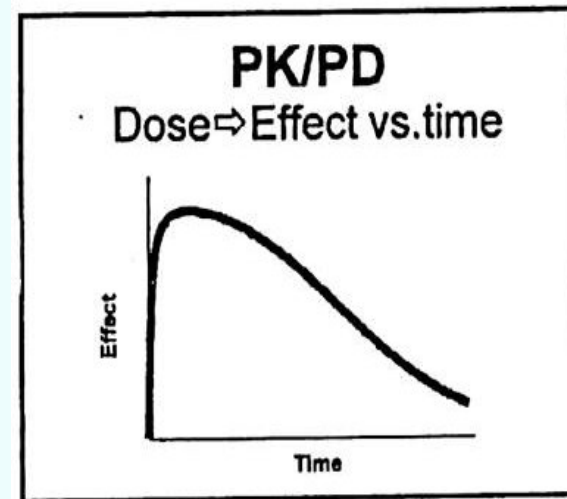
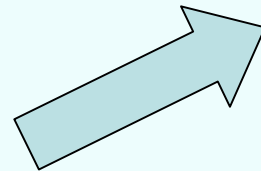
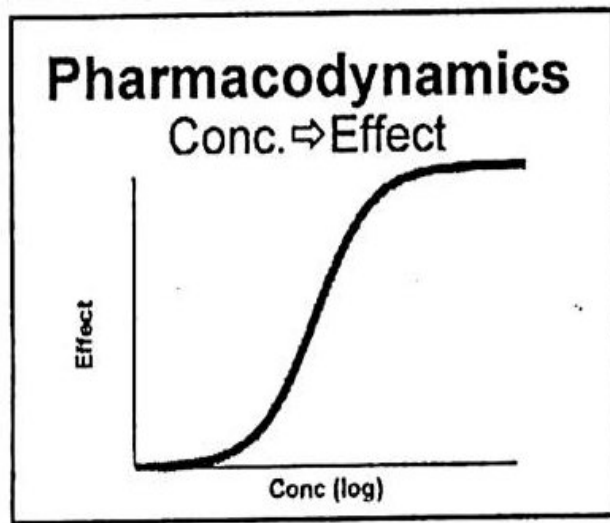
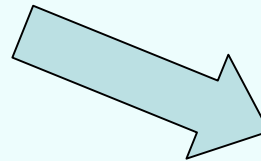
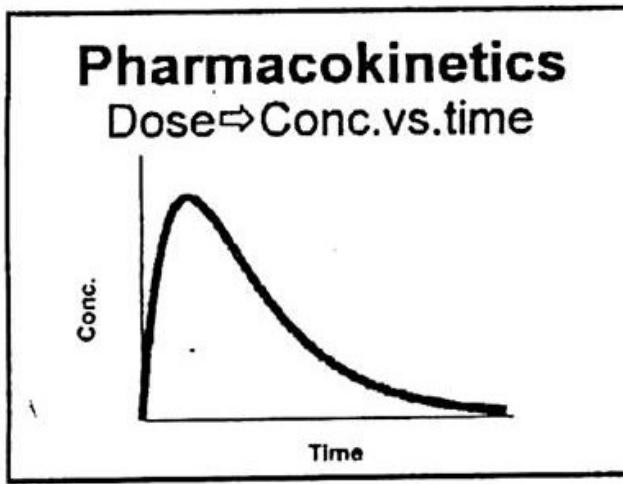


Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

PK/PD

Existe uma relação entre concentração plasmática e efeito de um fármaco !

Modelagem PK/PD

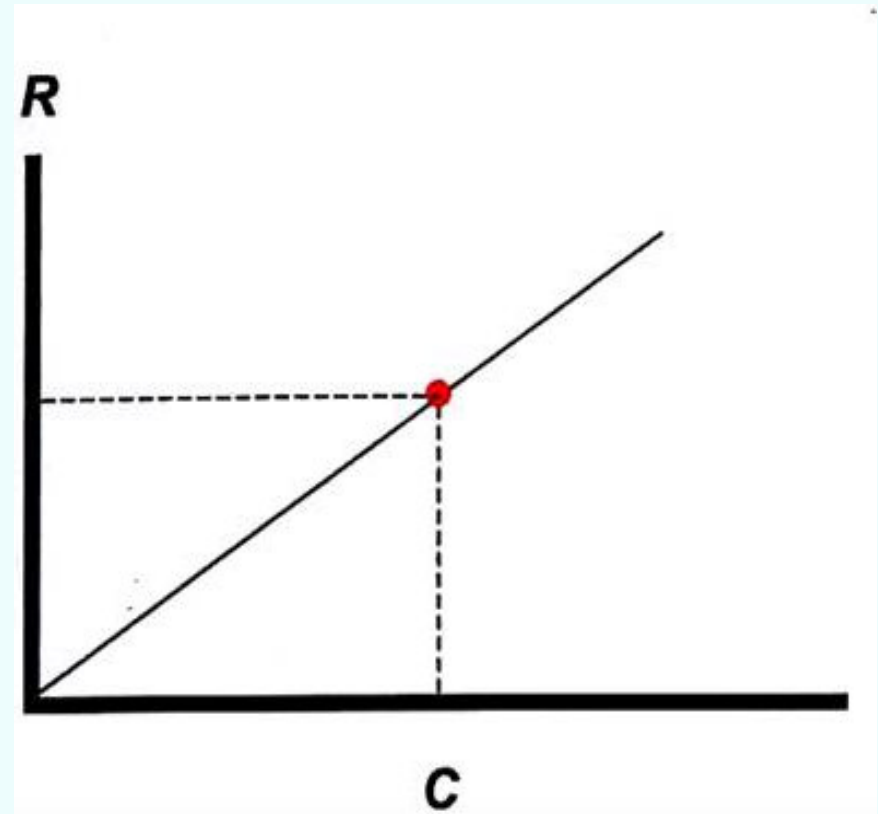
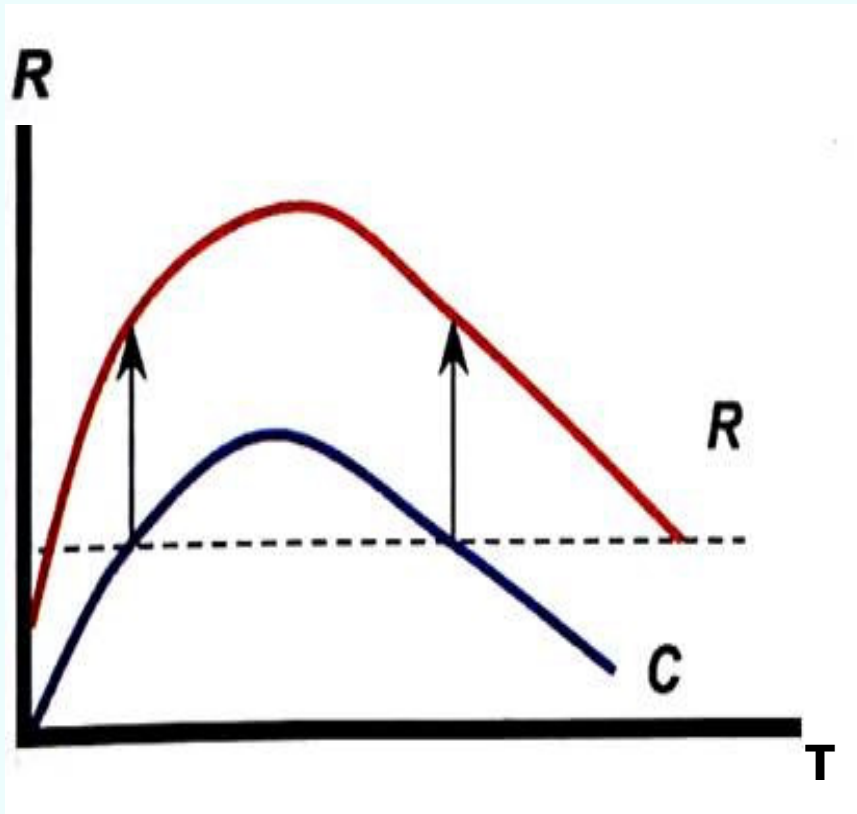


permite identificar e prever o curso temporal dos efeitos farmacológicos de um fármaco após a administração de uma determinada dose

Meibohm & Derendorf, 1997

Modelagem PK/PD

Relação direta (simples) entre Efeito e C_p



Gabrielsson & Weiner, 2000

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

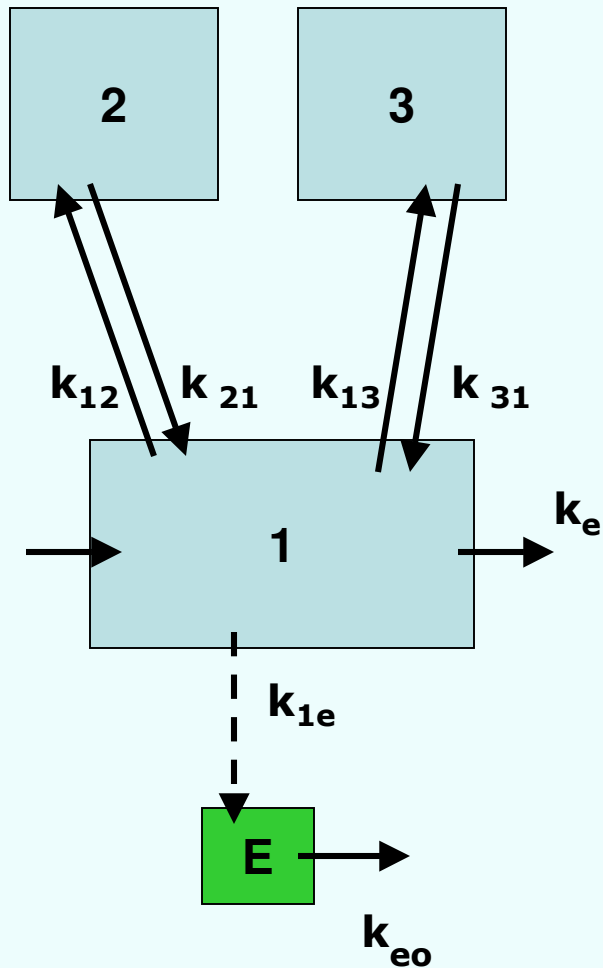
PK/PD

Existe uma relação entre Cp e Efeito de um fármaco

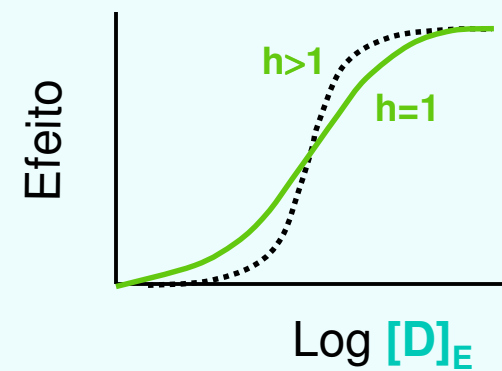
.....mas esta não é necessariamente direta !

