

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

(9 de Março de 2009)



ISSN 1647-3019

**Veterinaria.com.pt**

**Disponível em [http://www.veterinaria.com.pt/media//DIR\\_27001/VCP1-1-e27.pdf](http://www.veterinaria.com.pt/media//DIR_27001/VCP1-1-e27.pdf)**

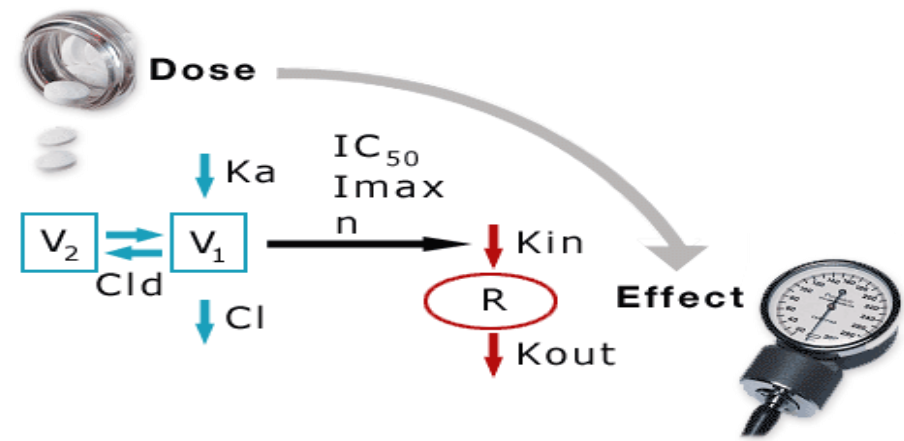
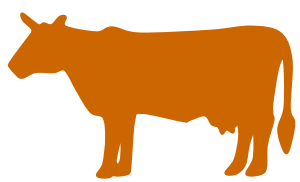
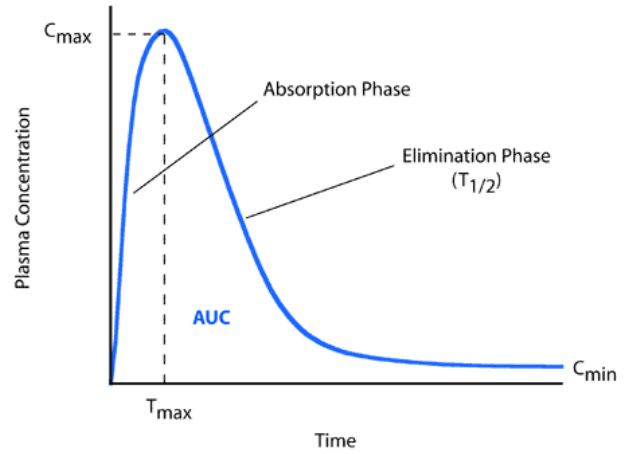
---



# Perspectivas futuras e investigação de apoio

Joaquim Monteiro (Assistente convidado da CESPU)

