

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 11

MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

AMANDA COMETTI DE ANDRADE¹
MARIA FERNANDA PERUCI FELIPPE¹
JÚLIA MORETTO DE LIMA¹
JAQUELINA GOMES ROSA¹
MOZART WICKERT COTRIM¹
LUANA FREESE²
HELENA MARIA TANNHAUSER BARROS³

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
2. Biomédica, Pesquisadora Associada do Departamento de Farmacologia da Universidade Northwestern, Chicago.
3. Docente - Cursos de Medicina e Psicologia e do PPG Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-chave

Monitoramento Terapêutico; Fármacos; Segurança Medicamentosa.

INTRODUÇÃO

Monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é um processo clínico essencial que mede as concentrações de medicamentos no sangue de pacientes para guiar a otimização da dose. Como a resposta aos medicamentos varia amplamente entre os indivíduos devido a fatores genéticos e clínicos, a MTF é a base de uma abordagem de medicina personalizada (VERMEIRE *et al.*, 2020). O objetivo é garantir que a concentração do fármaco esteja dentro de uma janela terapêutica ideal, maximizando a eficácia e minimizando a toxicidade. A interpretação dos resultados da MTF, em conjunto com o perfil clínico do paciente, permite ajustes individualizados na dosagem e no regime de administração, otimizando desfechos terapêuticos e de segurança (TAJIMA *et al.*, 2019). O MTF é a prática de dosar medicamentos com base em suas concentrações em biofluidos, como o sangue, para personalizar a terapia (PAPAMICHAEL & CHEIFETZ, 2020). Essa abordagem é particularmente importante para medicamentos de índice terapêutico estreito, nos quais a diferença entre concentrações tóxicas e eficazes é pequena (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021).

O MTF baseia-se em princípios farmacocinéticos que descrevem a interação do indivíduo com o fármaco. A concentração de pico (C_{max}) representa a concentração máxima do fármaco no sangue após a administração e é um dos três índices de biodisponibilidade do fármaco geralmente estimados, junto com o tempo necessário para atingir a concentração máxima (t_{max}) e a área sob a curva de concentração plasmática ou sérica *versus* tempo (AUC). A concentração de vale (C_{trough}) refere-se à concentração mínima, medida imediatamente antes da próxima dose. A C_{trough} é o principal parâmetro de MTF, sendo o mais acurado e prático para monitorar a eficácia farmacológica (VANDE

CASTEELE *et al.*, 2015), podendo, também, apontar para toxicidade, se elevados. A meia-vida de absorção ($T_{1/2}$ de absorção) é o tempo necessário para a absorção de metade de uma dose, e a meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$ de eliminação) é o tempo para que a concentração do fármaco no plasma decline em 50%. Fármacos com meia-vida longa podem se acumular em pacientes com função hepática ou renal comprometida.

O volume de distribuição (V_d) representa o volume teórico no qual o fármaco é distribuído no corpo e relaciona a quantidade total de fármaco no corpo com a concentração plasmática desse fármaco. Ele não representa um volume anatômico real, mas um volume teórico que indica o grau de distribuição do fármaco nos tecidos em relação ao plasma. Valores de V_d em torno de 0,04 L/kg representam que o fármaco fica restrito ao plasma; 0,2 L/kg, que tem distribuição limitada ao líquido extracelular; 0,6 L/kg representa distribuição uniforme no indivíduo, como o etanol; e $V_d > 1$ L/kg mostra distribuição extensa em tecidos, como para os fármacos psicoativos. O V_d é essencial para calcular doses de ataque, meia-vida e depuração do fármaco e as alterações na ligação a proteínas plasmáticas, comuns em doenças hepáticas, podem modificar o V_d . A AUC representa a exposição total do corpo ao fármaco ao longo do tempo e é um indicador abrangente da eficácia e toxicidade de muitos medicamentos (BUXTON, 2023; ROWLAND & TOZER, 2011).

Os principais objetivos do uso do MTF podem ser resumidos em eficácia, segurança, adesão e custo-benefício, ou seja, garantir que as concentrações do fármaco estejam dentro da faixa terapêutica para maximizar o efeito do tratamento (eficácia), prevenir a toxicidade e as reações adversas, evitando o acúmulo de fármacos no organismo (segurança), avaliar se o paciente está seguindo corretamente o regime de

dosagem (adesão), e reduzir o uso desnecessário de medicamentos e os custos associados a falhas de tratamento, hospitalizações e cirurgias (custo-benefício) (VERMEIRE *et al.*, 2020).

Além disso, a variabilidade interindividual na farmacocinética pode ser substancial, com fatores como idade, peso, gênero e presença de comorbidades influenciando a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco. As patologias hepáticas e intestinais podem alterar profundamente a farmacocinética dos medicamentos, tornando a resposta terapêutica imprevisível. Fatores como variabilidade interindivi-

dual, presença de comorbidades, interações medicamentosas e adesão do paciente tornam a dose-padrão uma abordagem frequentemente subótima. Uma grande parte da variabilidade se relaciona ao sistema de metabolismo das enzimas CYP450, onde há um grande número de isoformas determinadas de forma genética (**Quadro 11.1**). Assim, pode haver metabolizadores ultrarápidos, normais/extensivos, intermediários ou fracos para vários fármacos, determinando concentrações plasmáticas abaixo ou acima do esperado, respectivamente, para doses habituais daqueles tratamentos (VAJA & RANA, 2020).

