



MNUM

Fármaco Cinética

Grupo 30

Francisco Renato Barbosa Pires - up201908044

Tiago Filipe Lima Rocha – up201406679

Vasco David Antunes Pereira Gomes - up201906617

## Fármaco Cinética, uma introdução

Os modelos farmacocinéticos permitem estudar, simular e fazer previsões da resposta do organismo a diferentes dosagens e formas de administração de fármacos.

Um fármaco entra no organismo por administração oral, intracutânea, intravenosa ou por inalação. Após a administração o fármaco é distribuído aos órgãos e tecidos através do plasma sanguíneo. A concentração da substância no plasma deve ser suficientemente grande para produzir uma resposta do organismo, mas ao mesmo tempo não deve ultrapassar níveis que gerem toxicidade. Como não é clinicamente possível medir a concentração da substância nos órgãos e tecidos usa-se a concentração plasmática considerando que esta tem uma relação linear com a concentração do fármaco no local de ação.

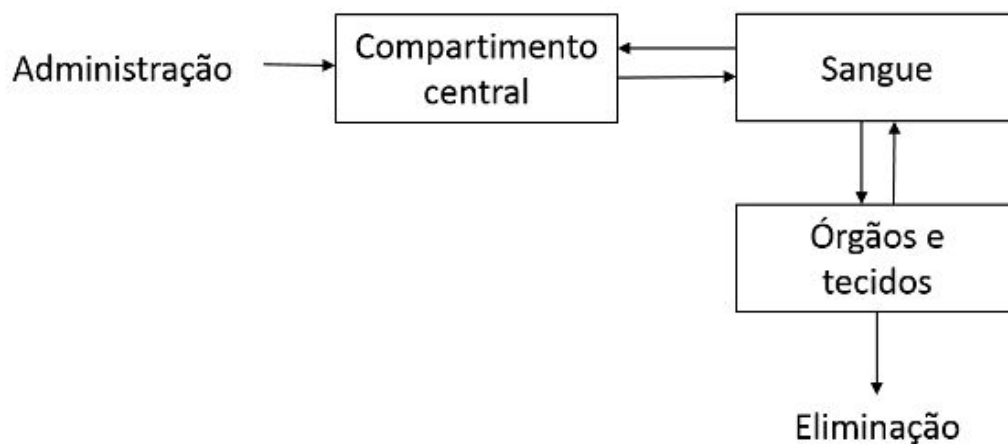


Figura 1: Representação esquemática da distribuição de um fármaco no organismo

## Modelo Bicompartimental

Outra abordagem, dita bicompartimental, considera dois grandes compartimentos: o compartimento central que representa o meio pelo qual o fármaco entra no organismo (incluindo as vias de administração e de

incorporação gastrointestinal, transdermal ou pulmonar) e, o segundo compartimento representado pelo plasma sanguíneo (ver fig. 3).

O modelo bicompartimental resulta de um balanço mássico nos dois compartimentos que se traduz pelo seguinte sistema de equações diferenciais de 1ª ordem:

$$\begin{cases} \frac{dm_i}{dt} = D(t) - K_a M_i \\ \frac{dm_p}{dt} = K_a M_i - K_{et} m_p \end{cases}$$

em que:

- $m_i$  é a massa de fármaco presente no compartimento central (mg), o índice  $i$  diferencia as vias de administração,
- $m_p$  é a massa de fármaco no compartimento plasmático (mg);
- $K_a$  é a constante cinética de absorção ( $\text{min}^{-1}$ );
- $K_{et}$  é a constante cinética de eliminação total ( $\text{min}^{-1}$ )
- $D(t)$  é a dose administrada como função do tempo ( $\text{mg min}^{-1}$ )
- $t$  o tempo decorrido (na unidades conveniente)

## Função de Administração

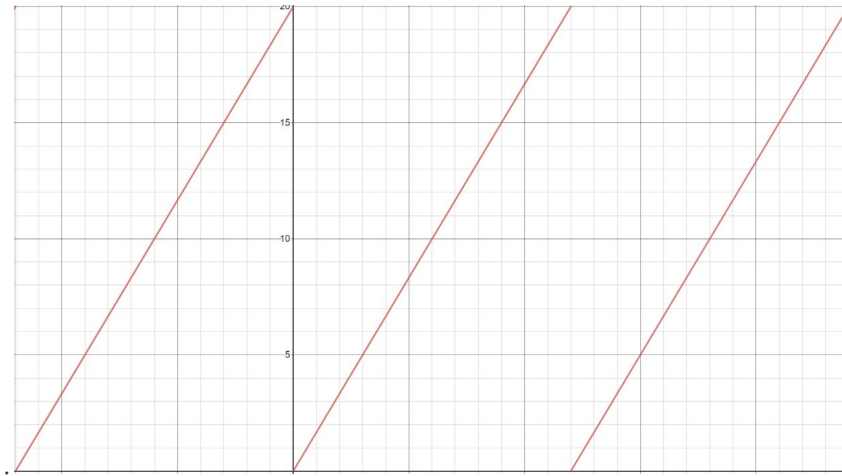
A função temporal de administração, designada acima por  $D(t)$ , tem uma forma que varia muito com o tipo de administração.

