

Insper

# **Modelagem e Simulação do Mundo Físico**

## **Farmacocinética**

# Farmacocinética ou Farmacodinâmica?

*Farmacocinética (PK):* como o corpo atua sobre a droga.  
Estuda o percurso temporal de como a droga se movimenta através do corpo

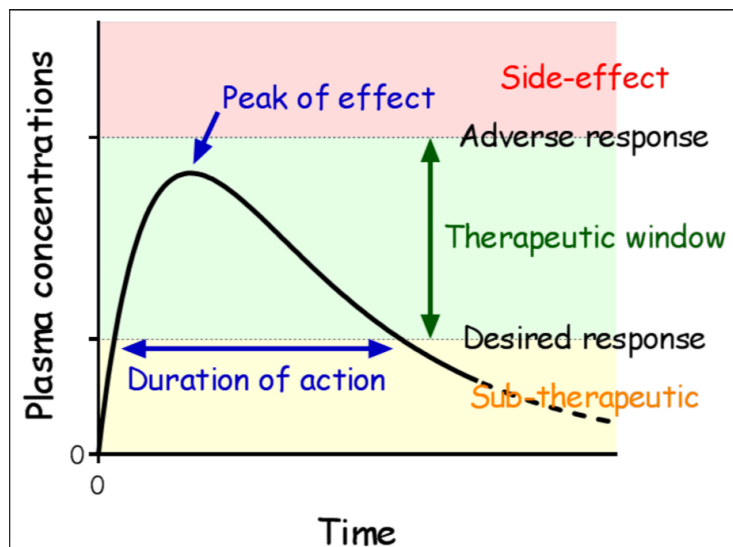
*Farmacodinâmica (PD):* como a droga atua no corpo.  
Estuda os efeitos fisiológicos e bioquímicos da droga no corpo

# Farmacocinética ou Farmacodinâmica?

*Farmacocinética (PK):* como o corpo atua sobre a droga.  
Estuda o percurso temporal de como a droga se movimenta através do corpo

Objetivo é uma vez que a droga chegue ao sitio de ação, ter o máximo efeito com a menor toxicidade.

- Demasiada droga → efeitos tóxicos
- Pouca droga → sem efeito terapêutico



Perguntas a responder:

- Que rota de administração é a melhor?
- Que intervalos deveria ser administrada a droga?
- Qual dose causaria toxicidade?
- Deve administrar a droga em jejum?

# O que determina a PK de uma droga?

Quatro processo controlam a PK (ADME):

1. Absorção
2. Distribuição
3. Metabolização
4. Eliminação

Fatores que afetam a concentração da droga no corpo:

- Habilidade de metabolizar e eliminar a droga: genética
- Variações na absorção da droga (ex: jejum)
- Doenças ou estados fisiológicos
- Interações com outras drogas

Onde monitoramos a concentração da droga no corpo?

- Sangue ou plasma
- Urina
- Saliva

# Via de administração mais comuns de drogas

- Oral



- Mais comum
- Mais variável
- Não invasiva

- IV (Intravascular)

- IM (Intramuscular)

- SC (subcutânea)



