

Fármaco-cinética

(Fármaco Inderal – exploração da concentração plasmática no sangue)

(Grupo 38: Afonso Monteiro(up201907284), Filipe Almeida(up201708999), Nuno Jesus(up201905477))

Índice:

- 1) Introdução
- 2) Função de administração: Conceção e consequências.
- 3) Métodos utilizados: Quais; parametragem e consequências.
- 4) Qualidade dos resultados
- 5) Eficiência computacional

1) Introdução

No âmbito da Unidade curricular de Métodos Estatísticos, foi-nos pedido que, mediante as características de um fármaco apresentado, calculássemos a concentração plasmática desse mesmo medicamento. Como o nosso grupo é o número 38, tivemos o fármaco Inderal com as seguintes características:

- Constante cinética de eliminação total (K_{et}) de $0.154(h^{-1})$;
- t_{max} de 90 minutos;
- Dosagem de 40mg a cada 12 horas num período de tratamento de 6 meses.

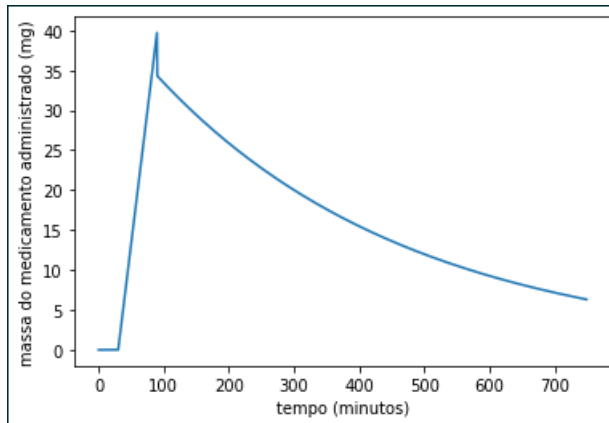
Foi-nos pedido que se usasse o modelo bicompartimental para fazer o cálculo da massa plasmática e usar outra fórmula antes para calcular a constante de absorção (K_a), essencial no uso do modelo.

2) Função de administração

Quando se foi desenhar a função de administração, pesquisou-se em primeiro lugar o medicamento em questão para se obter mais informações que fossem úteis. Encontrou-se a meia-vida do mesmo, ou seja, em quanto tempo o medicamento demora a reduzir a sua quantidade no sangue para metade. Como esse valor rondava entre as 3 e 6 horas, decidiu-se arbitrar esse valor para 4 para se construir a curva de descida. Depois de também arbitrar que durante os primeiros 30 minutos não há nenhuma quantidade no sangue, devido à digestão, a função ficou da seguinte forma:

Figuras 1 e 2: Primeira função $D(t)$ desenhada.

```
def D(t):
    if(t >= 0 and t < 30):
        return 0
    elif(t >= 30 and t <= 90):
        return 2/3*(t-30)
    elif(t > 90 and t <= 749):
        return 40*0.9974361**(t-30)
```



Não se estende o gráfico para o período de tratamento, pois como é um comprimido, o efeito apenas se repete ao longo do tempo.

Contudo, houve problemas com esta função de administração, pois usando a mesma no método que fora corroborado como estando correto, chegavam resultados com valores absurdamente grandes:

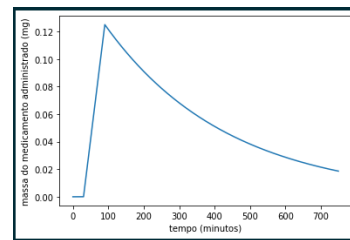
Figura 3: Valores do Range-Kutta para o primeiro $D(t)$, no minuto 90.

```
x = 90          y = 735.6193338602325      z =
483.90372134961603
(735.6193338602325, 483.90372134961603)
```

Desta forma, fomos obrigados a repensar a função de administração. Quando tentamos dizer que a área da função é que tinha de ser igual à quantidade em massa ingerida, os resultados foram mais credíveis.

Figuras 4 e 5: Nova função D(t)

```
def D1(t):
    if(t >= 0 and t < 30):
        return 0
    elif(t >= 30 and t <= 90):
        return 0.002083*(t-30)
    elif(t > 90 and t <= 749):
        return 0.002083*(90-30)/2**((t-90)/(4*60))
```



3) Metodologias

Para calcular o K_a , usaram-se métodos para calcular raízes como, por exemplo, a bisseção, cordas ou então o método de Newton.

O método das cordas, implementado com um “a” e “b” (para delimitar o intervalo de busca) de 1 e 2, respetivamente, bem como um “p” (de precisão (absoluto de a-b)) de 0.1, não lançou nenhum resultado, pois este método divergiu.

O método da bisseção, implementado com os mesmos parâmetros, à exceção de “p”, que foi implementado com 0.001, para maior precisão, o resultado foi de $1.78857421875 \text{ h}^{-1}$, o qual está bastante próximo do resultado obtido com uma calculadora gráfica usando a mesma expressão (1.789).

O método de Newton, usando como parâmetros a função do K_a , a sua derivada e um “guess” de 1, obteve-se $1.7889569415308109 \text{ h}^{-1}$, valor este ainda mais próximo do obtido na calculadora gráfica, pelo que se decidiu usar esse mesmo valor como K_a .

Para obter valores de “mi” e “mp” ao longo do período de administração, usou-se o método de Range-Kutta de 4ª ordem, pois este é o mais indicado pela maior precisão nos resultados.

Usando-o com o primeiro ramo do modelo bicompartimental a igualar a: $D(t) - (1.7889569415308109/60)*m_i$; o segundo ramo sendo: $(1.7889569415308109/60)*m_i - (0.154/60)*m_p$, com “mi” e “mp” iniciais a 0, passo temporal de 1 minuto (parâmetro “h”), de, por exemplo 30 a 90 minutos (x_{inicial} e x_{final}), aparentemente diz-nos que m_i é aproximadamente igual a 2.24 mg e m_p seja 1.45 mg, no minuto 90, o que dá concentração plasmática de $1.45/3400 \text{ (mg/ml)}$, já que o volume aparente de plasma é de 3400 ml.

4) Qualidade dos resultados

Não temos muita confiança na qualidade dos resultados obtidos pelo método de Range-Kutta de 4ª ordem, pois apesar do QC dar apenas 0.062, o valor máximo de m_p não é no minuto 90, mas sim no minuto 467. De forma a ultrapassar os dilemas sentidos e referenciados no segundo tópico, tentamos entrar em contacto com o professor, quer por email, quer pelo fórum, sem sucesso.

Temos sim confiança no resultado da constante de absorção, pois os métodos utilizados bem-sucedidos não diferiam muito entre si e o resultado foi corroborado com o auxílio de uma calculadora gráfica.

5) Eficiência computacional

No geral, os métodos usados não demoraram mais do que uns segundos na iteração para a obtenção dos resultados. O mais demorado foi o método do Range-Kutta, porque se optou por iterar no mínimo 720 vezes (número de minutos em 12 horas), de forma a ter uma lista de valores mais extensa para analisar. Em seguida foi o da bissecção, pois quisemos obter uma precisão de no máximo 0.001 no cálculo do K_a .