Quadro 11.1 Resumo das interações gene CYP450–fármaco

Enzima CYP450	Fármacos envolvidos
CYP2D6	Antidepressivos, opioides, β -bloqueadores
CYP2C19	Clopidogrel, inibidores da bomba de prótons (IBPs), antidepressivos
CYP2C9	Varfarina, fenitoína, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
CYP3A5	Tacrolimo (medicina de transplantes)
CYP2B6	Efavirenz, bupropiona

Fonte: CPIC, S.d.

A disfunção hepática, por outro lado, decorrente de condições como cirrose ou hepatite, pode alterar a farmacocinética de muitos medicamentos, exigindo monitoramento rigoroso para evitar toxicidade ou falha terapêutica. A função hepática alterada pode aumentar significativamente a biodisponibilidade de fármacos por prejudicar a “extração” de primeira-passage após a absorção, assim como a meia-vida dos fármacos, pela redução de tecido hepático e das enzimas metabolizadoras, mas também pela redução da vascularização, levando ao acúmulo e à toxicidade (DELCÒ *et al.* 2005; VAJA & RANA, 2020; VERBEECK, 2008). Por isso, o uso da MTF em gastroenterologia e hepatologia é fundamental, dado o perfil farmacocinético

complexo de muitos medicamentos utilizados nessas especialidades e a heterogeneidade da resposta do paciente, que pode ser influenciada por fatores como gravidade da doença, função hepática e renal, e interações medicamentosas.

FUNDAMENTOS DO MTF

A variabilidade na resposta a um mesmo medicamento é a principal razão para o MTF. São contribuintes desta variabilidade, além da dose administrada, vários fatores como atividade da doença, peso corporal, funcionamento dos órgãos de absorção, distribuição e de depuração de substâncias exógenas e genética do paciente. Essa abordagem é particularmente importante para medicamentos que apresentam uma boa

correlação entre dose/concentração plasmática/efeito e que tem índice terapêutico estreito, nos quais a diferença entre concentrações tóxicas e eficazes é pequena. Nestes casos, a MTF é um processo clínico essencial para guiar a otimização da dose e é a base de uma abordagem de medicina personalizada. O objetivo é garantir que a concentração do fármaco esteja dentro de uma janela terapêutica ideal: se abaixo do nível mínimo, indica a necessidade de aumento da dose ou ajustes para adesão; se estiver com nível acima do desejado, indica a necessidade de redução da dose ou maior espaçamento entre doses. A prática de MTF se divide em duas estratégias principais: o monitoramento reativo (doseamento baseado na clínica) e o proativo (doseamento periódico para ajustes de doses baseado na concentração do fármaco).

O MTF reativo caracteriza-se pela medição dos níveis do fármaco apenas quando há suspeita clínica de toxicidade ou falha terapêutica, respondendo a eventos adversos ou ausência de resposta clínica. Essa estratégia é padrão de cuidado, onde a MTF é realizada em resposta a uma perda de eficácia clínica ou a um evento adverso (VERMEIRE *et al.*, 2020). O objetivo principal é determinar se a variação clínica (perda de resposta ou toxicidade) é causada por uma falha farmacocinética (níveis de fármaco baixos/altos) ou mecânica (atividade da doença persistente, apesar de níveis adequados) (PAPAMICHAEL & CHEIFETZ, 2020).

Já o MTF proativo consiste na medição rotineira dos níveis de fármacos para manter as concentrações terapêuticas ideais e prevenir surtos da doença, mesmo em pacientes em remissão, para manter as concentrações ideais e prevenir a perda de resposta (PAPAMICHAEL *et al.*, 2017; VERMEIRE *et al.*, 2020).

O estudo TAXIT avaliou a utilidade do monitoramento terapêutico do infliximabe (um tratamento acompanhado pelo desenvolvimento

de tolerância) em pacientes com doença inflamatória intestinal e demonstrou que a otimização da dose baseada em MTF reativo em pacientes com baixos níveis de infliximabe levou a um aumento significativo nas taxas de remissão clínica (88% vs. 65%), validando essa abordagem (VANDER CASTEELE *et al.*, 2015). O estudo TAXIT demonstrou que o uso do MTF permitiu maior eficiência terapêutica, com melhor controle de níveis sub ou supraterapêuticos, menor risco de imunogenicidade e potencial redução de custos, destacando a importância do MTF sobretudo na fase de ajuste inicial do tratamento. O objetivo é manter os níveis ideais e prever e prevenir a alteração de resposta concentração-dependente, embora as evidências ainda não sejam suficientes para recomendá-la como padrão de cuidado em todos os casos (ECCO, 2021).