A relação entre Cp e Efeito de um fármaco apresenta freqüentemente um fenômeno de histérese, geralmente “anti-horário” devido à defasagem temporal entre compartimento plasmático e biofase

Compartimento efeito

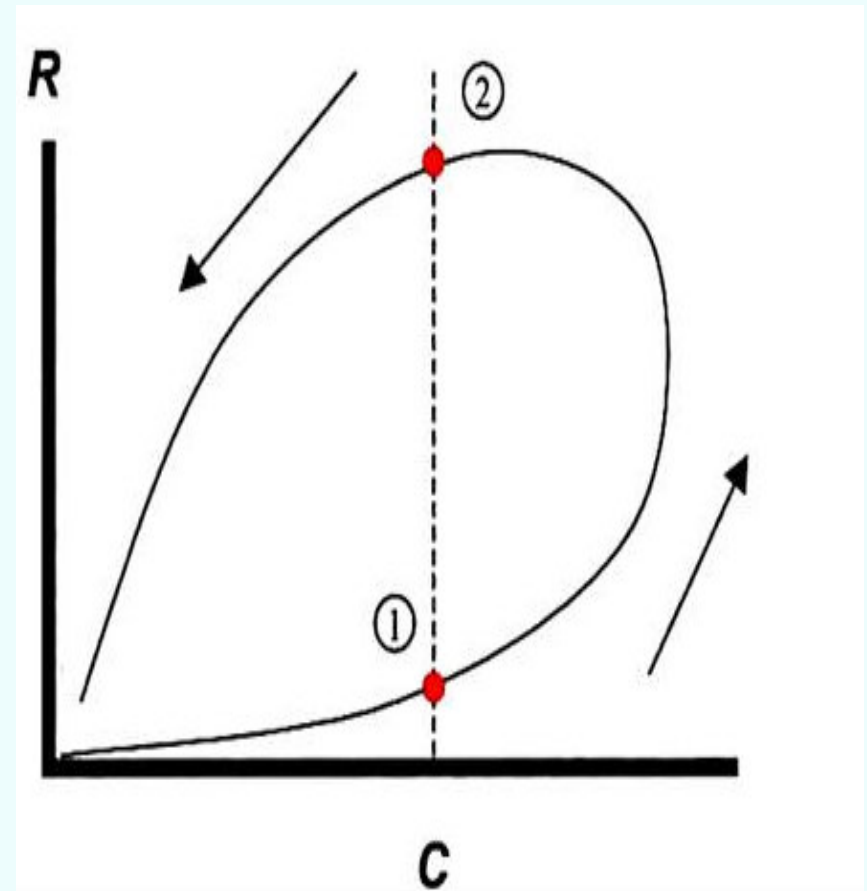
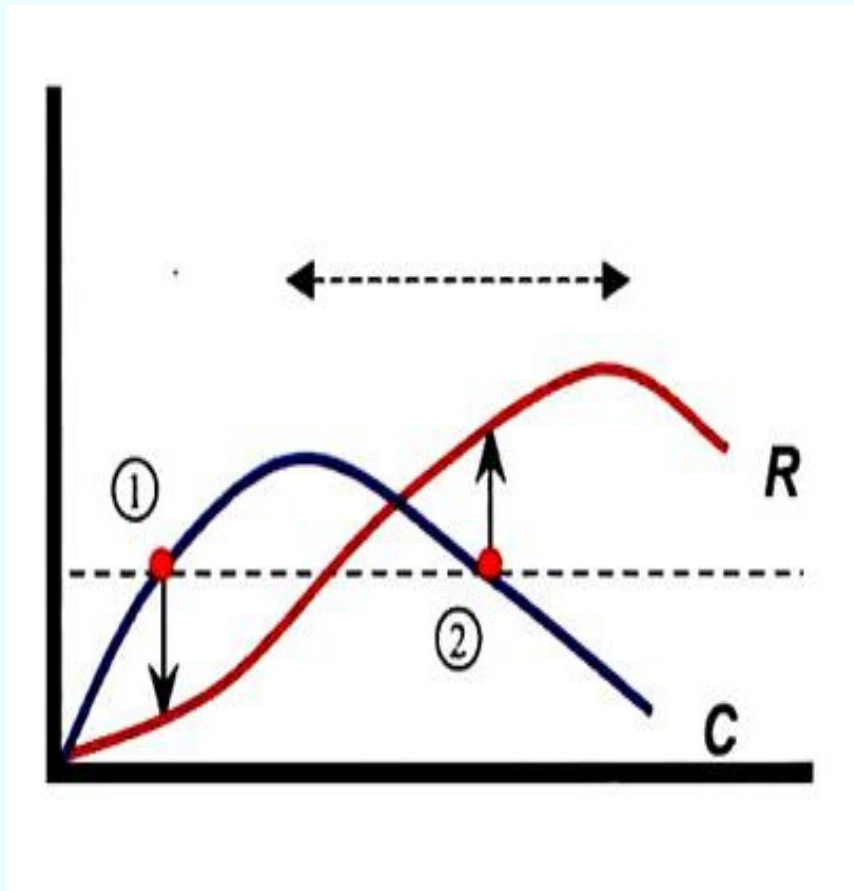


$$E = \frac{E_{\max} \cdot [D]_E^h}{CE_{50}^h + [D]_E^h}$$



Modelagem PK/PD

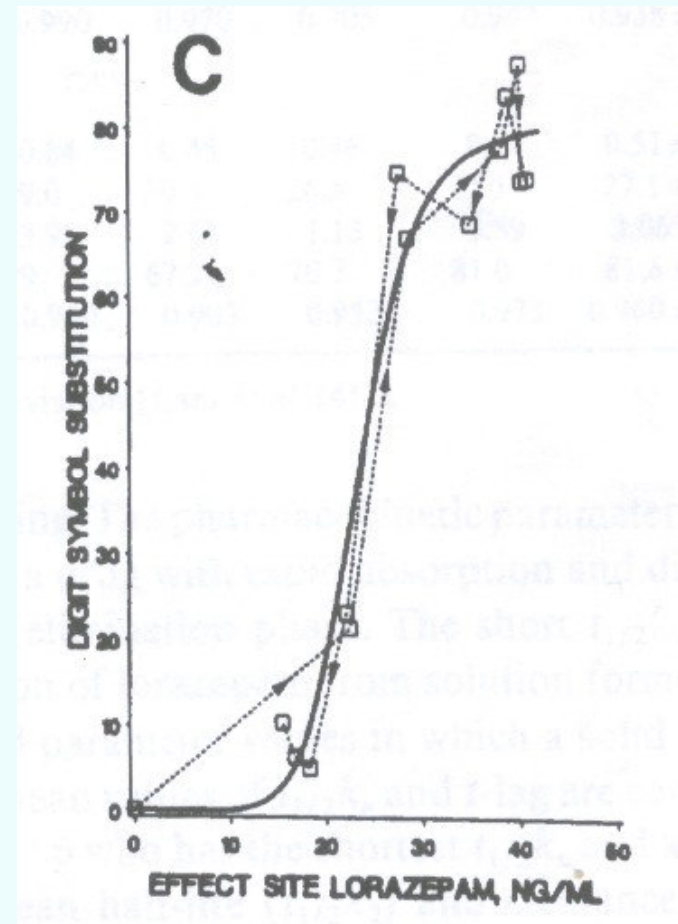
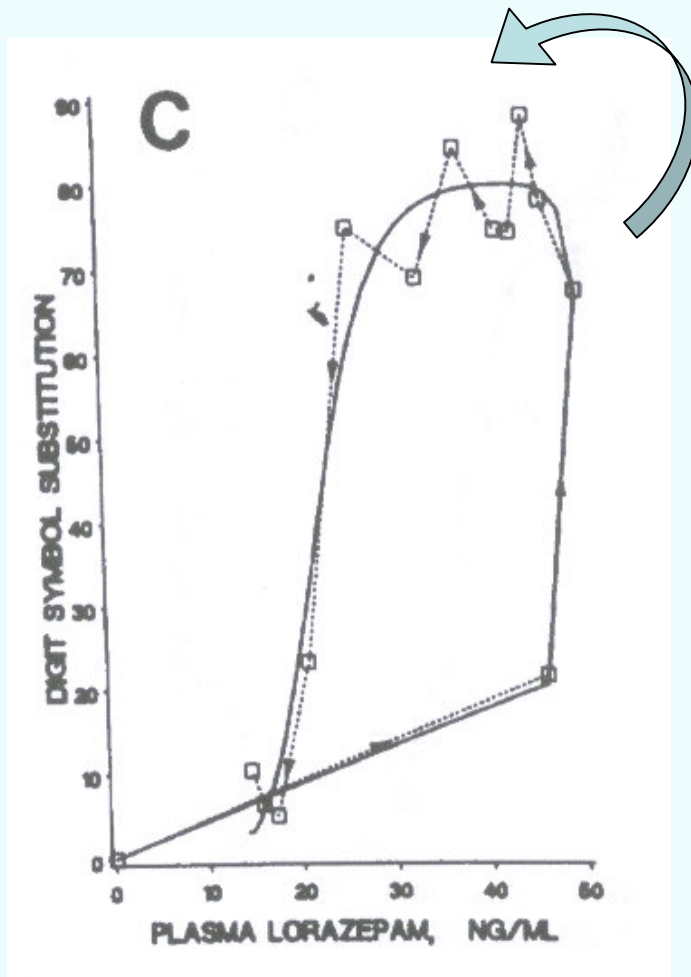
"Compartimento efeito" e Histérese anti-horário (negativa)



Gabrielsson & Weiner, 2000

PK/PD - Lorazepam

Histérese anti-horário (negativa)