## Aplicação de modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos em veterinária





# MODELOS PK/PD

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

# ● ● ● OBJECTIVO DOS MODELOS PK/PD EM VETERINÁRIA

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

⇒ Diminuir o nível de resíduos dos medicamentos

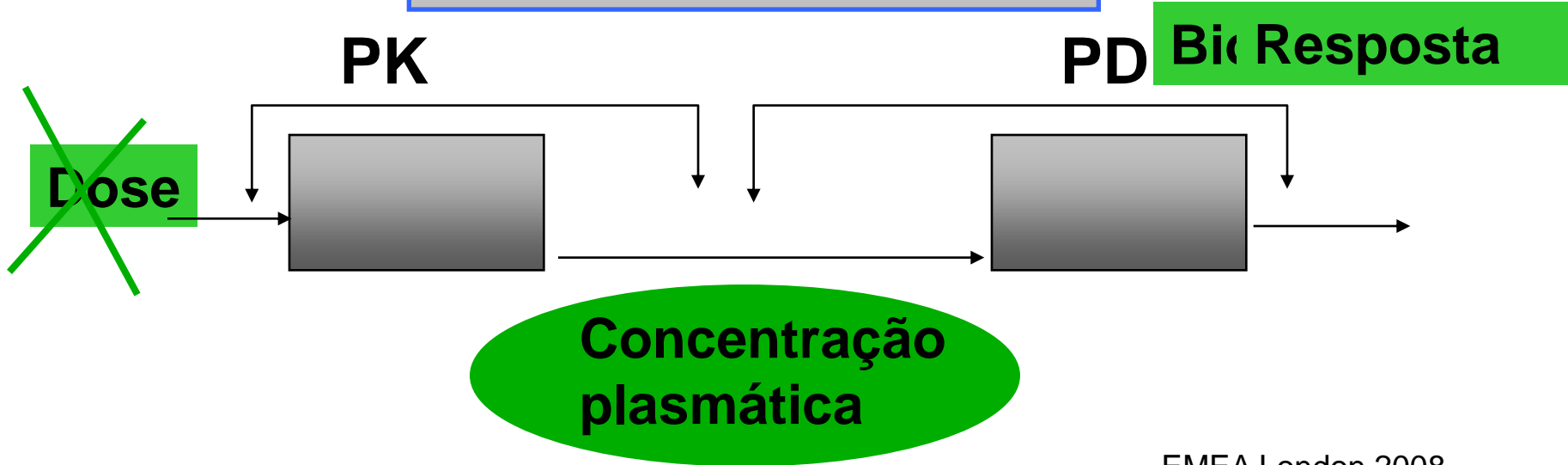


**Dose óptima = Maior efeito benéfico + Menor efeito indesejável  
(toxicidade, resíduos)**

# Titulação de doses



## PK/PD





# FARMACOCINÉTICA TRADICIONAL EM VETERINÁRIA

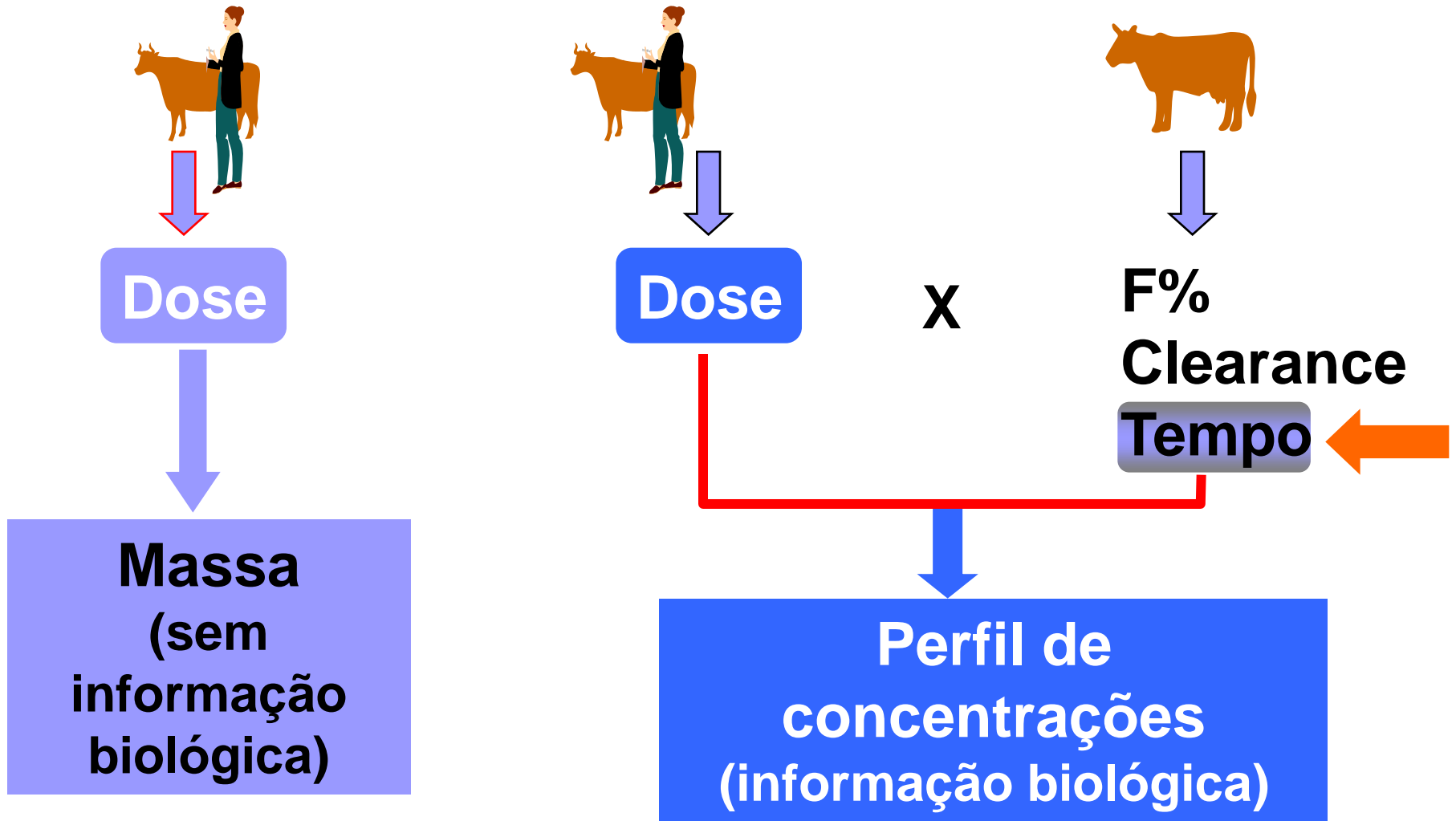
- Condição experimental
  - Desenho elaborado
  - Número limitado de animais
  - Dados ricos
- Análise de dados: Duas etapas
  - 1- Modelos individuais  $\Rightarrow$  estimação individual
    - Cl, Vss, F%, t1/2
  - 2- Análise estatística
    - Média- Desvio padrão
    - Procura da diferença entre subgrupos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



