquer situação que comprometa o fluxo sanguíneo local ou função renal com consequente aumento de níveis tóxicos de fármaco (8).

Numa única passagem pelos rins, cerca de 20% do fluxo sanguíneo renal sofre filtração pelos glomérulos dos nefrónios (37). Os capilares glomerulares permitem a passagem de moléculas de fármaco com peso inferior a 20kDa de forma a serem filtrados (17,44). As proteínas plasmáticas, nomeadamente a albumina apresenta um peso superior pelo que é quase completamente impermeável. Assim, um fármaco ligado às proteínas plasmáticas não é filtrado e apenas a fração livre vai ser sujeita ao processo de filtração (16,37). Deste modo, a ligação às proteínas será um fator determinante na filtração glomerular. Se um fármaco se ligar cerca de 98% à albumina, apenas 2% sofre eliminação (ex: varfarina) (16).

Concluindo, a taxa de filtração glomerular e a fração ligada a proteínas plasmáticas são os fatores determinantes da quantidade de fármaco filtrado.

- **Secreção tubular**

A filtração glomerular é um processo passivo, enquanto a secreção tubular envolve uma variedade de transportadores localizados nas membranas do epitélio tubular que trabalham em conjunto para eliminar o fármaco da circulação sanguínea para a urina

(38). As proteínas transportadoras de maior impacto pertencem à família SLC (SLC do inglês, *solute carrier transporter*) constituída pelos transportadores de aniões orgânicos (OATPs), transportadores de aniões orgânicos (OATs) e dos transportadores de catiões (OCTs). Os OATs transportam fármacos da circulação sanguínea para as células tubulares renais e os OCTs efluem o fármaco de dentro das células para o lúmen tubular. Assim, é fácil de compreender que alterações no funcionamento destes transportadores estabelece outra fonte de variabilidade nesta etapa do sistema ADME (39).

Como 20% do fluxo sanguíneo renal sofre o processo de filtração, pelo menos 80% está disponível para transporte, assim a secreção é potencialmente o mecanismo mais eficaz de eliminação, por via renal, de fármacos (16).

- **Reabsorção tubular**

A reabsorção de fármacos consiste na passagem das substâncias do filtrado glomerular de volta para o sangue e é em grande parte efetuada por difusão passiva, sendo por esta razão, influenciada pelos fatores que determinam a passagem pelas membranas biológicas (8). Desta forma, a intensidade da reabsorção depende em grande medida do pH do filtrado glomerular. Se a urina apresentar um valor de pH mais elevado, potencia a ionização dos ácidos fracos, o que promove a sua excreção por diminuição da reabsorção tubular (o raciocínio oposto pode ser feito para as bases fracas)(8). O controlo do pH urinário é, por isso, um mecanismo de desintoxicação.

Além das alterações já anteriormente referidas, a excreção também sofre alterações com outros fatores, como por exemplo a idade. O que pode ser explicado pelo facto de mesmo em pessoas saudáveis, a função renal não ser constante, uma vez que durante o desenvolvimento a capacidade de excreção ser naturalmente alterada (11).

2. Papel dos transportadores de fármacos no sistema ADME

O transporte de fármacos através de membranas é um mecanismo transversal aos processos de absorção, distribuição e eliminação de fármacos, a maioria dos quais são mediadas por transportadores. Estes transportadores dos fármacos são considerados determinantes-chave para a acumulação de fármaco dentro das células, cuja atividade está muitas vezes diretamente relacionada com a eficácia terapêutica, a toxicidade e interações farmacológicas. São geralmente divididos em dois grupos: adenosina trifosfato (ATP)-*binding cassette* (ABC, sendo a glicoproteína P um exemplo) e o transportador de soluto (SLC do inglês, *solute carrier transporter*) (40).

ABC (glicoproteína P)

A glicoproteína P (Gp-P) é a proteína mais extensamente estudada da família dos transportadores ABC. Foi descrita pela primeira vez em 1976 por Juliano e Ling como uma fosfoglicoproteína presente na superfície celular dos ovários no hamster chinês e foi associada a fenômenos de resistência a múltiplos fármacos (MDR, do inglês *Multi Drug Resistance*) (41). É codificada pelo gene ABCB1 (também conhecido como gene de resistência a múltiplos fármacos 1 (MDR1))(42).

A localização da Gp-P é por isso determinante para definir a sua ação. A sua localização nas células do fígado e do rim vai ser determinante para o processo de eliminação do fármaco, visto que é responsável pelo transporte para o exterior (transportador de efluxo) destas células e, por consequência, facilita a saída do organismo pela sua eliminação através da urina, por exemplo (39). Assim, a Gp-P acaba por afetar, ainda que indiretamente, o metabolismo dos fármacos visto que diminui a quantidade de fármaco disponível para esta etapa do sistema ADME.

Os transportadores de membrana desempenham um papel crítico no desenvolvimento de resistência a fármacos anticancerígenos, antivirais e anticonvulsivantes (42). Por exemplo, a Gp-P é expressa em níveis muito superiores em células tumorais, o que impede a entrada dos agentes anticancerígenos citotóxicos diminuindo o seu efeito, sendo por este motivo reconhecida também como MDR1(43)

Na figura 2.1 está a representação esquemática do efeito promovido pela Gp-P em função da sua localização.

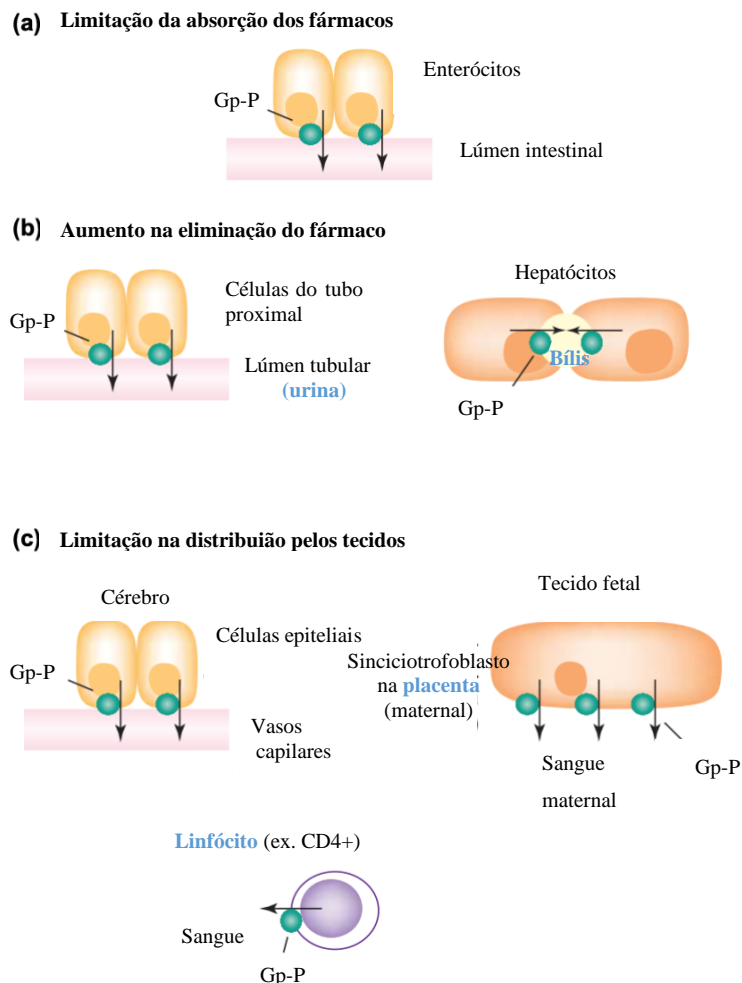


Figura 2.1 - Implicação da localização da glicoproteína P nos efeitos promovidos: (a) A Gp-P limita a entrada de fármaco no organismo após a administração oral em resultado da sua expressão nos enterócitos, o que reduz a biodisponibilidade dos fármacos. (b) Uma vez que a molécula de fármaco tenha atingido a circulação sanguínea, a Gp-P promove a eliminação como resultado da sua expressão na membrana dos hepatócitos e na membrana luminal das células do túbulo proximal nos rins, através do transporte efluxo dos fármacos (c) Além disso, uma vez que um xenobiótico atinge a circulação sanguínea sistémica, a Gp-P limita a penetração em tecidos sensíveis (por exemplo, no cérebro, testículos, linfócitos e circulação fetal (Adaptado de (42)).

A variabilidade inter-individual considerável na expressão da Gp-P explica-se na sua maioria pelos polimorfismos no gene ABCB1.

SLC

No organismo humano mais de 300 transportadores SLC foram identificados (44). Inclui principalmente o polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATPs/SLCOs), transportadores de aniões orgânicos (OATs/SLC22As), transportador de catiões (OCTs/SLC22As), transportadores orgânicos de catiões e carnitina (OCTNs/SLC22As), transportadores de peptídeos (PEPTs/SLC15As) e transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATEs/SLC47As) (40). Estes estão envolvidos no transporte de variáveis solutos, como iões inorgânicos, aminoácidos, lípidos, neurotransmissores e fármacos através de membranas biológicas (45).

A maioria dos transportadores SLC são transportadores de influxo, ou seja, eles transportam o fármaco do meio extracelular para dentro das células. Este processo pode ocorrer por difusão passiva ao longo do gradiente de concentração, por cotransporte ou contra-transporte contra o seu gradiente de concentração, admitindo o gradiente de concentração de outro soluto, usando ATP como energia (45). Assim, os transportadores SLC são considerados como transportadores facilitados ou transportadores ativos secundários. Embora os MATEs pertençam à família SLC, atuam como transportadores de efluxo(45). Encontram-se amplamente distribuídos por vários tecidos, como intestino, fígado, rim e cérebro representando um papel significativo na captação dos fármacos (40).

A existência de variação polimórfica nos genes que codificam SLCs e a Gp-P contribui para a variação genética individual na capacidade de resposta a diferentes fármacos e a competição entre eles para o mesmo transportador será a causa de algumas interações farmacológicas de relevância (6).

3. Parâmetros farmacocinéticos

3.1. Volume aparente de distribuição

O volume de distribuição, representado em litros, traduz matematicamente o volume aparentemente disponível no organismo para o fármaco se distribuir de acordo com a quantidade administrada e a concentração presente na circulação sistêmica. É um parâmetro importante na definição de dose de fármaco a administrar, sendo específico e constante para cada um (11). Calcula-se de forma simples a partir da equação 3 apresentada abaixo:

$$\text{Volume de distribuição (L)} = \frac{\text{dose administrada (mg)}}{\text{concentração plasmática de fármaco } \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right)}$$

(Equação 3)

Através da determinação do Vd é possível estimar o local de distribuição maioritário do fármaco, para um indivíduo de peso padrão de 70 kg (quadro 3.1).

Quadro 3.1. - Relação do volume de distribuição, em litros (L), com o local de distribuição, para um adulto de 70 kg (6).

Vd < 5 L	Distribui-se praticamente apenas pelo plasma
Vd ≈ 15-20 L	Distribui-se preferencialmente pelo espaço extracelular
Vd ≈ 40 L	Distribui-se uniformemente por todo o organismo
Vd >>> 40 L	Concentra-se provavelmente num tecido

O tempo de semivida de um fármaco ($t_{1/2}$), que se refere ao tempo necessário para que a concentração plasmática de um fármaco diminua em 50%, relaciona-se com o Vd. Com uma taxa de *clearance* constante, um fármaco com valores de Vd elevado terá um $t_{1/2}$ mais longo do que um fármaco com Vd inferior. Assim, qualquer fator que leve a oscilações no Vd (pela alteração da fração ligada às proteínas plasmáticas e tecidulares) vai influenciar o tempo de permanência do fármaco no organismo (46).

3.2. Clearance

A *clearance* total é definida como o volume de plasma que é depurado irreversivelmente de fármaco pelos órgãos responsáveis pela eliminação por unidade de tempo (47). É fundamental para caracterizar a eliminação do organismo e, para a maioria dos fármacos, o seu valor é constante (fármacos que sigam uma eliminação de ordem 1) (47).

A *clearance* sistémica de um fármaco (CL_{total}) é o somatório de todas as *clearances* individuais que contribuem para a eliminação total do fármaco, sendo que a via renal e hepática são as de maior impacto ($CL_{total}=CL_{renal} + CL_{n\tilde{a}o\ renal}$). Adicionalmente, relaciona a velocidade de eliminação do fármaco num determinado tempo com a correspondente concentração no plasma, como representado na equação 2 (48).

$$Velocidade\ de\ eliminação = CL \times Concentração\ plasmática$$

(Equação 2)

i. Relação da clearance creatinina com a taxa de filtração glomerular

Se um fármaco for eliminado predominantemente pelos rins e se os efeitos adversos resultam de níveis elevados da concentração plasmática do fármaco, então a modificação da dose deve ser considerada na presença de condições que afetem a função renal. Exemplos de fármacos que precisam de um ajuste mais cuidadoso são a vancomicina, os antibióticos aminoglicosídeos e a digoxina (49). Quando a *clearance* renal desejada diminui, o efeito farmacológico desejado pode ser mantido com a redução da dose ou pelo prolongamento do intervalo entre as doses (50).

A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) é um parâmetro de medição da função renal, em que fornece uma aproximação da extensão em que a eliminação renal está prejudicada (49). É aplicável para avaliar reduções na eliminação de fármacos eliminados por filtração glomerular ou secreção tubular.

Pode ser determinada diretamente através de marcadores exógenos como a inulina, o ácido etilenodiaminotetracético ou o iohexol (51). No entanto, visto que a determinação direta é um método mais dispendioso e complexo acaba por não ser utilizado com frequência na prática clínica recorrendo-se ao cálculo da *clearance* de

creatinina (CL_{cr}) para estimar um valor para a TFG pela fórmula de Cockcroft e Gault (equação 4), onde FC corresponde ao fator de correção do género (1 – homens; 0,85 – mulheres) (49,51):.

$$CL_{cr}(mL/min) = \frac{(140 - Idade(anos)) \times Peso (Kg)}{72 \times Creatinina\ Sérica \left(\frac{mg}{dL}\right)} \times FC$$

(Equação 4)

A idade, género e o peso corporal são fatores com implicação direta na CL_{cr} , uma vez que contribuem para variações na massa muscular. A creatinina é uma molécula endógena produzida pelo metabolismo muscular, por isso a diminuição da massa muscular envolve uma taxa de filtração glomerular reduzida (49,50).

4. Características inter-individuais

4.1. Idade

Os efeitos a nível da idade devem-se sobretudo a alterações fisiológicas que possam modificar a forma ou a intensidade pela qual os fármacos são absorvidos, distribuídos e/ou eliminados. Estas diferenças verificam-se maioritariamente nas extremidades etárias, ou seja, na pediatria e na geriatria.

4.1.1) Pediatria

A área pediátrica necessita de atenção redobrada no momento da decisão clínica relativa à seleção e implementação de uma determinada terapêutica, e uma criança não deve ser erroneamente considerada como um “pequeno adulto”. As variadas alterações fisiológicas que ocorrem no processo de crescimento vão apresentar consequências na cinética e dinâmica do fármaco administrado.

- **Absorção**

O pH gástrico numa fase inicial de vida (recém-nascido), encontra-se mais elevado comparativamente a uma fase mais avançada (criança), o que terá efeito direto na estabilidade dos fármacos. Desta forma, a concentração de fármacos sensíveis à degradação em pH mais ácido como por exemplo, antibióticos como a amoxicilina e a eritromicina, irão apresentar valores séricos superiores quando administrados a um bebé nos primeiros meses de vida (52,53). Contrariamente, fármacos como o itraconazol irão evidenciar uma biodisponibilidade oral inferior na medida em que é necessário um meio ácido para assegurar uma ampla extensão da sua absorção (54). Aos três anos de idade, é quando se verifica uma aproximação aos valores de referência do adulto, momento no qual também se desenvolve a mucosa gástrica(55).

Além disto, o esvaziamento gástrico é considerado lento só atingindo valores semelhantes à idade adulta por volta dos seis a oito meses de idade (56). A maior lentidão deste processo deve-se sobretudo à ausência do fenómeno de peristaltismo, resultando

numa menor capacidade de absorção e, como consequência, menor biodisponibilidade. Pelo que, para os indivíduos mais jovens, a quantidade absorvida por unidade de tempo será menor logo o tempo para alcançarem concentrações terapêuticas é mais longo (57).

- **Distribuição**

É natural que durante o desenvolvimento ocorram mudanças na composição corporal que impliquem uma alteração nos espaços fisiológicos disponíveis à distribuição dos fármacos (57).

Nas crianças, o espaço extracelular e o volume de água corporal total são superiores aos dos adultos, assim como as reservas de gordura. Na figura 4.1 é possível verificar a evolução crescente do compartimento adiposo e evolução decrescente do volume de água em relação à composição corporal total.

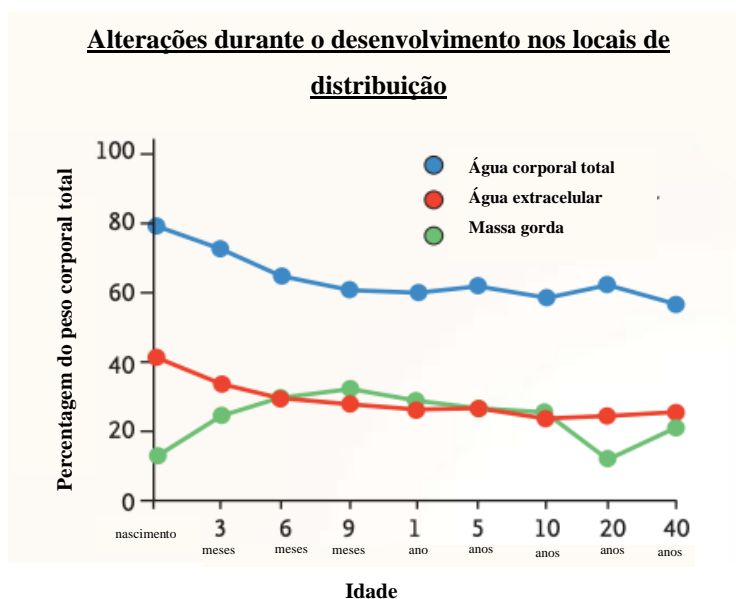


Figura 4.1 - Alteração na composição corporal ao longo do tempo. (adaptado (57))

Existindo uma maior percentagem de água corporal em conjunto com o facto de existir uma menor percentagem de massa gorda, verifica-se uma diminuição da partição, e assim do tempo de semivida e Vd de fármacos lipofílicos (58). Em contraste, fármacos hidrofílicos tendem a apresentar um Vd superior dado a maior percentagem de água corporal (57). Posto isto, num regime de administração de dose por Kg de peso corporal, são geralmente aplicadas doses superiores para fármacos hidrofílicos em crianças mais

jovens e doses inferiores para crianças mais velhas, de modo a potenciar a terapêutica e diminuir a toxicidade.

Também a presença de albumina e glicoproteína α -1 ácida em menor quantidade na população mais nova compromete a ligação às proteínas plasmáticas, tendo como consequência um aumento na fração livre de fármaco (para casos em que a afinidade por estas proteínas é maior) sendo esta responsável pela ação terapêutica (57).

- **Metabolismo**

Metabolismo fase I

O grupo de enzimas metabólicas mais relevante no processo de metabolização dos fármacos é o CYP450.

O CYP3A7 é a isoforma que é expressa de forma predominante no fígado do feto, desempenhando uma função importante de proteção contra agentes potencialmente teratogénicos (59,60). Comparativamente ao adulto, os níveis hepáticos desta isoenzima encontram-se aumentados em cerca de vinte vezes, atingindo valores equiparáveis aos do adulto por volta do primeiro ano de idade (61). Paralelamente, verifica-se um aumento gradual da CYP3A4 (59,60).

O CYP1A2 surge apenas mais tarde, por volta do primeiro e terceiro mês de idade, precisando de alguns anos para atingir os valores da idade adulta (61,62). Um estudo realizado por Kim *et al.* (2013), avaliou a farmacocinética da teofilina em recém-nascidos (63). A teofilina é maioritariamente metabolizada pelo CYP1A2, logo, através deste estudo foi possível confirmar que o aumento da *clearance* de teofilina (corrigida pelo peso corporal) estava associado ao aumento da idade pós-natal, essencialmente devido à maturação gradual da enzima.

Metabolismo fase II

Em relação às reações de conjugação, envolvendo enzimas de fase II, não há bibliografia tão bem definida, no entanto as UGTs têm um perfil de maturação com impacto na farmacocinética. Por exemplo, o paracetamol, é um analgésico e antipirético frequentemente utilizado tanto em pediatria como em adultos. A sua metabolização envolve a isoenzima UGT1A6 que apresenta no recém-nascido uma capacidade

enzimática reduzida em relação ao adulto, pelo que é correto afirmar que proporção de conjugado glucuronídeo e sulfato de acetaminofeno aumenta com a idade à medida que o sistema enzimático se desenvolve (53,57,64).

Através da figura 4.2 é possível concluir que a atividade de algumas isoformas do CYP450 e a isoforma específica da UGT - UGT2B7 – é mínima nos primeiros meses de vida. Por isso, é evidente que, para os primeiros anos de vida, a atividade metabólica é diretamente proporcional à idade.