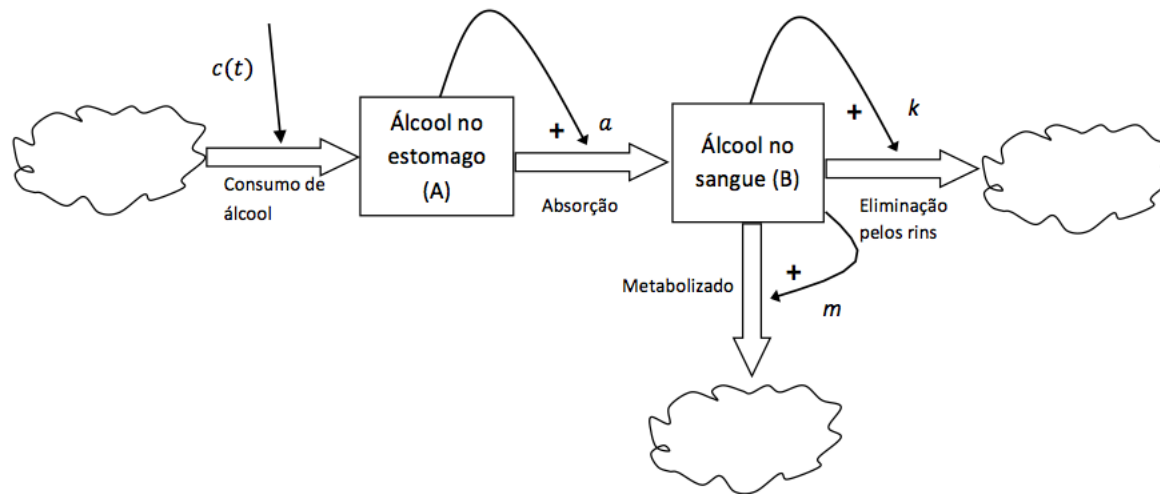
- Rápido: 15-30 s para IV, 3-5m para IM & SC
- 100% Biodisponibilidade
- Boa alternativa para drogas não absorvidas no GIT ou que causam muita irritação
- IV pode ser administrada continuamente

- Outras: Inalação, Intranasal, Tópica, Transdérmica

# Absorção

Como é a entrada da droga na corrente sanguínea?

- Para a maioria das drogas é por difusão passiva
  - Movimento é na direção da alta concentração para baixa concentração
  - Modelada como uma reação de primeira ordem



$$\frac{dA}{dt} = c(t) - a \cdot A$$

$$\frac{dB}{dt} = a \cdot A - k \cdot B - m \cdot B,$$



## Distribuição

- Uma vez que a droga chega à corrente sanguínea, como é distribuída pelo corpo?
- Fatores que afetam a distribuição da droga:
  - Presença de barreiras de tecido específico (barreira hematoencefálica (blood-brain barrier), barreira da placenta)
  - Ligação à proteínas do plasma (droga livre, não ligada é quem tem efeito terapêutico)



## Metabolização

Como a droga é metabolizada pelo organismo?

- O fígado é o principal órgão envolvido no metabolismo
- O processo é mediado por enzimas

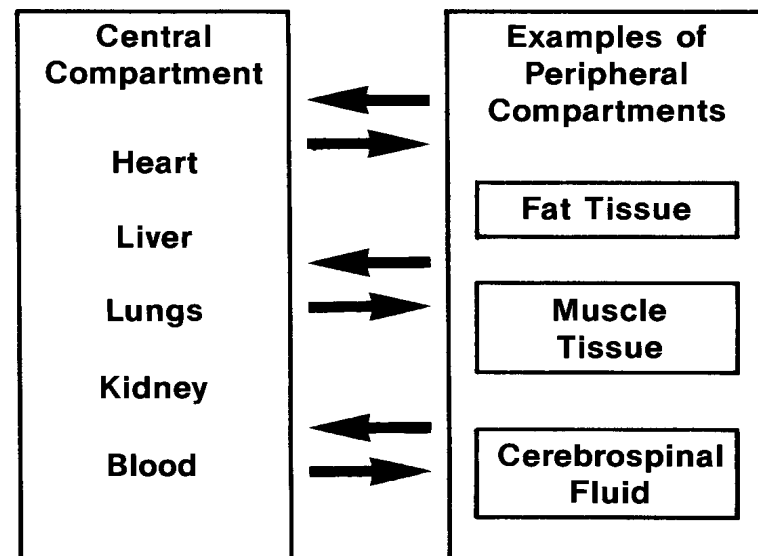
## Eliminação

- Varias rotas, mas eliminação renal é a mais comum
- Geralmente modelada como uma reação de primeira ordem
- Eliminação total é a soma dos diferentes mecanismos



# Modelos Farmacocinéticos

- Um-, dois-, ou multi-compartimentos
- Os compartimentos não representam um tecido específico. Órgãos e tecidos no qual a distribuição da droga é similar são agrupados num compartimento