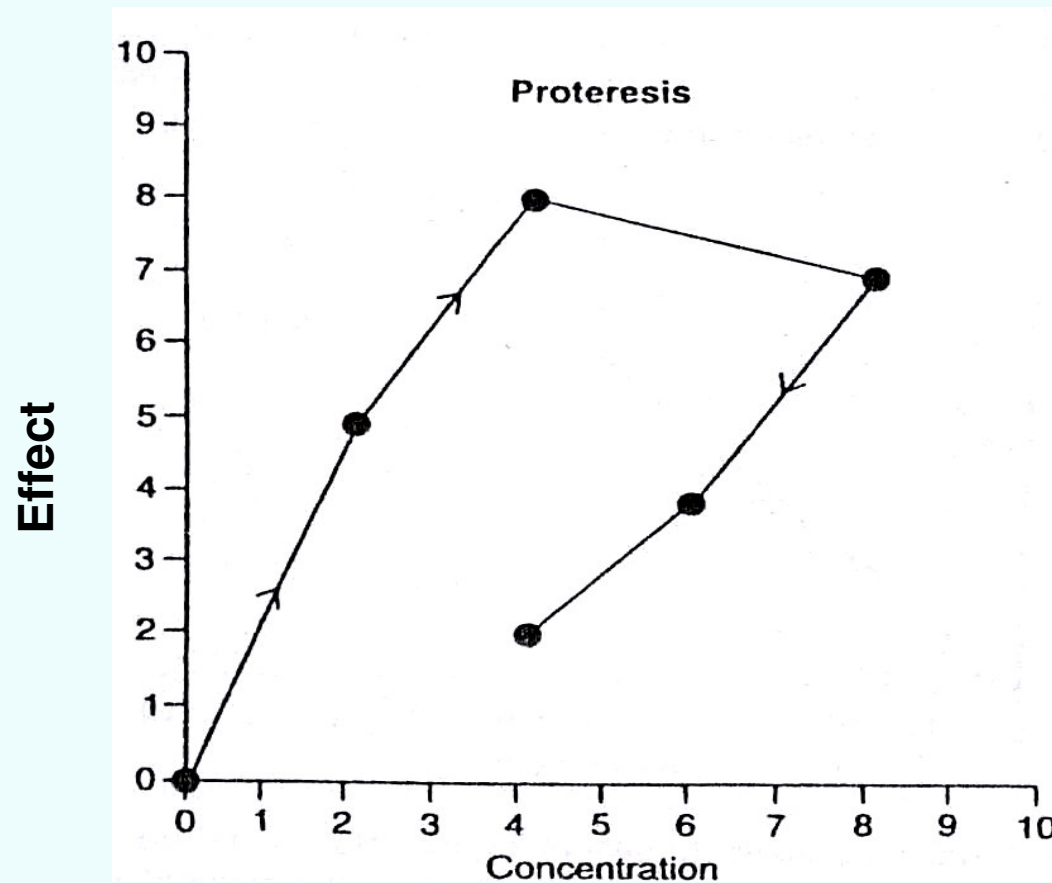
Gupta et al., 1990

CAUSAS DE HISTERESE NEGATIVA

- ❖ **Desequilíbrio entre a biofase e o compartimento central = *Compartimento efeito***
- ❖ **Metabólitos ativos**
- ❖ **Efeito indireto**
- ❖ **Sensibilização**

Modelagem PK/PD

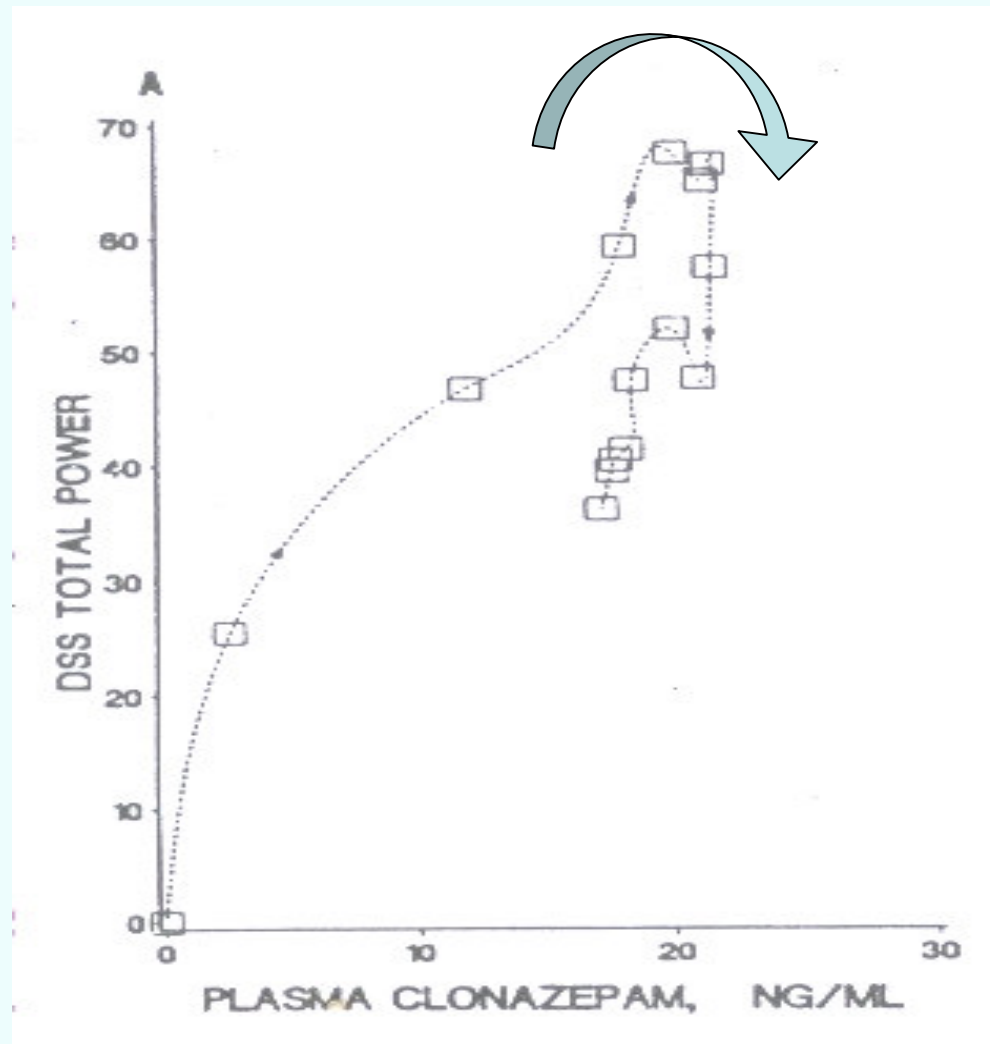
Histérese positiva



Laurijssens & Greenblat, 1996

PK/PD - Clonazepam

Histérese positiva



Ellinwood et al., 1993

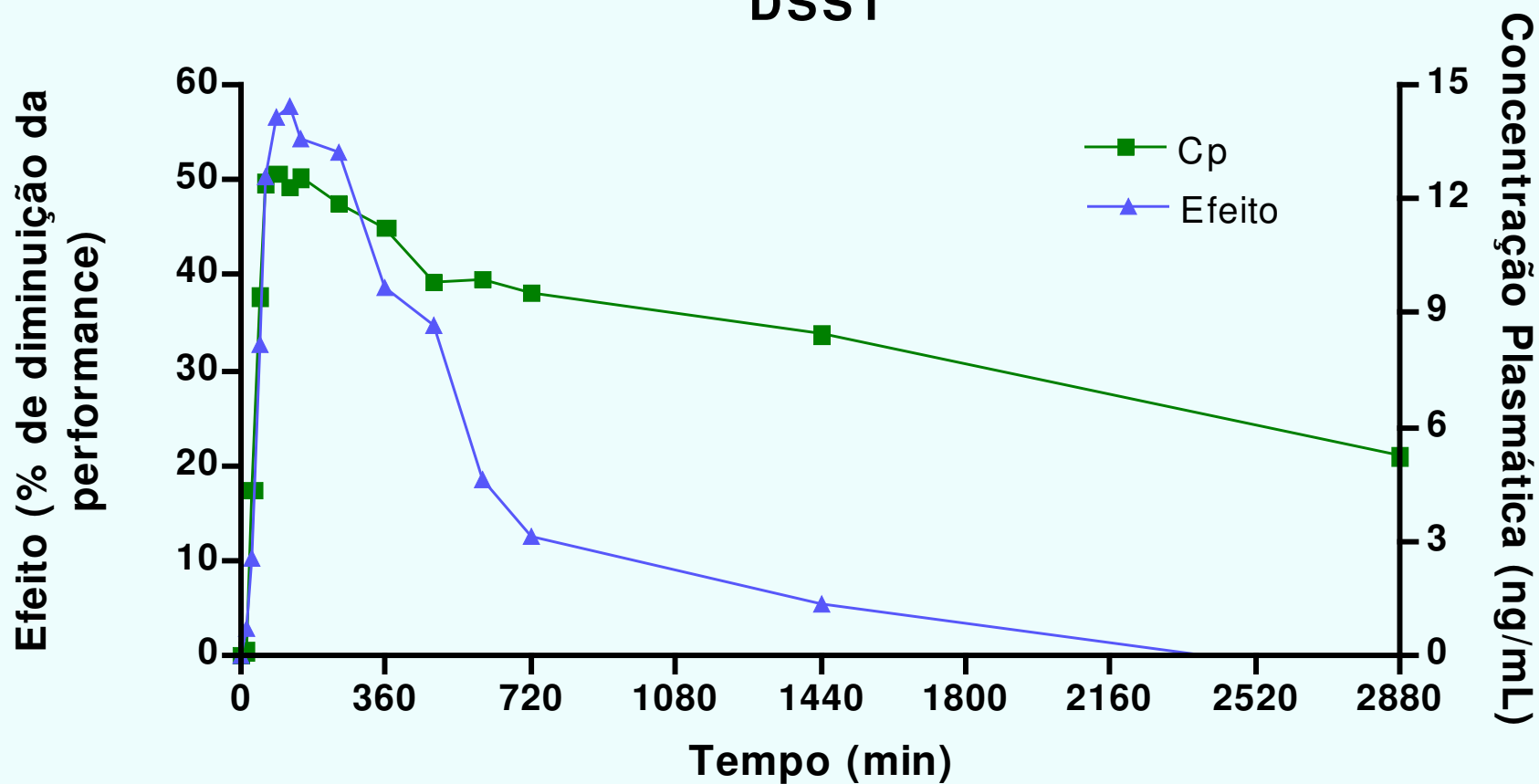
MECANISMOS DE TOLERÂNCIA FARMACODINÂMICA AGUDA

- ❖ ***"Downregulation"* de receptores ($\downarrow$ Bmax)**
- ❖ **Diminuição da resposta provocada pelo receptor**
- ❖ **Presença de eventos autoregulatórios que se contrapõem ao efeito primário do fármaco**
- ❖ **Diminuição de afinidade entre fármaco e receptor ($\downarrow$ Kd)**