Vermeire *et al.* (2020) considera que o MTF proativo vem se tornando clinicamente relevante, destacando que, além do monitoramento reativo, há um movimento em direção ao ajuste proativo da dosagem de biológicos para prevenir perda de resposta, em consonância com a filosofia de controle rigoroso no manejo da doença inflamatória intestinal (DII).

ASPECTOS LABORATORIAIS E OPERACIONAIS

A precisão da MTF depende de métodos laboratoriais confiáveis, exigindo a aplicação de técnicas analíticas sensíveis e específicas para quantificar as concentrações de fármacos no soro ou plasma. Os métodos laboratoriais mais comuns incluem o imunoenensaio (ELISA) e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS), sendo esta última considerada o padrão-ouro por sua alta sensibilidade (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021). As *European Crohn's and Colitis Organisation Guidelines* (2021) e outros autores ressaltam a

necessidade de harmonização desses ensaios para garantir a comparabilidade dos resultados entre diferentes laboratórios (LENNERNÄS *et al.*, 2025; PAPAMICHAEL *et al.*, 2022). A validação rigorosa dos métodos analíticos, abrangendo a sensibilidade, especificidade e precisão, se mostra fundamental para assegurar a

confiabilidade dos dados de concentração sérica. Os métodos laboratoriais para a dosagem de fármacos são um componente crítico do MTF. A escolha do método depende de especificidade, sensibilidade, velocidade e custo (**Quadro 11.2**).

Quadro 11.2 Comparativo de métodos laboratoriais para MTF

Método	Vantagens	Desvantagens	Aplicações comuns
Imunoensaios	Rápido, de baixo custo, automatizável, amplamente disponível.	Menos específico (pode ter reatividade cruzada com metabólitos), menor sensibilidade.	Fármacos de molécula pequena, como tacrolimo e ciclosporina.
LC-MS/MS	Altamente específico e sensível, mede múltiplos fármacos e metabólitos simultaneamente.	Mais caro, requer instrumentação e pessoal especializado.	Fármacos de molécula pequena e metabólitos (6-TGN, 6-MMP), biológicos.

É importante o tempo de coleta da amostra para garantir a precisão da MTF (PAPAMICHAEL *et al.*, 2017). Dessa forma, é essencial que a coleta de amostras para MTF seja padronizada para garantir a consistência dos resultados. A coleta da amostra deve prever o tempo adequado (geralmente antes da próxima dose para obter o Ctrough) para garantir resultados comparáveis entre pacientes e para o mesmo paciente. A interpretação adequada dos resultados da MTF e da avaliação clínica do paciente é fundamental para garantir a segurança e eficácia do tratamento, especialmente em pacientes com variações significativas na farmacocinética devido à disfunção hepática. Também deve-se considerar que o MTF proativo terá tempos específicos, de forma diferenciada ao reativo; embora mais intensivo, pode ser custo-efetivo ao reduzir hospitalizações e recidivas.

MTF EM DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

A DII, que inclui a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, é uma das principais indica-

ções para o MTF em gastroenterologia. A fisiopatologia da doença afeta a farmacocinética dos fármacos, principalmente dos biológicos, alterando a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação em virtude da inflamação sistêmica e intestinal. A inflamação intestinal pode levar a alterações farmacocinéticas, como o aumento da depuração intestinal e do volume de distribuição devido à perda de proteínas e à inflamação sistêmica (PAPAMICHAEL *et al.*, 2017).

Essas alterações podem resultar em concentrações subterapêuticas do fármaco e falha no tratamento. A lesão do tecido intestinal e as alterações na motilidade podem afetar a absorção de medicamentos orais, enquanto a inflamação sistêmica e a hipoalbuminemia podem acelerar a depuração de biológicos, exigindo doses mais altas (BOUGUEN & PEYRIN-BIROULET, 2021). Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo em áreas inflamadas pode impactar a exposição local e sistêmica aos fármacos. A compreensão detalhada dessas alterações farmacocinéticas é vital para otimizar as estratégias de dosagem e garantir concentrações terapêuticas adequadas, especialmente para agentes biológicos como o infliximabe.

Imunossupressores

O MTF de imunossupressores é crucial para otimizar o tratamento e minimizar a toxicidade. A azatioprina é a pró-droga da 6-mercaptopurina e vem rapidamente sofrendo a transformação por um processo não enzimático, que ocorre principalmente pela ação da glutatona nos glóbulos vermelhos. A 6-mercaptopurina é a forma ativa que realmente atua para produzir o efeito imunossupressor através de metabólitos ativos, chamados de nucleotídeos de 6-tioguanina (6-TGN), que interferem na síntese de DNA das células. Esses pró-fármacos (azatioprina via 6-mercaptopurina) são convertidos no fígado e no tecido linfóide em metabólitos ativos (6-tioguanina nucleotídeos - 6-TGN) e inativos/tóxicos (6-metilmercaptopurina - 6-MMP). A via meta-

bólica é mediada pela enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), que apresenta polimorfismos genéticos. A dosagem dos metabólitos 6-TGN e 6-MMP é fundamental: níveis adequados de 6-TGN indicam eficácia terapêutica, enquanto a elevação de 6-MMP está associada à toxicidade hepática, o que requer ajuste da dose ou interrupção do medicamento. A variabilidade interpaciente é grande, e a farmacogenética (polimorfismos nos genes TPMT e NUDT15) é crucial para prever o risco de mielossupressão e guiar a dosagem inicial (UDOMKARNJANA-NUN *et al.*, 2021). O MTF de 6-TGN e 6-MMP é, portanto, essencial para otimizar a dose, buscando um nível de 6-TGN ideal para a eficácia, ao mesmo tempo em que se evita um nível excessivo de 6-MMP, que está associado à hepatotoxicidade (**Quadro 11.3**).

