

## CINÉTICA NÃO LINEAR

- ✓ Todos os processos discutidos até ao momento (excepto a perfusão) seguem uma cinética de primeira ordem (particularmente a eliminação)
- ✓ Ocasionalmente observa-se que a eliminação de dado fármaco parece seguir uma ordem zero para concentrações mais elevadas e ordem 1 a baixas concentrações (cinética com, dose ou concentração dependente )
- ✓ Fármacos que são extensivamente metabolizados (mas não só)
- ✓ Há uma velocidade máxima a que a metabolização pode ocorrer
- ✓ Não linearidade por razões patológicas (aminoglicosídeos)

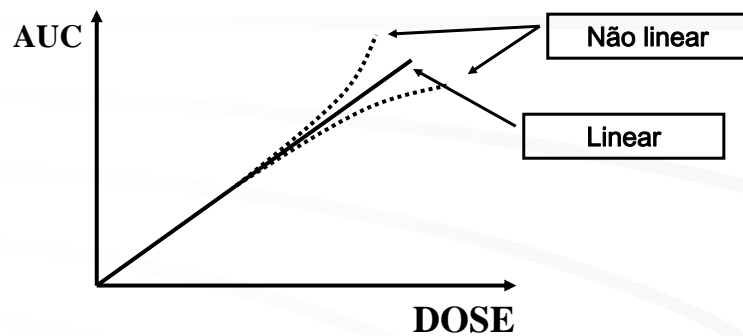
Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## FÁRMACOS COM CINÉTICA NÃO LINEAR

- Eliminação não é de ordem 1 (cinética de eliminação não-linear)
- Variação do tempo de semi-vida com o aumento da dose (geralmente aumenta, mas pode diminuir devido a auto-indução da metabolização)
- AUC não é proporcional à quantidade de fármaco disponível
- Os processos saturáveis podem ser afectados por outros fármacos que usem os mesmos sistemas enzimáticos/transportadores.
- A composição dos metabolitos de um fármaco pode ser afectada por alterações na dose ( vias metabólicas alternativas)

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

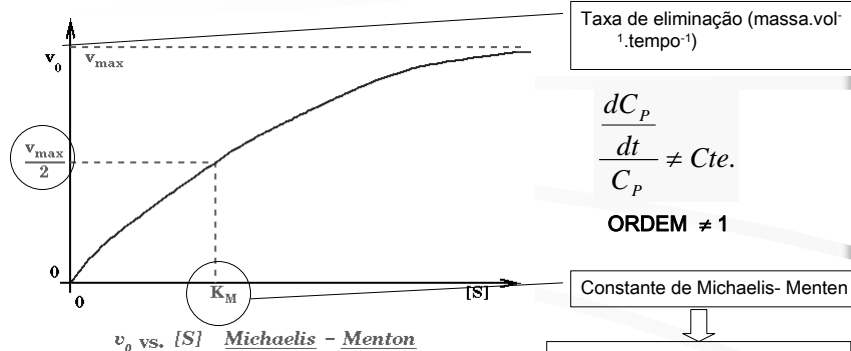
## FÁRMACOS COM CINÉTICA NÃO LINEAR



TODOS OS FÁRMACOS PODEM SOFRER DESVIOS À LINEARIDADE

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## CINÉTICA DE MICHAELIS-MENTEN



$$\frac{dC_p}{dt} \neq Cte.$$

ORDEM  $\neq 1$

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{Max} \cdot C_p}{K_m + C_p} \Rightarrow \text{Equação diferencial não integrável}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## CINÉTICA DE MICHAELIS-MENTEN

$$\text{Clearance} = \frac{\frac{dM}{dt}}{C_P} = -\frac{V_m \cdot C_P}{K_m + C_P} \times \frac{1}{C_P} = -\frac{V_m}{K_m + C_P} \neq \text{Cte}$$

Um pequeno aumento da dose é uma aventura (sobretudo quando a Conc. Plasmática é  $> K_m$ )!...

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{Max} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

Olhando para o que se passa a baixas e altas concentrações, teremos uma ideia da curva das concentrações plasmáticas

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## BAIXAS CONCENTRAÇÕES $\approx$ ORDEM 1

$$K_m \gg C_P \Leftrightarrow K_m + C_P \approx K_m$$

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{Max} \cdot C_p}{K_m}$$

Constante de 1ª ordem

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## ALTAS CONCENTRAÇÕES ≈ ORDEM 0

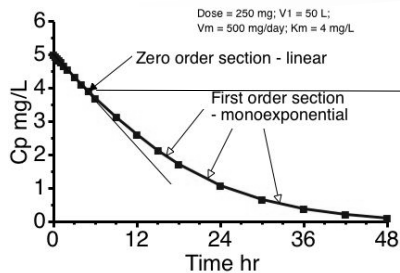
$$K_m \lll C_p \Leftrightarrow K_m + C_p \approx C_p$$