PK/PD modeling

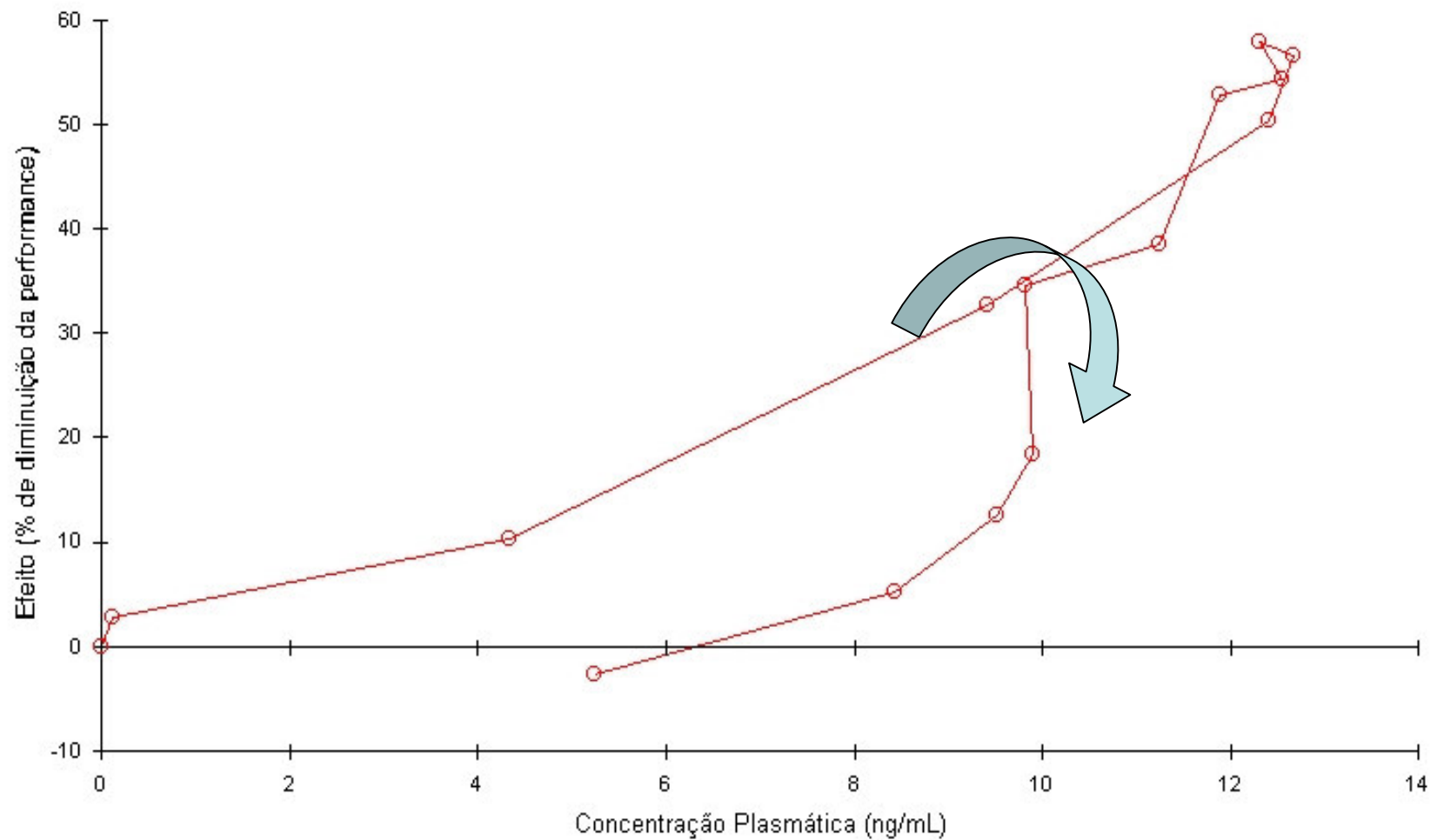
Clonazepam 4 mg -Naive Averaged Data

DSST



PK/PD modeling

Clonazepam 4 mg -Naive Averaged Data



PK/PD: aplicações

- 1. Permite entendimento dos determinantes da ação de um fármaco**
- 2. Fornece uma base para se monitorar concentrações plasmáticas como indicador de eficácia clínica ou toxicidade**
- 3. Otimização de esquemas terapêuticos**
- 4. Predizer e simular os efeitos de um fármaco (quando muda a dose/via/posologia)**
- 5. Desenvolvimento racional de novas formulações / esquemas terapêuticos**

5. DESENVOLVIMENTO RACIONAL DE NOVAS FORMULAÇÕES / ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

- **Exemplo 1: formulação de liberação prolongada para Nifedipina**
- **Exemplo 2: Lumiracoxib, um novo inibidor de COX2 com vantagens PK/PD**
- **Exemplo 3: antimicrobianos**

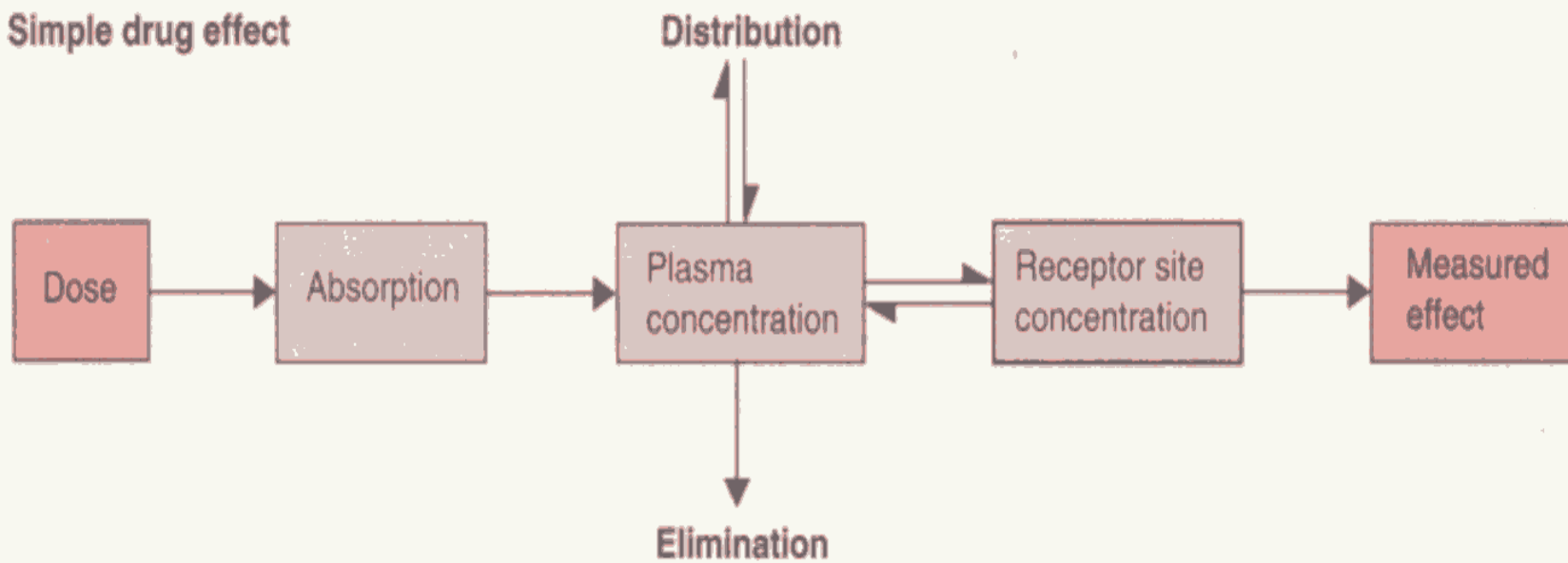
Ex.1: Objetivos das formulações de liberação prolongada (tradicionalmente)

- **Prolongar o tempo de meia-vida** → reduzir o número de doses diárias
- **Reduzir C_{max}** → diminuir a incidência e intensidade dos efeitos adversos
- **Reduzir as flutuações no platô** → evitar mudanças bruscas das condições fisiológicas

Suposições tradicionais

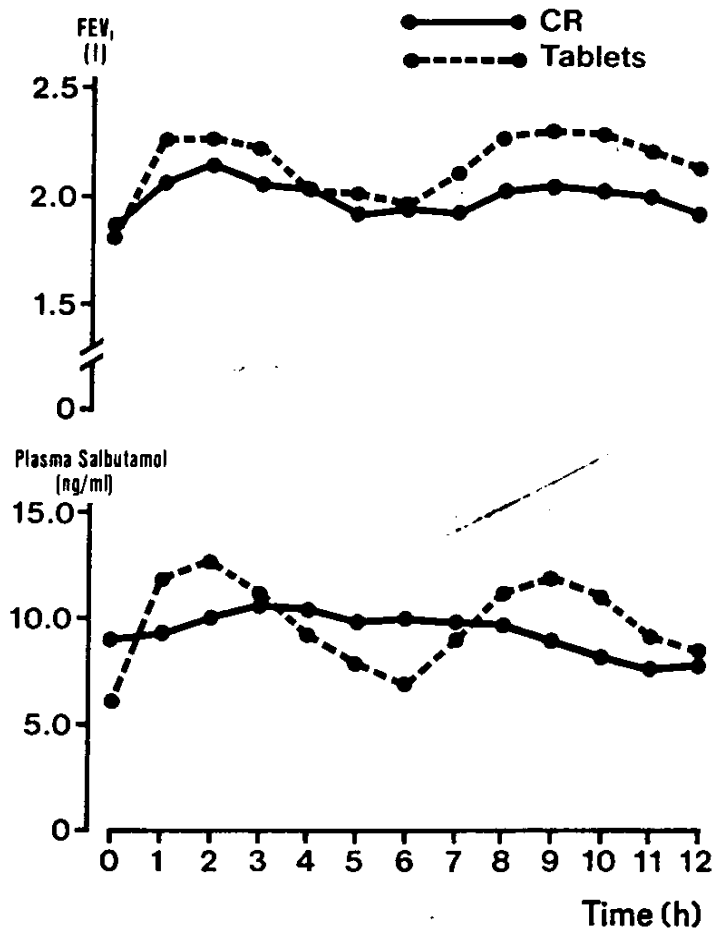
- O efeito farmacológico medido *in vivo* depende somente da concentração do fármaco no seu sítio de ação
- No estado de pseudo-equilíbrio, quando a distribuição do fármaco atingiu o equilíbrio, a C_p do fármaco é um reflexo da sua concentração tecidual