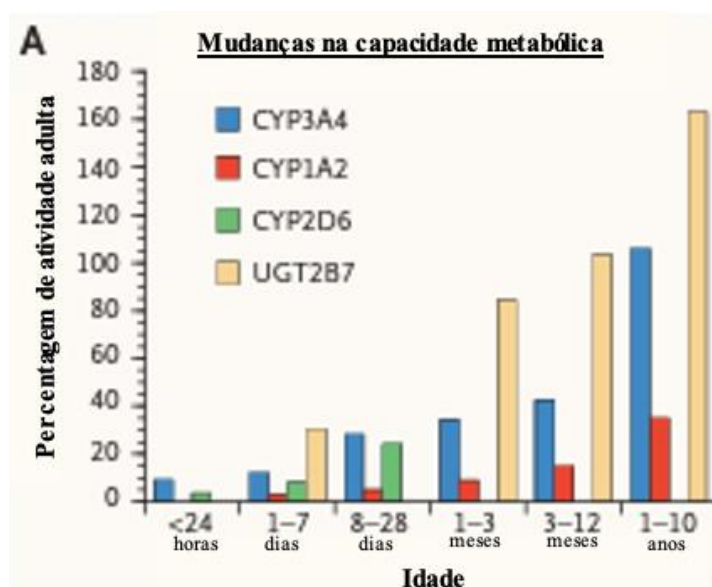


Figura 4.2– Mudanças na capacidade metabólica ao longo da idade (Adaptado de (57))

- **Excreção**

A taxa de filtração glomerular no recém-nascido, normalizado pela área de superfície corporal, representa apenas cerca de 20% da taxa adulta (65).

Por exemplo, a gentamicina (antibiótico aminoglicosídeo) apresenta nos prematuros um tempo de semivida superior ou igual a 18 horas, enquanto no adulto, é de apenas 1-4 horas, assumindo um valor de 10 horas para bebês de termo (65). A implementação de uma terapêutica com recurso a este antibiótico implica um ajuste na frequência ou uma redução de doses para evitar consequências decorrentes do alcance de concentrações de fármaco próximas ao valor mínimo tóxico (65,66).

4.1.2) Geriatria

Com o envelhecimento notam-se mudanças graduais na farmacocinética e farmacodinâmica. Comparativamente a um indivíduo jovem, a variação na capacidade de resposta farmacológica para uma mesma dose de fármaco aumenta quando aplicado na população geriátrica.

As alterações farmacocinéticas devem-se sobretudo às alterações na composição corporal e à capacidade de eliminação, uma vez que a função renal diminui cerca de 50% na população idosa (67).

A maior atenção e compreensão das mudanças relacionadas com a idade e o seu impacto na farmacocinética dos fármacos é essencial para um tratamento seguro e eficaz.

- **Absorção**

No idoso, verificam-se várias alterações a nível do trato GI. Nomeadamente, a diminuição da secreção gástrica, o que provoca um aumento do pH do meio, a redução do fluxo sanguíneo intestinal, bem como da motilidade intestinal e o atraso do esvaziamento gástrico (68–70).

Um dos fatores de maior destaque está relacionado com a diminuição do efeito de primeira passagem. Com o envelhecimento, o fígado perde cerca de 20 a 40% do seu volume e existe uma diminuição do fluxo sanguíneo nesta zona o que terá repercussões no bom funcionamento deste órgão (70,71).

Apesar destas mudanças referidas, não existe grande evidência que a idade tenha um impacto significativo a nível da etapa de absorção dos fármacos. No entanto, as condições a que esta faixa etária está comumente sujeita, como sejam hábitos nutricionais menos adequados, consumo excessivo de medicação, nomeadamente de medicação não sujeita a receita médica, como laxantes e antiácidos, podem contribuir para uma alteração na absorção de determinados fármacos (72).

- **Distribuição**

Na pessoa idosa ocorre a perda da massa muscular a par do aumento da percentagem de massa gorda e, adicionalmente, uma diminuição da água corporal total.

Estas alterações fisiológicas podem resultar num aumento do Vd de fármacos lipossolúveis e o efeito oposto para os fármacos hidrossolúveis (70).

Como abordado no capítulo inicial do processo de distribuição, a extensão da ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas é determinante na farmacocinética. Com o avançar da idade, ocorre o decréscimo da albumina sérica que é a proteína que se liga à maioria dos fármacos e, concomitantemente, parece existir um aumento da glicoproteína ácida α -1 (69,70,72). Em resultado, haverá uma variação na quantidade da fração livre de fármaco em relação à que estabelece ligação às proteínas. Portanto, é necessário promover a diminuição da dose nestas circunstâncias, uma vez que a fração livre é aquela que será farmacologicamente ativa.

- **Metabolismo**

Como referido no ponto anterior sobre as alterações no âmbito da absorção, o fígado sofre uma diminuição significativa da sua massa, bem como do seu fluxo sanguíneo (cerca de 40%) (69). Sendo este órgão o principal metabolizador do organismo humano, é natural que uma diminuição no seu volume prejudique a ação por ele desempenhada. A taxa de metabolismo vai ser, por isso, inferior prologando a permanência do fármaco em circulação, potencializando os seus efeitos secundários (73).

No entanto, de acordo com a bibliografia disponível, a capacidade de metabolização não parece diminuir consistentemente com a idade para todos os fármacos. No quadro 4.1 são apresentados exemplos de alguns fármacos cujo metabolismo sofre influência pelo avanço da idade e outros em que não é demonstrada qualquer alteração.

Quadro 4.1– Exemplos de fármacos e respectivas isoenzimas cujo metabolismo é, ou não, afetado pelo fator idade (72)

Metabolismo Dependente da Idade	Isoenzima(s)	Metabolismo Independente da Idade	Isoenzima(s)
Alprazolam	CYP3A4	Etanol	CYP2E1
Barbitúricos	CYP2C19	Isoniazida	NAT-2
Diazepam	CYP3A e CYP2C19	Lidocaína	CYP3A
Imipramina	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2	Oxazepam	CYP2C19, CYP3A
Propranolol	CYP2C19	Varfarina	CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4

CYP, citocromo P450; NAT-2: N-acetiltransferase 2

Estas diferenças devem-se sobretudo a alterações nas reações de fase I, por exemplo aquelas que envolvem o complexo CYP450. Para a generalidade dos casos, as reações de fase II não apresentam relevância neste tópico (72,74).

Um estudo tendo como objeto de análise um fármaco do grupo das benzodiazepinas – alprazolam – demonstrou que os idosos tinham um processo de eliminação do alprazolam mais lento quando comparado com os indivíduos mais jovens (75). Outro estudo realizado em 2020, sobre o diazepam, indica também que a sua eliminação será mais lenta no idoso, tendo em conta a diminuição da função hepática associada à idade, o que provocará um tempo de semivida superior (fig.4.3) (65,76).

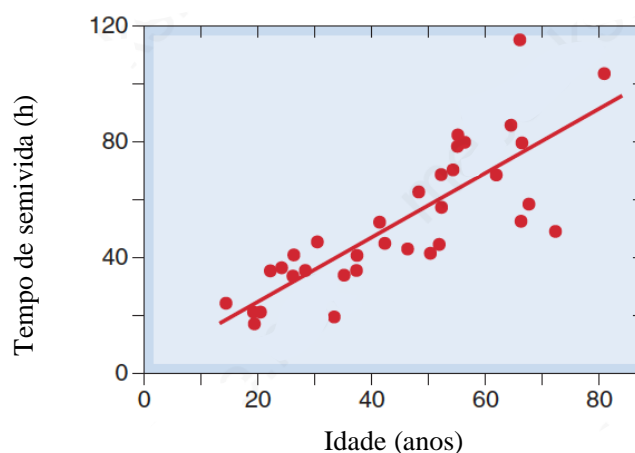


Figura 4.3– Aumento do tempo de semivida do diazepam com a idade (Adaptado (65)).

São precisos mais estudos para que se tirem conclusões assertivas sobre o efeito da idade no metabolismo da pessoa idosa e da sua real causa (69,74,77).

Além das características intrínsecas ao envelhecimento, também fatores externos podem afetar a funcionalidade do fígado, exemplo disso é o consumo excessivo de álcool ou hepatite viral. Portanto, no momento da prescrição deverá ser tida em conta a existência de uma história recente de lesão hepática para fármacos que sejam metabolizados maioritariamente por este órgão. Por fim, também a má nutrição e doenças que afetam a função hepática, como é exemplo a insuficiência cardíaca, pode alterar drasticamente a capacidade de metabolização, reduzindo o fluxo sanguíneo hepático (72).

- **Excreção**

Para a generalidade dos fármacos e seus metabolitos a eliminação é feita pelo rim. Tal como se verifica no fígado, também o rim vai perdendo massa com o avançar da idade. A perda de massa renal está associada à diminuição de tecido renal e ao facto de o número de nefrónios também diminuir, particularmente no córtex renal (78).

A taxa de filtração glomerular (TFG) vai diminuindo gradualmente com a idade, sendo que se verifica um decréscimo na ordem de 25% aos 50 anos de idade e cerca de 50% aos 75 anos (65). Esta diminuição é justificada pela redução das células tubulares e glomerulares funcionais (51).

Este declínio na TFG é a alteração fisiológica com maior relevância no âmbito da farmacocinética do idoso, uma vez que é através desta que avaliamos a função renal. Como já abordado no capítulo 2, o método mais recorrente para a determinação da TFG é o cálculo da *clearance* de creatinina. Através da sua equação podemos afirmar que a idade é um parâmetro chave, apresentando uma relação inversamente proporcional com a *clearance*, ou seja, um aumento na idade implica geralmente uma diminuição no valor de *clearance*. Para fármacos com margem terapêutica mais estreita é necessário uma atenção redobrada e um ajuste de dose para uma terapêutica eficaz, especialmente no idoso em que as suas capacidades de eliminação são mais debilitadas.

Assim, em fármacos como os antibióticos aminoglicosídeos (solúveis em água), diuréticos, digoxina, lítio e anti-inflamatórios não esteroides recorre-se à equação de Cockcroft-Gault para uma alteração na dose, com fim de obter o melhor resultado terapêutico (79,80).

Um estudo mais recente publicado em 2016 por Schroeck *et al.*, descreve a abordagem terapêutica para a insônia nas pessoas mais idosas, envolvendo o uso de benzodiazepinas e antidepressivos (81). De entre outros exemplos, mostra que a mirtazapina (antidepressivo atípico) apresenta no idoso, em comparação com o adulto, uma redução na *clearance* de cerca de 10 a 40 %, resultando em concentrações plasmáticas maiores (81). Esta diminuição pode ser explicada pelo decréscimo da função renal, notada no idoso, uma vez que a mirtazapina é, maioritariamente, eliminada pela urina.

4.2. Género

As alterações fisiológicas associadas ao género e a sua relevância para a eficácia e segurança da terapêutica farmacológica são uma temática recente e ainda pouco aprofundada. Apesar de constituir um tópico em evolução, é possível identificar algumas discrepâncias e contradições sobre a sua relevância clínica.

É evidente que o homem e a mulher não são iguais, existem inúmeras diferenças anatomofisiológicas, como por exemplo ao nível da percentagem de água corporal, massa muscular e massa gorda ou até mesmo em termos de composição hormonal. Estas diferenças vão ser discutidas ao longo deste capítulo e verificar se existem, ou não, repercussões significativas para a farmacocinética.

- **Absorção**

A maior diversidade na absorção de fármacos observada entre homens e mulheres deve-se a alterações gastrointestinais influenciadas pelas hormonas sexuais. A progesterona e os estrogénios inibem a contratilidade do intestino, diminuindo o peristaltismo intestinal (82). Nas mulheres também se verifica uma menor secreção de ácido gástrico e nota-se uma tendência para um tempo de trânsito gastrointestinal superior ao dos homens (82,83). Este tempo prolongado do trânsito gastrointestinal observado nas mulheres, pode implicar uma menor absorção a nível intestinal dada a maior retenção por um maior período do fármaco a nível gástrico (84). Além disso, um menor esvaziamento gástrico em relação aos alimentos, verificado no sexo feminino, influencia a espera para a toma de medicamentos que necessitam do estômago vazio para potenciar a sua absorção

(86). Contudo, não é uma conclusão linear uma vez que se existir um aumento no tempo de permanência do fármaco no intestino, é favorecido o contacto do fármaco com a mucosa, o que contribui para uma melhor absorção.

Além disso, de acordo com Zagrosek-Regit (2012) e Martinez & Amidon (2002), o facto da secreção gástrica se encontrar mais diminuída na mulher implica necessariamente um valor de pH gástrico mais elevado, o que pode adulterar a dissociação de fármacos que dependam de meio ácido (85,86). Por exemplo, fármacos que são ácidos fracos apresentam uma diminuição de absorção no caso da mulher. Os ácidos fracos absorvem mais rapidamente num meio ácido, por estarem na sua forma não-ionizada. Pelo que se existe um pH gástrico mais elevado (+ básico) nas mulheres, a absorção estará diminuída a nível do estômago.

Num estudo publicado por Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta (2011), acrescenta-se que também o fluxo sanguíneo gastrointestinal se encontra diminuído no sexo feminino em comparação com o masculino (87).

Contudo, têm sido publicados resultados contraditórios, por exemplo Gandhi *et al.* (2004), diz que a secreção gástrica, o pH, a osmolaridade, as concentrações de eletrólitos, os níveis de ácidos biliares e proteínas não apresentam diferenças significativas entre os sexos (88). Tal reforça a necessidade de uma maior investigação para justificar o impacto clínico do género na absorção dos fármacos.

- **Distribuição**

Em termos de distribuição, entre homens e mulheres a maior disparidade pode ser fundamentada pelas diferenças de proporção de tecido adiposo e tecido muscular. Geralmente, a mulher apresenta menor peso corporal e, portanto, também o fluxo sanguíneo é menor, bem como uma percentagem superior de massa gorda (89). É possível que fármacos hidrofílicos vão apresentar uma concentração sérica superior na mulher comparativamente ao homem, pela maior percentagem de água corporal. Em contrapartida, fármacos com características lipofílicas vão apresentar níveis séricos inferiores na mulher, visto que a percentagem de massa gorda é superior logo existe uma maior tendência para acumulação, reduzindo desta forma a sua concentração plasmática (85).

As hormonas sexuais vão ter um impacto direto na distribuição dos fármacos, uma vez que estrogénio está associado à retenção de água e a progesterona ao efeito diurético.

Altas concentrações de estradiol vão estar associadas à retenção de sódio e água, portanto, a percentagem de água corporal sofre flutuações durante o ciclo menstrual e às oscilações hormonais por ele implicadas, então é possível verificar diferenças sobre a distribuição dos fármacos comparando mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual (85).

Num estudo realizado sobre a farmacocinética do fluconazol, um fármaco antifúngico com características hidrofílicas, concluiu-se que a sua distribuição seria maior no sexo masculino, uma vez que este apresenta um total de percentagem de água corporal superior à do sexo feminino (90). O contrário acontece com os fármacos antidepressivos que para potenciar o seu efeito terapêutico são necessariamente lipofílicos e, por isso, apresentam uma maior distribuição na mulher e, naturalmente, maior ação no homem (91).

A ligação às proteínas plasmáticas tem um impacto significativo na distribuição dos fármacos como já foi anteriormente discutido. A concentração de albumina, uma das principais proteínas circulantes no plasma, não é influenciada pelos níveis de hormonas sexuais e, por isso, não apresenta diferenças relevantes nos diferentes géneros. Por outro lado, tanto a glicoproteína ácida α -1 como a α -globulina têm mostrado alterações de concentração influenciadas pelos níveis de estrogénios exógenos e/ou endógenos (92). Num estudo com fármacos antidepressivos realizado por Damoiseaux *et al.* (2014), demonstrou-se que existe um aumento de glicoproteína ácida α -1 durante o ciclo menstrual da mulher, em resultado dos níveis baixos de estrogénio. Verificou-se uma diminuição da fração livre de fármaco, uma vez que a ligação à proteína foi potenciada e, consequentemente, foi promovido um menor efeito terapêutico na mulher (91).

A relevância clínica dos diferentes estudos não está ainda bem definida.

- **Metabolismo**

As alterações na atividade das enzimas do CYP450 são maioritariamente explicadas pela variabilidade genética, mas também por alterações na expressão genética por fatores como a idade e o sexo. As variáveis que influenciam a atividade do citocromo, que pode incluir os genes regulados pelas hormonas sexuais, não são lineares (93).

Os homens e as mulheres apresentam diferenças na expressão de enzimas hepáticas, o que espelha diferentes taxas de metabolização de fármacos (94). A par da própria expressão, alguns autores defendem que também as hormonas sexuais vão desempenhar um papel diferenciador no metabolismo.

Damoiseaux & Proost (2014) e Waxman & Holloway (2009), mencionam que o estrogênio é substrato de diversas isoenzimas do complexo CYP450, nomeadamente da CYP3A4 e CYP2E1, mostrando desta forma capacidade de induzir a atividade do processo metabólico de determinados fármacos, como é o caso dos antidepressivos (91,94). Com isto, poderia ser correto aferir que a isoenzima CYP3A4 é expressa em níveis superiores nas mulheres comparativamente aos homens (85,94).

No entanto, num estudo realizado em 2011, são evidenciados resultados contraditórios, uma vez que nem sempre as diferenças que se verificam *in vitro*, são confirmadas *in vivo* (87). Por exemplo, Gandhi *et al.* (2004) descreve que em vários estudos realizados *in vitro*, utilizando fármacos como o midazolam, obtêm-se conclusões finais de que a influência do sexo na ação do CYP450 é insignificante, o que contrasta com os resultados *in vivo* que indicam que o processo de eliminação é mais rápido no sexo feminino (88). Estas discrepâncias podem ter origem na carência do efeito hormonal observado nos estudos *in vitro*.

No Quadro 4.2 estão sumarizadas as diferenças na expressão de alguns CYPs nos dois sexos.

Quadro 4.2 - Expressão enzimática nos diferentes sexos (Adaptado de (87)).

Via enzimática	Sexo masculino vs Sexo Feminino
CYP1A2	M > F
CYP2C9	M = F
CYP2C19	M > F, M = F, F > M *
CYP2D6	M = F
CYP2E1	M > F
CYP3A4	F > M, M = F *
UGT	M > F

CYP, citocromo P450; F, sexo feminino; M, sexo masculino; UGT, uridinina difosfato glucuronosiltransferase; *, estudos contraditórios têm sido publicados

Metabolismo fase I

Como já foi referenciado acima, as isoenzimas do CYP450 são responsáveis pela maior parte da metabolização dos fármacos, especialmente o CYP3A4.

Soldin *et al.* (2011), revelaram que, após a análise de alguns estudos, a mulher evidencia um aumento de cerca de 20-30% na *clearance* de fármacos substratos da CYP3A, comparativamente ao homem (95). Em adição, Franconi *et al.* (2007) reforça a

ideia de que o CYP3A4, isoenzima maioritariamente envolvida na metabolização de fármacos como a eritromicina, diazepam, verapamilo, entre outros, promove um clearance superior no sexo feminino (92). Apesar destas evidências, os estudos não chegam à conclusão do impacto que isso poderá ter na terapêutica e inclusivamente alguns dados manifestam-se contraditórios (87,95,96).

A discrepância nos resultados tem sido muitas vezes explicada através da expressão dos transportadores de efluxo, nomeadamente a Gp-P (97). O homem apresenta uma maior expressão do transportador a nível hepático, cerca de 2,4 vezes maior comparativamente ao sexo feminino (98). Deste modo, verificam-se níveis intracelulares (no hepatócito) de fármaco mais elevados na mulher em comparação com o homem e, por isso, a magnitude da metabolização pelo CYP3A4 (que partilha os substratos geralmente com a Gp-P) será também superior. Alguns estudos verificam que existem diferenças entre as vias de administração e os valores de *clearance* do fármaco, o que nos indica que também a nível intestinal a expressão da Gp-P terá impacto. Por exemplo, o verapamilo (bloqueador dos canais de cálcio, substrato conhecido da CYP3A4 e Gp-P) demonstrou que na mulher, após administração por via IV, tem um *clearance* total superior ao homem (98). No entanto, outros estudos com o mesmo fármaco não indicam diferenças relacionadas com o sexo numa administração por via oral ou até provam mesmo o contrário, indicando que o homem apresenta um valor de clearance maior (98). Estes resultados sugerem uma diferença relacionada com o género envolvendo a CYP3A4 ou a Gp-P no intestino que contrabalança o efeito relacionado com o sexo no fígado (98).

O “*erythromycin breath test* (EBT)”, que envolve a medição da excreção de dióxido de carbono marcado com ^{14}C libertado pela di-metilação da eritromicina após uma dose por via IV do fármaco também marcado, bem como a *clearance* do midazolam (via IV) têm sido recorrentemente utilizados para estudar a atividade da CYP3A4 (89,99). A eritromicina é substrato da Gp-P e da CYP3A4 e o midazolam apenas da CYP3A4. Através do EBT, comprovou-se que a atividade metabólica da CYP3A4 representava nas mulheres uma superioridade de 40 a 50% (89). No entanto, para o midazolam não se registaram diferenças significativas pela alteração do género (89). Esta oposição entre resultados destes dois fármacos, metabolizados pela mesma enzima do CYP450, suporta a teoria de que a P-Gp é um fator determinante para a definição da influência da característica género na farmacocinética dos fármacos (89,98).

Metabolismo fase II

Existe uma lacuna maior no que diz respeito aos estudos direcionados para a influência do gênero no metabolismo de fase II. Os estudos encontrados afirmam existir alterações entre os sexos, em que o homem apresenta uma tendência para um aumento neste processo (87,100,101).

