

Métodos Numéricos 2014-15

Trabalho de grupo

Introdução

Os modelos farmacocinéticos permitem estudar, simular e fazer previsões da resposta do organismo a diferentes dosagens 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 acção.

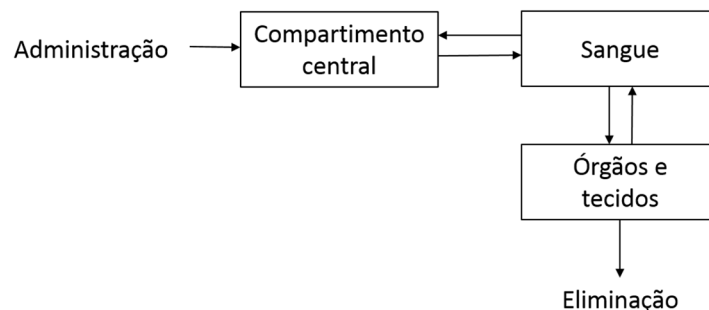


Figure 1- Representação esquemática da distribuição de um fármaco no organismo.

A abordagem mais simples recorre a modelos de um só compartimento que condensa todo o corpo humano (órgãos, tecidos e plasma sanguíneo), com uma entrada (unificadora de todas as vias de administração) e uma saída (que reúne todos os meios excretores) (ver fig. 2).

Este modelo é descrito pela equação diferencial seguinte:

$$V_{ap} \frac{dC_p}{dt} = D(t) - K_e C_p$$

Sendo: V_{ap} o volume aparente de plasma (mL), t o tempo (min), C_p a concentração do fármaco no plasma (mg/mL), $D(t)$ a dose administrada como função do tempo (mg/ min), K_e a taxa de eliminação (mL/min).



Figure 2- Representação esquemática de um modelo farmacocinético monocompartimental.

Outra abordagem – 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 gastro-intestinal, 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 (min^{-1}), K_{et} é a constante cinética de eliminação total (min^{-1}), t e $D(t)$ têm o significado descrito no modelo anterior.

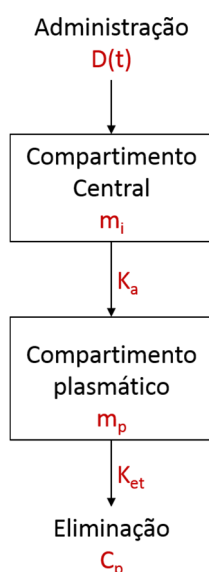


Figure 3- Representação esquemática de um modelo farmacocinético bicompartimental.

Nos modelos anteriores, os valores dos parâmetros V_{ap} , e K_e podem ser consultados na literatura da especialidade. A constante de absorção é calculada para cada fármaco de acordo com a equação não linear:

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

Sendo t_{max} o instante em que ocorre a concentração plasmática máxima (dado fornecido pelos laboratórios farmacêuticos).

A função temporal de administração, designada acima por $D(t)$, tem uma forma que varia muito com o tipo de administração. Por exemplo, a aplicação tópica de uma pomada (na pele) resulta numa função grosseiramente em forma de distribuição triangular, em que a quantidade administrada vai decrescendo mais ou menos lentamente ao longo do tempo. Pelo contrário, a administração intravenosa resulta numa função em forma de pedestal estreito, em que a administração é feita num tempo muito curto, com amplitude elevada e com início e fim muito bruscos – que pode aproximar-se a um impulso.

Todas as variantes entre estes dois extremos são concebíveis: a inalação prolongada de atrovent com oxigénio - terapêutica quase padrão na emergência asmática, ou a administração de antibiótico em soro – comum no tratamento hospitalar, procuram uma administração constante

e prolongada, correspondendo a uma função pedestal de base extensa, quase um degrau; a toma periódica de comprimidos resulta numa função em dente de serra.

Frequentemente, o tipo de fármaco condiciona a forma (a função) de administração.

Trabalho proposto:

É-lhe dado um fármaco e as suas características (ver lista de atribuição de grupos).

Modele numericamente o comportamento temporal da sua concentração no plasma sanguíneo, usando ambos os modelos (mono e bi-compartimental).

Explore, discuta e justifique:

- as consequências dos modelos aplicados;
- as consequências das funções de administração;
- as consequências dos métodos numéricos utilizados e da sua parametragem;
- a qualidade dos resultados;
- a eficiência computacional da implementação informática.

Apresente um relatório com 10 páginas no máximo (tudo incluído – índices, referências, figuras, ...), em formato pdf.

Entregue código e resultados.

Identifique claramente todas as peças entregues.

Lista de fármacos

Fármaco	K_{et}	t_{max}	Efeito terapêutico
Amoxicilina	$0,2 \text{ h}^{-1}$	1,5 h	Infecções
Tramadol (Morfina)	$0,1155 \text{ h}^{-1}$	1,2 h	Dor severa
Valaciclovir	$0,064 \text{ min}^{-1}$	2h	Varicela, herpes
Lercanidipina	$0,0693 \text{ h}^{-1}$	3h	Hipertensão
Ceftazidima	$0,0959 \text{ h}^{-1}$	5 min	Infecções
Cloranfenicol	$0,093 \text{ min}^{-1}$	2 h	Infecções oftálmicas
Lisinopril	$0,0033 \text{ min}^{-1}$	3,2 h	Hipertensão
Mylmet	$0,107 \text{ h}^{-1}$	2,5 h	Diabetes
Sinvastatina	$0,365 \text{ h}^{-1}$	1,6 h	Colesterol
Desloratadina	$0,058 \text{ h}^{-1}$	3 h	Rinite alérgica
Ibuprofeno	$0,347 \text{ h}^{-1}$	1,3 h	Analgésico e antipirético