Quadro 11.3 Concentrações séricas terapêuticas, tóxicas e orientações práticas de MTF da azatioprina e 6-mercaptopurina

Fármaco	Metabólitos	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos / Considerações de risco	Recomendação de MTF	Referências-chave
Azatioprina ou 6-Mercaptopurina	<u>Ativo:</u> 6-TGN (6-tioguanina) <u>Inativo:</u> 6-MMP (6-metilmercaptopurina)	6-TGN: 235-450 pmol/8 x 10⁸ eritrócitos 6-MMP <5700 pmol/8 x 10⁸ eritrócitos	Níveis altos de 6-TGN (>450) se correlacionam com maior risco de mielossupressão. Níveis altos de 6-MMP (>5700) se correlacionam com hepatotoxicidade.	MTF de 6-TGN <235 indica dose insuficiente para imunossupressão e >450 indica risco de mielossupressão. MTF de 6-MMP >5700 indica risco de hepatotoxicidade. A genotipagem dos genes TPMT e NUDT15 é fundamental para identificar pacientes com risco de toxicidade.	PAPAMICHAEL <i>et al.</i> (2022), RELLING <i>et al.</i> (2019) e UDOMKARNJANA-NUN <i>et al.</i> (2021)

Agentes biológicos

O MTF de agentes biológicos, como o infliximabe, é essencial para otimizar o tratamento e manejar a imunogenicidade, enfatizando a forte relação exposição-resposta para biológicos (PAPAMICHAEL *et al.*, 2022). Ele busca superar a perda de resposta clínica, otimizar a

dosagem ao ajustar a dose ou o intervalo entre elas e prevenir a imunogenicidade, mantendo níveis séricos adequados para reduzir a formação de anticorpos. As diretrizes da ECCO recomendam o MTF, tanto reativo quanto proativo,

para agentes biológicos em DII, devido a evidências robustas que indicam melhoria nos resultados clínicos.

Vande Casteele *et al.* (2015) e Papamichael *et al.* (2017) ressaltam a importância da medição das concentrações séricas e dos anticorpos anti-fármaco (ADA). Baixas concentrações do fármaco na presença de anticorpos indicam falha farmacocinética e sugerem otimização da

dose ou troca do medicamento. A terapia com infliximabe em DII frequentemente se beneficia do MTF para otimização da dose, visando concentrações que melhorem a remissão clínica e a cicatrização da mucosa, ou seja, a otimização da dose de infliximabe com base no MTF reativo foi eficaz na restauração da remissão (**Quadro 11.4**) (VAN-DE CASTEELE *et al.*, 2015).

Quadro 11.4 Concentrações séricas dos fármacos biológicos terapêuticos, tóxicos e orientações práticas de MTF em DII

Fármaco	Níveis terapêuticos (C trough)	Níveis tóxicos / Considerações de risco	Recomendação de MTF	Referências-chave
Infliximabe	Remissão clínica: >3-7 µg/mL Cicatrização da mucosa: >7-10 µg/mL	Níveis baixos (<3 µg/mL) estão associados a maior risco de falha primária e secundária. A formação de anticorpos anti-fármaco (ADA) é um risco significativo de perda de resposta.	Padrão de cuidado (reativo). O MTF reativo é usado em casos de perda de resposta. O MTF proativo é uma estratégia emergente e promissora.	VANDE CASTEELE <i>et al.</i> (2015), PAPAMICHAEL <i>et al.</i> (2022) e PAPAMICHAEL & CHEIFETZ (2020)
Adalimumabe	Remissão clínica: >5-7.5 µg/mL	Níveis baixos (<5 µg/mL) aumentam o risco de falha. A presença de anticorpos anti-fármaco (ADA) é uma causa comum de perda de resposta.	Recomendado. O MTF proativo demonstrou ser superior em estudos pediátricos, levando a taxas de remissão mais altas.	PAPAMICHAEL <i>et al.</i> (2022) e PAPAMICHAEL & CHEIFETZ (2020)
Vedolizumabe	Remissão: >10 µg/mL	A baixa imunogenicidade reduz o risco de falha devido à formação de anticorpos. A toxicidade é rara, tornando o foco do MTF a otimização da dose para a eficácia.	Recomendado. O papel do MTF está em consolidação. A medição da concentração é útil para guiar a otimização da terapia em pacientes com perda de resposta.	PAPAMICHAEL <i>et al.</i> (2022) e ECCO GUIDELINES (2021)
Ustekinumabe	Remissão: >1.1 µg/mL	A relação exposição-resposta é menos clara do que para os anti-TNF, mas níveis mais altos se correlacionam com melhores desfechos. A imunogenicidade é baixa.	Útil, mas não rotineiro. O MTF é usado em casos de perda de resposta para guiar a otimização da dose. Mais estudos são necessários para consolidar seu uso na rotina clínica.	PAPAMICHAEL (2022)