De acordo com Court *et al.* (2001), o sexo masculino apresenta uma quantidade de UGT1A6 50 % superior, comparativamente ao sexo feminino (89,100). O processo de metabolização do paracetamol depende da glucuronidação, desempenhada em grande parte pela enzima UGT1A6. Deste modo, a capacidade de metabolização deste fármaco foi claramente afetada pelo sexo do indivíduo em análise, sendo menor nas mulheres do que nos homens (89,92).

Em 2011, Carrasco-Portugal & Flores-Murrieta suportaram os estudos anteriormente realizados confirmando a menor atividade da UGT na mulher quando comparada ao homem, usando fármacos como oxazepam, paracetamol, micofenolato de mofetil e labetalol (87). Apesar destes resultados concordantes, são poucos ainda os estudos debruçados sobre esta temática e que revelem uma relevância clínica clara.

Em relação às sulfotransferases, os estudos disponíveis defendem que o homem apresenta maior atividade em relação à mulher (92,101,102). Assim, fármacos cuja metabolização dependa desta via vão apresentar, no homem, menor tempo de semivida, ou seja, valores de concentração plasmática mais reduzido, diminuindo a hipótese de ocorrência de efeitos adversos, mas também o tempo de ação terapêutica.

Em 2002, Marietta & Berg, conseguem provar que existe uma atividade superior de cerca de 14% no homem na TPMT, e que em relação à COMT, a mulher apresenta menos 25% de atividade nesta enzima (101). Em 2007, Franconi *et al.*, corroboraram estas descobertas (92,101).

O quadro 4.3 sumariza alguns exemplos de vias enzimáticas com o seu respetivo substrato e qual o sexo com maior impacto na eliminação do fármaco.

Quadro 4.3 - Diferenças de género nas enzimas de fase II (Adaptado de (92)).

Via enzimática	Substrato	Eliminação
TPMT	6 - Mercaptopurina	Maior no homem
Glucuronidação	Paracetamol	Maior no homem
Dihidropirimidina desidrogenase	6 - Mercaptopurina	Maior no homem
UDP-glucuronosiltransferase	Cafeína	Maior no homem
N-acetiltransferase	Cafeína, dapsona	Não há diferenças
COMT	Adrenalina	Maior no homem

COMT = catecol-o-metiltransferase; TPMT = tiopurina-metiltransferase.

- **Excreção**

Como já foi abordado, a equação da *clearance* de creatinina é um parâmetro fundamental que vai determinar a capacidade de excreção de um indivíduo. Pela observação da equação de Cockcroft-Gault, podemos afirmar que o peso corporal tem um efeito crescente na taxa de filtração glomerular. O sexo masculino tem tendencialmente maior peso corporal do que o sexo feminino, pelo que naturalmente a *clearance* no homem reflete diretamente esse aumento (102,103). O peso corporal não é única e exclusivamente a característica associada ao género que influencia alterações na *clearance* da creatinina. A creatinina é produzida pelo metabolismo da creatina presentes nas células musculares ((104), pelo que a quantidade de massa muscular também será um fator de análise decisivo. Assim, é preciso associar um fator de correção à equação de Cockcroft-Gault (1 – homens; 0,85 – mulheres) de forma a evitar um erro por excesso associado ao sexo do indivíduo.

Tendo em conta estas condições, a *clearance* renal é 10 % menor nas mulheres em comparação ao homem (102).

Apesar de concluir-se que o peso é um fator *major* na diferença deste processo entre os dois sexos, é preciso não esquecer a importância das hormonas sexuais. A testosterona, hormona masculina, apresenta um efeito indutor sobre o metabolismo muscular, que acaba por aumentar a *clearance* de creatinina (82,105).

Franconi *et al.* (2007), apontaram que o metotrexato, mesmo após a normalização pelo peso corporal, apresentava diferenças na taxa de excreção reforçando a ideia de que não só o peso, mas também as hormonas sexuais, mais especificamente a testosterona, têm impacto nesta etapa final do ciclo geral do medicamento (92). Adiante, ressaltam também que um outro estudo, realizado em humanos, com a amantadina, resultou numa menor clearance nas mulheres, contribuindo para um maior tempo de semivida do fármaco potenciando a sua permanência no organismo e, naturalmente, a sua toxicidade (92).

Um estudo realizado em 2002, com o objetivo de demonstrar o efeito do sexo na farmacocinética da linezolida, concluiu que a clearance nas mulheres é inferior à dos homens em cerca de 20% (106). Ainda assim, não se crê que exista uma relevância clínica que justifique o ajuste de dose para este fármaco tendo em conta o fator género, uma vez que é um antibiótico com ampla gama de concentrações bem toleradas (106).

Ainda que existam já alguns estudos nesta área, a importância clínica destas diferenças entre o género feminino e masculino ainda não estão bem esclarecidas. Será importante realizar mais investigação neste âmbito, sobretudo em humanos, para fármacos de margem mais estreita (107,108).

4.3. Genética

Os fatores genéticos que influenciam os níveis enzimáticos são responsáveis por diferenças na resposta à terapêutica, dando origem aos polimorfismos genéticos no metabolismo dos fármacos (35). Com o avanço da tecnologia e dos métodos utilizados, foi possível identificar alterações nas enzimas, transportadores e recetores que explicam transtornos nas respostas farmacológicas. Associado a estas descobertas surgiu o conceito de farmacogenética, que procura caracterizar a variabilidade inter-individual no resultado terapêutico a nível genético (109).

Pela variabilidade genética, as populações podem ser classificadas de acordo com o seu perfil metabólico, como metabolizadores lentos (ML), intermédios (MI), extensos (ME) ou ultrarrápidos (MUR) (110). Desta forma, compreendemos que o fenótipo de cada um vai ter impacto no seu perfil metabólico.

Os ML resultam de uma variação no gene que confere uma atividade enzimática diminuída ou até mesmo ausente. Com isto, apresentam maior tendência para acumular o fármaco, tornando mais evidentes os seus efeitos adversos sendo necessário fazer um ajuste na terapêutica, reduzindo a dose (111). Para o caso dos pró-fármacos, a conversão do fármaco no seu metabolito é crucial para a eficácia do tratamento. Sendo a capacidade metabólica pobre, os indivíduos com fenótipo ML vão ser incapazes de converter eficazmente os pró-fármacos no seu metabolito ativo, prejudicando a eficácia da terapêutica (111).

Adicionalmente, existe o fenótipo intermédio. Estes podem ser compostos por um par de alelos em que um dá origem a uma proteína ausente ou não funcional e outro resulta numa proteína com funções reduzidas (111). Além disso, o par de genes do indivíduo pode ter cada um a variante que resulta numa proteína com função reduzida ou, ainda, um alelo resulta numa proteína com função reduzida e o outro tem uma sequência consistente dum proteína em pleno funcionamento (111). O resultado clínico pode assemelhar-se com os ML.

Os ME são considerados os metabolizadores “normais”. Isto porque, apresentam uma atividade enzimática regular, resultante de cada membro do par de alelos ter uma sequência normal ou *wild-type* consistente com a proteína funcional. Finalmente, os MUR como o próprio nome indica, caracterizam-se por um metabolismo acelerado pela presença de duas cópias ou mais do gene funcional (111). Como tal, pode não ser atingido o efeito terapêutico com as doses estabelecidas, sendo necessário aumentá-las (111). Por outro lado, para o caso particular dos pró-fármacos, o aumento do metabolismo vai potenciar a formação do metabolito ativo, no entanto pode acrescentar problemas de toxicidade (111).

Curiosamente, a variabilidade que se encontram na farmacocinética entre etnias tem muitas vezes origem na genética, uma vez que, os polimorfismos exibem frequências diferentes de acordo com a genética individual (65).

De seguida são demonstrados alguns exemplos específicos de polimorfismos genéticos mais estudados e do seu impacto na farmacocinética dos seus respetivos substratos.

Metabolismo Fase I

As isoenzimas do CYP450 são as enzimas de maior relevância do metabolismo de fase I. Estas estão divididas em famílias identificadas por números (CYP1, CYP2, CYP3...) e subfamílias representadas por letras (CYP1A, CYP2B..) baseado em semelhanças na composição dos aminoácidos.

As maiores famílias de enzima metabólicas são o CYP1, CYP2 e CYP3 por isso essas serão o foco deste capítulo (112).

- **CYP1A2**

A isoenzima 1A2 do citocromo P450 (CYP1A2) está presente apenas no fígado e representa cerca de 15% do total dos citocromos (113). O CYP1A2 é responsável por mais de 90% da eliminação de cafeína (113). Desta forma, a cafeína é útil para determinar a atividade desta enzima e os fatores que a influenciam (114).

A variante alélica mais frequente é a CYP1A2*1F, que resulta num aumento da expressão causada por um polimorfismo de nucleótido único (SNP), associado a um aumento da atividade enzimática pela indução da expressão da CYP1A2 (115). Além da diferença na atividade enzimática provocada pelo polimorfismo, também o fumo do tabaco, a ingestão de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e certos medicamentos (por exemplo, omeprazol) aumentam a sua atividade, enquanto muitos fármacos, como a teofilina, a fluvoxamina, o verapamilo, a cimetidina e contraceptivos orais, podem inibir a atividade da CYP1A2 (116,117).

A olanzapina sofre oxidação através de reações catalisadas por diferentes isoformas do CYP450. A isoforma CYP1A2 é aquela que metaboliza mais extensamente o antipsicótico. Por isso, é expectável que na presença de fatores que alterem a atividade desta enzima ocorram oscilações sobre o metabolismo do fármaco (118). O polimorfismo CYP1A2*1F confere um aumento na atividade enzimática, pelo que portadores deste polimorfismo terão uma eficácia diminuída da terapêutica com olanzapina, uma vez que o processo de eliminação é acelerado (118).

Laika *et al.* (2010) apoiaram que o genótipo CYP1A2*1F/*1F apresenta influência significativa, reduzindo em média 22% os níveis séricos de olanzapina independente do efeito bem conhecido de agentes como fumo do tabaco ou outros fármacos (119). A dieta padrão e ambiente controlado durante a hospitalização permitiu

excluir outros agentes indutores (por exemplo, indutores alimentares) como explicação. No entanto este estudo mostra-se um pouco limitativo, pois não foi concebido como um estudo randomizado e controlado por placebo, embora tenha sido um bom reflexo da prática natural. Além disso, os participantes não foram avaliados por mais de 4 semanas e a influência de a co-medicação não pode ser totalmente medida ou excluída. As realizações de mais estudos com amostras mais significativas são necessários para confirmar a descobertas. Em 2015, Czerwensky *et al.* suportaram a mesma influência significativa do polimorfismo *1F nas concentrações plasmáticas da olanzapina, no entanto também o uso de contraceptivos não foi documentado, ou não se pode excluir totalmente a administração concomitante de outra medicação (120).

Contrariamente, existem estudos em que não se verifica uma associação significativa entre a mudança genética e a diminuição dos níveis sérios do antipsicótico(121–123). Nestes estudos, a influência de fatores externos como o consumo de tabaco mostraram ter mais impacto.

- **CYP2D6**

Os alelos mais relatados são categorizados em grupos funcionais como: função normal (por exemplo, CYP2D6*1, *2 e *35), função diminuída (por exemplo, CYP2D6*9, *10, *17, *29, e *41) e nenhuma função (por exemplo, CYP2D6*3, *4, *5, *6) (124).

Os opioides são usados principalmente para controlar a dor aguda e crónica. Os efeitos analgésicos e os perfis de eventos adversos desses fármacos apresentam grande variabilidade inter-individual. Excluindo a morfina, o tapentadol e o levorfanol, que são em grande parte glucuronidados, múltiplas vias do CYP, predominantemente CYP3A, CYP2B6 e CYP2D6 metabolizam fármacos agonistas opioides (124).

A codeína é um pró-fármaco que sofre O-desmetilação para originar o metabolito ativo, a morfina (125). Este processo é mediado pelo CYP2D6 e é responsável por cerca de 10% da via geral de eliminação do fármaco (125).

Os ML sem atividade da CYP2D6 exibiram concentrações plasmáticas excessivamente baixas e as taxas de recuperação urinária de morfina e glucuronídeos de morfina (que avaliam a biodisponibilidade) foram igualmente baixas, com isto verificou-se baixa eficácia no efeito analgésico da codeína (126). Da mesma forma, eles podem ter um risco menor em desenvolver dependência do fármaco porque o princípio ativo que

atua nos recetores μ -opioides está em falta (126). Por outro lado, vários estudos descreveram efeitos colaterais graves de opioides após a ingestão de codeína em indivíduos posteriormente identificados como MUR de substratos da CYP2D6 (127).

Kirchheiner *et al.* (2007) concluíram que o metabolismo ultrarrápido da codeína causado pela duplicação do gene CYP2D6 resultou numa taxa 1,5 vezes maior da exposição à morfina comparada aos ME (126). Por outras palavras, para um MUR (cerca de 3% em muitas populações caucasianas (126,128),) uma dose de 30 mg de codeína produziu os mesmos efeitos que uma dose de 45 mg em ME (cerca de 50% em populações caucasianas(128)). Esta diferença é apenas moderada, mas o risco de intoxicação por opioides pode aumentar para os MUR se outros fatores adicionais, como a redução da função renal ou a inibição adicional de outras enzimas (ex: CYP3A4) (126).

- **CYP2C9**

Os substratos importantes da CYP2C9 incluem varfarina (isómero S), acenocumarol, fenitoína, losartan, fluvastatina, a maioria das sulfonilureias e vários anti-inflamatórios não esteróides (110).

As variantes mais estudadas da CYP2C9, visto que provocam uma alteração funcionalmente prejudicial, são a CYP2C9*2 e a CYP2C9*3 (129). Estas variantes estão associadas a uma diminuição da atividade enzimática e, por isso, à redução da *clearance* da (S)-varfarina (129). As frequências alélicas da CYP2C9*2 e CYP2C9*3 são em torno de 12% e 6% na população europeia (130). Mais recentemente, descobriu-se a variante CYP2C9*11 que também é caracterizada pela diminuição da eliminação do fármaco, o que quer dizer que provoca a redução da atividade enzimática (131). Sendo esta última variante aproximadamente 10 vezes mais comum entre os africanos em comparação com os europeus (132).

Yuen *et al.* (2010) reportaram que a presença de CYP2C9*2 ou CYP2C9*3 reduz significativamente a *clearance* da (S)-varfarina em cerca de 35% (133). Higashi *et al.* (2002) relataram que em pessoas com estes genótipos, o metabolismo da varfarina é retardado e o seu tempo de semivida é prolongado (134). Além disto, estes alelos também estão associados a um risco mais elevado de valores da razão normalizada internacional (INR do inglês, *international normalized ratio*) supraterapêuticos (129). O INR é utilizado na monitorização de doentes que fazem terapêutica anticoagulante e representa a relação entre o tempo de protrombina do doente e um valor padrão do tempo de

protrombina, quanto maior o seu valor maior será o tempo que o sangue leva a coagular (135).

Por fim, estão relacionados também a um tempo prolongado para atingir o estado estacionário e a um risco de hemorragia três a quatro vezes superior, especialmente durante o período de indução (129).

Wanounou *et al.* (2022) estudaram o impacto da variante CYP2C9*11 na farmacocinética da fenitoína e da (S)-varfarina (131). Os resultados do seu estudo *in vivo* indicam que o CYP2C9*11 está associado a uma redução significativa na capacidade metabólica em relação a estes dois substratos da CYP2C9. Especificamente, a razão metabólica da fenitoína e a clearance oral da S-varfarina foram reduzidas em mais de 50% entre os portadores do genótipo CYP2C9*1/*11 em comparação com os portadores do genótipo wild type. A administração de doses terapêuticas “normais” destes fármacos e possivelmente de outros substratos da CYP2C9 a portadores desta variante pode resultar em toxicidade clinicamente significativa (131).

- **CYP2C19**

O CYP2C19 participa do metabolismo de muitos medicamentos clinicamente relevantes como benzodiazepinas, inibidores da bomba de prótons (IBP), inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos e voriconazol, e é importante para a ativação metabólica do pró-fármaco clopidogrel (136).

Erros no *splicing* no CYP2C19 dão origem ao polimorfismo CYP2C19*2, caracterizado pela diminuição da atividade enzimática (presente em 16% dos caucasianos) (136). O clopidogrel é substrato desta enzima e é utilizado como antiagregante plaquetar. Como anteriormente mencionado, o clopidogrel é um pró-fármaco pelo que requer a ativação através do metabolismo enzimático, nomeadamente pelo CYP2C19. As pessoas que transportam este polimorfismo são caracterizadas pelo fenótipo de ML, pelo que terão menos benefícios terapêuticos e existe um maior risco de eventos cardiovasculares (136,137). O oposto ocorre com o omeprazol visto que o metabolismo inativa o fármaco. Ou seja, uma pessoa com um fenótipo ML terá maiores concentrações plasmáticas do IBP comparativamente a metabolizadores normais, potenciando os resultados terapêuticos (138).

Por outro lado, através de um SNP obtém-se o genótipo CYP2C19*17, que se caracteriza por uma metabolização acelerada (1 alelo – ME; 2 alelos – MUR) (139). Os

portadores do alelo CYP2C19*17 demonstram a formação do metabólito ativo do clopidogrel modestamente maior, assim como a inibição da reatividade plaquetária e o risco de hemorragia em comparação com os não portadores (139).

- **CYP3A4 e CYP3A5**

Embora o CYP3A4 seja a isoenzima mais relevante para o metabolismo dos fármacos (metaboliza cerca de 30-40% dos fármacos), muitos são também metabolizados pelo CYP3A5, no qual existem polimorfismos genéticos (114). Certamente existe uma variabilidade inter-individual significativa na atividade da CYP3A4, mas o impacto é maior para outros fatores, como os seus indutores e inibidores, comparativamente ao polimorfismo genético, que é raro (114).

O polimorfismo CYP3A4*22 é aquele que demonstra ter algum impacto na farmacocinética dos fármacos (atualmente o tacrolímus, a ciclosporina e as estatinas são os mais exaustivamente estudados) (140). Elens *et al.* (2013) usaram as sondas de fenotipagem padrão-ouro da CYP3A, midazolam e eritromicina, como indicadores para avaliar o efeito *in vivo* da CYP3A4*22 no metabolismo do midazolam e da eritromicina, mostrando que os doentes com cancro portadores do polimorfismo tiveram uma redução de 40% na *clearance* da eritromicina e uma razão metabólica do midazolam inferior em 21% (141).

O mais comum e bem estudado alelo variante não funcional é o CYP3A5*3 (110). O CYP3A5*3 foi encontrado com frequências muito elevadas nas populações europeias (94,3%) (130). As populações com expressão homozigótica do alelo variante CYP3A5*3 são frequentemente referidos como ML da CYP3A5 (142). Por outro lado, as pessoas com pelo menos um alelo CYP3A5*1 são capazes de produzir enzimas CYP3A5 funcionais e são conhecidos como ME (142). Zuo *et al.* (2013) estudaram o efeito do polimorfismo CYP3A5*3 na interação medicamentosa entre tacrolímus e amlodipina (143). O alelo CYP3A5*3 é o principal determinante da *clearance* do tacrolímus e amlodipina e há interações farmacocinéticas significativas entre estes fármacos de acordo com os genótipos CYP3A5. A amlodipina aumentou significativamente a exposição sistémica do tacrolímus em portadores da CYP3A5*1 e promoveu a sua diminuição em homozigotas da CYP3A5*3. O ajuste da dose de tacrolímus deve ser considerado de acordo com o polimorfismo genético CYP3A5*3 quando este é coadministrado com amlodipina.

Considerando as informações da CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 são necessários ajustes na terapêutica de forma a evitar problemas na terapêutica associado à diminuição do metabolismo e consequente toxicidade. No quadro 4.4 são evidenciados os ajustes na terapêutica da codeína, fenitoína, do clopidogrel segundo as guidelines do consórcio de implementação de farmacogenética clínica.

Quadro 4.4 – Recomendações do consórcio de implementação de farmacogenética clínica na terapêutica com codeína, fenitoína e clopidogrel tendo em conta o fenótipo dos polimorfismos no gene CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 (144–146).

Gene / fármaco	Polimorfismo	Recomendação terapêutica
CYP2D6 / Codeína (144)	MLs (*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6)	Evitar o uso de codeína devido à falta de eficácia
	MURs (*1/*1, *1/*2)	Evitar o uso de codeína devido ao potencial de toxicidade.
CYP2C9 / Fenitoína (146)	MIIs (*1/*3, *2/*2)	A dose inicial deve ser a estabelecida. Nas doses seguintes fazer uma redução de pelo menos 25% na dose de manutenção. As doses de manutenção subsequentes devem ser ajustadas com base na resposta terapêutica.
	MLs (*2/*3, *3/*3)	A dose inicial deve ser a estabelecida. Posteriormente, deve considerar-se uma redução de pelo menos 50% da dose inicial de manutenção com doses de manutenção subsequentes ajustadas com base na resposta terapêutica.
CYP2C19 / Clopidogrel (145)	ML (*2/*2)	Prasugrel ou outra terapia alternativa (se não existir contra-indicação)
	MURs (*1/*17, *17/*17)	Dose normal recomendada

CYP, citocromo P450; MI, metabolizadores intermédios; ML, metabolizadores lentos MUR, metabolizadores ultrarápidos.