A toma periódica de comprimidos resulta numa função em dente de serra.

Frequentemente, o tipo de fármaco condiciona a forma (a função) de administração. No caso da lercanidipina, a administração é por via oral com uma toma de 1 comprimido de 20mg de 12 em 12 horas, sendo caracterizada por:

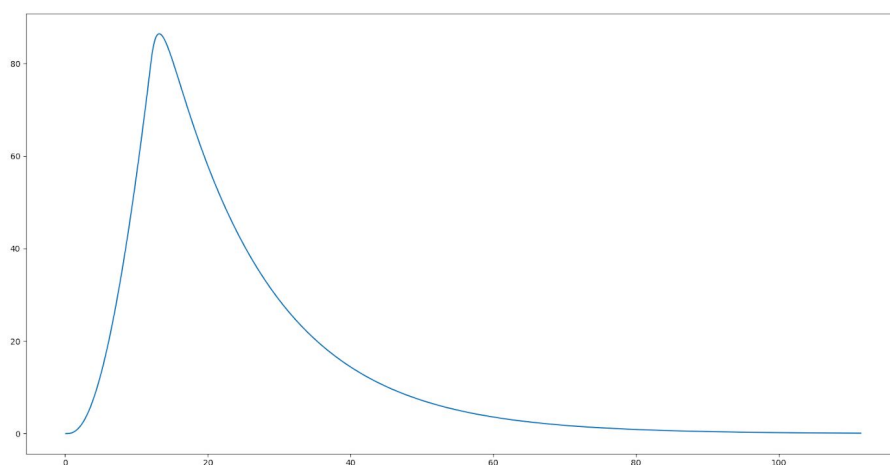
$$D(t) = \frac{5}{3} \cdot t \bmod 20$$

Em termos práticos a função representa a dosagem de medicamento aplicada ao longo do tempo, esta aumenta mediante a absorção do fármaco pelo organismo, com o decorrer do tempo até este desaparecer, altura em que se procede à nova tomada:



A concentração plasmática de fármaco aumenta, sempre oscilando, até um valor máximo onde permanece com uma forma mais ou menos sinusoidal, até que após a última toma começa a descer até ser nula.

Aproximadamente a partir da 6ª toma o valor da concentração do fármaco no sangue atinge um máximo e a partir da última toma leva cerca de 74 horas para a concentração plasmática da substância atingir 1mg e 108 horas para ser 0.1mg.



## Estudo da Concentração de Lercanidipina no Plasma Sanguíneo

Consoante as características do fármaco, foi realizado uma modelação numérica do comportamento temporal da sua concentração no plasma sanguíneo, usando o modelo bicompartimental.

Deste modo, o primeiro passo foi o cálculo da constante cinética de absorção ( $K_a$ ). A constante de absorção é calculada para cada fármaco de acordo com a equação não linear:

$$K_a e^{-K_a t_{max}} - K_e e^{-K_e t_{max}} = 0$$

em que:

- $t_{max}$  é o instante (min) depois da administração, em que ocorre a concentração plasmática máxima (dado fornecido pelos laboratórios farmacêuticos).

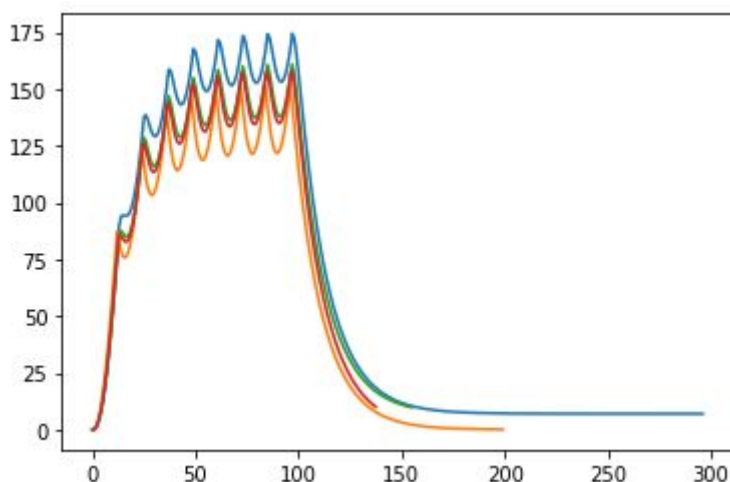
Assim, através do método de Newton, é possível atualizar o valor de uma variável  $x(ka)$  segundo um valor anterior que é guardado numa outra variável  $x0$ , bem como os valores da função e da sua derivada, isto até se atingir uma precisão pretendida (estar muito próxima de 0).

Deste modo utilizando este método o valor calculado para a constante cinética de absorção foi 0.9375888864591262.

Seguidamente usou-se os métodos de Euler e Runge-Kutta para estudar a variação da massa de fármaco no sangue, mediante as equações fornecidas pelo sistema de equações diferenciais do modelo bicompartimental.