# LIMITES DOS ESTUDOS PK TRADICIONAIS

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

# DOSE VS CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE





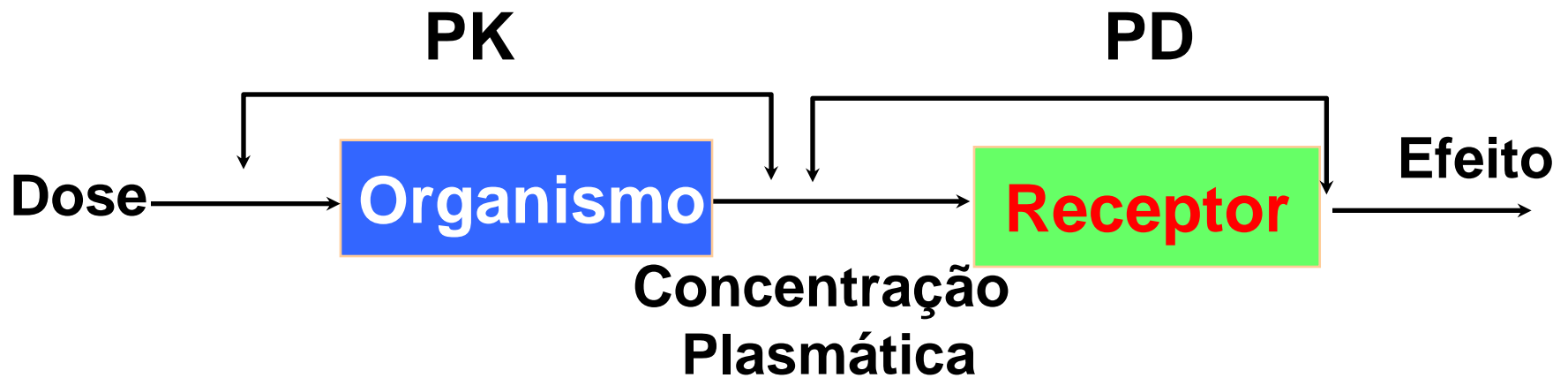


# APLICAÇÃO DOS MODELOS PK/PD

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

# VARIABILIDADE PK/PD

- Consequência no ajuste de dose



Função renal  
Função hepática  
...

**Covariáveis clínicas**

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

➔ Aproximação PK/PD populacional



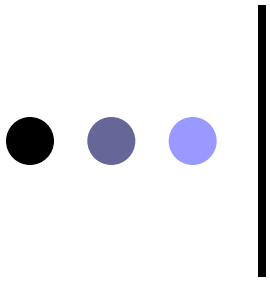
## LIMITAÇÕES DO MODELADO PK/PD

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



# APLICAÇÃO DOS MODELOS PK/PD EM MEDICINA VETERINÁRIA

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



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

Schentag, *Annal. Pharm.* 1996

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

Drusano *et al* (2005)