Metabolismo Fase II

O exemplo mais relevante de polimorfismos em enzimas do metabolismo de fase II são os que ocorrem na UGT. Estas enzimas catalisam a glucuronidação de vários fármacos antiepiléticos.

Por exemplo, a inativação metabólica da lamotrigina é catalisada pela UGT, principalmente por UGT1A4 e UGT2B7 (147). Um estudo realizado em 2018 demonstrou que as variantes UGT2B7-161C>T exibiram valores do rácio dose-concentração significativamente aumentados para a lamotrigina, uma vez que este polimorfismo altera a transcrição da enzima afetando o poder metabólico (148). Além disto, Milosheska *et al.* (2016) reforçaram que, para a enzima UGT2B7 o alelo T do polimorfismo 161C>T bem como o alelo G do polimorfismo 372A>G estão envolvidos na redução e aumento, respetivamente, da clearance plasmática da lamotrigina (147). Apesar destas evidências, é ainda complicado concluir o impacto clínico destes polimorfismos. A lamotrigina é capaz de induzir o seu próprio metabolismo pelo que é difícil concluir se a diferença na concentração plasmática do fármaco é devido ao polimorfismo UGT ou não (149).

Outro exemplo de relevância é o polimorfismo UGT1A1*28, que implica uma diminuição na transcrição do gene reduzindo, conseqüentemente, a ação enzimática(150).

O SN-38, um metabolito ativo do irinotecano, é metabolizado por glucuronidação com isoformas UGT1A, 1A1, 1A7, 1A9 e 1A10 (151). Toffoli *et al* (2006), observaram um risco significativamente aumentado para desenvolver toxicidade hematológica (neutropenia) entre doentes portadores do alelo *28, o que só foi relevante para o primeiro ciclo da quimioterapia e não observado durante todo o período de tratamento (152). A associação do polimorfismo com maior taxa de resposta poderia ser explicada pelas alterações na farmacocinética. Neste estudo, o genótipo polimórfico homozigota foi associado a uma diminuição significativa, de aproximadamente 50%, no rácio de glucuronidação (definido pelo quociente SN38G AUC/SN38 AUC) em comparação com o *wild type* (152).

Estes e outros estudos ajudaram a concluir que a farmacogenética do irinotecano indica que um polimorfismo do gene UGT1A1 predispõe os doentes a severa toxicidade (150,152). Desta forma, a *US Food and Drug Administration* (FDA) recomendam a genotipagem dos doentes para o polimorfismo UGT1A1*28, para que se perceba a necessidade, ou não, de ajustar (reduzir) a dose de irinotecano (153).

Transportadores

A Gp-P é um transportador transmembranar acionado por ATP, capaz de transportar para fora da célula uma ampla variedade de compostos hidrofóbicos estruturalmente diversos e funcionalmente não relacionados, é codificado pelo gene ABCB1/MDR1 (154).

O polimorfismo do gene MDR1 3435 C/T está associado a uma significativa redução na expressão da Gp-P. Sendo a digoxina um substrato deste transportador, estudos demonstram que as concentrações da digoxina no estado estacionário são superiores na presença do polimorfismo (155,156).

Os OATPs são transportadores de influxo de membrana que regulam a captação celular de vários compostos endógenos e alguns fármacos (157). A proteína OATP1B1 é codificada pelo gene SLCO1B1 (158). Guan *et al.*(2019), realizaram um estudo sobre a farmacogenética das estatinas, substratos do OATP1B1, no qual dois polimorfismos, 388A>G e 521T>C, mostraram influência na eficácia do tratamento com estatinas (159). Os resultados mostraram que a exposição da sinvastatina no plasma e no tecido muscular aumentou significativamente em doentes com genótipo SLCO1B1 521CC genótipo do que aqueles com outros genótipos (159). Por isso, o polimorfismo está associado a um aumento na concentração do fármaco e paralelamente ao aumento dos seus efeitos adversos, nomeadamente a miopatia.

4.4. Peso corporal

A composição corporal contempla essencialmente a massa gorda e a massa magra. Esta última engloba todas as proteínas do nosso corpo incluindo tecidos metabólicos, como o músculo, fígado e rim, bem como ossos e água corporal total (160).

Os medicamentos geralmente são prescritos de acordo com três abordagens: dose fixa, dose baseada no peso ou dose baseada na superfície corporal. Estas duas últimas abordagens pressupõem que os parâmetros farmacocinéticos do fármaco diferem com a variação de peso (161). A questão será se uma dose predefinida, ex: 500 mg, administrada a um indivíduo de 75kg será a mais indicada para um indivíduo de 150kg, por exemplo.

Com o desenvolvimento dos tópicos anteriores já foi possível verificar que pequenas variações no peso corporal demonstram impacto na farmacocinética dos

fármacos, principalmente a nível do processo de distribuição. Muitas dessas alterações a nível do peso relacionam-se com o avanço da idade, que implica uma perda de massa muscular e aumento de massa gorda, ou mesmo no sexo feminino em que esse aumento de massa gorda geralmente também se verifica. Um aumento da massa gorda, implica um aumento do tempo de semivida e do Vd para fármacos com propriedades lipofílicas (77).

Neste capítulo o foco será o extremo da alteração de peso corporal – a obesidade.

- **Absorção**

Teoricamente, são de esperar algumas alterações na pessoa com excesso de peso. É expectável que pelo aumento do débito cardíaco, ocorra um aumento do fluxo sanguíneo a nível intestinal e que, em resultado disso, o processo de absorção seja potenciado. Por outro lado, espera-se que para alguns fármacos possa existir uma diminuição na biodisponibilidade, uma vez que também sendo o fluxo hepático maior, irá aumentar o efeito de primeira passagem (162).

Contudo, a influência do peso ainda não se encontra bem definida ao nível da absorção e mais estudos são necessários para concluir a sua relevância no ponto inicial do processo farmacocinético.

- **Distribuição**

A obesidade traduz-se num aumento do tecido adiposo do organismo, esta presença excessiva de tecido adiposo pode alterar a farmacocinética dos fármacos, especialmente os seus volumes aparentes de distribuição. Se o fármaco apresentar uma larga afinidade lipofílica, a quantidade de fármaco livre no tecido adiposo será reduzida e, contrariamente, existirá uma elevada acumulação neste tecido. Por este motivo, em doentes obesos sob terapêutica com fármacos com estas características (por exemplo diazepam, carbamazepina, trazodona), o Vd será muito maior comparativamente a um indivíduo de peso normal (163).

Um estudo sobre o efeito da obesidade na farmacocinética do apixabano (fármaco anticoagulante oral), mostrou que o Vd era dos parâmetros mais afetados pelo aumento de peso corporal (164). Os grupos foram divididos de acordo com o peso e categorizados como: baixo (< 50 kg e índice de massa corporal < 30 kg/m²), referência (65-85 kg), alto (>120 kg e índice de massa corporal > 30 kg/m²). A exposição ao apixabano,

representado pela AUC do tempo zero a infinito ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$), foi 23 % inferior no grupo de peso maior em comparação ao grupo de peso de referência (164). Pelo que, para uma mesma dose de fármaco administrada, o Vd será superior na pessoa obesa.

Além da diferença marcada no Vd, também alguns estudos referem que a ligação às proteínas plasmáticas parece sofrer mudanças com o aumento do peso. O aumento dos triglicéridos, colesterol, lipoproteínas e ácidos gordos livres pode interferir com a ligação às proteínas de alguns fármacos, aumentando a sua fração livre. Em contraste, os níveis de glicoproteína ácida α -1 encontram-se aumentados na pessoa obesa, pelo que fármacos que tenham uma elevada afinidade por esta proteína vão apresentar uma fração livre, disponível para ação terapêutica, diminuída (163,165).

- **Metabolismo**

Metabolismo fase I

Devido ao excesso de gordura no fígado a sua capacidade funcional pode ser alterada em resultado do estreitamento sinusoidal, ou seja, a obstrução dos pequenos vasos sanguíneos do órgão. No entanto, como a obesidade também está associada a um aumento do fluxo sanguíneo e do débito cardíaco, o fluxo hepático acaba por não ser significativamente reduzido nas pessoas obesas (166).

No que diz respeito à atividade das enzimas metabólicas, especialmente às do complexo do CYP450, ainda não existem conclusões bem definidas. Alguns estudos indicam alterações no CYP2E1 e CYP3A4 existindo um aumento e diminuição de atividade, respetivamente (166–168).

Rongen *et al.* (2016) demonstraram o aumento da atividade da CYP2E1 em obesos através da análise do metabolismo do paracetamol (169). O paracetamol, como já anteriormente referido, é extensamente metabolizado pelo processo de glucuronidação. Aproximadamente, 5 a 10 % deste fármaco é metabolizado pelo CYP450, principalmente pelo CYP2E1, resultando no seu metabolito tóxico – N-acetil-p-benzoquinonamina (169,170). Eles explicam que este aumento na atividade da CYP2E1 pode estar associado a dois fatores associados à obesidade: a) Esteatose hepática não alcoólica, que consiste num acúmulo de gordura no fígado ou b) resistência à insulina (169). Concluindo, o excesso de peso implica concentrações plasmáticas de paracetamol inferiores, pelo que é necessário doses superiores para obter o efeito terapêutico desejado.

Adicionalmente, a maioria dos estudos revelaram que a atividade da CYP1A2 (enzima responsável por metabolizar fármacos como antidepressivos, como por exemplo, a duloxetina, antipsicóticos como a olanzapina, teofilina e cafeína) é diminuída com a obesidade (171).

Alguns estudos realizados em animais e *in vitro* demonstraram uma redução na atividade da CYP3A4, indicando uma diminuição da capacidade metabólica nas pessoas obesas (168,172,173). Ulvestad *et al.* (2013), investigaram o impacto da expressão da CYP3A4 no fígado e intestino na variabilidade farmacocinética da atorvastatina (174). Através de amostras de fígado verificou-se uma menor quantidade nos níveis de CYP3A4. Revelou-se assim que um aumento no índice da massa corporal está relacionado com uma diminuição da atividade da CYP3A4, o que diminui a *clearance* da atorvastatina (174), contribuindo para acumulação do fármaco podendo alcançar concentrações tóxicas.

Metabolismo fase II

O aumento do tamanho do fígado ou doenças a nível hepático, muitas vezes associados à obesidade, podem estar correlacionados com a alteração da atividade da UGT (173). A expressão específica desta enzima no tecido adiposo pode também servir como explicação para esse aumento associado à obesidade (173,175).

Num estudo de farmacocinética populacional sobre a garenoxacina, antibiótico do grupo das quinolonas substrato do UGT, demonstrou-se que a *clearance* aumentava com o peso corporal total (176). Também para os fármacos oxazepam e lorazepam, igualmente substratos desta enzima, a *clearance* é significativamente mais alta na pessoa obesa (173).

- **Excreção**

O efeito da obesidade na função renal é, na generalidade, traduzido num aumento na depuração renal (embora possa não existir uma relação direta com o aumento de peso) (167). Porém, a maior incidência da disfunção renal, normalmente induzida por obesidade associada a outras patologias como hipertensão ou diabetes, resulta numa diminuição da excreção do fármaco (167).

O facto de a taxa de filtração glomerular estar aumentada afeta, principalmente os compostos hidrofílicos que são eliminados por via renal (163). A vancomicina,

antibiótico aminoglicosídeo, é um exemplo disso mesmo, apresentando valores de *clearance* superiores na pessoa obesa em comparação com indivíduos de peso normal (163,177). Apesar desse aumento na *clearance*, o tempo de semivida do fármaco não se altera de forma significativa, dado que o Vd aumenta na mesma proporção (163).

5. Características intra-individuais

5.1. Alimentação

É importante ter em conta a interação entre os alimentos e os fármacos, especialmente quando a via de administração é oral, uma vez que a ausência ou presença de alimentos pode alterar a farmacocinética.

O tipo de interação fármaco-alimento é inespecífico, pelo que se aplica a qualquer medicamento administrado oralmente. No entanto, a sua relevância depende das propriedades do fármaco e/ou da formulação (178).

- **Absorção**

A presença de alimentos altera a absorção de alguns fármacos por interações químicas entre o alimento e o fármaco ou por alterações na resposta fisiológica à ingestão de alimentos (mudanças na acidez gástrica, motilidade gastrointestinal)(179).

Os fármacos são armazenados no estômago após a administração oral. Alguns poderão ser absorvidos no estômago, porém, a maioria precisa de abandonar este órgão para serem absorvidos a nível intestinal (180). O estômago evidencia um movimento num padrão definido e a ingestão de alimentos sólidos muitas vezes prolonga o tempo de esvaziamento gástrico, uma vez que é necessário mais tempo até que as partículas fiquem reduzidas ao tamanho ideal para continuarem o seu percurso no organismo (180,181). Portanto, para a maioria dos fármacos, os alimentos podem ter um efeito redutor na sua absorção devido ao retardamento do esvaziamento gástrico, dificultando ou atrasando a chegada ao intestino. Por exemplo, no caso das penicilinas a retenção no conteúdo gástrico irá reduzir a biodisponibilidade deste fármaco, uma vez que em meio ácido são moléculas sensíveis, estando sujeitas à degradação (182).

No entanto, o aumento da estadia no estômago pode em alguns casos (fármaco ácido solúvel em pH baixo), contribuir para o aumento da absorção, isto porque a fração não ionizada torna-se superior e o fármaco atravessa a membrana epitelial gástrica mais facilmente (183).

Em condições de jejum, o pH médio do estômago humano é cerca de 1,7, enquanto após a ingestão de uma refeição, o pH aumenta para um valor médio de 5,0 (184). Com isto, fármacos que sejam bases fracas apresentam menor dissolução na presença de um pH mais elevado, resultando numa capacidade de absorção inferior (185).

Coimbra *et al.* (2022), estudaram sobre a interação entre a bilastina e os alimentos (186). Comprovaram que existe de facto uma interação farmacocinética entre eles, uma vez que comparando com uma situação de jejum, se verificou uma redução na biodisponibilidade do anti-histamínico em 30% e 25%, quando o fármaco era administrado em concomitância com uma refeição rica em gorduras e pobre em gorduras, respetivamente(186). No entanto, concluiu-se que essas alterações não tinham significado clínico na ação terapêutica.

A biodisponibilidade da furosemida, fármaco diurético, reduz cerca de 16 a 45% quando administrado com comida. No geral, não existe uma importância clínica muito relevante associada a esta interação, mas pode explicar o porquê de alguns indivíduos apresentarem uma aparente resistência ao efeito da furosemida (179).

Outro exemplo característico do efeito da interação fármaco-alimento na absorção é o dos bifosfonatos. Arturo *et al.* (1999), estudaram esse efeito usando o alendronato como objeto de estudo (187). Em média, realizar uma refeição 30 minutos ou 1 hora após a administração do fármaco diminui a sua biodisponibilidade em cerca de 40% (187). Também tomar o alendronato imediatamente após a refeição ou 2 horas depois do pequeno-almoço reduz a biodisponibilidade em cerca de 85 a 90 % (187). Assim, o farmacêutico deve recomendar a toma do fármaco com água após um jejum noturno, pelo menos 30 minutos antes de ingerir qualquer outro alimento.

As tetraciclinas são outra classe de fármacos que demonstra algum impacto dos alimentos com a absorção. A ingestão destes fármacos em conjunto com leite pode reduzir a absorção em 50-90%. Este tipo de medicamentos, na presença de cálcio e outros catiões metálicos como o ferro, formam complexos que são mal absorvidos pelo trato gastrointestinal (188).

- **Distribuição**

A ligação a lipoproteínas pode ser determinante para a distribuição de determinados fármacos, uma vez que são veículos macromoleculares que transportam lípidos e fármacos lipofílicos (como por exemplo a nistatina, a clozapin e o paclitaxel) (178,189). Os alimentos têm uma variedade de efeitos no metabolismo e transporte das lipoproteínas. A associação das lipoproteínas com o fármaco pode aumentar ou diminuir o seu Vd e a sua *clearance*, por isso, é natural concluir que a coadministração com alimentos possa demonstrar diferenças na distribuição tecidual, Vd e *clearance* de fármacos que estão associados às lipoproteínas.

Os efeitos dos alimentos na ligação às proteínas plasmáticas é, até ao momento, um tópico pouco explorado. Os ácidos gordos, por exemplo, demonstram ter algum impacto uma vez que se ligam à albumina, e um aumento na sua concentração podem modular alostericamente a ligação dos fármacos à proteína plasmática (178).

No entanto, a relevância clínica das alterações induzidas pela dieta na ligação às proteínas plasmáticas não foi ainda claramente demonstrada, apesar de existir influência na eliminação e o Vd parecer estar reduzido.

- **Metabolismo**

O efeito dos alimentos sobre o metabolismo dos fármacos é pouco compreendido. No entanto, está bem definido que o sumo de toranja constitui um potente inibidor da CYP3A4 e deste modo aumenta significativamente a biodisponibilidade de fármacos que sejam metabolizados por esta enzima (179). Por isso, o uso concomitante do sumo de toranja com fármacos como as estatinas (ex: sinvastatina, lovastatina) leva ao aumento da exposição sistémica a estes fármacos, potenciando os efeitos adversos como a mialgia (190). A rosuvastatina e a pravastatina podem ser uma alternativa mais segura para uma pessoa que consuma quantidades significativas do sumo de toranja, uma vez que a sua via metabólica envolve o CYP2C9 em detrimento da CYP3A4 (190).

O sumo de toranja aumenta a biodisponibilidade de felodipina (bloqueador dos canais de cálcio) em 284% inibindo o seu metabolismo de primeira passagem e duplica o efeito clínico na pressão arterial e na frequência cardíaca (179).

Tann & Lee (2021), numa revisão sistemática da literatura, relataram qual o efeito da interação da varfarina com os alimentos (191). Conclui-se que a interação mais comum

se ligava à interferência no metabolismo da varfarina, pela inibição ou indução da CYP2C9 e CYP3A4. Por exemplo, o sumo de arando vermelho, muitas vezes recomendando em casos de prevenção da infecção urinária, mostrou ser um potente inibidor da CYP2C9. Assim, a administração conjunta destes dois elementos irá potenciar os efeitos farmacológicos da varfarina que se poderão traduzir numa maior probabilidade de ocorrência de eventos hemorrágicos (191).

- **Excreção**

Os alimentos podem ter efeito sobre o pH da urina, através de processos de alcalinização (pela ingestão de leite ou por uma dieta vegetariana), ou então através da acidificação da urina (pela ingestão de proteína) (178). A forma não-ionizada de ácidos ou bases é reabsorvida após a filtração ou secreção tubular, então uma alteração no pH da urina irá ter impacto na farmacocinética dos fármacos que sejam eliminados pelos rins(178). A acidificação da urina aumenta a reabsorção e diminui a excreção de ácidos fracos e, por outro lado, diminui a reabsorção de bases fracos. A alcalinização da urina tem efeito oposto (5).

5.2. Estado clínico do doente

5.2.1) Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada uma doença progressiva que se caracteriza por uma disfunção ventricular e eventual descompensação cardíaca (192). À medida que a circulação periférica é reduzida, desenvolve-se uma condição de disfunção renal, má perfusão periférica e má absorção de nutrientes com sinais de perda de tecido adiposo e músculo esquelético (193). Num estado crónico, a ativação permanente dos sistemas neuro-humorais (mecanismos compensatórios) leva a uma maior sobrecarga de volume sanguíneo (congestão hepática, ascite, edema), vasoconstrição periférica (acrocianose), aumento da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício, e a uma maior deterioração do sistema cardiorrenal (193).

Os regimes posológicos em doentes com insuficiência cardíaca devem ser individualizados de acordo com as alterações fisiológicas induzidas pela doença que podem ter influência na farmacocinética dos fármacos (192).

- **Absorção**

A IC implica alterações a nível da fisiopatologia GI - hipoperfusão, congestão, edema (194). A boa capacidade de absorção relaciona-se diretamente com o grau de irrigação, por isso o fluxo sanguíneo diminuído aliado ao facto do débito cardíaco ser debilitado, vai contribuir para um défice na absorção dos fármacos.

A congestão resulta do aumento da pressão venosa o que, por sua vez, resulta no edema nas paredes intestinais. O edema da parede intestinal causa uma redução da permeabilidade epitelial, o que será outro fator negativo para a absorção de fármacos dado que o fármaco terá maior dificuldade para atingir a corrente sanguínea(195).

- **Distribuição**

A hipoalbuminémia é uma condição clínica comum na IC, está associada a uma relação entre um estado de má nutrição, inflamação e aterosclerose associada a doença cardiovascular (196). Desta forma, os fármacos que são extensamente ligados à proteína plasmática albumina têm possivelmente a sua distribuição afetada. Ogawa *et al.* (2013) referem que a concentração plasmática de albumina se encontra dentro dos valores normais nos doentes com IC, desde que não existam outras complicações associadas (192).

Por outro lado, a concentração de glicoproteína ácida α -1 pode estar aumentada em resposta a danos teciduais e inflamação subsequente, como enfarte do miocárdio. Em consequência, a ligação às proteínas plasmáticas de fármacos básicos (por exemplo, lidocaína) seria aumentada, resultando na diminuição da sua concentração plasmática livre. Devem ser consideradas medidas de precaução, tais como ajuste posológico, para prevenir falhas terapêuticas (192,195).

Embora tenha sido sugerido que a maioria dos fármacos apresenta menor Vd na IC, isto depende do grau de volume intravascular, por sua vez relacionado ao uso de diuréticos, à capacidade de ligação às proteínas e ao grau de ionização (197).