Simple drug effect

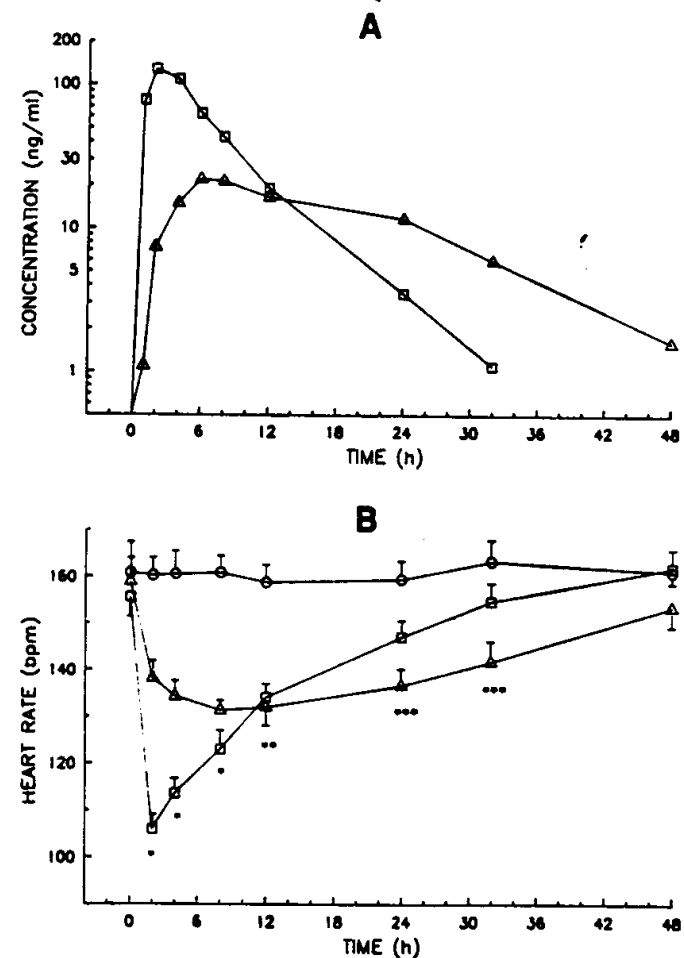


Em muitos casos, estas suposições são corretas

Efeito broncodilatador do Salbutamol



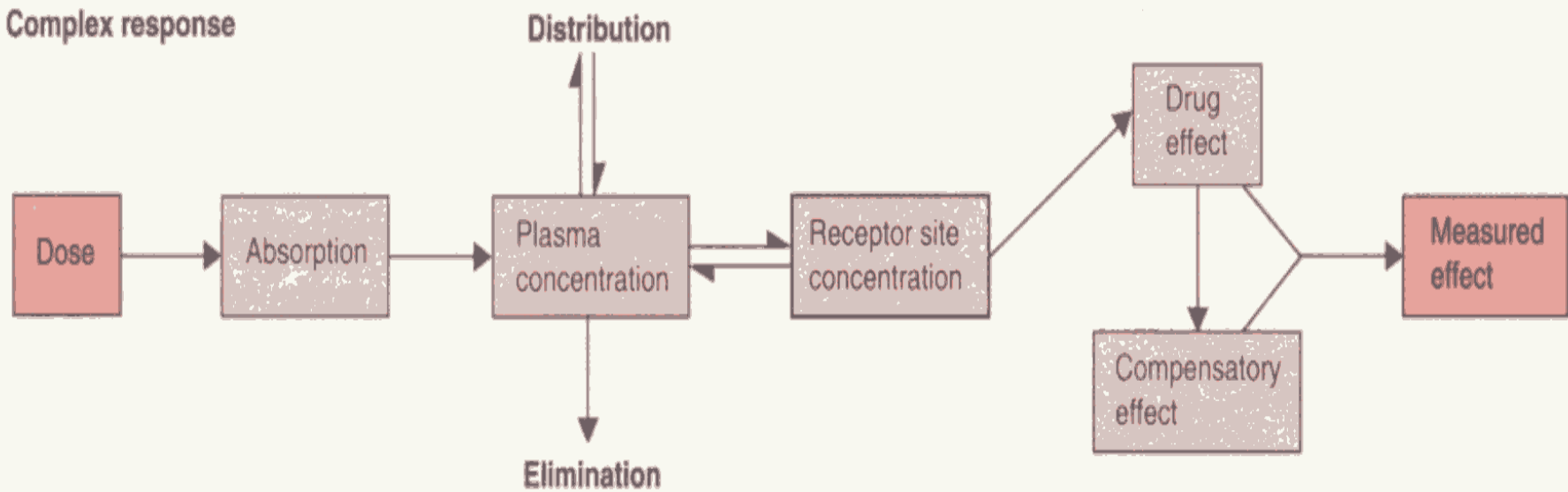
Efeito bradicardisante do propranolol



***In vivo*, os efeitos farmacológicos podem ser mais complexos**

- **O organismo é muito mais complexo que uma série de receptores**
- **Em muitas situações, a resposta farmacológica medida após administração do medicamento não depende somente da concentração do fármaco no seu sítio de ação, mas também da ativação de respostas homeostáticas**

Complex response

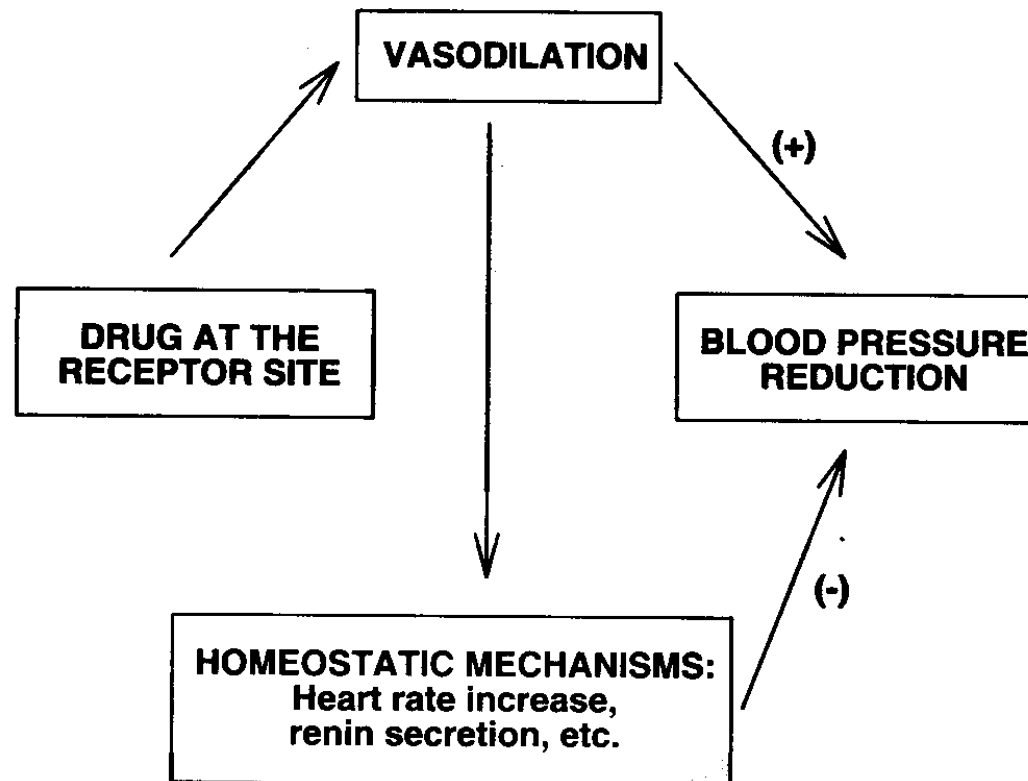


Respostas homeostáticas

- **A ativação de respostas homeostáticas depende sobretudo da velocidade das mudanças das condições fisiológicas**
- **Uma mudança brusca resulta em ativação massiva das respostas homeostáticas. O organismo detecta mais a velocidade do que a intensidade de uma mudança fisiológica**

Ex: efeito hipotensor da nifedipina

Fig. 2. Schematic representation of the factors involved in the hypotensive effect of nifedipine in an intact organism. An influence favoring the effect is denoted as (+). An influence opposing the effect is denoted as (-).

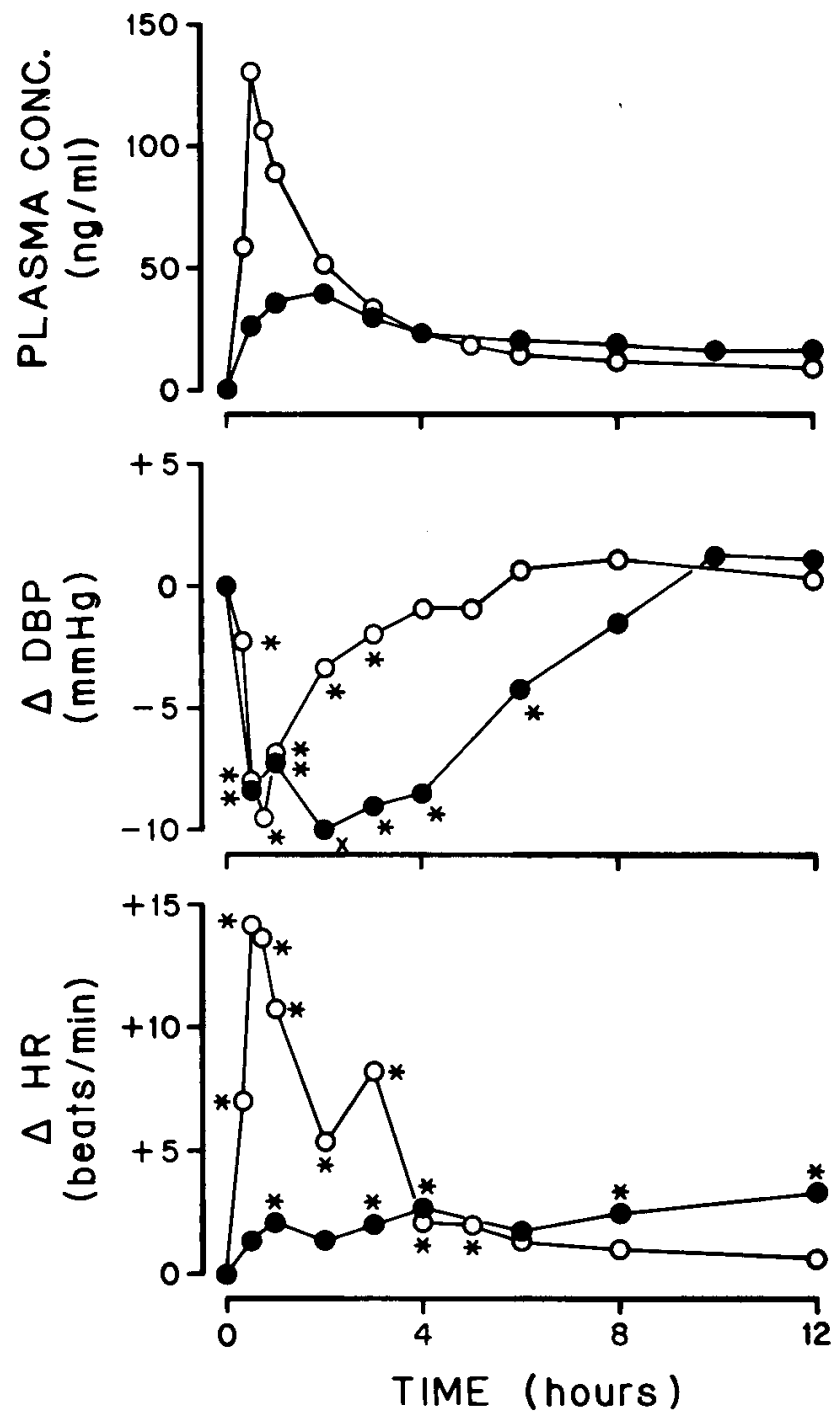


International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 33, No. 1 – 1995 (56–60)

Differences in nifedipine concentration-effect relationship between capsule and slow release tablet administration

G. CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ¹, C. HOYO-VADILLO¹ and J.E. HERRERA^{1,2}

¹*Departamento de Farmacología y Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Mexico City and* ²*Departamento de Investigación Clínica y Biomédica, Hospital General "Dr. Miguel Silva", Morelia, Mich. Mexico*