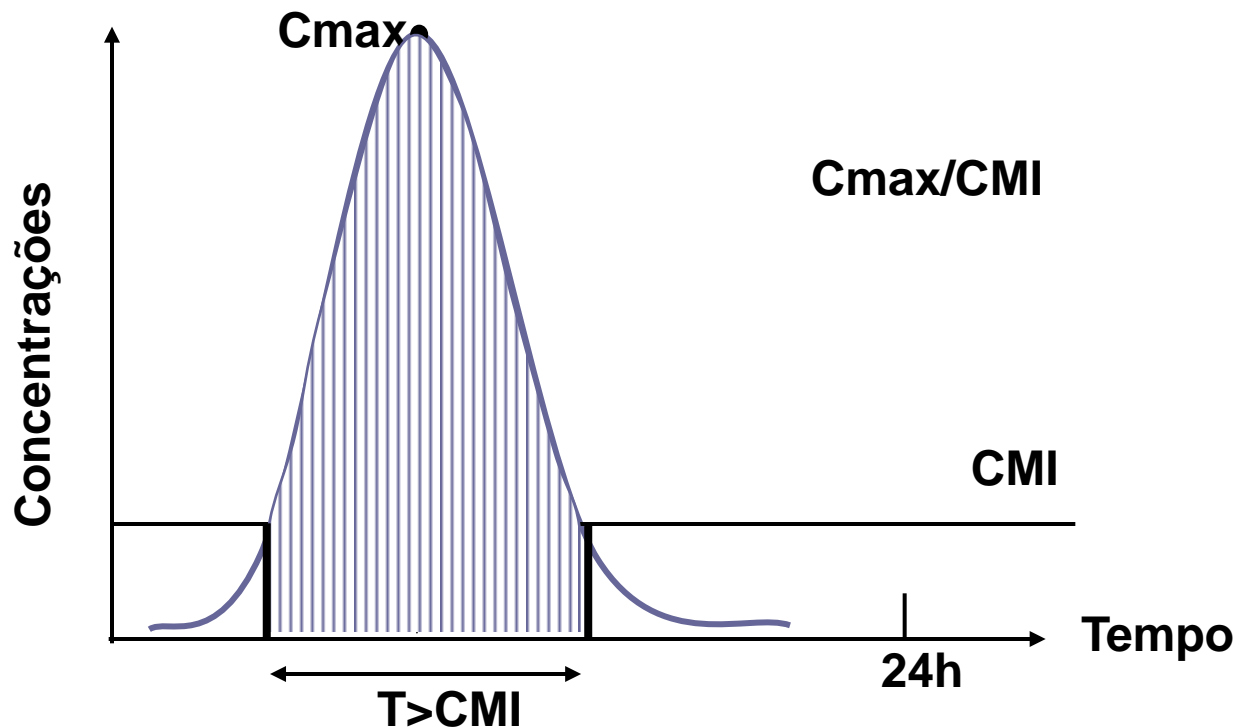


# QUAL O CONTRIBUTO DO FARMACOMETRISTA

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

# INDICADORES DE EFICÁCIA PK/PD

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



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

Unidades = Tempo(h)

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

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

PK

?

PD

• Objectivo clínico fixo relacionado com E<sub>max</sub> e EC<sub>50</sub>

Aplicação : fluoroquinolonas





# EXEMPLOS DA APROXIMAÇÃO PK/PD POPULACIONAL EM ANTIBIÓTICOS

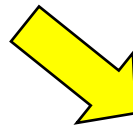
- Identificação e explicação da variabilidade PK
  - **marbofloxacina em cavalos**
  