- **Metabolismo**

A redução no fluxo hepático irá constituir um problema para o metabolismo dos fármacos, essencialmente para o metabolismo de fase I. De acordo com a teoria, para os fármacos em que a sua eliminação dependa quase exclusivamente do metabolismo hepático e com alta taxa de extração, a redução do fluxo associada à IC deve causar uma redução na *clearance* hepática de fármacos(192,195).

Num estudo recorrendo à aplicação de um modelo farmacocinético com bases fisiológicas, em que se considerou a redução do fluxo sanguíneo (tanto hepático como renal), verificou-se que o aumento da severidade na IC estava associado à redução na *clearance* do carvedilol, tendo sido reforçado que a causa para a diminuição do metabolismo se devia sobretudo ao deficiente fluxo hepático(198). No entanto, noutros estudos pensa-se que a atividade metabólica intrínseca do fígado poderá ser um fator de maior impacto, uma vez que a teofilina, com uma taxa de extração muito baixa, apresenta uma redução na *clearance* de doentes com IC crónica (199).

Uma possível justificação para alteração da atividade do CYP450 na IC é a hipoxia (baixos níveis de oxigénio), pela libertação de várias citocinas inflamatórias (200). Atualmente é reconhecido que a IC crónica é um estado de inflamação com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no plasma. Foi demonstrado que esses mediadores inflamatórios causam regulação negativa de várias isoformas de CYP que despenham um papel no metabolismo dos fármacos, embora também haja relatos de que não são afetados (200).

Apesar destas evidências teóricas, Orlando *et al.* (2010) num estudo sobre a farmacocinética da fluvoxamina em idosos saudáveis e doentes idosos com insuficiência cardíaca crónica concluíram que a redução na *clearance* é aproximadamente reduzida pela metade em indivíduos idosos em relação a indivíduos jovens, não tendo sido demonstrada nenhuma redução adicional em doentes idosos com IC (201). Com base no exposto, é válido afirmar que a idade parece ser o fator determinante ao invés da IC.

- **Excreção**

Para a excreção também se verifica que a IC é um fator limitante devido ao fluxo sanguíneo reduzido. O fluxo sanguíneo insuficiente resulta em alterações na

hemodinâmica renal com o aumento da resistência vascular renal, redução da TFG e aumento na reabsorção tubular (202).

Apesar da teoria bem definida de que a IC afeta a farmacocinética dos fármacos, ainda não é claro o peso clínico desta condição patológica. Esta patologia surge em idades mais avançadas o que muitas vezes acaba por ser uma variável que confunde a atribuição dos fatores causais às alterações farmacocinéticas observadas. É essencial desenvolver mais estudos.

5.2.2) Doença renal crónica

A doença renal crónica (DRC) está associada a uma perda progressiva da função renal, caracterizada pelo aumento da creatinina sérica. Além do declínio da TFG, doentes com esta patologia apresentam diversas diferenças fisiológicas nos rins e outros órgãos que podem perturbar o processo de eliminação dos fármacos (203). Por exemplo, acumulação de solutos urémicos (204), concentrações de albumina reduzidas (205), acidose metabólica (206) e a redução da expressão de algumas enzimas metabolizadoras e transportadores hepáticos (203) .

Na presença desta doença, é fácil compreender que a capacidade de eliminação dos fármacos está drasticamente afetada potenciando a toxicidade do medicamento. Além disto, existem fármacos nefrotóxicos que, neste tipo de doentes, devem ser prescrito com especial precaução – por exemplo cisplatina, ciclosporina, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroides.

Adicionalmente ao efeito inevitável a nível da excreção, também a biodisponibilidade, a ligação às proteínas e o metabolismo podem sofrer alterações significativas (207).

- **Absorção**

Alguns estudos revelam que os doentes com insuficiência renal apresentam uma diminuição dos movimentos GI, no entanto a sua fisiopatologia não está bem definida (208). A redução na motilidade intestinal na DRC não se espera que afete a biodisponibilidade do fármaco, pois só afetará o tempo necessário para alcançar a

concentração máxima, retardando a absorção (209). Além disso, as altas concentrações de ureia salivar podem resultar na conversão de amónia, pela urease gástrica. Como consequência, verifica-se um aumento do pH gástrico que pode alterar as propriedades de dissolução ou ionização de um medicamento, nomeadamente os fármacos que dependem de um meio ácido terão uma absorção comprometida (210).

Uma das manifestações clínicas a nível GI é o vômito, induzido pela uremia. Desta forma, o medicamento administrado pode não permanecer o tempo necessário no trato GI e sofrer diminuição na sua absorção (211).

- **Distribuição**

Esta condição patológica pode em casos extremos levar à falha total do rim, pelo que é necessário recorrer a terapêuticas de substituição como o transplante renal, hemodiálise ou diálise peritoneal (212). A hemodiálise está associada a uma hipoalbuminémia, ou seja, baixa concentração de albumina em circulação (212). Além da alteração na concentração da proteína plasmática também as substâncias endógenas, como as toxinas urémicas, vão competir para a ligação à albumina (212,213). A combinação destes dois fatores diminui a ligação às proteínas plasmáticas, o que pode levar ao aumento da fração livre de fármaco, potenciando a sua eficácia ou por outro lado a aumentando a probabilidade de efeitos adversos.

A fenitoína, em doentes insuficientes renais, sofre um aumento de 50% na sua *clearance* hepática pelo aumento de cerca de 3 vezes da sua fração livre (214).

- **Metabolismo**

Enquanto o efeito da DRC sobre a eliminação através dos rins é bem definido, o efeito sobre a *clearance* não-renal encontra-se menos estudado.

A deficiente *clearance* renal característica desta doença leva à acumulação de solutos urémicos na circulação (por exemplo, álcool benzílico, ácido hipúrico, sulfato de indoxil, p-cresol) (215). Os constituintes urémicos circulantes demonstram ter interferência inibitória sobre recetores nucleares envolvidos na transcrição das enzimas do CYP450, como o recetor pregnano X (PXR) (216). A redução na eliminação hepática em doentes com DRC variam de 30 a 67% para substratos das enzimas CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6 e CYP2C9 (217).

Num ensaio clínico com base em resultados do EBT, que já vimos ser um teste indicativo da atividade da CYP3A4, observou-se um decréscimo de 28% na atividade desta enzima em doentes com DRC em comparação com indivíduos saudáveis, de igual idade (218). Além disso, registou-se um aumento de 27% nos doentes após um período pós-hemodiálise em comparação a um período pré-hemodiálise (218). Estas evidências sugerem que a atividade da CYP3A4 está diminuída e melhora após a remoção das toxinas urémicas através da hemodiálise. No entanto, descobriu-se mais tarde que os transportadores de aniões orgânicos e a Gp-P tinham influência nos resultados deste teste, uma vez que alteram a captação da eritromicina pelas células. Assim a influência da DRC nestes transportadores tem que ser tida em conta como explicação sobre a atividade enzimática da CYP3A4 a partir do EBT (219).

Barnes *et al.* (2014), num estudo *in vitro*, procuraram entender a influência das toxinas urémicas na inibição da atividade enzimática nos humanos (220). Concluíram que as toxinas (álcool benzílico, ácido hipúrico, sulfato de indoxil, p-cresol) individualmente apresentavam um poder inibitório pouco significativo, à exceção do p-cresol que mostrou inibir a atividade da CYP2E1 e CYP3A4 em 77% e 61%, respetivamente (220). Por outro lado, quando o teste foi feito por uma combinação das 3 toxinas mencionadas anteriormente, verificou-se uma diminuição de mais de 50% da atividade das enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4 (220).

Apesar de serem relatadas algumas evidências a favor da diminuição da atividade da CYP3A4 em doentes renais crónicos, ainda existem muitas controvérsias. Por exemplo, Butrovich *et al.* (2022) em que concluíram que a alteração na atividade no CYP3A4 não será provavelmente clinicamente significativa (221). Através de um modelo farmacocinético com bases fisiológicas, recorreu-se à comparação das proporções de $C_{máx}$ e AUC de saxagliptina em doentes com DRC e função renal normal usando simulações da atividade de CYP3A4 diminuída e preservada para avaliar quantitativamente os fenótipos de CYP3A4 em doentes com DRC recebendo saxagliptina (221). Quando se assume uma atividade normal da CYP3A4 na DRC, os resultados mostram a exposição ao metabolito da saxagliptina e a sua $C_{máx}$ e AUC são mais próximas às observadas *in vivo* (221). Esses dados apoiam a hipótese de que o metabolismo da saxagliptina pelo CYP3A4 não está significativamente diminuído, mesmo em doentes com DRC severa a grave. Outro estudo por Tatosian *et al.* (2021) com o midazolam suporta a mesma conclusão (222).

- **Excreção**

A consequência mais óbvia da DRC é a excreção renal deficiente dos medicamentos. Os fármacos em que a sua eliminação é predominantemente realizada por via renal requerem um ajuste da dose na presença desta doença, de modo a evitar a acumulação e problemas de toxicidade.

Na maioria das vezes, as recomendações posológicas são feitas com base na TFG dos doentes e devem basear-se em estudos farmacocinéticos clínicos em indivíduos com doença renal (212). Por exemplo, num estudo em que se caracterizou a farmacocinética do baclofeno em doentes renais concluiu-se que seria necessário fazer um ajuste de dose de 1/3, 1/2 e 2/3 para indivíduos com disfunção renal leve, moderada e grave, respetivamente (223).

Outra consideração importante sobre a eliminação em doentes com DRC é a acumulação de metabolitos eliminados por via renal. Diversos fármacos possuem metabolitos com atividade farmacológica, pelo que a sua acumulação pode trazer consequência para a terapêutica (212,224). Por exemplo, os opioides sofrem alterações na sua farmacocinéticas em condições nas quais a função renal se encontra debilitada (225). A morfina-6-glicuronídeo é um metabolito farmacologicamente mais potente que a morfina. Doentes que se encontram a realizar diálise apresentam um aumento duplo na AUC da morfina e são suscetíveis à intoxicação por este fármaco, com consequências graves, como a depressão respiratória. Possivelmente de maior importância é a acumulação do metabolito ativo morfina-6-glucuronídeo (226). A AUC da morfina-6-glicuronídeo é quatro vezes maior em doentes em diálise do que em pessoas com função renal normal e os níveis sanguíneos persistem elevados além das 24 horas (226).

5.2.3) Doença hepática

Globalmente, a esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é uma das principais causas da doença hepática crónica (227). Um estudo de 2022 sobre a prevalência e incidência desta patologia a nível mundial estimou que 32% da população adulta é afetada por EHNA (228). A EHNA é a esteatose hepática, mas a doença também abrange a esteatoepatite não alcoólica, caracterizada por inflamação hepática, dano nos hepatócitos e fibrose, destacando a natureza potencialmente progressiva da doença (229).

É natural compreender que, sendo o fígado o principal órgão responsável pelo processo de metabolização, o maior impacto na farmacocinética dos fármacos pelas doenças hepáticas seja sobretudo sobre o metabolismo. Ainda assim, o fígado é o órgão produtor de albumina, por isso ao haver comprometimento da função hepática há uma diminuição dos níveis de albumina plasmática, o que terá influência na distribuição dos fármacos.

Coletivamente, as alterações mediadas pelo excesso de ácidos gordos, citocinas, stress oxidativo e outros mecanismos na EHNA podem afetar o metabolismo hepático de certos fármacos, possivelmente através da alteração da expressão e atividade de enzimas metabólicas e transportadores (230).

- **Metabolismo**

Enzimas metabólicas

Newman & Rowland (2022), através de um modelo farmacocinético com base fisiológica, estudaram a relevância da EHNA no metabolismo dos fármacos (231). Reuniram artigos sobre as alterações nas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 em doentes hepáticos (231). As simulações demonstraram que a dose e a AUC para a cafeína, clozapina, omeprazol, metoprolol, dextrometorfano e midazolam, com exceção da s-varfarina e rosiglitazona, aumentou em mais de 20% na população com EHNA em comparação com a população de controlo (saudável) (231). Estes resultados indicam que o primeiro grupo provavelmente sofrerá uma exposição sistémica significativamente maior para fármacos que são metabolizados principalmente pelo CYP 1A2, 2C19, 2D6 e 3A4, mas não pelo CYP2C9.

Fisher *et al.* (2009), também apoiaram a ideia de que existia uma diminuição na atividade enzimática de alguns CYPs pela diminuição da sua expressão microssomal, nomeadamente da CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 (232). Em contraste, registaram um aumento na atividade da CYP2A6 (p 0.001) e CYP2C9 (usando como substrato o diclofenac (p 0.0001) e a tolbutamida (p 0.004) (232).

Transportadores

Canet *et al.* (2014), observaram uma indução na expressão do mRNA e expressões proteicas de MDR-1 (proteína associada à resistência de múltiplos fármacos, que codifica a Gp-P), MRP1-4 (proteína associada à resistência a múltiplos fármacos) e BCRP (proteína de resistência ao cancro da mama) em modelos de ratos e murganhos com a EHNA (233). Por outro lado, os OATPs mostraram principalmente uma regulação negativa (233).

Existem evidências crescentes de que a EHNA influencia a expressão e função dos OATPs, particularmente quando se verifica a presença de inflamação (EHNA). Por exemplo, foi realizado um estudo em ratos onde se verificou que a expressão do mRNA de OATP1A1, OATP1A4, OATP1B2 e OATP2B1 diminui em situações de esteatose simples e EHNA, com uma redução mais acentuada no último caso (234).

Até o momento, as alterações nos transportadores na EHNA foram associadas à alteração da farmacocinética do paracetamol e da morfina (235,236). Por outro lado, a EHNA não teve efeito sobre o sistema ADME do apixabano, da rosuvastatina e da metformina (237,238). No entanto, este pode não ser o caso quando a fase da doença já se encontra mais avançada.

Por exemplo, Canet *et al.* (2015) defendem que o facto do metabolito do paracetamol, resultado da glucuronidação, apresentar uma maior exposição sistémica deve-se à diminuição da função do transportador MRP2 associada à indução do MRP3 (235).

5.2.4) Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crónica (DII) que pode afetar qualquer parte do sistema gastrointestinal (239). O envolvimento do duodeno e do jejuno nesta patologia terá grande impacto para a farmacocinética dos fármacos, especialmente na etapa da absorção, uma vez que estes locais representam a maior área de superfície e possuem enzimas com ação metabólica e proteínas transportadoras (240).

Uma cirurgia comum associada à complicação da DC é a ressecção de partes intestinais. Desta forma, diminui-se a área de superfície da absorção, o que logicamente terá impacto negativo neste processo do ciclo do medicamento (241–243).

Em condições inflamatórias, a síntese de albumina pelo fígado pode ser alterada (244). A redução da albumina afetará a fração livre do fármaco, pelo aumento de fármaco

disponível para a distribuição. Como mencionado em capítulos anteriores, o V_d e a *clearance* são parâmetros sensíveis aos valores de fração livre de fármaco. Por isso, em situações patológicas como a DC, o V_d e a *clearance* podem encontrar-se com valores superiores.

Além das alterações notadas sobre a ligação às proteínas, existe também mudanças no que diz respeito às enzimas metabólicas e transportadores, nomeadamente no CYP3A4 e na Gp-P (245,246). Wilson *et al.* (2017), desenvolveram uma avaliação farmacocinética detalhada em 8 indivíduos diagnosticados com DC sob terapêutica com doses estabelecidas de budesonida (3 a 9 mg), substrato da CYP3A4 e substrato de Gp-P, e onde a atividade hepática e intestinal da CYP3A4 também foi avaliada usando midazolam intravenoso e oral (247). Adicionalmente, a fexofenadina oral foi usada para verificar a atividade *in vivo* da Gp-P (247). Concluíram que a atividade da CYP3A4 e da Gp-P foi menor no quadro clínico de DC, sendo o CYP3A4 mais intensamente afetado.

Sumarizando, é possível que a doença inflamatória intestinal mencionada afete a farmacocinética do fármaco, seja por redução da ligação às proteínas plasmáticas ou por perturbações nos níveis enzimáticos e de transportadores essenciais para as etapas do sistema ADME (241). Ainda assim, poucos estudos existem que ajudem a chegar a uma conclusão clara do efeito direto sobre a farmacocinética e o impacto significativo que terá na terapêutica.

5.2.5) Queimaduras

Apesar das melhorias no atendimento precoce de doentes queimados, as infeções continuam a ser uma das principais causas de mortalidade, responsáveis por desencadear cerca de 46 a 51% dos casos de falência de múltiplos órgãos (248). As alterações fisiológicas em doentes queimados podem afetar a farmacocinética, estando dependentes de alguns fatores, como a área e profundidade da queimadura, presença de sepsis, grau de hidratação, concentrações das proteínas séricas, idade, *clearance* de creatinina e tempo após a lesão.

Dadas as alterações fisiológicas e metabólicas após lesão por queimadura, os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos podem ser alterados e ajustes na dose podem ser necessários.

Fase aguda - ocorre dentro de 12 horas após a queimadura e pode durar 48 a 72 horas

Durante as primeiras 48 a 72 horas após a lesão inicial, as pessoas que apresentam uma queimadura grave podem apresentar um choque térmico e submeter-se a ressuscitação com fluidos de grande volume (249). A inflamação, presente no local da lesão e a nível sistémico, causa vasodilatação, hiperpermeabilidade vascular e diminuição da pressão osmótica intersticial, deslocando o líquido e a albumina do espaço intravascular para o espaço intersticial (250). Isto, aliado à ressuscitação de volume, leva a aumentos no Vd (251). Deste modo, pode ser preciso administrar doses maiores que o normal para atingir uma concentração terapêutica.

Além disso, a diminuição do débito cardíaco durante este período resulta na diminuição do fluxo sanguíneo para os órgãos (como intestino, fígado e rins) e tecidos (250). Por sua vez, a taxa e a extensão da absorção de medicamentos administrados por via entérica pode diminuir, o que resulta no atraso no início da ação e diminuição nas concentrações máximas atingidas (249). A diminuição do metabolismo hepático e da eliminação renal também podem ocorrer, pelo que doses menos frequente podem ser necessárias para evitar efeitos adversos (249).

Fase hipermetabólica – ocorre gradualmente após 2 a 5 dias da lesão

Após a fase aguda, encontra-se a fase hipermetabólica. Esta fase tem maior relevância na medida em que a maioria das infeções ocorre neste período pelo que terá maior impacto para a farmacocinética.

A inflamação e o stress oxidativo levam ao aumento da contratilidade cardíaca e ao aumento do débito cardíaco (249). Para fármacos administrados por via entérica, a absorção intestinal pode ser mais rápida, encurtando o tempo para o início da ação (249). O fluxo sanguíneo para o fígado e os rins é também superior, potenciando a capacidade metabólica (249).

Também o fluxo sanguíneo renal e a TFG podem aumentar acentuadamente durante o período hipermetabólico, resultando numa maior taxa de eliminação. A *clearance* de creatinina é usada como marcador dessas mudanças. Até 38% dos doentes com queimaduras graves pode desenvolver insuficiência renal durante esta fase(252). O aumento da excreção renal pode exigir doses superiores às estabelecidas numa situação

saudável, para manter as concentrações plasmáticas e um aumento na frequência dessas doses para evitar níveis máximos ou mínimos do medicamento sendo deste modo, tóxico ou subterapêutico (252).

Pensa-se que aumentos sustentados nas catecolaminas, glucocorticóides, citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1b e interleucina-6, entre outros) contribuem para a resposta hipermetabólica (253). As alterações nos níveis de glucocorticóides após queimadura podem modular a expressão das enzimas do CYP450, originando mudanças no metabolismo dos fármacos (254). O aumento da interleucina-6 tem sido associado a alterações no sistema CYP450, especificamente na redução da expressão da CYP3A4 (255). No entanto, ainda é um assunto pouco desenvolvido pelo que as alterações exatas ainda permanecem desconhecidas até ao momento.

Por exemplo, Ma *et al* (2015) realizaram um estudo em coelhos de forma a compreender as alterações da farmacocinética da linezolida após lesão provocada por uma queimadura grave (256). A linezolida é um fármaco do grupo dos antibióticos da classe das oxazolidinonas (257). A combinação de um Vd maior e eliminação aumentada resultou em concentrações plasmáticas mais baixas e AUC inferior do antibiótico em coelhos queimados quando comparados a não queimados (256). No entanto, as concentrações de antibióticos no plasma sanguíneo e no líquido intersticial não são necessariamente paralelas e a troca de plasma para fluido intersticial é específica tanto para o tecido como para o fármaco. O $t_{1/2}$ da linezolida não mostrou alterações significativas, porque a influência da *clearance* aumentada foi neutralizada pelo aumento do Vd (256).

Carter *et al.* (2015) numa revisão sistemática sobre o uso da vancomicina em queimados concluíram que doentes no estado hipermetabólico após lesão térmica geralmente demonstram um aumento na *clearance* de creatinina da vancomicina, pelo que necessitam de doses diárias de fármaco superiores administradas com mais frequência, em comparação com indivíduos não queimados com função renal normal (258). Apesar de se verificarem alterações significativas na *clearance* que afetem a dose da vancomicina, o Vd e as alterações na ligação às proteínas não mostraram um impacto determinante. Posto isto, o $t_{1/2}$ da vancomicina demonstrou ser mais curto em doentes queimados, dada a alteração na *clearance* renal (259,260).