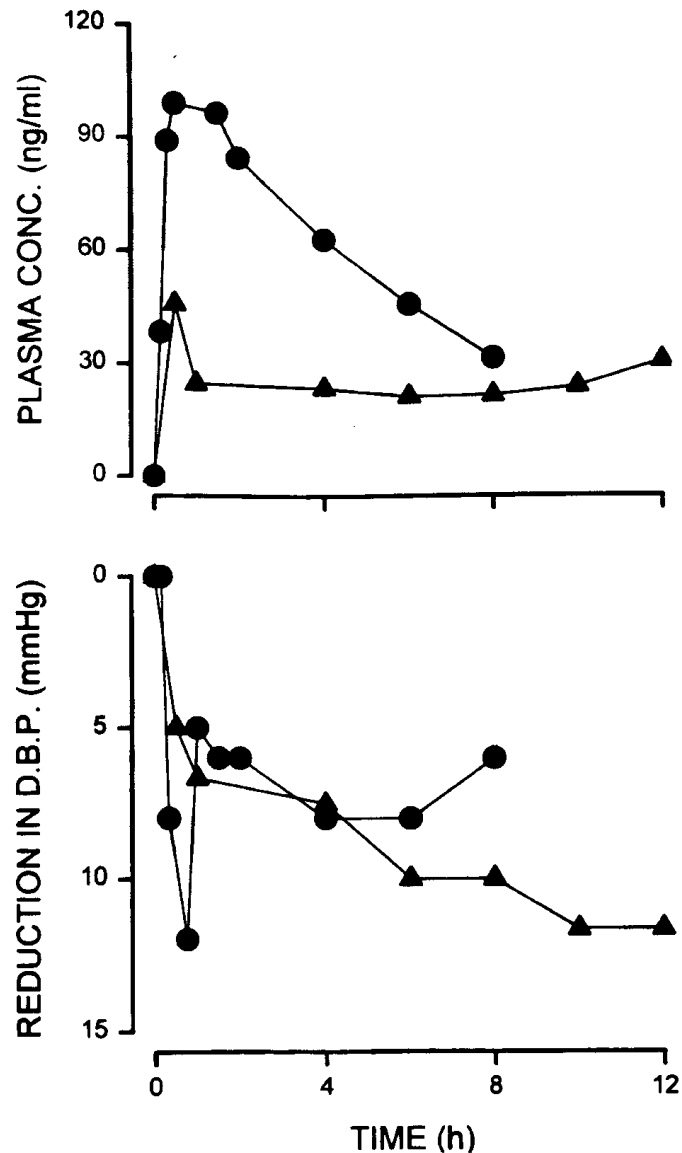


Farmacocinética e efeitos hemodinâmicos de capsula de liberação imediata (10 mg) vs comprimido de liberação prolongada (20 mg) de nifedipina, em voluntários sadios

○ Capsule

● Slow Release Tablet

A mesma coisa ocorre com pacientes hipertensos

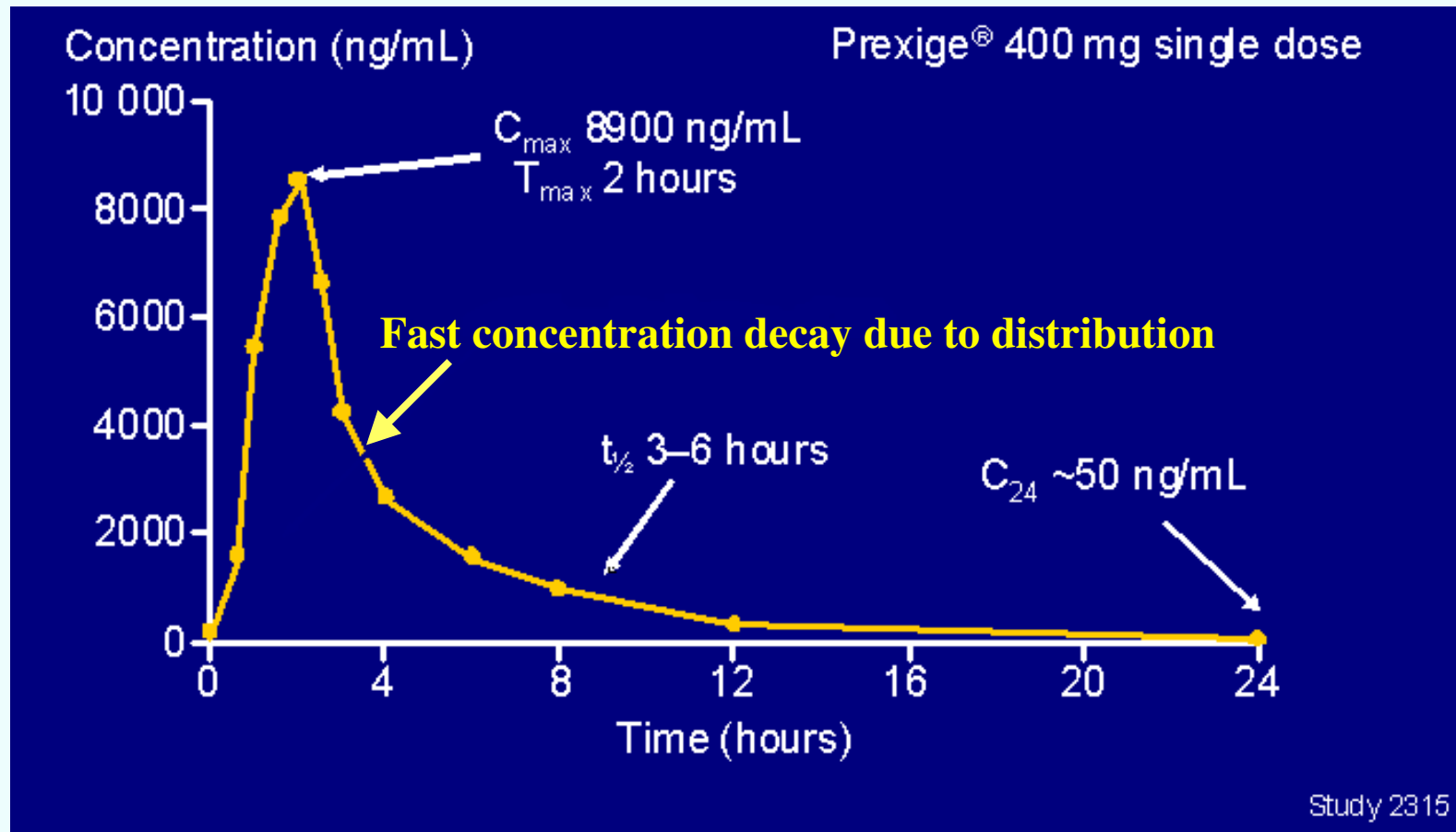


Plasma concentrations and antihypertensive effect of nifedipine after oral administration of 10 mg capsules or 30 mg GITS (slow release) to hypertensive patients.

A liberação modificada tornou a nifedipina mais eficaz, e mais segura, para diminuir a pressão arterial

- Com a cápsula, há uma diminuição brusca da pressão arterial resultando em importante ativação das respostas homeostáticas, como taquicardia reflexa, que se opõem ao efeito hipotensivo
- Com a liberação lenta, a queda da pressão arterial é gradual limitando a ativação da resposta homeostática e permitindo que uma diminuição equivalente da pressão arterial seja obtida com uma menor C_p

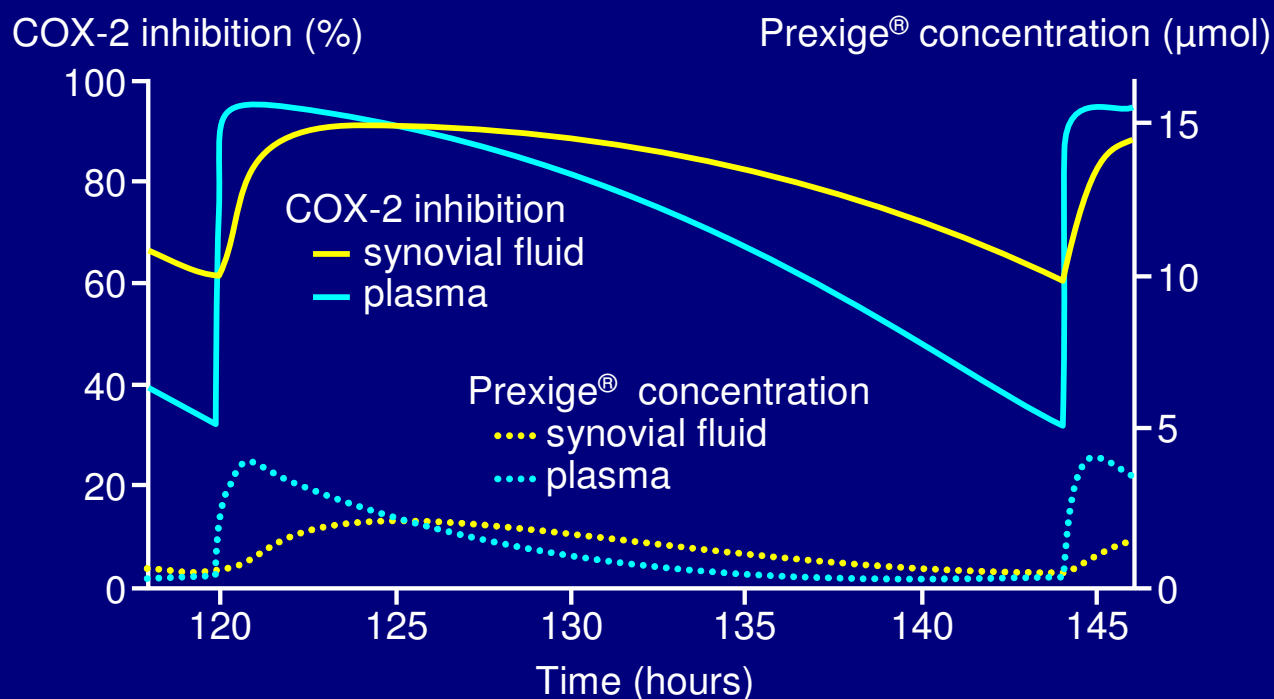
Lumiracoxib: Oral Pharmacokinetics in Healthy Volunteers



