

Dose:
 Determina a concentração que se verificam no plasma, para o mesmo valor de clearance (V e K_e).
 O tempo para atingir o SS é independente da dose.

Dose de carga, D_L :

O tempo necessário para atingir uma dada FSS:

- Depende apenas da $t_{1/2}$ de eliminação do fármaco;
- Pode ser extensivo (fármacos c/ semi-vidas longas) ou quando se pretende um efeito terapêutico imediato;
- Pode ser abreviado com administração de uma D_L inicial.

Em geral, $D_L = C_{max}^* \cdot V$ e como: $C_{max}^* = \frac{D_L}{V} \left(\frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \right) \rightarrow D_L = \left(\frac{D_m}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \right)$ Dose de manutenção

Outras fórmulas:

$$\tau_{máx} = \frac{\ln C_{max}^* - \ln C_{min}^*}{K_e} \quad (\text{Tau máximo})$$

Taxa de administração média: $TA = \frac{D_{máx}}{\tau_{máx}}$

Dose de manutenção: $D_m = TA \cdot \tau_{extensivo}$

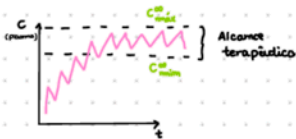
Monitorização da terapêutica:

- Dado que estes cálculos foram feitos com parâmetros populacionais, pode acontecer que as concentrações plasmáticas obtidas sejam diferentes das esperadas.
- Necessidade de efetuar monitorização terapêutica, sobretudo com fármacos de margem terapêutica estreita.
- Causas patológicas da variação da eliminação: insuficiências renal ou hepática, alterações do pH da urina e ICC (redução do V e maior tempo de semi-vida).
- Determinação experimental da concentração real de fármaco, imediatamente antes da administração seguinte (C_{min} em SS).

Ajustamento de um regime posológico:

$$K_e' = \frac{1}{\tau} \cdot \ln \left(1 + \frac{D_m}{V \cdot C_{min,obs}} \right)$$

Constante de eliminação individual



Administração oral de doses múltiplas

NÃO É MUITO USADO! SIMPLIFICAÇÃO C/BÓLUS N

Equação geral:

$$C_m(t') = \left(\frac{FD}{V} \right) \left(\frac{K_a}{K_a - K_e} \right) \left\{ \left[\frac{1 - e^{-K_e t'}}{1 - e^{-K_e \tau}} \right] e^{-K_e t'} - \left[\frac{1 - e^{-K_a \tau}}{1 - e^{-K_a \tau}} \right] e^{-K_a t'} \right\}$$

Concentração plasmática ao tempo t' após administração de n doses iguais, com iguais intervalos de administração (τ).

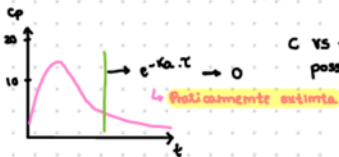
A curva de concentração VS tempo descrita por esta equação é semelhante à curva IV.

→ Há acumulação do fármaco no organismo até ser atingido um equilíbrio.

As concentrações plasmáticas flutuam entre um valor mínimo e máximo.

Equação C_{min} : + FÁCIL determinar quando $t'=0$ ou $t'=\tau$, logo quando $t'=0$ e $n \rightarrow \infty$:

$$C_{min}^* = \frac{FD}{V} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} \times \left(\frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} - \frac{1}{1 - e^{-K_a \tau}} \right)$$



C VS tempo após dose oral única mostrando um possível tempo para administração de um 2ª dose

→ Praticamente extinta