Grupos de órgãos típicos para compartimentos central e periféricos

## Volume de distribuição ( $V_D$ )

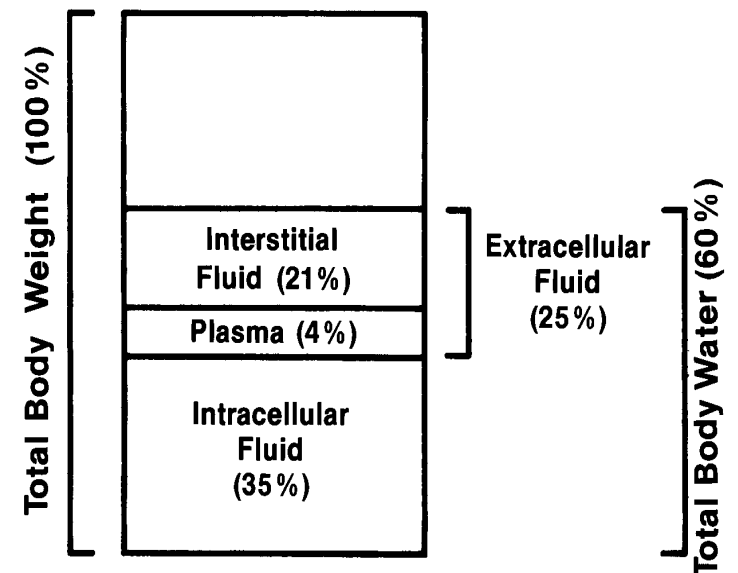
- Parâmetro indicador da distribuição da droga no corpo
- Volume teórico, não representa um espaço anatômico

$$V_D = \text{quantidade da droga} / \text{concentração no plasma}$$

Table 1-3. Approximate Volumes of Distribution of Commonly Used Drugs

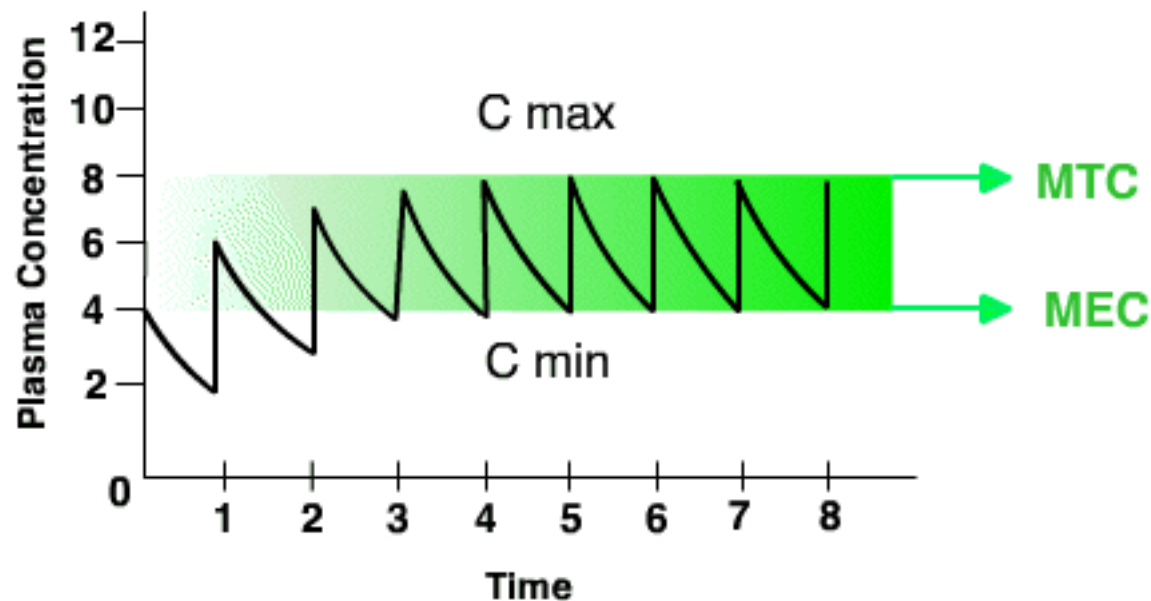
Drug	Volume of Distribution (L)
Nortriptyline	1300
Digoxin	440
Propranolol	270
Lidocaine	77
Phenytoin	45
Theophylline	35
Gentamicin	18