MTF EM HEPATOLOGIA

O MTF em hepatologia é fundamental para a otimização do tratamento, especialmente em pacientes com disfunção hepática. Dada a signi-

ficativa variabilidade farmacocinética nesses indivíduos, o ajuste preciso das doses é crucial para evitar a toxicidade e assegurar a eficácia terapêutica, particularmente em medicamentos com janelas terapêuticas estreitas.

Implicações da disfunção hepática na farmacocinética

A disfunção hepática, como a cirrose, é um grande desafio para a farmacoterapia. Verbeeck (2008) e Delcò *et al.* (2005) explicam que a insuficiência hepática afeta a farmacocinética por três mecanismos principais:

- **Metabolismo hepático:** a capacidade do fígado de metabolizar fármacos a partir da atividade do CYP450 (metabolismo de fase I e II, como a glicuronidação) é reduzida, levando a uma diminuição da depuração e a um aumento da exposição sistêmica, elevando o risco de toxicidade.

- **Ligação às proteínas plasmáticas:** a síntese de albumina é reduzida, resultando em menor ligação do fármaco às proteínas e em um aumento da fração livre (farmacologicamente ativa) no sangue.

- **Fluxo sanguíneo hepático:** a hipertensão portal e o desenvolvimento de *shunts* porto-sistêmicos permitem que os fármacos cheguem à circulação sistêmica sem passar pelo metabolismo de primeira passagem no fígado.

Outro ponto importante é a avaliação da gravidade da doença hepática. A avaliação do prognóstico em pacientes com cirrose é crucial para estimar a sobrevida, orientar decisões terapêuticas e justificar intervenções agressivas,

como o transplante de fígado. Ao longo dos anos, dois escores de prognóstico se destacaram: o escore de Child-Pugh e, mais recentemente, o escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (**Quadro 11.5**).

O escore Child-Pugh foi criado em 1964, utiliza as variáveis bilirrubina, albumina, ascite, encefalopatia e tempo de protrombina/INR, com cada critério recebendo uma pontuação de 1 a 3 pontos. O total varia de 5 a 15, classificando o paciente em: Classe A: 5–6 (leve); Classe B: 7–9 (moderada); e Classe C: 10–15 (grave) (PUGH *et al.*, 1973). Este modelo é uma ferramenta prática, intuitiva e amplamente aplicada à beira do leito no trabalho clínico, sendo um preditor de mortalidade e guia para a força do tratamento requerido. No entanto, o escore não pondera o peso real de cada variável na mortalidade e não inclui fatores importantes como a função renal (PENG *et al.*, 2016). Além disso, o Child-Pugh pode ser utilizado para guiar ajustes de dose de medicamentos não hepatotóxicos, dada a sua correlação clínica com a função orgânica. Embora o CPS seja comumente usado, ele não foi originalmente desenvolvido para orientar ajustes de dose de fármacos e é mais comum quando a função hepática altera farmacocinética ou farmacodinâmica do fármaco (CDER, 2003).

Quadro 11.5 Comparativo entre as pontuações Child-Pugh e *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)

Característica	Child-Pugh	MELD
Objetivo	Avaliação geral do prognóstico e gravidade da doença hepática crônica.	Avaliação da sobrevida de curto prazo e priorização para transplante de fígado.
Critérios	Clínicos (ascite e encefalopatia) e laboratoriais (bilirrubina, albumina, INR).	Apenas laboratoriais (bilirrubina, creatinina e INR).
Natureza	Subjetivo em parte, pois a avaliação de ascite e encefalopatia pode variar.	Objetivo, baseado em dados numéricos de exames laboratoriais.
Uso clínico	Avaliação inicial e de rotina, para determinar a classe funcional da cirrose.	Exclusivamente para determinar a prioridade na fila de transplante de fígado.

O escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) foi desenvolvido para superar limitações do Child-Pugh e priorizar transplantes. O MELD utiliza as variáveis objetivas bilirrubina, creatinina e INR. É uma fórmula contínua, ponderada e sem “efeito teto”, servindo como marcador prognóstico mais preciso para grandes populações, útil em transplante e estudos populacionais (PENG *et al.*, 2016). No entanto, é importante notar que esses escores nem sempre se correlacionam perfeitamente com a atividade das enzimas metabólicas, sendo os MTF uma ferramenta complementar indispensável para a avaliação do metabolismo farmacológico e da reserva funcional hepática.