Lista de atribuição de grupos

Grupo	Fármaco	Dose diária	Toma	Duração padrão do tratamento	V_{ap}
1	Amoxicilina	250 mg	2 comprimidos de 125 mg de 12 em 12 horas	7 dias	3650 ml
2	Tramadol (Morfina)	500 mg	Via intravenosa 1ª hora - 100mg 4 a 6 horas seguintes – 50 a 100 mg	Período de internamento 7 dias	3250 ml
3	Valaciclovir	1000 mg	2 comprimidos de 500 mg de 12 em 12 horas	4 dias	3500 ml
4	Lercanidipina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	1 ano	3400 ml
5	Ceftazidima	1 g	Via intravenosa – toma única	3 dias	3150 ml
6	Cloranfenicol	5 mg	Pomada - Via dérmica 1 vez /dia	3 dias	3800 ml
7	Lisinopril	20 mg	Comprimido 1 vez /dia	1 ano	3920 ml
8	Mylmet	2000 mg	2 comprimido 1000 mg de 12 em 12 horas	6 meses	3650 ml
9	Sinvastatina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	1 ano	3250 ml
10	Desloratadina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	14 dias	3500 ml
11	Ibuprofeno	240 mg	20 mg/ml suspensão oral, 15 ml de 6 em 6 horas	3 dias	3400 ml
12	Amoxicilina	250 mg	2 comprimidos de 125 mg de 12 em 12 horas	5 dias	3150 ml
13	Tramadol (Morfina)	500 mg	Via intravenosa 1ª hora - 100mg 4 a 6 horas seguintes – 50 a 100 mg	Período de internamento 14 dias	3800 ml
14	Valaciclovir	1000 mg	2 comprimidos de 500 mg de 12 em 12 horas	5 dias	3920 ml

Grupo	Fármaco	Dose diária	Toma	Duração padrão do tratamento	V_{ap}
15	Lercanidipina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	6 meses	3650 ml
16	Ceftazidima	1 g	Via intravenosa – toma única	4 dias	3250 ml
17	Cloranfenicol	5 mg	Pomada - Via dérmica 1 vez /dia	5 dias	3500 ml
18	Lisinopril	20 mg	Comprimido 1 vez /dia	6 meses	3400 ml
19	Mylmet	2000 mg	2 comprimido 1000 mg de 12 em 12 horas	8 meses	3150 ml
20	Sinvastatina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	6 meses	3800 ml
21	Desloratadina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	10 dias	3920 ml
22	Ibuprofeno	240 mg	20 mg/ml suspensão oral, 15 ml de 6 em 6 horas	5 dias	3650 ml
23	Amoxicilina	250 mg	2 comprimidos de 125 mg de 12 em 12 horas	10 dias	3250 ml
24	Tramadol (Morfina)	500 mg	Via intravenosa 1ª hora - 100mg 4 a 6 horas seguintes – 50 a 100 mg	Período de internamento 10 dias	3500 ml
25	Valaciclovir	500 mg	2 comprimidos de 250 mg de 12 em 12 horas	4 dias	3400 ml
26	Lercanidipina	40 mg	2 comprimido 20 mg de 12 em 12 horas	1 ano	3150 ml
27	Ceftazidima	1 g	Via intravenosa – toma única	5 dias	3800 ml
28	Cloranfenicol	10 mg	Pomada - Via dérmica 2 vezes/dia	3 dias	3920 ml
29	Lisinopril	5 mg	Comprimido 2 vezes /dia	1 ano	3650 ml
30	Mylmet	1000 mg	2 comprimido 500 mg de 12 em 12 horas	6 meses	3250 ml
31	Sinvastatina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	6 meses	3500 ml

Grupo	Fármaco	Dose diária	Toma	Duração padrão do tratamento	V _{ap}
32	Desloratadina	20 mg	2 comprimido 10 mg de 12 em 12 horas	10 dias	3400 ml
33	Ibuprofeno	120 mg	20 mg/ml suspensão oral, 15 ml de 12 em 12 horas	4 dias	3150 ml
34	Amoxicilina	250 mg	2 comprimidos de 125 mg de 12 em 12 horas	15 dias	3800 ml
35	Tramadol (Morfina)	500 mg	Via intravenosa 1ª hora - 100mg 4 a 6 horas seguintes – 50 a 100 mg	Período de internamento 12 dias	3920 ml
36	Valaciclovir	800 mg	2 comprimidos de 400 mg de 12 em 12 horas	4 dias	3650 ml
37	Lercanidipina	20 mg	1 comprimido 10 mg de 12 em 12 horas	6 meses	3250 ml
38	Ceftazidima	500 mg	Via intravenosa – 2 vezes/dia	3 dias	3500 ml
39	Cloranfenicol	5 mg	Pomada - Via dérmica 1 vez /dia	3 dias	3400 ml
40	Lisinopril	20 mg	Comprimido 1 vez /dia	1 ano	3150 ml
41	Mylmet	2000 mg	2 comprimido 1000 mg de 12 em 12 horas	6 meses	3800 ml
42	Sinvastatina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	1 ano	3920 ml
43	Desloratadina	20 mg	1 comprimido 20 mg de 24 em 24 horas	14 dias	3150 ml
44	Ibuprofeno	240 mg	20 mg/ml suspensão oral, 15 ml de 6 em 6 horas	3 dias	3800 ml
45	Tramadol (Morfina)	500 mg	Via intravenosa 1ª hora - 100mg 4 a 6 horas seguintes – 50 a 100 mg	Período de internamento 30 dias	3920 ml
46	Valaciclovir	1000 mg	2 comprimidos de 500 mg de 12 em 12 horas	4 dias	3650 ml