Distribuição de fluidos no adulto



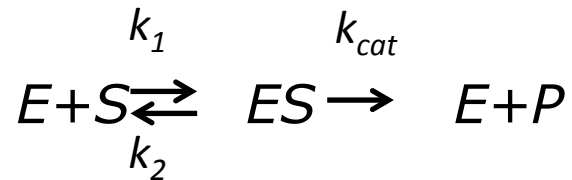
# Dose unica vs multiples doses

- Aplica principio de superposição

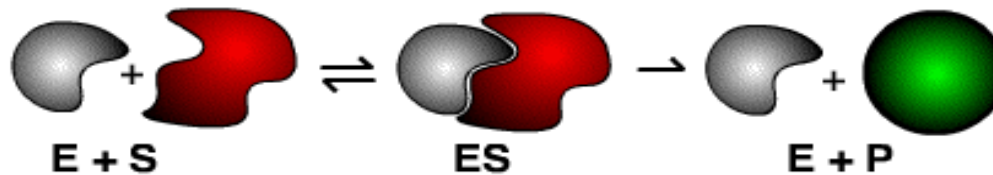


Plot of plasma concentration versus time showing accumulation after multiple administration of drugs

# Modelo de Michaelis-Menten



E: Enzima  
S: Substrato

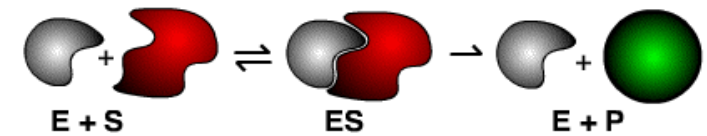
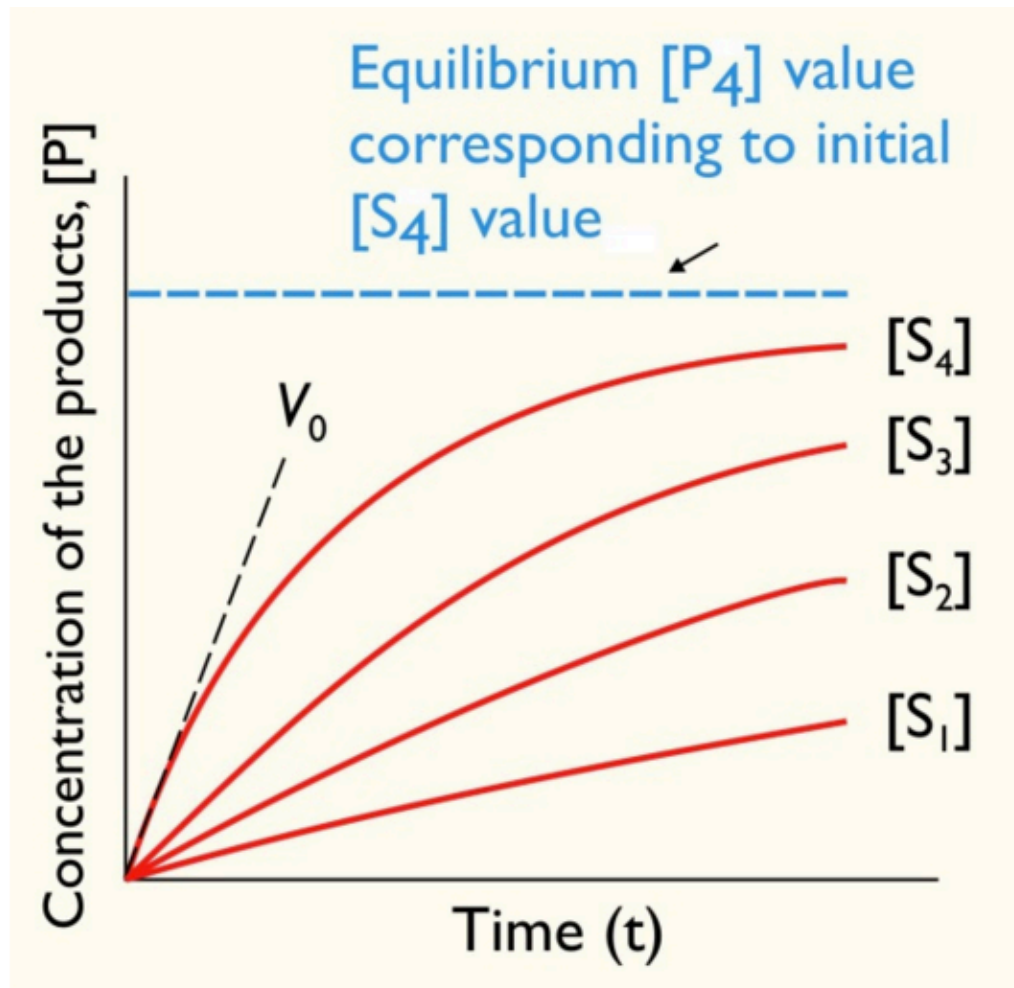