5.3. Gravidez

A mulher é sujeita a diversas alterações fisiológicas no decorrer da gravidez. Essas mudanças devem-se a alterações físicas e/ou alterações hormonais. Para fármacos com ampla janela terapêutica ou em que estas alterações não tenham impacto significativo nas suas concentrações séricas, ajustes na dose não serão necessários (261). No entanto, alterações fisiológicas que se traduzam em concentrações fora da janela terapêutica podem implicar uma menor eficácia farmacológica ou numa maior incidência de efeitos adversos (261). No quadro 4.1 estão resumidas algumas das diferenças fisiológicas que se associam à gravidez e o seu impacto na farmacocinética.

Infelizmente, a literatura disponível sobre o efeito da gravidez na cinética dos fármacos ainda é limitada, uma vez que existe uma preocupação de expor o feto aos medicamentos em estudos experimentais.

Quadro 5.1. - Diferenças fisiológicas associadas à gravidez e o seu impacto na farmacocinética (Adaptado de (262)).

Alteração fisiológica	Consequências farmacocinéticas
Diminuição do esvaziamento gástrico e aumento do pH gástrico	Alteração na biodisponibilidade do fármaco e atraso no $t_{máx}$ depois de uma administração oral
Aumento do débito cardíaco	Aumento no fluxo sanguíneo, aumento na eliminação de alguns fármacos
Aumento do volume de água corporal total e fluido extracelular	Alteração na distribuição do fármaco, aumento do Vd para fármacos hidrofílicos
Aumento da massa gorda	Diminuição na eliminação de fármacos lipossolúveis, aumento do Vd para fármacos lipofílicos
Aumento do fluxo sanguíneo renal e TFG	Aumento na <i>clearance</i> renal
Diminuição da concentração de albumina	Aumento da fração livre de fármaco
Alteração na atividade do CYP450 e UGT	Alteração na biodisponibilidade oral e metabolismo hepático

TFG – taxa de filtração glomerular; UGT- uridina difosfato glucuronosiltransferase; Vd – Volume de distribuição.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a FDA recomendam que, quando possível, estudos de farmacocinética devem ser realizados em mulheres grávidas para

entender como a gravidez afeta os níveis sanguíneos de fármacos comumente usados, especialmente durante o primeiro trimestre, de forma a desenvolver orientações baseadas em evidências sobre a dose e a frequência de administração para o uso de fármacos na mulher grávida (263,264).

- **Absorção**

Como mencionado no capítulo 1, a via de administração tem grande influência na velocidade e extensão da absorção.

A via inalatória contribui para um aumento na absorção de fármacos na mulher grávida. As alterações anatómicas potenciam a vascularização do sistema respiratório e contribuem para o aumento do débito cardíaco, deste modo, uma maior quantidade de fármaco é absorvido através dos alvéolos pulmonares (265). Também para a via cutânea nota-se um aumento da absorção, pelo aumento do volume de água extravascular e do fluxo sanguíneo, à semelhança do que se verifica na via intramuscular, que apresenta maior perfusão periférica (265).

Em relação à via oral, identificam-se algumas diferenças a nível do trato GI (261,265). A mulher grávida apresenta uma diminuição na secreção gástrica, traduzindo num aumento do pH gástrico, afetando sobretudo a absorção dos ácidos fracos pela perturbação no grau de ionização molecular (265). Além disso, a motilidade encontra-se também reduzida (261,265). Acredita-se que o aumento da progesterona durante a gravidez tem um papel determinante na diminuição da motilidade GI, resultando num aumento de 30 a 50% do tempo de esvaziamento gástrico e intestinal (266).

- **Distribuição**

O Vd dos fármacos é alterado dado a expansão do volume plasmático em cerca de 50% (266). Este efeito no aumento do volume pode levar à redução da concentração do fármaco circulante, no entanto, tal fenómeno poderá ser compensado por alterações nos níveis de proteínas plasmáticas e, conseqüentemente, na ligação do fármaco às mesmas (267).

As concentrações de albumina e a glicoproteína ácida α -1 diminuem, enquanto a transcortina (alfa globulina, que se liga a várias hormonas esteroides nomeadamente o cortisol) aumenta (268). Em consequência, haverá alterações na fração livre de fármaco,

no sentido de existir um aumento (268). Por exemplo, a fração livre da fenitoína aumenta significativamente durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (269). Por esta razão, afigura-se essencial ter em conta, no momento da definição da terapêutica com fenitoína e outros fármacos que se liguem extensamente às proteínas, a diminuição da concentração de albumina e consequente alteração da ligação proteica, caso contrário, se a dose for estabelecida de modo a manter as concentrações plasmáticas na janela terapêutica definida numa situação normal, a mulher grávida será sujeita a um maior risco de toxicidade.

- **Metabolismo**

Algumas enzimas parecem exibir um aumento durante a gravidez, nomeadamente, CYP3A, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9 e UGT1A4 (268). Por outro lado, CYP1A2 e CYP2C19 evidenciam uma diminuição na sua atividade (268).

A razão para a alteração na atividade metabólica na gravidez ainda permanece um pouco desconhecida, no entanto os estudos existentes relacionam a atividade enzimática às alterações hormonais ocorridas durante o período gestacional (270,271). O aumento da produção de estrogénio e progesterona vai afetar o metabolismo hepático de forma contraditória. A progesterona parece induzir o metabolismo hepático de muitos fármacos, mas por outro lado também pode contribuir para uma diminuição, através da inibição competitiva das oxidases microsossomais (ex: CYP450) (266).

Metabolismo fase I

O CYP1A2 tem especial importância para fármacos que são administrados durante o período da gravidez pelo facto de metabolizar fármacos que atuam em patologias coexistentes, como a fluvoxamina, imipramina e olanzapina (272). Apesar dos estudos sobre a alteração desta enzima serem limitados, alguns avaliam o metabolismo da cafeína (substrato da CYP1A2) na mulher grávida. Tracy *et al.* (2005) demonstraram que o metabolismo da cafeína sofria um decréscimo de 40, 37 e 68% para o primeiro, segundo e terceiro trimestre, respetivamente (272).

Hebert *et al.* (2008), demonstraram que o processo de eliminação do midazolam (substrato da CYP3A4 e CYP3A5) estava aumentado na mulher grávida em comparação com o pós-parto (273). Além disto, Tracy *et al.* (2005) conduziram um estudo com 35

mulheres grávidas, avaliando o impacto dos diferentes períodos da gravidez no metabolismo do dextrometorfano (272). Nos 3 trimestres, confirmou-se um aumento da atividade da CYP3A em cerca de 35 a 38%. Os resultados destes estudos demonstram que existe evidentemente um aumento na capacidade metabólica desta enzima, contribuindo negativamente para a ação terapêutica de fármacos que sejam seus substratos, uma vez que, poderão ser alcançadas concentrações subterapêuticas, existindo a necessidade de administrar doses maiores.

Metabolismo fase II

Tomson *et al.* (2013), desenvolveram um estudo sobre o tratamento antiepilético durante a gravidez (269). A lamotrigina é considerado um antiepilético de segunda geração ideal para o tratamento da epilepsia na mulher grávida, pela sua eficácia e baixo risco de malformações no feto (274). O antiepilético é metabolizado principalmente através de reações de fase II, uma reação de glucuronidação, catalisada pela UGT, nomeadamente pela UGT1A4 e 2B7 (269).

Habitualmente, verifica-se uma diminuição nas concentrações séricas do fármaco, sobretudo no terceiro trimestre (269). Esta redução deve-se sobretudo à indução do UGT, sendo esta hipótese suportada pela observação de proporções aumentadas no final da gravidez entre o metabolito lamotrigina-2-N glucuronídeo e lamotrigina inalterada tanto no plasma como na urina (269).

Christensen *et al.* (2007) demonstraram que o uso de contraceptivos orais, juntamente com a lamotrigina, contribuía igualmente para o aumento do metabolismo do fármaco, especialmente as formas de contraceção combinadas (275). Esta descoberta suportou a ideia de que o estrogénio podia ter efeito na expressão do UGT. Assim, o aumento do UGT1A4 durante a gravidez é amplamente impulsionado pela elevada concentração de estrogénio (261,276).

- **Excreção**

Durante a gravidez, verifica-se um aumento na TFG e no fluxo sanguíneo renal em cerca de 50 a 80 % (269). O aumento do débito cardíaco associado à gravidez é acompanhado por um aumento do fluxo sanguíneo renal que em conjunto com a

hemodiluição e uma redução na pressão osmótica, contribui para o aumento da TFG (261).

Se um fármaco é excretado exclusivamente por filtração glomerular, espera-se que as alterações observadas na eliminação por via renal sejam paralelas às mudanças observadas na TFG durante a gravidez. Por exemplo, a cefazolina e a clindamicina apresentam um aumento da eliminação renal durante a gravidez (277).

Pinheiro *et al.* (2020) realizaram um estudo em que concluíram também que a *clearance*, de certos fármacos, estariam alterada na mulher grávida pelo aumento da TFG(261). De acordo com o estudo, a *clearance* de cefuroxima aumentou significativamente de 198 ± 27 mL/min (mulher não grávida) para 282 ± 34 mL/min (mulher grávida). Paralelamente, o tempo de semivida diminuiu de 58 ± 8 min para 44 ± 5 min, respetivamente. (261,278)

5.4. Medicação concomitante

As interações fármaco-fármaco são uma real preocupação principalmente para as pessoas que experienciam a polimedicação, sendo que quase 30% de todas as reações adversas reportadas se devem a possíveis interações medicamentosas (279).

As interações medicamentosas incluem: interações farmacodinâmicas ou interações farmacocinéticas. O foco deste tópico serão as interações farmacocinéticas, que demonstram impacto na absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção do fármaco.

As interações fármaco-fármaco ainda se observam com alguma frequência na farmacoterapia atual e a sua previsão é essencial para a definição de um esquema terapêutico adequado, minimizando o risco associado (280).

- **Absorção**

As interações medicamentosas podem interferir com a velocidade e extensão da absorção. Como referido nos fatores anteriormente abordados, as alterações no trato GI, dado alguns fármacos com atividade funcional no sistema digestivo, podem transformar a biodisponibilidade de um outro fármaco. Por exemplo, os agentes procinéticos (ex:

metoclopramida) que estimulam a motilidade intestinal, promovem a aceleração do esvaziamento gástrico (281).

Outra alteração determinante para a absorção é a mudança do pH gástrico. Os inibidores da bomba de prótons (IBP) (ex: omeprazol, esomeprazol), antiácidos (hidróxido de alumínio, bicarbonato de sódio), anticolinérgicos e antagonistas H₂ (ex: ranitidina) contribuem para o aumento do pH. Alguns fármacos podem beneficiar deste aumento (ex: beta-bloqueadores e tolbutamida) e outros acabam por ter a sua absorção prejudicada (ex: cetoconazol) (282). Deste modo, é aconselhável espaçar no mínimo em duas horas, a toma dos fármacos que aumentam o pH gástrico.

Os íons metálicos (ex: alumínio, cálcio, magnésio) podem formar complexos com os fármacos reduzindo a sua biodisponibilidade, exemplo disso são as tetraciclina e a levotiroxina (283).

- **Distribuição**

Os mecanismos pelos quais as interações fármaco-fármaco podem afetar a distribuição passa por: 1) competição pela ligação às proteínas plasmáticas; 2) deslocamento dos locais de ligação nos tecidos; 3) alterações na atividade dos transportadores, como por exemplo, inibição da Gp-P (284).

Algumas interações fármaco-fármaco foram explicadas tendo por base o deslocamento de um fármaco ligado à albumina por outro, e a relevância clínica dessas interações têm sido discutidas (285). Por exemplo, foi registado que a atividade anticoagulante da varfarina (um ligando do sítio I da albumina), aumenta após a coadministração com fenilbutazona (285). Como estes fármacos interagem com o mesmo local da proteína, assumiu-se inicialmente que o aumento da atividade da varfarina era devido a um aumento na sua fração livre (285,286). Com surgimento de novos estudos, verificou-se que esta interação talvez não fosse a mais relevante e sim a inibição do metabolismo (287).

Um exemplo de interação medicamentosa referenciada em último é aquela entre o verapamilo e o dabigatrano. O dabigatrano é um substrato de Gp-P com ação anticoagulante e o verapamilo tem propriedades inibidoras deste transportador (288). À semelhança do verapamilo, também o carvedilol contribui para um o aumento da concentração plasmática da digoxina, por inibição do transporte de efluxo desempenhado pela Gp-P (289). Deste modo, em doentes com insuficiência renal, recomenda-se que seja

evitado esta associação, a inibição da Gp-P impede o transporte do fármaco das células renais para o lúmen dos túbulos renais, onde podem ser excretados na urina, conseqüentemente existirá um aumento muito acentuado na exposição sistêmica ao fármaco anticoagulante. Sendo que nos doentes insuficientes renais a excreção já se encontra debilitada será um risco ainda maior.

- **Metabolismo**

Muitas das interações farmacocinéticas entre fármacos passam pela alteração da atividade de enzimas, como as CYPs, seja por indução ou inibição das mesmas.

Indução enzimática

A rifampicina é um fármaco indutor do citocromo P450, especialmente da CYP3A4, e Gp-P. A potenciação do processo de eliminação, por parte deste antibiótico, pode comprometer a eficácia de diversos fármacos administrados em concomitância (290). A interação da rifampicina com outros fármacos encontra-se bem documentada, nomeadamente a sua interação com a varfarina (290–292).

A varfarina é uma mistura racémica. A S-varfarina é metabolizada principalmente pelo CYP2C9, enquanto a R-varfarina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4 (293). A rifampicina vai ter assim um efeito de redução no tempo de semivida da varfarina e acelera a sua taxa de eliminação, deste modo diminui o efeito anticoagulante da varfarina exacerbando o risco de embolismo (16,293).

Inibição enzimática

A inibição enzimática, particularmente das enzimas CYP, retarda o metabolismo o que poderá trazer conseqüências positivas ou negativas para a terapêutica.

É comum associar antifúngicos com outros fármacos. O itraconazol é um forte inibidor da CYP3A4 e o voriconazol inibe o CYP2C19 (294,295). Olkkola *et al.* (1994) investigaram o impacto do itraconazol no metabolismo do midazolam, fármaco com forte efeito sedativo e substrato da CYP3A4 (294,296). Verificou-se que após administração do itraconazol, o tempo de semivida do midazolam aumentou de 2,8 horas para 7,9 horas (294). Dada a inibição do metabolismo, registou-se um aumento de 10,8 vezes da AUC,

3,4 vezes da $C_{m\acute{a}x}$ e 1,5 do $t_{m\acute{a}x}$ (294). Deste modo, é de evitar o uso concomitante de medicações com estes princípios ativos ou em alternativa deverá realizar-se algum ajuste na dose do midazolam para minimizar os efeitos excessivos de sedação.

Em alguns casos este tipo de interações pode potencializar a ação terapêutica. Por exemplo, o alopurinol é um inibidor da xantina oxidase, enzima responsável pelo metabolismo de fármacos citotóxicos como a mercaptopurina (metabolito ativo da azatioprina). Deste modo, uma administração concomitante do alopurinol com a mercaptopurina pontenciará a ação deste último fármaco (16).

Outro exemplo tão bem estudado é a interação entre o clopidogrel e os IBP. O clopidogrel é um pró-fármaco com ação antiagregante plaquetar cuja atividade depende da ativação pela enzima CYP2C19. Os IBP, por exemplo o omeprazol, são potentes inibidores da CYP2C19 (297). Desta forma, o uso conjunto destes dois fármacos leva a um aumento da concentração do fármaco-mãe pela inibição do metabolismo e, conseqüentemente, uma diminuição do seu metabolito ativo (297). A toma concomitante destes dois fármacos promove um maior risco de eventos cardiovasculares, como acidentes vasculares cerebrais (297). Por esta razão, a associação de clopidogrel e IBP é contraindicada.

- **Excreção**

A maioria dos fármacos sofrem excreção por via renal, o que potencializará a existência de interações medicamentosas. A interação pode ocorrer por via de competição ao nível da secreção tubular ativa, onde dois fármacos utilizam o mesmo sistema de transporte (282).

Alguns fármacos vão ter uma ação inibitória sobre transportadores renais (ex: OAT-1, OAT-3) e desta forma prejudicar a excreção de um outro fármaco. Tachibana *et al.* (2018), demonstraram que uma dose de 15mg de mirogabalina sofria alterações cinéticas quando administrada com a cimetidina ou com a probenecida, fármacos reconhecidos como inibidores do OAT1/3 (298). A administração de probenecida provoca o aumento da $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC da mirogabalina em aproximadamente 29% e 76%, respetivamente (298).

6. Conclusão

A variação individual em resposta a uma determinada dose de um fármaco é muitas vezes maior do que a variabilidade observada na concentração plasmática em resultado da administração dessa mesma dose (48). A variabilidade individual constitui uma problemática evidente no momento da decisão clínica e se não for tida em conta pode resultar na falta de eficácia terapêutica ou em efeitos adversos inesperados.

Em relação às características inter-individual registam-se mudanças incontestáveis na farmacocinética dos fármacos. No idoso é claramente visível o impacto das alterações inerentes ao envelhecimento fisiológico do organismo no sistema ADME, sobretudo no que diz respeito ao processo de eliminação (metabolismo + excreção), uma vez que a função hepática e renal se encontram muitas vezes debilitadas. No entanto, para a criança apesar de teoricamente as alterações fisiológicas serem facilmente associadas a alterações farmacocinéticas, os estudos são limitados. Por questões de natureza ética não se sujeitam crianças a estudos farmacocinéticos e a conclusão sobre doses pediátricas são frequentemente estimativas extrapoladas a partir da dose adulta. Os estudos na área da variabilidade entre o sexo feminino e masculino é uma área de investigação em expansão. Apesar das claras diferenças entre géneros, mais investigações são precisas para concluir algo sobre a relevância clínica das modificações confirmadas. Adicionalmente, os avanços na genética foram notáveis demonstrando que a caracterização de polimorfismos existentes e o seu fenótipo é essencial para a definição do tipo de metabolizador, que se relacionam com a raça e a etnia, constituindo deste modo uma ferramenta essencial para entender o resultado terapêutico distinto entre diferentes populações. Por último, o peso corporal é outra condicionante bem definida da farmacocinética, acabando por se relacionar com os outros fatores.

No polo das características intra-individuais também vários estudos foram realizados no decorrer do tempo e muitas diferenças são referenciadas. A mulher grávida está sujeita a diversas alterações fisiológicas com implicações no sistema ADME, sendo necessário o ajuste na terapêutica que poderá implicar inclusivamente a suspensão e substituição de determinados fármacos pelo risco de toxicidade associado. Por isso, o estudo farmacocinético na gravidez é essencial para perceber qual a dose segura que produz efeito terapêutico sem conferir perigo para a mulher e o feto. As interações fármaco-alimento já são conhecidas e é essencial compreendê-las para otimizar uma

terapêutica, uma vez que toda a farmacocinética sofre alterações sobretudo a etapa de absorção devido a mudanças claras no tempo de esvaziamento gástrico. O mesmo acontece com as interações farmacológicas, existem muitos fármacos com capacidade indutora e inibitória que terão impacto no metabolismo de outros fármacos administrados em simultâneo. Finalmente, o estado clínico é talvez das características mais sensíveis para a farmacocinética. A urgência do ajuste de dose nestes casos é real, pelo que é fundamental compreender as variações individuais.

Concluindo, cada um dos fatores abordados nesta dissertação mostram impacto na farmacocinética dos fármacos, uns de forma mais convincente que outros, mas todos interferem com pelo menos uma das etapas do ciclo geral do medicamento. Ainda existem muitos estudos controversos pelo que estudos adicionais são necessários para suportar conclusões definitivas e sustentadas. Assim é essencial trabalhar de perto com a variabilidade inter- e intra-individual de forma a otimizar a terapêutica e minimizar os efeitos adversos, ajustando a terapêutica às características e especificidades individuais de cada um.

Perspetiva-se que com o avanço tecnológico e científico seja possível simular, de forma cada vez mais facilitada e simples, o comportamento de um fármaco em determinadas condições de modo a entender a implicação de fatores intra- ou inter-individuais na farmacocinética.

Bibliografia

1. Currie GM. Pharmacology, part 2: Introduction to pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol.* **2018**; 46(3):221–230.
2. Willmann S, Höhn K, Edginton A, Sevestre M, Solodenko J, Weiss W, et al. Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of individual variability on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* **2007**;34(3):401–431.
3. Bauer LA, Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, Michael Weitz e Robert Pancotti, Mc Graw-Hill, 2ªedição, **2008**, Capítulo 1, p.3–27.
4. Lesson 1: Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics p. 1–18. Disponível em: https://www.ashp.org/-/media/store_files/p2418-sample-chapter-1.pdf (Acedido em Agosto 2023)
5. Armijo JA, Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos, *Farmacología Humana*, Elsevier Masson, 6ª edição, **2013**, Capítulo 4, p. 46–71.
6. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP; Absorption and distribution of drugs, *Rang & Dale's Pharmacology*, Elsevier, 9ª edição **2018**, Capítulo 9, p. 117–132.
7. Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Farmacocinética. *Farmacologia Ilustrada*. Artmed, 5ª edição, **2013**, Capítulo 1, p. 1-24.
8. Falcão A., Farmacocinética, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, **2014**, Capítulo 2, p. 15–37.
9. Yang Y, Zhao Y, Yu A, Sun D, Yu LX. Oral drug absorption: Evaluation and prediction. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. Elsevier. **2017**; Capítulo 12 p.331–354.
10. Pappano AJ. Cholinoceptor blocking drugs, *Basic & Clinical Pharmacology*, Bertram G. Katzung, Mc Graw Hill, 12ª edição. **2012**, Capítulo 8 p. 115–128.
11. Buxton ILO. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Action and Elimination, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Laurence L. Brunton, Mc Graw Hill, 11ª edição. **2006**. Capítulo 1, p. 1–39.
12. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obesity Reviews.* **2010**;11(1):41–50.