MTF EM TRANSPLANTE HEPÁTICO

A imunossupressão pós-transplante de fígado tem uma fase intensiva nos primeiros três meses, quando a aloreatividade é alta, seguida por uma fase de manutenção, quando protocolos de minimização da imunossupressão são implementados (PANACKEL *et al.*, 2022). A MTF é uma prática padrão para muitos medicamentos imunossupressores com janela terapêutica estreita, como os usados em transplantes (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021).

Os medicamentos que exigem monitoramento rotineiro da concentração sanguínea após o transplante de fígado são tacrolimus, ciclosporina, sirolimus e everolimus, devido ao seu estreito índice terapêutico, variabilidade farmacocinética entre pacientes e risco de rejeição ou toxicidade grave. Dessa forma, o MTF é particularmente crítico no transplante hepático, onde imunossupressores como tacrolimo e everolimo são utilizados para prevenir a rejeição do enxerto (**Quadro 11.6**). Ele garante que a exposição ao fármaco seja suficiente para prevenir a

rejeição, mas não tão alta a ponto de causar nefro ou neurotoxicidade, complicações comuns desses medicamentos. Então, a monitorização adequada dos níveis de imunossupressores é essencial para prevenir complicações e otimizar os resultados em pacientes transplantados, devido à estreita janela terapêutica desses medicamentos (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021).

Em muitos casos, o escore Child-Pugh é utilizado para orientar o ajuste de dose, embora o processo de ajuste seja mais complexo para fármacos hepatotóxicos. A precisão posológica, que se beneficia da MTF, é fundamental para otimizar a terapia medicamentosa, utilizando atributos do fármaco, características da doença e fatores específicos do paciente para maximizar a eficácia e minimizar efeitos adversos.

RECOMENDAÇÕES E DIRETRIZES CLÍNICAS

O uso do MTF é regulado por diretrizes clínicas de sociedades profissionais. A *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) é uma das principais referências, com diretrizes específicas para o MTF de biológicos em DII. As *ECCO Guidelines* (2021) recomendam o MTF reativo para pacientes que perdem a resposta, pois a medição dos níveis de fármaco e de anticorpos pode orientar a decisão de intensificar a dose, reduzir o intervalo entre as doses ou trocar de biológico. A diretriz reforça que a MTF deve ser usada como uma ferramenta para personalizar o tratamento, e não como uma regra rígida. Para o manejo cirúrgico, as diretrizes da ECCO (2024) recomendam que, antes da cirurgia abdominal, os pacientes devem ter os esteroides reduzidos gradualmente, mas as terapias biológicas não precisam ser interrompidas e podem ser continuadas com segurança no período pré-operatório, pois não há evidências de

que aumentam o risco de complicações infecciosas pós-operatórias. Em fístulas perianais, a

combinação de drenagem com seton e terapia anti-TNF é recomendada para o tratamento.

Quadro 11.6 Concentrações séricas dos fármacos terapêuticos, tóxicos e orientações práticas de MTF dos fármacos pós transplante hepático

Fármaco	Níveis terapêuticos (concentração de Vale - C ₀)	Considerações importantes e riscos	Recomendação de MTF	Referências-chave
Tacrolimo	Fase inicial: 5-15 ng/mL Fase de manutenção: 5-10 ng/mL	Níveis baixos (<5 ng/mL) aumentam o risco de rejeição do enxerto. Níveis elevados (>15 ng/mL) estão associados a nefrotoxicidade e neurotoxicidade, que são as principais preocupações com este medicamento. Polimorfismos em CYP3A4 e CYP3A5 causam variabilidade na dose. Uma alta Variabilidade Intrapaciente (VIP >25-30%) é um marcador prognóstico de desfechos adversos e pode indicar baixa adesão.	Padrão de cuidado. A MTF é obrigatória e feita com a medição da concentração de vale (C ₀). Pesquisas futuras sugerem a medição de concentrações intracelulares para uma melhor correlação clínica.	UDOMKARNJANANUN <i>et al.</i> (2021), LERNERNÄS <i>et al.</i> (2025)
Everolimo (inibidores de mTOR)	Fase inicial: 3-8 ng/mL	Níveis subterapêuticos aumentam o risco de rejeição. Níveis elevados podem causar toxicidade, como estomatite, hiperlipidemia e proteinúria.	Padrão de cuidado. A MTF de C ₀ é o padrão. A baixa variabilidade interpaciente torna o monitoramento mais previsível.	UDOMKARNJANANUN <i>et al.</i> (2021)
Ácido micofenólico	Área sob a curva (AUC): 30-60 mg/Lh	Níveis baixos de AUC (<30 mg/Lh) estão associados ao risco de rejeição e falha terapêutica. Níveis elevados de AUC (>60 mg/Lh) se correlacionam com eventos adversos, como leucopenia e toxicidade gastrointestinal. Polimorfismos em UGT1A9 e etnia (asiáticos necessitam de doses 20-46% menores) contribuem para a variabilidade.	Recomendado para otimização da dose. A MTF baseada na AUC é considerada o padrão ouro, pois a medição da concentração de vale (C ₀) não é um bom preditor da exposição total ao fármaco.	UDOMKARNJANANUN <i>et al.</i> (2021)