Constante de ordem zero

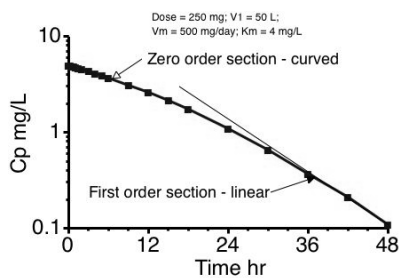
$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{Max} \cdot C_p}{C_p} = -V_{Max}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## REPRESENTAÇÃO GRÁFICA



Declive =  $V_{max}$



$$\frac{dM}{dt} = \frac{V \times dC_p}{dt} = -K' \times V \times C_p = -\frac{V_{Max} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

$$K' = \frac{V_{Max}}{V \cdot (K_m + C_p)}$$

Pseudo constante de ordem 1 (varia com Conc.)

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## SEMI-VIDA

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V}{V_{Max}} \times (K_m + C_P) \rightarrow \frac{1}{K'}$$

Pseudo semi-vida de eliminação (não é constante, aumenta com a concentração)

$$K' = \frac{V_{Max}}{V \cdot (K_m + C_P)}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero - ISCEM

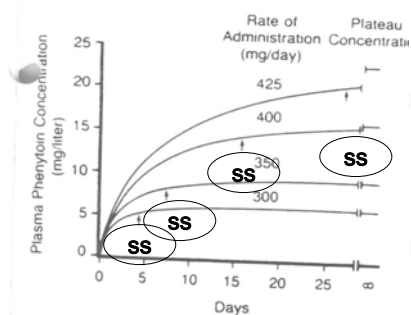
## ESTADO ESTACIONÁRIO

$$Dose = \frac{V_{Max} \cdot \overline{C_P}}{K_m + \overline{C_P}}$$



$$\overline{C_P} = \frac{Dose \cdot K_m}{V_{Max} - Dose}$$

Em ss, a dose é igual ao fármaco metabolizado durante esse intervalo (dose = dC/dt)

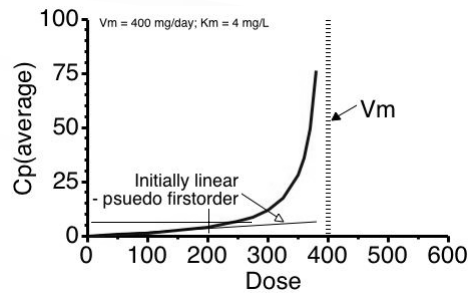


O tempo para chegar a estado estacionário varia de dias a semanas, com o aumento da dose

Profª Doutora Deolinda Auxtero - ISCEM

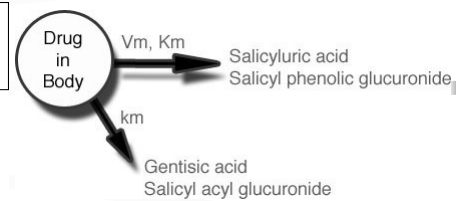
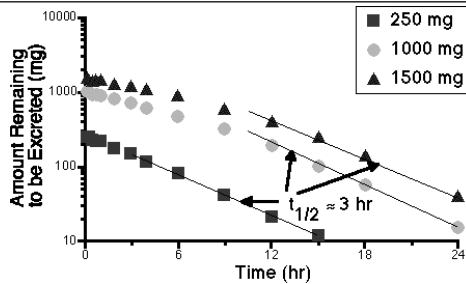
## EXEMPLO FENITOÍNA

- ⊗  $K_m = 4 \text{ mg/L}$  (dentro da margem terapêutica de 10-20 mg/L)
- ⊗ Baixas concentrações => semi-vida de 12h
- ⊗ Altas concentrações => semi-vida  $\geq 24\text{h}$
- ⊗ Num Tau de 12h a acumulação pode ser muito perigosa: A conc. Pode descer de 25 para 23 mg/L em 24 h (2 semi-vidas usuais) em vez de 6 mg/L como se esperaria
- ⊗  $V_{\text{Max}}$  entre 300 e 700 mg/dia (capacidade máxima de metabolização)

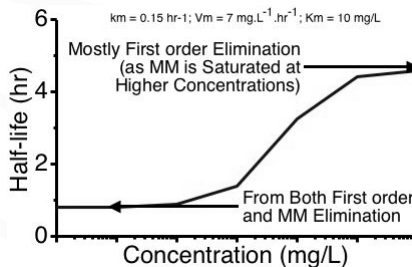


Profª Doutora Deolinda Auxtero - ISCEM

## EXEMPLO - ASPIRINA



- ⊗ A baixas concentrações a constante de eliminação é a mesma independentemente da dose
- ⊗ Via de eliminação com cinética de ordem 1, paralela à via de Michaelis Menten
- ⊗ À medida que aumenta a concentração, mais fármaco é retirado pela via de 1ª ordem