13. Abuhelwa AY, Foster DJR, Upton RN. A Quantitative Review and Meta-Models of the Variability and Factors Affecting Oral Drug Absorption - Part I: Gastrointestinal pH. *AAPS Journal*. **2016**;18(5):1309–1321.
14. Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJR. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **2017**;112: 234–248.
15. Jones CR, Hatley OJD, Ungell AL, Hilgendorf C, Annie S, Rostami-Hodjegan A. Gut wall metabolism: Application of pre-clinical models for the prediction of human drug absorption and first-pass elimination. *AAPS Journal*. **2016**;18(3):589–604.
16. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Drug metabolism and elimination, *Rang & Dale's Pharmacology*, Elsevier, 9^a edição. **2018**, Capítulo 10, p. 133–142.
17. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. **2018**;58: S10–S25.
18. Mackichen JJ. Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics*, 4^a edição, **2006**, Capítulo 6, p. 82–120.
19. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*. **2013**;52(1):1–8.
20. Beeram SR, Zhang C, Suh K, Clarke WA, Hage DS. Characterization of drug binding with alpha1-acid glycoprotein in clinical samples using ultrafast affinity extraction. *Journal of chromatography A*, **2021**; 1649:462240, p.1-11.
21. Filip Z, Jan K, Vendula S, Jana KZ, Kamil M, Kamil K. Albumin and α 1-acid glycoprotein: Old acquaintances. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. **2013**; 9(8):943–954.
22. Rabbani G, Ahn SN. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Int J Biol Macromol* **2019**; 123:979–990.
23. Yamasaki K, Chuang VTG, Maruyama T, Otagiri M. Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochim Biophys Acta*. **2013**;1830(12): 5435–5443.
24. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Mikhailidis DP, Manolis AS. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. **2022**;102: 24–39.
25. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. **2011**;50(2): 99–110.

26. Yang F, Zhang Y, Liang H. Interactive association of drugs binding to human serum albumin. *Int J Mol Sci.* **2014**;15(3):3580–3595.
27. Pharmacokinetics - StatPearls - NCBI Bookshelf. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/> (Acedido em Agosto 2023)
28. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, *et al.* Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci.* **2021**; 22(23):1–16.
29. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* **2013**;138(1): 103–141.
30. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One.* **2013**; 8(12):1–12.
31. Flockhart DA. Clinical Pharmacology. Disponível em: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx> (Acedido em Setembro 2023)
32. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis.* **2017**;21(1):1–20.
33. Gonzalez FJ, Tukey RH. Drug Metabolism. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Laurence L. Brunton, Mc Graw Hill, 11^a edição, **2006**, Capítulo 3, p. 71–91.
34. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical Papers.* **2010**;154(2):103–116.
35. Correia MA. Drug biotransformation, *Basic & Clinical Pharmacology*, Bertram G. Katzung, Mc Graw Hill, 12^a edição, **2012**, Capítulo 4, p. 53–68.
36. Masereeuw R, Russel FGM. Mechanisms and clinical implications of renal drug excretion, *Drug Metab Rev*, **2001**;33(3–4):299–351.
37. Robertson EE, Rankin GO. Human renal organic anion transporters: Characteristics and contributions to drug and drug metabolite excretion. *Pharmacol Ther.* **2006**;109(3):399–412.
38. Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions. *Acta Pharm Sin B.* **2016**;6(5):363–373.
39. Launay-Vacher V, Izzedine H, Karie S, Hulot JS, Baumelou A, Deray G; Renal tubular drug transporters; *Nephron Physiol*; **2006**;103(3):97–106.
40. Liu L, Liu X. Contributions of drug transporters to blood-brain barriers. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* **2019**, 1141, p.407–466

41. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*, **1976**; 455(1):152–162.
42. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*, **2004**;25(8):423–429.
43. Sauna ZE, Kim IW, Ambudkar S V. Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). *J Bioenerg Biomembr*. **2007**;39(5–6):481–487.
44. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: Emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. **2015**; 14(8):543–560.
45. Li Q, Shu Y. Role of solute carriers in response to anti-cancer drugs. *Mol Cell Ther*. **2014**;123(11):1–14.
46. Holford N, Yim DS. Volume of distribution. *Transl Clin Pharmacol*. **2016**; 24(2):74–77.
47. Brown D, Tomlin M. Pharmacokinetic Principles. *Pharmacology & Pharmacokinetics: A Basic Reader*. **2010**. Capítulo 2, p.13–52.
48. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Pharmacokinetics. *Rang & Dale's Pharmacology*, Elsevier 9ª edição. **2018**, Capítulo 11, p. 143–151.
49. Oates JA. The science of drug therapy, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Laurence L. Brunton, Mc Graw Hill, 11ª edição, **2006**, Capítulo 5, p. 117–136.
50. Creatinine Clearance - StatPearls - NCBI Bookshelf, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/?report=reader> (Acedido em Setembro 2023)
51. Chung SM, Leea DJ, Handb A, Youngc P, Vaidyanathana J, Sahajwallaa C. Kidney function changes with aging in adults: comparison between cross-sectional and longitudinal data analyses in renal function assessment. *Biopharm Drug Dispos*, **2015**; 36(3): 613–621.
52. Tedesco, KO, França GG. Parâmetros farmacocinéticos e atenção farmacêutica na população pediátrica. *Revista acadêmica Oswald Cruz*. **2015**.
53. Pai, VB & Nahala MC. Drug Dosing in Pediatric Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. John E. Murphy, American society of Health-System Pharmacists, 4ª edição. **2008**. Capítulo 22, p.371-389.
54. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. **2015**;79(3):395–404.

55. Laita AD, Rodicio SG. Farmacologia fetal, perinatal e infantil. editor. *Farmacologia clínica y terapeutica médica*. Mc Graw Hil, **2004**, Capítulo 6, p. 57–69.
56. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, Van Den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. **2006**;45(11):1077–97.
57. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *New England Journal of Medicine*. **2003**;349(12):1157–1167.
58. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B. Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children’s risks to environmental toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*. **2004**;198(2):164–183.
59. Li H, Lampe JN. Neonatal cytochrome P450 CYP3A7: A comprehensive review of its role in development, disease, and xenobiotic metabolism. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2019**; 673:1-41.
60. van den Berg H, van den Anker JN, Beijnen JH. Cytostatic drugs in infants: A review on pharmacokinetic data in infants. *Cancer Treatment Reviews*. **2012**; 38(1): 3-26.
61. Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. *Journal of Toxicological Sciences*. **2009**; 34: SP307-SP312
62. Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem*. **1998**; 251(3):893–898.
63. Kim SE, Kim BH, Lee SH, Sohn JA, Kim HS, Cho JY, *et al*. Population pharmacokinetics of theophylline in premature korean infants. *Ther Drug Monit*. **2013**;35(3): 338-344.
64. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther*. **1976**; 19(3):284-294.
65. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Individual variation, pharmacogenomics and personalised medicine. *Rang & Dale’s Pharmacology*, Elsevier, 9ª edição, **2018**, Capítulo 12, p. 152–162.
66. Koren G. Special aspects of perinatal & pediatric pharmacology, *Basic & Clinical Pharmacology*, Mc Graw Hill 12ª edição, **2014**, Capítulo 59, p. 1039–1049.
67. Miller SW. Therapeutic Drug Monitoring in the Geriatric Patient. *Clinical Pharmacokinetics*. John. E. Murphy, American society of Health-System Pharmacists, 4ª edição. **2008**. Capítulo 23, p. 391–426.

68. Giarratano A, Green SEL, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clinical Interventions in Aging*. **2018**. 13: 657–667
69. Andres TM, McGrane T, McEvoy MD, Allen BFS. Geriatric Pharmacology: An Update. *Anesthesiol Clin*. **2019**. 37(3):475-492
70. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet*. **1998**; 35(1):49–64.
71. Maeso-Díaz R, Gracia-Sancho J. Aging and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. **2020**;40(4):373–384.
72. Katzung BG. Special aspects of geriatric pharmacology. *Basic & Clinical Pharmacology*. Mc Graw Hill 12^a edição, **2012**, Capítulo 60, p. 1051–1059.
73. Hunter KF, Cyr D. Pharmacotherapeutics in older adults. *J Wound, Ostomy and Continence Nurs*. **2006**. 33(6):630-636
74. Shaojun S, Ulrich K. Age-Related Changes in Pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. **2011**;12: 601–610.
75. Kroboth PD, McAuley JW, Smith RB. Alprazolam in the elderly: pharmacokinetics and pharmacodynamics during multiple dosing. *Psychopharmacology (Berl)*. **1990**;100(4):477–484.
76. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zhang Q, Chen Y, Shader RI. Slow Accumulation and Elimination of Diazepam and Its Active Metabolite with Extended Treatment in the Elderly. *J Clin Pharmacol*. **2021**;61(2):193–203.
77. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. **2009**;41(2):68–69.
78. Schlender JF, Meyer M, Thelen K, Krauss M, Willmann S, Eissing T, et al. Development of a Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Approach to Assess the Pharmacokinetics of Drugs in Elderly Individuals. *Clin Pharmacokinet*. **2016**;55(12):1573–1589.
79. Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. **2003**;38(8):843–853.
80. McLean AJ, Couteur DG Le. Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev*, **2004**; 56:163–184.
81. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther*. **2016**. 38(11): 2340-2372

82. Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GMC. Sex differences in drug effects: Interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol*. **2012**;214: 91–105.
83. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, Gavalier JS, Egler KM, Verm R, *et al*. Gastrointestinal transit: The effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology*. **1981**;80(6):1497-1500.
84. Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: Effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *J Womens Health*. **2005**;14(1):30–37.
85. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender differences in Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. **2012**;(214):3-22
86. Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: A review of fundamentals. *J Clin Pharmacol*. **2002**; 42(6):620–643.
87. Carrasco-Portugal M del C, Flores-Murrieta FJ. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *Pharmacology & Pharmacy*. **2011**;02(01):31–41.
88. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. **2004**;44(1):499–523.
89. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet*. **2002**;41(5):329–42.
90. Carrasco-Portugal MDC, Flores-Murrieta FJ. Gender differences in the oral pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Drug Investig*. **2007**;27(12):851–855.
91. Damoiseaux VA, Proost JH, Jiawan VCR, Melgert BN. Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: Influence of female sex hormones and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet*. **2014**; 53(6):509–519.
92. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*. **2007**;55(2):81–95.
93. Fenech AG, Magri VP. Gender Differences in Drug Therapy. *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*, **2020**; Capítulo 28, p.547–570.
94. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol*. **2009**;76(2):215–228.
95. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*. **2011**;2011: 1–14.

96. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Von Moltke LL, Wright CE, Shader RI. Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam, a cytochrome P450 3A substrate. *Clin Pharmacol Ther.* **2004**;76(5):467–479.
97. Chen ML. Confounding factors for sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Focus on dosing regimen, dosage form, and formulation. *Clin Pharmacol Ther.* **2005**;78(4):322–329.
98. Cummins CL, Wu CY, Benet LZ. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* **2002**;72(5):474–489.
99. Rivory LP, Slaviero KA, Hoskins JM, Clarke SJ. The erythromycin breath test for the prediction of drug clearance. *Clin Pharmacokinet.* **2001**;40(3):151–158.
100. Court MH, Duan SX, Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Patten CJ, Miners JO, *et al.* Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: Identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther.* **2001**;299(3) :998-1006.
101. Anthony M, J. Berg M. Biologic and Molecular Mechanisms for Sex Differences in Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics: Part II. *J Womens Health Gend Based Med,* **2002**;11(7):617-629.
102. Schlattjan JH, Biggemann F, Greven J. Gender differences in renal tubular taurocholate transport. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2005**;371(6):449–456.
103. Trenaman SC, Bowles SK, Andrew MK, Goralski K. The role of sex, age and genetic polymorphisms of CYP enzymes on the pharmacokinetics of anticholinergic drugs. *Pharmacol Res Perspect.* **2021**;9(3):1–33.
104. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* **2020**;72: 9–14.
105. Schwartz JB. Gender-specific implications for cardiovascular medication use in the elderly: Optimizing therapy for older women. *Cardiol Rev.* **2003**;11(5):275–298.
106. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. *Eur J Clin Pharmacol.* **2002**;57(11):793–797.
107. Sabolić I, Asif AR, Budach WE, Wanke C, Bahn A, Burckhardt G. Gender differences in kidney function. *Pflugers Arch.* **2007**;455(3):397–429.
108. Kato Y, Kuge K, Kusuhara H, Meier PJ, Sugiyama Y. Gender difference in the urinary excretion of organic anions in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* **2002**;302(2):483–489.
109. Bauer LA. Lidocaine, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, Mc Graw Hill. 2^a edição. **2008**. Capítulo 7, p. 356–397.

110. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol*, **2018**;83: 3-32
111. Bakhouché H, Slanař O. Pharmacogenetics in clinical practice. *Prague Med Rep*. **2012**;113(4): 251–261.
112. Abraham T, Adams M. Pharmacogenetics and drug metabolism. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. Mc Graw Hill 7^a edição; **2016**; Capítulo 13, p. 357–371.
113. Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev*. **2018**;70(2):384–411.
114. Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales a la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. *Farmacología Humana*, 6^a edición, **2013**, Capítulo 8, p. 121–155.
115. Tian DD, Natesan S, White JR, Paine MF. Effects of Common CYP1A2 Genotypes and Other Key Factors on Intraindividual Variation in the Caffeine Metabolic Ratio: An Exploratory Analysis. *Clin Transl Sci*. **2019**;12(1):39–46.
116. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy*. **2007**;64(18):1917–1921.
117. Guo J, Zhu X, Badawy S, Ihsan A, Liu Z, Xie C, *et al*. Metabolism and Mechanism of Human Cytochrome P450 Enzyme 1A2. *Curr Drug Metab*. **2021**;22(1):40-49.
118. Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Zubiaur P, Abad-Santos F, Koller D. Genetic Polymorphisms Associated with the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone. *Front Pharmacol*. **2021**;12:1–16.
110. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics Journal*. **2010**;10(1):20–29.
120. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. CYP1A2*1D and * 1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Ther Drug Monit*. **2015**;37(2):152–160.
121. Cabaleiro T, López-Rodríguez R, Ochoa D, Román M, Novalbos J, Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects. *Psychopharmacol Clin Exp*, **2013**; 28: 205–214
122. Söderberg MM, Haslemo T, Molden E, Dahl ML. Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure. *Pharmacogenet Genomics*. **2013**;23(5):279–285.
123. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R, *et al*. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine

- concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Ther Drug Monit.* **2008**;30(1):35–40.
124. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* **2021**;110(4):888–896.
 125. Obeng AO, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* **2017**; 37(9):1105-1121.
 126. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, *et al.* Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J.* **2007**;7(4):257–265.
 127. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P *et al.* Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP 2D6 metabolism. *N Eng J Med.* **2004**;351: 2827-2831.
 128. Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* **2009**;12(5–6):334–361.
 129. Kurnik D, Stein CM. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of cardiovascular disease. *Principles of pharmacogenetics and pharmacogenomics*, Cambridge University Press, **2012**, Capítulo 11, p. 115–124.
 130. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.* **2017**;102(4):688–700.
 131. Wanounou M, Shaul C, Abu Ghosh Z, Alamia S, Caraco Y. The Impact of CYP2C9*11 Allelic Variant on the Pharmacokinetics of Phenytoin and (S)-Warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* **2022**;112(1):156–163.
 132. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and clinical considerations. *J Pers Med.* **2018**;8(1):1–31.
 133. Yuen E, Gueorguieva I, Wise S, Soon D, Aarons L. Ethnic differences in the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* **2010**;37(1):3–24.
 134. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Farin FM, Rettie AE. Association Between CYP2C9 Genetic. *JAMA*, **2002**;287(13):1690–1698.
 135. Dorgalaleh A, Favalaro EJ, Bahraini M, Rad F; Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *Int. J. Lab. Hematol.* **2021**; 43:21–28.

136. Karaźniewicz-Łada M, Krzyżańska D, Danielak D, Rzeźniczak J, Głowska F, Słomczyński M, *et al.* Impact of genetic variants of selected cytochrome P450 isoenzymes on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in patients co-treated with atorvastatin or rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol.* **2020**; 76(3):419–430.
137. Abraham T & Adams M, Pharmacogenetics and Drug Metabolism, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, **2012**, Capítulo 13, p. 357-371
138. Román M, Ochoa D, Sánchez-Rojas SD, Talegón M, Prieto-Pérez R, Rivas Á, *et al.* Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *Pharmacogenomics.* **2014**; 15(15):1893–1901.
139. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* **2022**;112(5):959–967.
140. Mulder TAM, van Eerden RAG, de With M, Elens L, Hesselink DA, Matic M, *et al.* CYP3A4*22 Genotyping in Clinical Practice: Ready for Implementation? *Front Genet.* **2021**; 12:711943.
141. Elens L, Nieuweboer A, Clarke SJ, Charles KA, Graan AJ de, Haufroid V, *et al.* CYP3A4 intron 6 C>T SNP (CYP3A4*22) encodes lower CYP3A4 activity in cancer patients, as measured with probes midazolam and erythromycin. *Pharmacogenomics*, **2013**; 14(2): 137–149.
142. Niioka T, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Numakura K, Yamamoto R, *et al.* Impact of the CYP3A5 genotype on the distributions of dose-adjusted trough concentrations and incidence of rejection in Japanese renal transplant recipients receiving different tacrolimus formulations. *Clin Exp Nephrol.* **2017**;21(5):787–796.
143. Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, Yang GP, Cheng ZN, Yuan H, *et al.* Effect of CYP3A5*3 polymorphism on Pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet.* **2013**;28(5):398–405.
144. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther.* **2014**;95(4):376–382.
145. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* **2011**;90(2):328–332.
146. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for

- CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther.* **2021**;109(2):302–309.
147. Milosheska D, Lorber B, Vovk T, Kastelic M, Dolžan V, Grabnar I. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol.* **2016**; 82(2): 399–411.
 148. Kim SC, Kim MG. Meta-analysis of the Influence of UGT Genetic Polymorphisms on Lamotrigine Concentration. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* **2019**;124 (2):163–169.
 149. Lu Y, Fang Y, Wu X, Ma C, Wang Y, Xu L. Effects of UGT1A9 genetic polymorphisms on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine concentrations and oxcarbazepine monotherapeutic efficacy in Chinese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* **2017**;73(3):307–315.
 150. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: Impact on irinotecan treatment. *Pharmgenomics Pers Med.* **2017**; 10:61–68.
 151. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet.* **2018**;57(10):1229–1254.
 152. Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, Buonadonna A, D’Andrea M, *et al.* The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* **2006**; 24(19): 3061–3068.
 153. Dean L. Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype. *Medical Genetics Summaries* **2018**; p. 1–12.
 154. Li Y, Yuan H, Yang K, Xu W, Tang W, Li X. The Structure and Functions of P-Glycoprotein. *Curr Med Chem.* **2010**;17(8):786-800
 155. Ieiri I, Takane H, Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* **2004**;43(9):553–576.
 156. Roots I., Laschinski G., Arjomand-Nahad, Kirchheiner J., Schwarz D., Brockmoller, Cascorbi I., Gerloff T.; Genotype and phenotype relationship in drug metabolism; *Appropriate Dose Selection — How to Optimize Clinical Drug Development.* J. Venitz, W. Sittner; Springer; **2007**, Capítulo 6, p.82-97
 157. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics.* **2007**; 8(7):787–802.
 158. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* **2009**;158(3):693–705.

159. Guan ZW, Wu KR, Li R, Yin Y, Li XL, Zhang SF, *et al.* Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* **2019**;44(6):858–867.
160. Wong AL, Seng KY, Ong EM, Wang LZ, Oscar H, Cordero MT, *et al.* Body fat composition impacts the hematologic toxicities and pharmacokinetics of doxorubicin in Asian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* **2014**;144(1):143–152.
161. Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: Mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy.* **2012**;32(9):856–868.
162. Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R, Lamer S Le, Molimard M, Watelet JB. Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metab Rev.* **2009**;41(3):422–54.
163. Bauer LA. Drug dosing in special populations: Renal and Hepatic disease, dialysis, heart failure, obesity, and drug interactions. *Applied Clinical Pharmacokinetics.* 2^a edição. Mc Graw Hill, **2008**. Capítulo 3, p. 52–94.
164. Jamieson MJ, Byon W, Dettloff RW, Crawford M, Gargalovic PS, Merali SJ, *et al.* Apixaban Use in Obese Patients: A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *Am J of Cardiovasc Drugs.* **2022**;22(6):615–631.
165. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* **2011**;25(1):27–36.
166. Knibbe CAJ, Brill MJE, Van Rongen A, Diepstraten J, Van Der Graaf PH, Danhof M. Drug disposition in obesity: Toward evidence-based dosing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **2015**; 55:149–167.
167. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* **2012**; 25(6):634–649.
168. Yoshinari K, Takagi S, Yoshimasa T, Sugatani J, Miwa M. Hepatic CYP3A expression is attenuated in obese mice fed a high-fat diet. *Pharm Res.* **2006**;23(6):1188–1200.
169. van Rongen A, Väilitalo PAJ, Peeters MYM, Boerma D, Huisman FW, van Ramshorst B, *et al.* Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen. *Clin Pharmacokinet.* **2016**;55(7):833–847.
170. Park JM, Lin YS, Calamia JC, Thummel KE, Slattery JT, Kalhorn TF, *et al.* Transiently altered acetaminophen metabolism after liver transplantation. *Clinical pharmacology & therapeutics.* **2003.** 73: 545–553.
171. Zarezadeh M, Saedisomeolia A, Shekarabi M, Khorshidi M, Emami MR, Müller DJ. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *Eur J Nutr.* **2021**;60(6):2905–2921.

172. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* **2018**;14(3):275–285.
173. Brill MJE, Diepstraten J, Van Rongen A, Van Kralingen S, Van Den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* **2012**;51(5):277–304.
174. Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, Bremer S, Molden E, Åsberg A, *et al.* Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 Expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther.* **2013**;93(3):275–282.
175. Tchernof A, Lévesque É, Beaulieu M, Couture P, Després JP, Hum DW, *et al.* Expression of the androgen metabolizing enzyme UGT2B15 in adipose tissue and relative expression measurement using a competitive RT-PCR method. *Clin Endocrinol (Oxf).* **1999**;50(5):637–642.
176. Van Wart S, Phillips L, Ludwig EA, Russo R, Gajjar DA, Bello A, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of garenoxacin in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* **2004**;48(12):4766–4777.
177. Durand C, Bylo M, Howard B, Belliveau P. Vancomycin Dosing in Obese Patients: Special Considerations and Novel Dosing Strategies. *Annals of Pharmacotherapy.* **2018**;52(6):580–590.
178. Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, *et al.* The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eu J Pharm Sci.* **2019**; 134:31–59.
179. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs.* **2002**; 62 (10): 1481-1502.
180. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, *et al.* A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* **2017**;77(17):1833–1855.
181. Rouge N, Buri P, Doelker E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Int J Pharm.* **1996**;136(1–2):117–139.
182. Osman MA., Patel RB, Schuna A, Sundstrom WR, Welling PG. Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid and ferrous sulfate. *Clin Pharmacol Ther.* **1983**; 3(4): 465–470.
183. Welling PG. How food and fluid affect drug absorption: results of initial studies. *Postgrad Med.* **1977**;62(1):73–82.
184. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, *et al.* Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women. *Pharm Res.* **1990.** 7(7): 756–761.

185. Deferme S, Augustijns P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates: a review. *J Pharm Pharmacol*. **2003**;55(2):153–162.
186. Coimbra J, Puntos M, Gich I, Martínez J, Molina P, Antonijoan R, *et al*. Lack of Clinical Relevance of Bilastine-Food Interaction in Healthy Volunteers: A Wheal and Flare Study. *Int Arch Allergy Immunol*. **2022**;183(12):1241–1250.
187. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of Alendronate. *Clin Pharmacokinet*. **1999**;13(5):55–66.
188. Tao RE, Prajapati S, Pixley JN, Grada A. Oral Tetracycline-Class Drugs in Dermatology: Impact of Food Intake on Absorption and Efficacy. **2023**; 12(7):1–11.
189. Wasan KM, Brocks DR, Lee SD, Sachs-Barrable K, Thornton SJ. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: Implications for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. **2008**;7(1):84–99.
190. Ased S, Wells J, Morrow LE, Malesker MA. Clinically Significant Food-Drug Interactions. *Consult Pharm*. **2018**;33(11):649–657.
191. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. **2021**; 87(2): 352–374.
192. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 1, drugs administered intravenously). *Clin Pharmacokinet*. **2013**;52(3):169–185.
193. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. **2021**;11(1): 263–276.
194. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Patients with Heart Failure: An Update (Part 2, Drugs Administered Orally). *Clinical Pharmacokinetics*. **2014**. p.1083–1114
195. Htet H, Aye SN, Aye LM, Aung K. Pharmacokinetic Changes in Congestive Heart Failure. *Journal of Medical science and clinical research*. **2017**; 5(7) 24727-24734.
196. Fernandes J, Costa R, Guerreiro R, Bonifácio D, Rodrigues A, Henriques C, *et al*. Co-Administration of Albumin and Furosemide in Acute Heart Failure with Diuretic Resistance. *Acta Med Port*. **2023**; 36(3):193–201.
197. Lainscak M, Vitale C, Seferovic P, Spoletini I, Cvan Trobec K, Rosano GMC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. **2016**; 224:191–198.
198. Rasool MF, Khalil F, Läer S; A Physiologically Based Pharmacokinetic Drug–Disease Model to Predict Carvedilol Exposure in Adult and Paediatric Heart

- Failure Patients by Incorporating Pathophysiological Changes in Hepatic and Renal Blood Flows. *Clin Pharmacokinet.* **2015**; 54(9):943–962.
199. Kurata Y, Muraki S, Hirota T, Araki H, Ieiri I. Reduced theophylline clearance due to hepatic congestion secondary to right heart failure - A population pharmacokinetic study. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021; 41:100403.
 200. Zordoky BNM, El-Kadi AOS. Modulation of cardiac and hepatic cytochrome P450 enzymes during heart failure. *Curr Drug Metab.* **2008**; 9(2):122–128.
 201. Orlando R, De Martin S, Andrighetto L, Floreani M, Palatini P. Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* **2010**;69(3):279–286.
 202. Martín AV, del Valle AA, Laita AD, Sánchez EG, Méndez PG, Carrúez AJ, *et al.* Manejo de fármacos en ancianos y nacientes con enfermedad hepática, renal y otro tipo. *Farmacología clínica y terapéutica médica.* **2004**. Capítulo 7, p. 71–88.
 203. Takita H, Scotcher D, Chinnadurai R, Kalra PA, Galetin A. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling of Creatinine-Drug Interactions in the Chronic Kidney Disease Population. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* **2020**; 9(12):695–706.
 204. Cheung KWK, Hsueh CH, Zhao P, Meyer TW, Zhang L, Huang SM, *et al.* The Effect of Uremic Solutes on the Organic Cation Transporter 2. *J Pharm Sci.* **2017**;106(9):2551–2557.
 205. Vanholder R, Van Landschoot N, De Smet R, Schoots A, Ringoir S. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney Int.* **1988**;33(5): 996–1004.
 206. Matsuzaki T, Scotcher D, Darwich AS, Galetin A, Rostami-Hodjegan A. Towards further verification of physiologically-based kidney models: Predictability of the effects of urine-flow and urine-pH on renal clearance. *J Pharm Exp Ther.* **2019**; 368(3): 157-168.
 207. Franchetti Y, Nolin TD. Dose Optimization in Kidney Disease: Opportunities for PBPK Modeling and Simulation. *J Clin Pharmacol.* **2020**;60 (S1): S36–S51.
 208. Broberg B, Madsen JL, Fuglsang S, Holst JJ, Christensen KB, Rydahl C, *et al.* Gastrointestinal motility in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *Neurogastroenterol Mot.* **2019**; 31(4):1–9.
 209. Naud J, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Current understanding of drug disposition in kidney disease. *J Clin Pharmacol.* **2012**; 52(1 Suppl): S10–S22.
 210. Nolin TD. A Synopsis of Clinical Pharmacokinetic Alterations in Advanced CKD. *Semin Dial.* **2015**; 28(4): 325–329.
 211. Olyaei AJ, Steffl JL. A quantitative approach to drug dosing in chronic kidney disease. *Blood Purif.* **2011**; 31(1–3):138–145.

212. Velenosi TJ, Urquhart BL. Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* **2014**;10(8):1131–1143.
213. Sakai T, Yamasaki K, Sako T, Kragh-Hansen U, Suenaga A, Otagiri M. Interaction mechanism between indoxyl sulfate, a typical uremic toxin bound to site II, and ligands bound to site I of human serum albumin. *Pharm Res.* **2001**; 18(4):520–524.
214. Dreisbach AW. The influence of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther.* **2009**;86(5):553–556.
215. Nigam SK, Bush KT. Uraemic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signalling. *Nat Rev Nephrol.* **2019**;15(5):301–316.
216. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.* **2014**;85(3):522–528.
217. Joy MS, Frye RF, Nolin T, Roberts B V., La MK, Wang J, *et al.* In Vivo Alterations in Drug Metabolism and Transport Pathways in Patients with Chronic Kidney Diseases. *J Immunol.* **2014**; 23(1):1–7.
218. Nolin TD, Appiah K, Kendrick SA, Le P, McMonagle E, Himmelfarb J. Hemodialysis acutely improves hepatic CYP3A4 metabolic activity. *J Am Soc Nephrol.* **2006**;17(9):2363–2367.
219. Frassetto LA, Poon S, Tsourounis C, Valera C, Benet LZ. Effects of uptake and efflux transporter inhibition on erythromycin breath test results. *Clin Pharmacol Ther.* **2007**;81(6):828–832.
220. Barnes KJ, Rowland A, Polasek TM, Miners JO. Inhibition of human drug-metabolising cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in vitro by uremic toxins. *Eur J Clin Pharmacol.* **2014**;70(9):1097–1106.
221. Butrovich MA, Tang W, Boulton DW, Nolin TD, Sharma P. Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate the Impact of Chronic Kidney Disease on CYP3A4-Mediated Metabolism of Saxagliptin. *J Clin Pharmacol.* **2022**;62(8):1018–1029.
222. Tatosian DA, Yee KL, Zhang Z, Mostoller K, Paul E, Sutradhar S, *et al.* A Microdose Cocktail to Evaluate Drug Interactions in Patients with Renal Impairment. *Clin Pharmacol Ther.* **2021**;109(2):403–415.
223. Vlavonou R, Perreault MM, Barrière O, Shink E, Tremblay PO, Larouche R, *et al.* Pharmacokinetic characterization of baclofen in patients with chronic kidney disease: Dose adjustment recommendations. *J Clin Pharmacol.* **2014**; 54(5):584–592.
224. Churchwell MD, Mueller BA. Selected pharmacokinetic issues in patients with chronic kidney disease. *Blood Purification.* **2006**; 25:133–138.

225. Zhuo M, Triantafylidis LK, Li J, Paik JM. Opioid Use in the Nondialysis Chronic Kidney Disease Population. *Semin Nephrol.* **2021**;41(1):33–41.
226. Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther.* **1993**;54(2):158–167.
227. Teng MLP, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, *et al.* Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* **2023**; 29(supp1): S32–S42.
228. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, *et al.* The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* **2022**;7(9): 851-861.
229. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* **2018**; 75(18):3313–3327.
230. Gandhi A, Moorthy B, Ghose R. Drug Disposition in Pathophysiological Conditions. *Curr Drug Metab.* **2012**;13(9):1327–1344.
231. Newman EM, Rowland A. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Predict the Impact of Metabolic Changes Associated with Metabolic Associated Fatty Liver Disease on Drug Exposure. *Int J Mol Sci.* **2022**;23(19).
232. Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, Ranger-Moore J, Jackson JP, Ferguson SS, *et al.* Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos.* **2009**;37(10):2087–94: 117551.
233. Canet MJ, Hardwick RN, Lake AD, Dzierlenga AL, Clarke JD, Cherrington NJ. Modeling human nonalcoholic steatohepatitis-associated changes in drug transporter expression using experimental rodent models. *Drug Metab Dispos.* **2014**;42(4):586–595.
234. Clarke JD, Cherrington NJ. Genetics or environment in drug transport: The case of organic anion transporting polypeptides and adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* **2012**; 8(3):349-360.
235. Canet MJ, Merrell MD, Hardwick RN, Bataille AM, Champion SN, Ferreira DW, *et al.* Altered regulation of hepatic efflux transporters disrupts acetaminophen disposition in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Metab Dispos.* **2015**;43(6):829–835.
236. Pierre V, Johnston CK, Ferslew BC, Brouwer KLR, Gonzalez D. Population Pharmacokinetics of Morphine in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Healthy Adults. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* **2017**; 6(5):331–339.

237. Tirona RG, Kassam Z, Strapp R, Ramu M, Zhu C, Liu M, *et al.* Apixaban and Rosuvastatin Pharmacokinetics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Metab Dispos.* **2018**; 46(5):485–492.
238. Sundelin EIO, Gormsen LC, Heebøll S, Vendelbo MH, Jakobsen S, Munk OL, *et al.* Hepatic exposure of metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Clin Pharmacol.* **2019**;85(8):1761–1770.
239. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn’s disease. *Lancet.* **2012**;380(9853):1590–1605.
240. Berggren S, Gall C, Wollnitz N, Ekelund M, Karlbom U, Hoogstraate J, *et al.* Gene and Protein Expression of P-Glycoprotein, MRP1, MRP2, and CYP3A4 in the Small and Large Human Intestine. *Mol Pharm.* **2007**;84(1):252-257.
241. Alrubia S, Mao J, Chen Y, Barber J, Rostami-Hodjegan A. Altered Bioavailability and Pharmacokinetics in Crohn’s Disease: Capturing Systems Parameters for PBPK to Assist with Predicting the Fate of Orally Administered Drugs. *Clin Pharmacokinet.* **2022**;61(10):1365–1392.
242. Flückiger SS, Schmidt C, Meyer A, Kallay Z, Johnston A, Kutz K. Pharmacokinetics of Orally Administered Cyclosporine in Patients with Crohn’s Disease. *J Clin Pharmacol.* **1995**;35(7):681–687.
243. Melander A, Kahlmeter G, Kamme C, Ursing B. Bioavailability of metronidazole in fasting and non-fasting healthy subjects and in patients with Crohn’s disease. *Eur J Clin Pharmacol.* **1977**;12(1):69–72.
244. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *J Parenter Enteral Nutr.* **2019**; 43(2):181–93.
245. Langmann T, Moehle C, Mauerer R, Scharl M, Liebisch G, Zahn A, *et al.* Loss of detoxification in inflammatory bowel disease: Dysregulation of pregnane X receptor target genes. *Gastroenterology.* **2004**;127(1):26–40.
246. Lundin P, Naber T, Nilsson M, Edsbacker S. Effect of food on the pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in patients with active Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **2001**;15(1):45–51.
247. Wilson A, Tirona RG, Kim RB. CYP3A4 Activity is Markedly Lower in Patients with Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis.* **2017**;23(5):804–813.
248. Corcione S, D’Avolio A, Loia RC, Pensa A, Segala FV, De Nicolò A, *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in burn patients with infections caused by Gram-negative bacteria: Are we getting close to the right treatment? *J Glob Antimicrob Resist.* **2020**; 20: 22–27.
249. Pruskowski KA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobial Agents in Burn Patients. *Surg Infect (Larchmt).* **2021**; 22(1): 77–82.

250. Cota JM, FakhriRavari A, Rowan MP, Chung KK, Murray CK, Akers KS. Intravenous Antibiotic and Antifungal Agent Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Dosing in Adults with Severe Burn Injury. *Clin Ther.* **2016**; 38(9):2016–3201.
251. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet.* **2008**;47(10):635–654.
252. Cox IR. Pharmacokinetics in patients with burns. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* **2005.** 35(1): 53–55.
253. Auger C, Samadi O, Jeschke MG. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Biochi Bimophys Acta Mol Basis Dis.* **2017.** 1863:2633–2644.
254. Matoulková P, Pávek P, Malý J, Vlček J. Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* **2014**;10(3): 425–435.
255. Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, Burstein AH, Reiss W. Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. *Crit Care Med.* **2003**; 31(5):1338–1346.
256. Ma JL, Gao L, Li X, Chu WL, Feng YQ, Wang XQ, *et al.* Comparison of the pharmacokinetics of linezolid in burn and non-burn rabbits. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* **2015**; 40(3):355–361.
257. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Antibacterial drugs. *Rang & Dale's Pharmacology.* Elsevier, 9^a edição. **2018.** Capítulo 52, p.661–677.
258. Carter BL, Damer KM, Walroth TA, Buening NR, Foster DR, Sood R. A systematic review of vancomycin dosing and monitoring in burn patients. *J Burn Care Res.* **2015**; 36(6):641–650.
259. Garrelts JC, Peterie JD. Altered vancomycin dose vs. serum concentration relationship in burn patients. *Clin Pharmacol Ther.* **1988**;44(1):9–13.
260. Dell'Aquila AM, McCulloch JA, Mamizuka EM, Santos SRCJ, Pereira CAP. Serum levels of vancomycin should be monitored in burn patients. *Burns.* **2004**; 30(4):386–387.
261. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol.* **2020**; 44(3):151221.
262. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* **2016**;13(11):1–36.

263. Food and Drug Administration. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry. *Center for Drug Evaluation and Research*. **2018**.
264. European Medicines Agency - Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data. **2005**.
265. Blackburn S. Pharmacokinetic changes in the pregnant woman. *J Perinat Neonatal Nurs*. **2012**; 26(1):13–14.
266. Koren G, Pariente G. Pregnancy - Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications. *Pharm Res*. **2018**;35(3): 1-7
267. Ward RM, Varner MW. Principles of Pharmacokinetics in the Pregnant Woman and Fetus. *Clin Perinatol*. **2019**;46(2):383–398.
268. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther*. **2016**;100(1):53–62.
269. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. **2013**; 54(3):405–414.
270. Zhang H, Bastian JR, Zhao W, Chen H, Shaik IH, Chaphekar N, *et al*. Pregnancy Alters CYP- and UGT-Mediated Metabolism of Buprenorphine. *Ther Drug Monit*. **2020**; 42(2): 264–270.
271. Choi SY, Koh KH, Jeong H. Isoform-specific regulation of cytochromes P450 expression by estradiol and progesterone. *Drug Metab Dispos*. **2013**;41(2): 263–269.
272. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. **2005**;192(2):633–639.
273. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, Carr DB, Buchanan ML, Rutherford T, *et al*. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol Ther*. **2008**;84(2):248–253.
274. Ding Y, Tan X, Zhang S, Guo Y. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy. *Brain Behav*. **2019**;9(7):1–6.
275. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Öhman I, Tomson T, *et al*. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: Evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. **2007**;48(3):484–489.
276. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. **2005**;46(9):1414–1417.

277. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* **2015**;39(7):512–519.
278. Philipson A, Stiernstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* **1982**;142(7):823–828.
279. Bechtold B, Clarke J. Multi-factorial pharmacokinetic interactions: unraveling complexities in precision drug therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* **2021**; 17(4):397-412
280. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther.* **2010**;125(2):230–248.
281. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. The gastrointestinal tract. *Rang & Dale's Pharmacology.* Elsevier, 9ª edição, **2018**. Capítul 31, p. 395–407.
282. Palleria C, Di Paolo A, Giorè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, *et al.* Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* **2013**; 18(7):601–610.
283. Cascorbi I. Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int.* **2012**; 109(33–34): 546–556.
284. Horn JR. Important drug interactions. *Basic & Clinical Pharmacology.* Bertram G. Katzung, Mc Graw Hill, 12ª edição. **2012**. Capítulo 66, p. 1149–1162.
285. Yamasaki K, Chuang VTG, Maruyama T, Otagiri M. Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochim Biophys Acta.* **2013**;1830(12):5435–5443.
286. Tillement JP, Zini R, Mattei C, Singlas E. Effect of phenylbutazone on the binding of vitamin K antagonists to albumin. *Eur J Clin Pharmacol.* **1973**;6(1):15–18.
287. Tayyab S, Feroz SR. Serum albumin: clinical significance of drug binding and development as drug delivery vehicle. *Adv Protein Chem Struct Biol.* **2021**; 123: 193–1218
288. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL, Gluckman TJ. Select Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* **2020**; 75(11):1341–1350.
289. Fravel MA, Ernst M. Drug Interactions with Antihypertensives. *Curr Hypertens Rep.* **2021**;23(3):14.
290. Martins MAP, Reis AMM, Sales MF, Nobre V, Ribeiro DD, Rocha MOC, *et al.* Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: A case report and review of the literature. *BMC Pharmacol Toxicol.* **2013**; 14: 27.

291. Yang CS, Boswell R, Bungard TJ. A case series of the rifampin-warfarin drug interaction: focus on practical warfarin management. *Eur J Clin Pharmacol*. **2021**;77(3):341–348.
292. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. **2003**; 42(9):819–850.
293. Hu YN, Zhou BT, Yang HR, Peng QL, Gu XR, Sun S Sen. Effect of rifampicin on anticoagulation of warfarin: A case report. *World J Clin Cases*. **2021**;9(5):1087–1095.
294. Czyrski A, Resztak M, Świdorski P, Brylak J, Główka FK. The overview on the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of triazoles. *Pharmaceutics*. **2021**;13(11):1–27.
295. Zurth C, Koskinen M, Fricke R, Prien O, Korjamo T, Graudenz K, *et al*. Drug–Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. **2019**;44(6):747–759.
296. Okkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther*. **1994**;55(5):481–485.
297. Tangamornsuksan W, Thiansupornpong P, Morasuk T, Lohitnavy O, Lohitnavy M. A pharmacokinetic model of drug–drug interaction between clopidogrel and omeprazole at CYP2C19 in humans. *Annu Int Conference of the IEEE Eng in Med Biol Soc*. **2017**; 2704–2707.
298. Tachibana M, Yamamura N, Atiee GJ, Hsu C, Warren V, He L, *et al*. Coadministration of probenecid and cimetidine with mirogabalin in healthy subjects: A phase 1, randomized, open-label, drug–drug interaction study. *Br J Clin Pharmacol*. **2018**;84(10): 2317–2324.