- Determinação do regime posológico
  - **Doxiciclina no porco**

# MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

## APROXIMAÇÃO PK POPULACIONAL

### Objectivo:

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



Clearance corporal

# MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

## METODOLOGIA

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

**Modelo 1 :**

**sem covariáveis**

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

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

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

**Modelo 2 : com covariáveis para a clearance corporal**

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

# MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

## RESULTADOS

- Clearance de marbofloxacinina em cavalos

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

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

- Influência do peso corporal

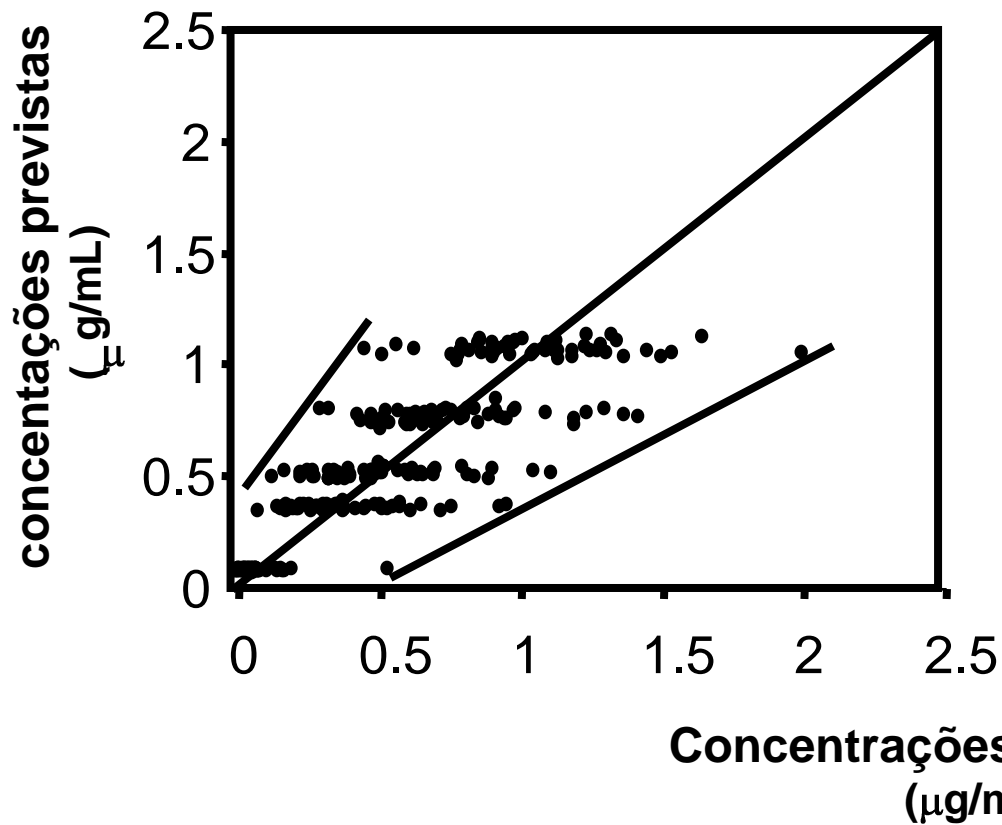
Diminui em 3 vezes a variabilidade existente para a clearance corporal

# MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

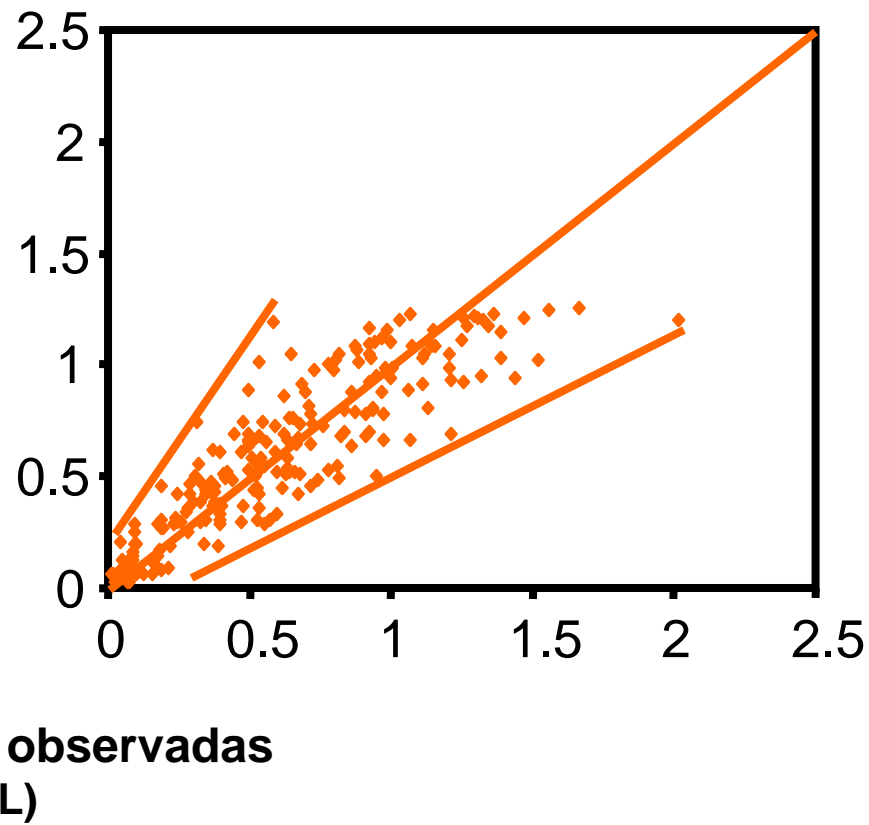
## RESULTADOS



Sem covariáveis



Com covariável





# MARBOFLOXACINA EM CAVALOS

## CONCLUSÃO

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



# MODELOS PK/PD

## CONCLUSÕES

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