Profª Doutora Deolinda Auxtero - ISCEM

## REGIMES POSOLÓGICOS E CINÉTICA SATURÁVEL

### I- Com base em dados populacionais

- Para a fenitoina usamos  $V_{Max} = 7 \text{ mg/kg/dia}$  e  $K_m = 5 \text{ mg/L}$ .
- Se pretendemos obter uma concentração média estacionária de  $15 \text{ mg/L}$  num indivíduo de  $80 \text{ kg}$ :

$$Dose = \frac{V_{Max} \times \overline{C_P}}{K_m + C_P} = \frac{7 \times 80 \times 15}{5 + 15} = 420 \text{ mg / dia}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## REGIMES POSOLÓGICOS E CINÉTICA SATURÁVEL

### II- Ajuste de dosagem após um 1º tratamento

- Dá-se um regime contínuo até estado estacionário > monitorização terapêutica
- Ajuste da dose, em conformidade
- Exemplo: Dose diária de  $420 \text{ mg}$ ; Conc. Estacionária média de  $20 \text{ mg/L}$ . Se  $K_m$  é cerca de  $5 \text{ mg/L}$ , calculamos o novo  $V_{Max}$

$$V_{Max} = Dose + \frac{Dose \times K_m}{C_P} = 420 + \frac{420 \times 5}{20} = 420 + 105 = 525 \text{ mg / dia}$$

...e depois, a nova Dose diária:

$$Dose = \frac{V_{Max} \times \overline{C_P}}{K_m + C_P} = \frac{525 \times 15}{5 + 15} = 394 \text{ mg / dia}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

## REGIMES POSOLÓGICOS E CINÉTICA SATURÁVEL

### III - Ajuste de dosagem em função de duas conc. obtidas com duas doses diferentes

- Se tivermos dois valores de concentração média estacionária, em função de duas doses, podemos conhecer os parâmetros  $V_{Max}$  e  $K_m$
- Isto assume que o doente cumpriu as posologias escrupulosamente
- Exemplo: Conc. 1 = 8.0 mg/L e Conc. 2 = 27.0 mg/L for D1 = 225 mg/dia e D2 = 300 mg/dia

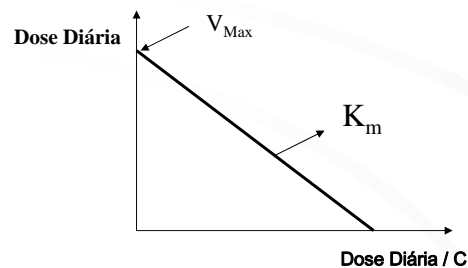
Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

### III - Ajuste de dosagem em função de duas conc. obtidas com duas doses diferentes

$$DOSE\ DIÁRIA = \frac{V_{Max} \cdot \bar{C}_P}{K_m + \bar{C}_P} \quad DOSE\ DIÁRIA \cdot (K_m + \bar{C}_P) = V_{Max} \cdot \bar{C}_P$$

$$DOSE\ DIÁRIA \cdot \bar{C}_P = V_{Max} \cdot \bar{C}_P - (DOSE\ DIÁRIA \cdot K_m)$$

$$DOSE\ DIÁRIA = - \frac{(DOSE\ DIÁRIA \cdot K_m)}{\bar{C}_P} + V_{Max}$$

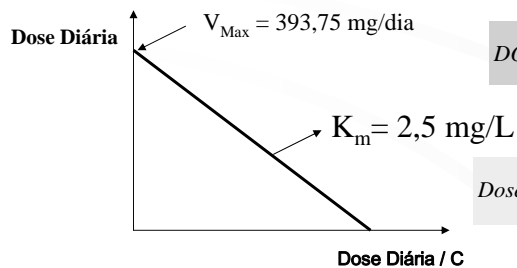


Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
ISCSEM

# Exercício

Um indivíduo de 32 anos está a ser seguido numa clínica neurológica. Ele tem estado a ser medicado com **300 mg diários de Fenitoína**, tendo uma concentração plasmática de **8 mg/L**. Como não parecia apresentar melhoras, a dose foi aumentada para **350 mg**. A concentração plasmática aumentou para **20 mg/L**, apresentando o doente queixas de alguns efeitos secundários menores. As suas funções hepática e renal estão normais. Assumindo que ambas as concentrações plasmáticas determinadas são os valores de estado estacionário, calcular  $V_{Max}$  e  $K_m$  e estabelecer nova dose de fenitoína que resulte numa concentração de estado estacionário de cerca de **15 mg/L**.

Dose diária (1) ----- Dose diária (1) / (C<sub>ss</sub>) = 300 => -300/8  
 Dose diária (2) ----- Dose diária (2) / (C<sub>ss</sub>) = 350 => -350/20



$$DOSE\ DIÁRIA = - \frac{DOSE\ DIÁRIA}{C^{ss}} \cdot K_m + V_m$$

$$Dose\ diária = \frac{V_m \cdot C^{ss}}{K_m + C^{ss}} = \frac{393.75 \times 15}{2.5 + 15} = 337.5\ mg$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -  
 ISCSEM