Ciclosporina	Co: 100–400 ng/mL (varia conforme fase pós-transplante e tipo de órgão) C ₂ : 600–1200 ng/mL (pico, 2 horas após a dose, correlaciona-se melhor com a AUC).	A ciclosporina apresenta alta variabilidade inter e intraindividual devido à absorção intestinal irregular e metabolismo hepático intenso via CYP3A4 e glicoproteína-P. Níveis baixos aumentam o risco de rejeição do enxerto, enquanto níveis elevados estão associados a nefrotoxicidade e hipertensão.	O monitoramento terapêutico é parte do cuidado padrão em transplantes de órgãos. Midtvedt (2004) destaca que o monitoramento baseado em C ₂ reflete de forma mais precisa a exposição sistêmica ao fármaco, sendo superior ao uso exclusivo de C ₀ , especialmente na formulação microemulsão (Neoral).	MIDTVEDT (2004)
Sirolimo	5–15 ng/mL (valores alvo variam conforme tipo de transplante, tempo pós-transplante e uso combinado com inibidores da calcineurina),	O sirolimo apresenta absorção lenta e metabolismo hepático extenso via CYP3A4, além de ser substrato da glicoproteína-P, o que explica sua alta variabilidade interindividual. Níveis plasmáticos elevados podem causar trombocitopenia, hiperlipidemia e atraso na cicatrização. A longa meia-vida (≈60 horas) implica que o estado de equilíbrio é atingido lentamente, exigindo ajustes cautelosos.	O monitoramento terapêutico é recomendado rotineiramente. A medição de C ₀ (nível de vale) é adequada para guiar ajustes de dose e evitar toxicidade. A individualização do tratamento, considerando interações medicamentosas e função hepática, é essencial para otimizar a imunossupressão.	MACDONALD <i>et al.</i> (2000)

As diretrizes acima frequentemente recomendam o MTF em cenários como a perda de resposta secundária, falha de indução, ou em pacientes que estão em remissão mas apresentam um risco elevado de recidiva. A aplicação consistente destas diretrizes, em conjunto com a avaliação clínica, é a chave para o sucesso do tratamento. A MTF deve ser integrada ao contexto clínico do paciente, considerando fatores como gravidade da doença, função hepática e renal e interações medicamentosas, para otimizar a terapia medicamentosa. Além disso, a implementação de estratégias de MTF deve ser acompanhada de uma comunicação eficaz entre a equipe de saúde e os pacientes, para garantir adesão ao tratamento e monitoramento adequado.

DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos avanços, o MTF ainda enfrenta desafios. A falta de dados para muitos fármacos, a variabilidade nos ensaios laboratoriais e a dificuldade em correlacionar os níveis séricos com a resposta clínica em todas as situações são barreiras significativas. Papamichael *et al.* (2022) identificam vários "*unmet needs*" e desafios, incluindo a falta de padronização dos ensaios de MTF e a necessidade de mais estudos para determinar os níveis-alvo para biológicos mais recentes.

Apesar de sua importância, a MTF tradicional, chamada de reativa, baseada apenas na medição de concentrações pontuais, está sendo questionada. O futuro da prática aponta para a

dosagem de precisão informada por modelo (MIPD; do inglês, *model-informed precision dosing*), uma evolução que integra dados do paciente e modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos para otimizar as doses (PÉREZ-BLANCO & LANA, 2022). Esta abordagem é a chave para a medicina personalizada, combinando dados clínicos e, futuramente, informações de biomarcadores e farmacogenômica (LENNERNÄS *et al.*, 2025).

Para que a MIPD se torne uma realidade, os ensaios clínicos precisarão ser redesenhados para provar a superioridade de algoritmos de dosagem sobre as abordagens convencionais, o que representa um desafio metodológico (LENNERNÄS *et al.*, 2025). Também será necessário retirar inconsistências nos ensaios que impactam negativamente nas decisões clínicas, nos ajustes de dose e os desfechos dos pacientes, reforçando a importância da rastreabilidade, de materiais de referência padronizados e da definição de procedimentos de referência adequados.

No futuro, inovações como a microamostra de sangue seco (DBS) permitirão a coleta domiciliar de amostras, reduzindo custos e aumentando a frequência do monitoramento. Essa estratégia pode ser combinada com a telemedicina para otimizar o acompanhamento do paciente.

As perspectivas futuras para o MTF incluem a integração com biomarcadores que podem fornecer uma avaliação mais abrangente da atividade da doença. O desenvolvimento de modelos preditivos e a aplicação da medicina personalizada, utilizando dados genéticos e clínicos, prometem otimizar ainda mais as estratégias de MTF, permitindo uma abordagem mais precisa e individualizada na terapia de doenças gastrointestinais e hepáticas.

Essas inovações visam superar as limitações atuais e consolidar o MTF como uma ferramenta indispensável para otimizar o tratamento de

pacientes com doenças gastrointestinais e hepáticas.