Plasma concentration versus time curves are described by a two-compartment model

Selective COX-2 Inhibition, Pharmacokinetics, Efficacy and Cardiovascular Safety

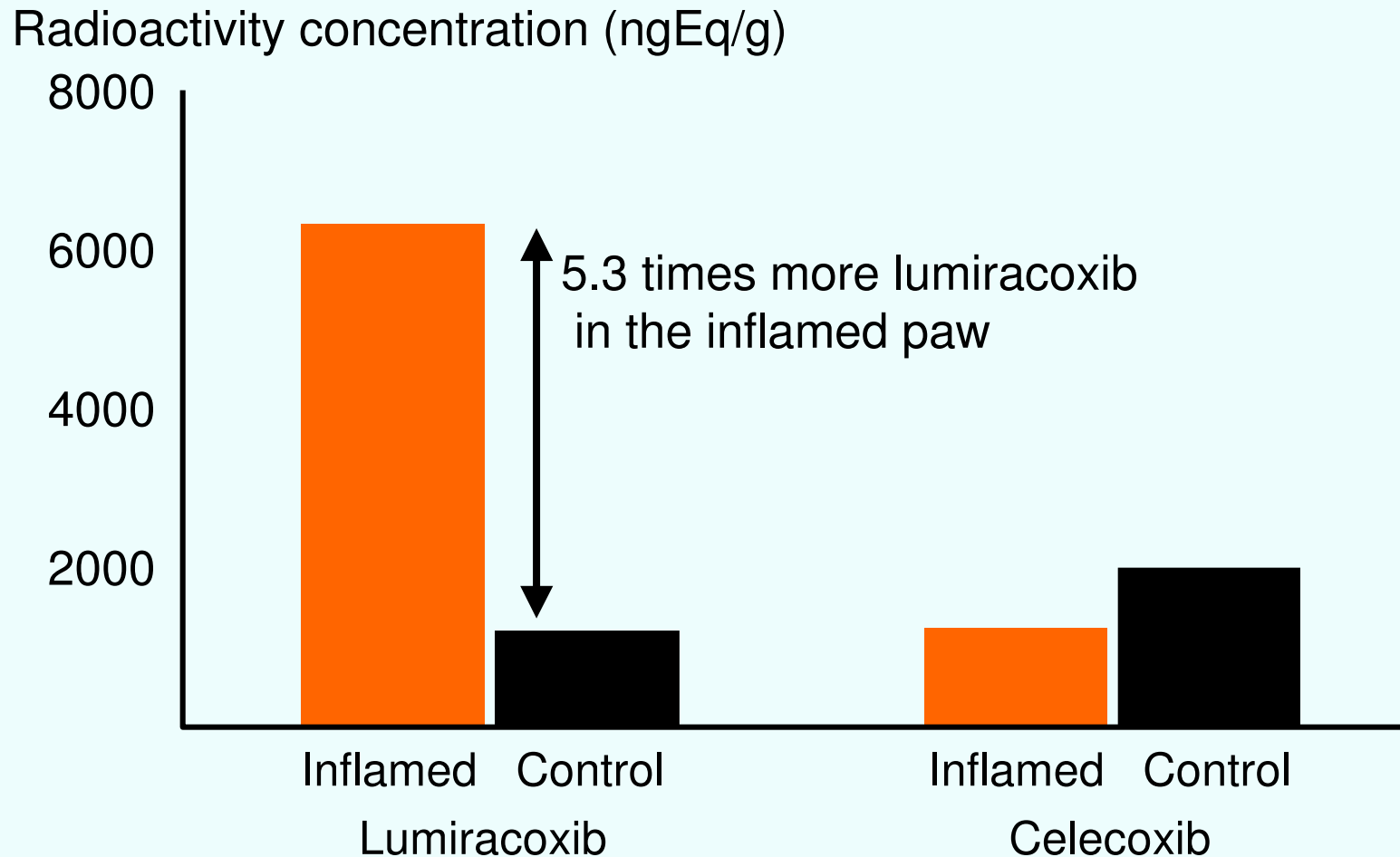
Distribution profile of Prexige® reduces systemic exposure and restores the COX-1/COX-2 balance in non-inflamed tissues*



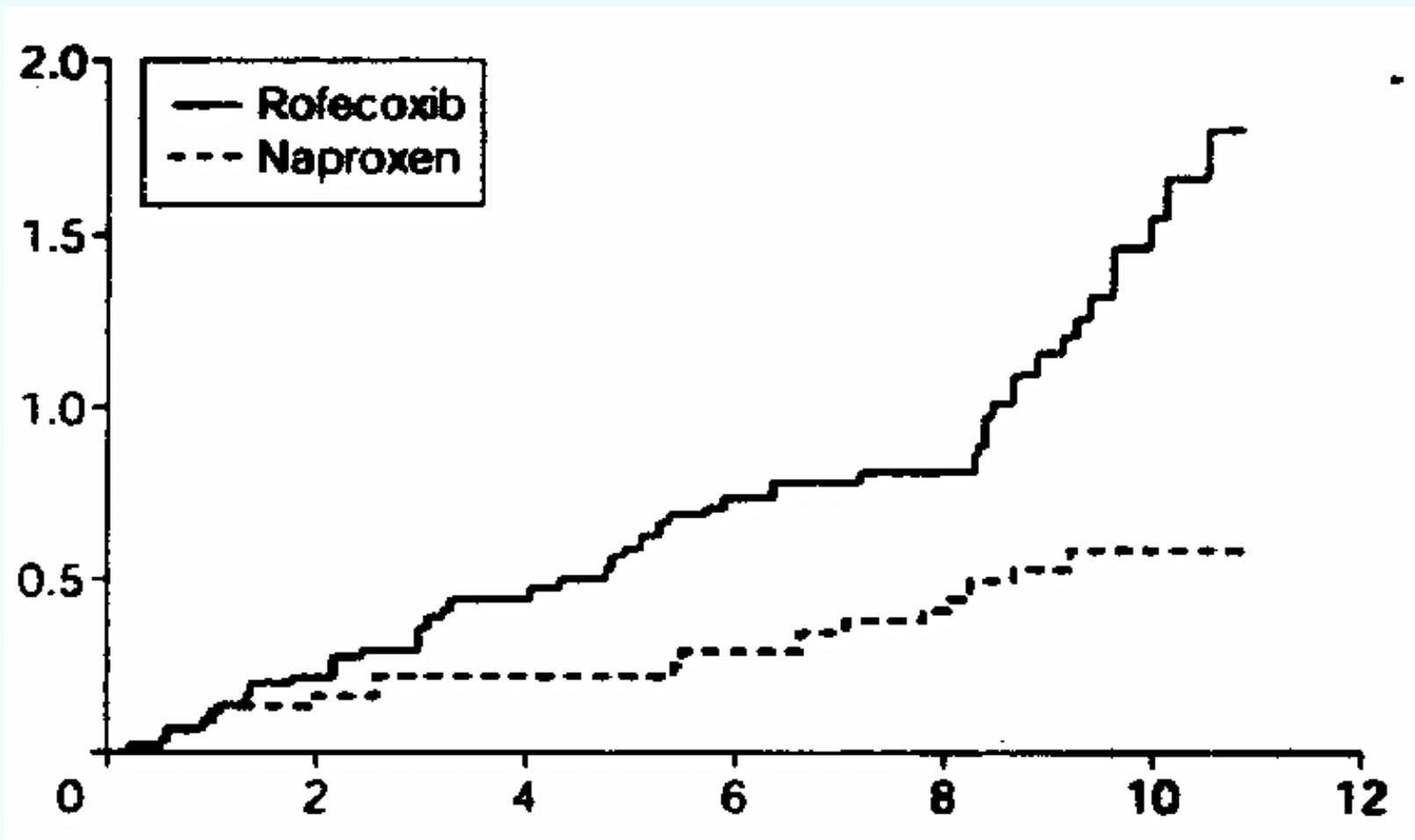
*Profiles simulated for repeated 100 mg daily dosing.

Lumiracoxib exhibits a preferential distribution towards inflamed tissue.

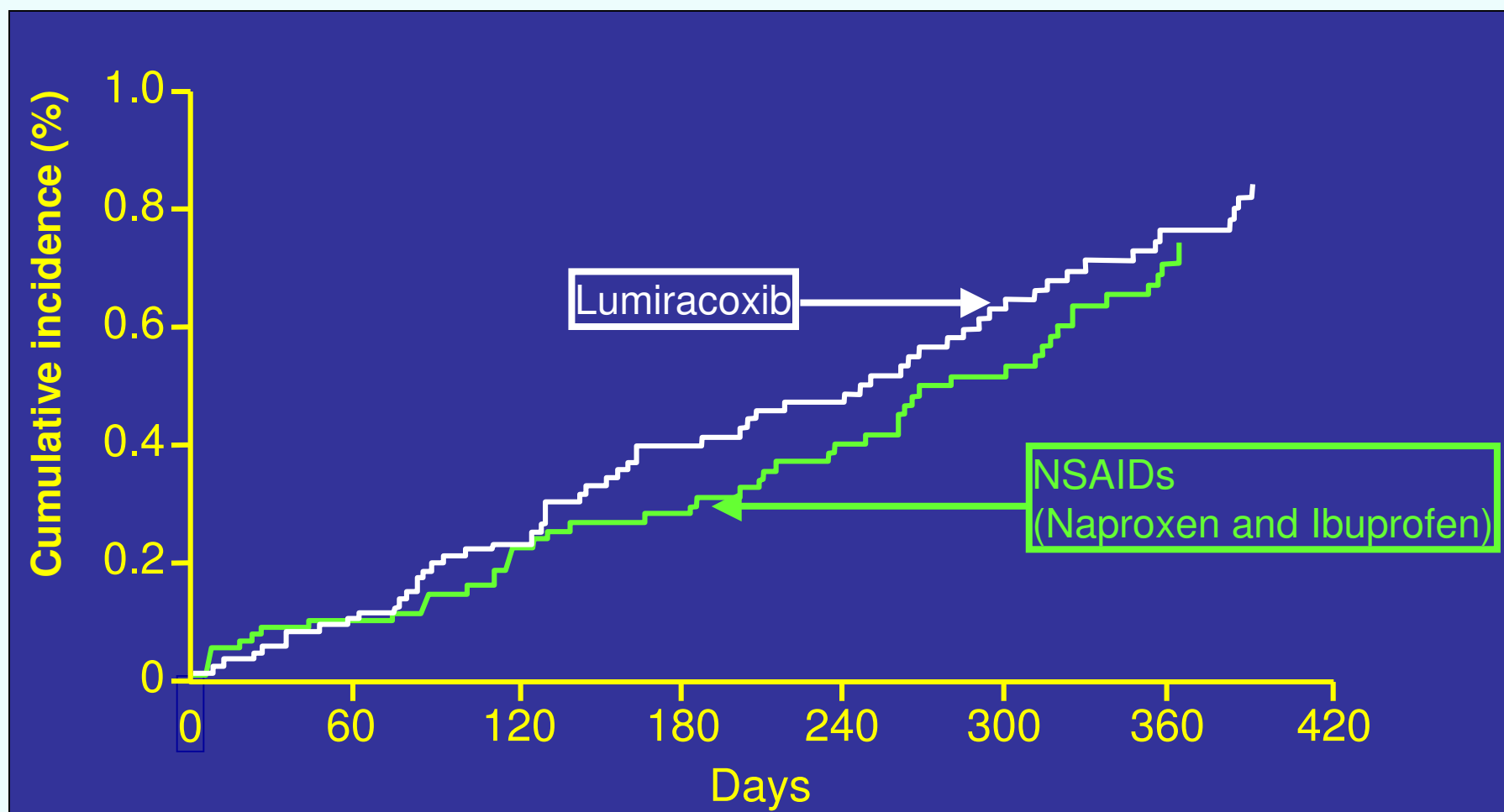
This is not the case with other coxibs !