A figura abaixo representa a evolução da concentração do fármaco em 96 horas. A linha azul representa o método Runge-Kutta 2, a vermelha o Runge-Kutta 4 com passos muito mais pequenos (na ordem dos  $10^{-4}$ ), a linha verde representa o

Runge-Kutta 4 com passos de uma hora e a laranja representa a abordagem com o método de Euler.

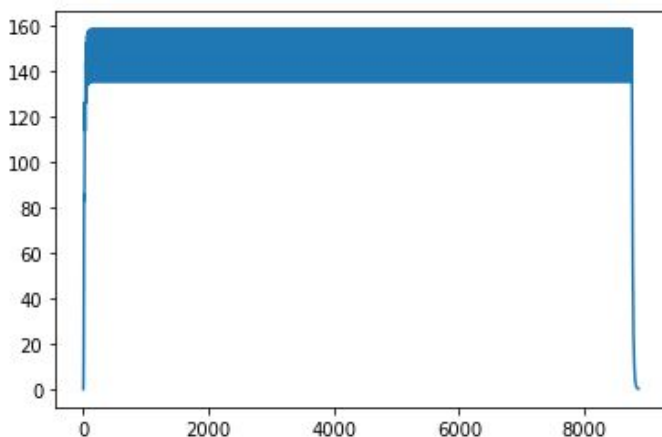


Todas as abordagens utilizadas apresentam resultados muito semelhantes, e em grande escala, isto é, ao final de 1 ano, torna-se difícil distinguir uns dos outros.

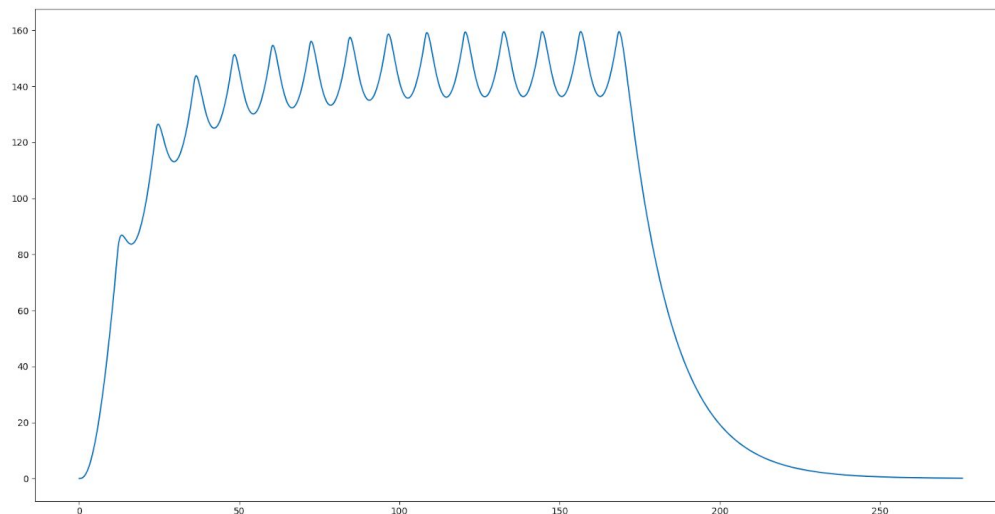
Não obstante, para cenários macro, isto é, períodos mais curtos, o método Runge-Kutta 4 tem, em geral, um comportamento mais próximo da realidade, pois a sua margem de erro é um pouco menor, excepto no caso do pós última toma. Após a última toma o método de Euler apresenta ter uma maior aproximação à realidade.

## Resultados

Após um período de tempo longo, o gráfico que relaciona a concentração de fármaco em relação ao tempo assemelha-se a uma função *step*, mas na realidade não o é, pois os valores oscilam entre 158.05mg e 135.31mg. Esta observação é importante pois demonstra uma certa constância em relação à concentração do medicamento no plasma sanguíneo.



Ao ter um panorama mais macro da toma do medicamento, por exemplo num período de 7 dias, é mais fácil ver as oscilações da concentração de Lercanidipina no sangue. A partir da 6<sup>a</sup> dosagem, é possível verificar que o valor da concentração de fármaco já estabilizou.



## Conclusão

Em termos da eficiência computacional da implementação informática pode-se concluir que, para qualquer das abordagens utilizadas, o tempo de cálculo é extremamente rápido (na ordem dos 2 a 4 segundos), sendo que para intervalos de tempo mais longos o método de Runge-Kutta demora um pouco mais, mas nada de significativo, a não ser que o passo utilizado neste método seja muito pequeno. Nesse caso, o método de Euler torna-se 3 a 4 vezes mais eficiente.

Quanto à qualidade dos resultados em si, atendendo a que foram usados 3 métodos distintos para a obtenção dos mesmo (Euler, Runge-Kutta 2 e Runge-Kutta 4), e dada a falta de disparidade entre eles, é possível dizer que os dados demonstram fidedignidade. Foram também usadas várias casas decimais em todos os cálculos, por forma a reduzir o erro por arredondamentos.