CONCLUSÃO

O MTF é uma ferramenta essencial na prática clínica, especialmente em gastroenterologia e hepatologia, onde a variabilidade individual na resposta aos medicamentos é acentuada. Além das considerações farmacocinéticas delineadas, o papel da educação do paciente e da adesão à terapia não pode ser subestimado no contexto da MTF. Uma comunicação eficaz sobre a importância da adesão à medicação, potenciais efeitos secundários e a justificativa para ajustes de dose pode impactar significativamente os resultados do tratamento.

Pesquisas indicam que o envolvimento do paciente nos seus planos de tratamento, incluindo a compreensão das implicações da sua função hepática no metabolismo do fármaco, pode levar a melhores taxas de adesão e melhores resultados clínicos (LENNERNÄS *et al.*, 2025). Além disso, a integração de tecnologias digitais de saúde, como aplicações móveis para lembretes de medicação e monitorização, pode melhorar o envolvimento do paciente e facilitar ajustes atempados na terapia, otimizando a janela terapêutica dos medicamentos usados em gastroenterologia e hepatologia (PAPAMICHAEL *et al.*, 2022).

Esta abordagem holística sublinha a necessidade de ver a MTF não apenas como um exercício laboratorial, mas como parte de uma estratégia abrangente para melhorar o cuidado do paciente e a eficácia terapêutica. A implementação de tecnologias digitais na monitorização terapêutica pode revolucionar o cuidado ao paciente, promovendo adesão e personalização do tratamento em doenças gastrointestinais e hepáticas.

Em suma, o MTF se consolida como um pilar da medicina personalizada, permitindo uma abordagem mais segura e eficaz na terapia de doenças gastrointestinais e hepáticas, culminando em melhores desfechos clínicos e qualidade de vida para os pacientes. Além disso, a

MTF é crucial para monitorar a adesão do paciente ao tratamento e para diferenciar entre a falta de resposta ao tratamento e a não adesão. A individualização das dosagens é essencial para garantir a eficácia e a segurança do tratamento, minimizando os riscos associados à alteração da função hepática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOUGUEN, G. & PEYRIN-BIROULET, L. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases: a state of the art. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 17, 2021. doi: 10.1080/1744666X.2021.1909913.
- BUXTON, I.L.O. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. In: BRUTON, L. & KNOLLMANN, B., editors. *Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 14. ed. New York: McGraw Hill, 2023.
- CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - CDER. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Silver Spring, 2003.
- CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM - CPIC. CPIC Guidelines. [S.l.]: CPIC, S.d. Disponível em: <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Acesso em: 18 set. 2025.
- DELCÒ, F. *et al.* Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Safety*, v. 28, p. 529, 2005. doi: 10.2165/00002018-200528060-00005.
- EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANISATION - ECCO. ECCO guidelines on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 15, p. 1184, 2021.
- LENNERNÄS, H. *et al.* Therapeutic drug monitoring: does it really matter? *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 91, p. 1527, 2025. doi: 10.1111/bcp.16387.
- MacDONALD, A. *et al.* Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clinical Therapeutics*, v. 22, 2000. doi: 10.1016/s0149-2918(00)89027-x.
- MIDTVEDT, K. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplantation Proceedings*, v. 36, 2004. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.01.025.
- RELLING, M.V. *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 105, p. 1095, 2019. doi: 10.1002/cpt.1304.
- PANACKEL, C. *et al.* Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v. 12, p. 1557, 2022. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.007.
- PAPAMICHAEL, K. *et al.* Therapeutic drug monitoring of biologic agents in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 153, p. 827, 2017. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.008.
- PAPAMICHAEL, K. *et al.* Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, p. 171, 2022. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00223-5.
- PAPAMICHAEL, K. & CHEIFETZ, A.S. Therapeutic drug monitoring in patients on biologics: lessons from gastroenterology. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 32, 2020. doi: 10.1097/BOR.0000000000000713.
- PENG, Y. *et al.* Child-Pugh versus MELD Score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine*, v. 95, 2016. doi: 10.1097/MD.0000000000002877.
- PÉREZ-BLANCO, J.S. & LANAO, J.M. Model-informed precision dosing (MIPD). *Pharmaceutics*, v. 14, 2022. doi: 10.3390/pharmaceutics14122731.
- PUGH, R.N. *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, v. 60, p. 646, 1973. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
- ROWLAND, M. & TOZER, T.N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. In: WANG, P. *et al.*, editors. *Therapeutic drug monitoring: newer drugs and biomarkers*. 5. ed. New York: Springer, 2016.
- UDOMKARNJANANUN, S. *et al.* Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in hepatology and gastroenterology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 54, 2021. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101756.
- VAJA, R. & RANA, M. Drugs and the liver. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, v. 21, p. 517, 2020. doi: 10.1016/j.mpaic.2020.07.001.
- VANDE CASTEELE, N. *et al.* Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 148, p. 1320, 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.
- VERBEEK, R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 64, p. 1147, 2008. doi: 10.1007/s00228-008-0553-z.
- VERMEIRE, S. *et al.* How, when, and for whom should we perform therapeutic drug monitoring? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, p. 1291, 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.041.