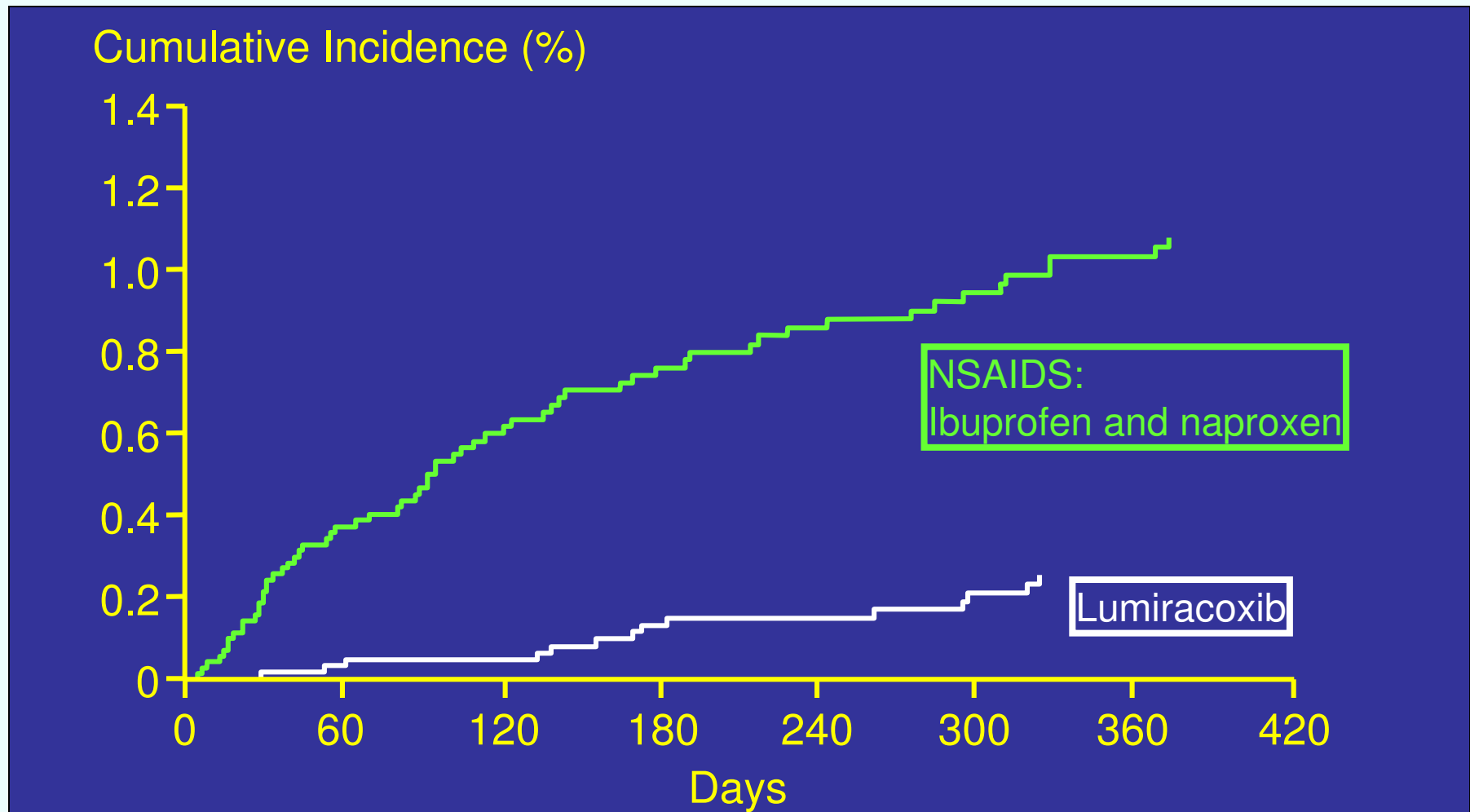
Incidence of cardiovascular side effects - VIGOR study



Incidence of cardiovascular side effects of lumiracoxib compared to naproxen and ibuprofen (TARGET Study)



Gastrointestinal safety: TARGET study

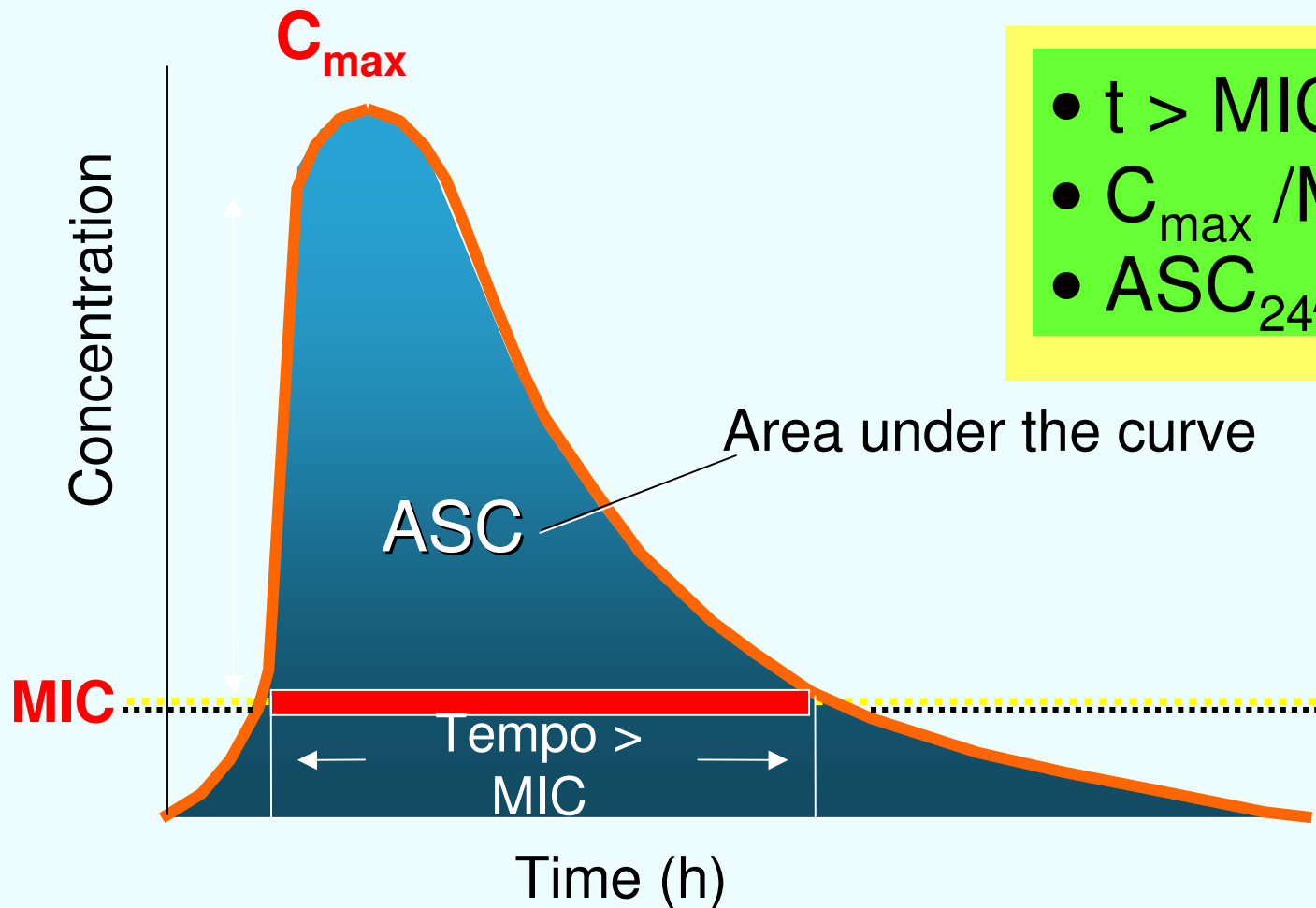


Lumiracoxib: fatores PK/PD chaves para segurança

- 1. Maior seletividade COX2/COX1segurança gastrointestinal**
- 2. Forte ligação à albumina.....acumulação no tecido inflamado**
- 3. Meia-vida curta em relação à posologia.....Cp pulsatória e não constante.....segurança SCV**

Ex.3: antimicrobianos

Parâmetros PK/PD

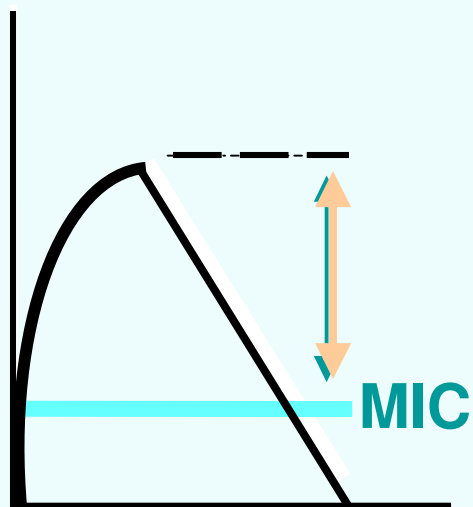


- $t > MIC$
- C_{max} / MIC
- ASC_{24} / MIC

Prognóstico de erradicação bacteriana

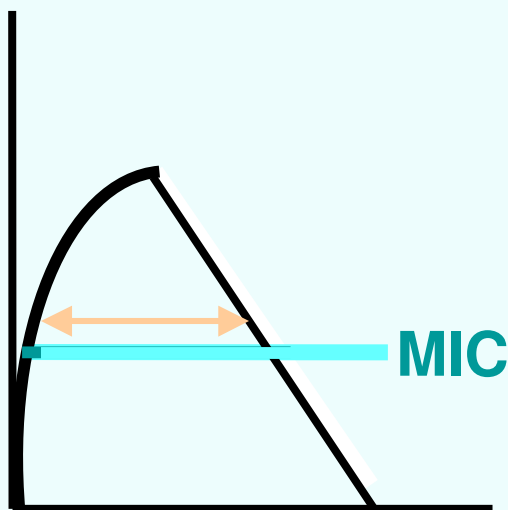
parâmetros PK/PD

Pico/MIC



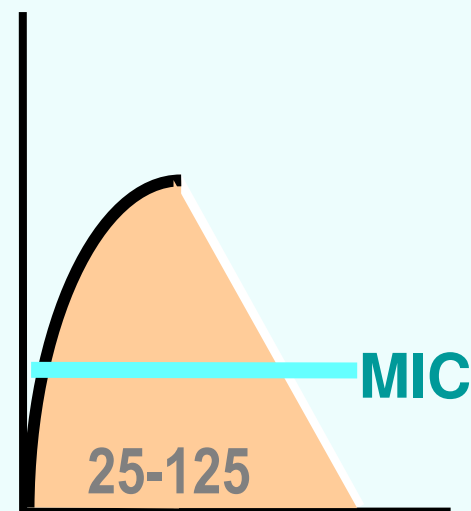
- Aminoglicosídeos

T > MIC



- β -lactamas
- Clindamicina
- Eritromicina

ASC₂₄/MIC



- Azitromicina
- Quinolonas
- Vancomicina