$$\frac{-dS}{dt} = \frac{dP}{dt} = \text{Velocity} = \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S}$$

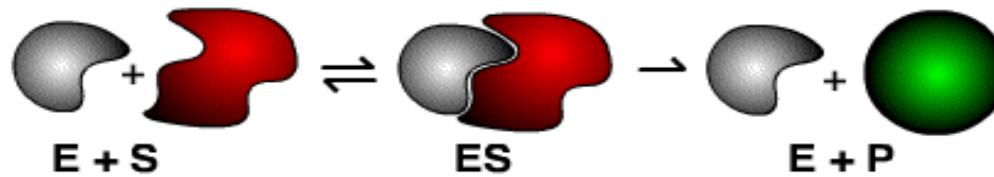
$V_{\max}$ : velocidade máxima da reação enzimática [massa/tempo], representa a quantidade máxima de uma droga que pode ser eliminada num determinado período de tempo

$k_M$ : Constante de Michaelis-Menten [massa/vol] (é uma medida inversa da afinidade da enzima pelo substrato)

## Como atua a enzima?

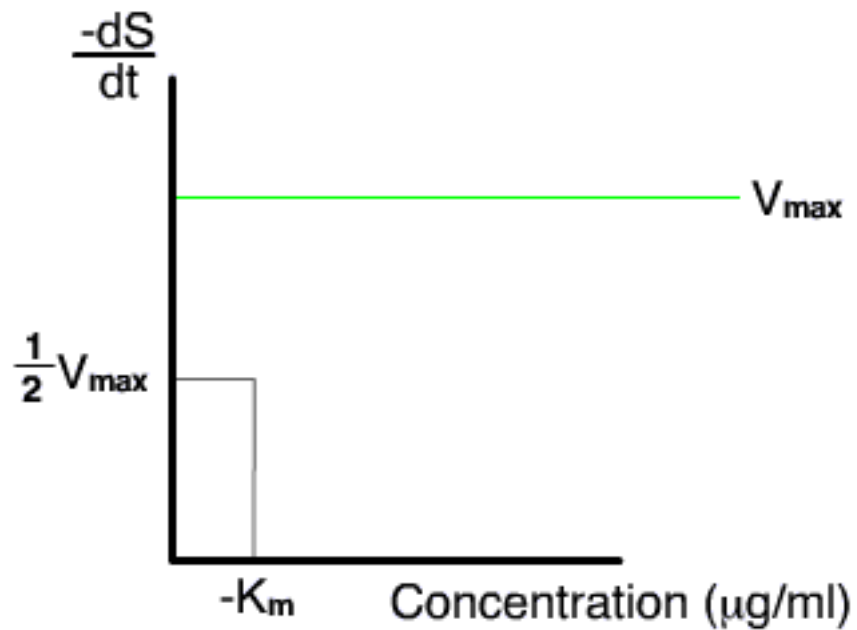


$$v = \frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S]}$$

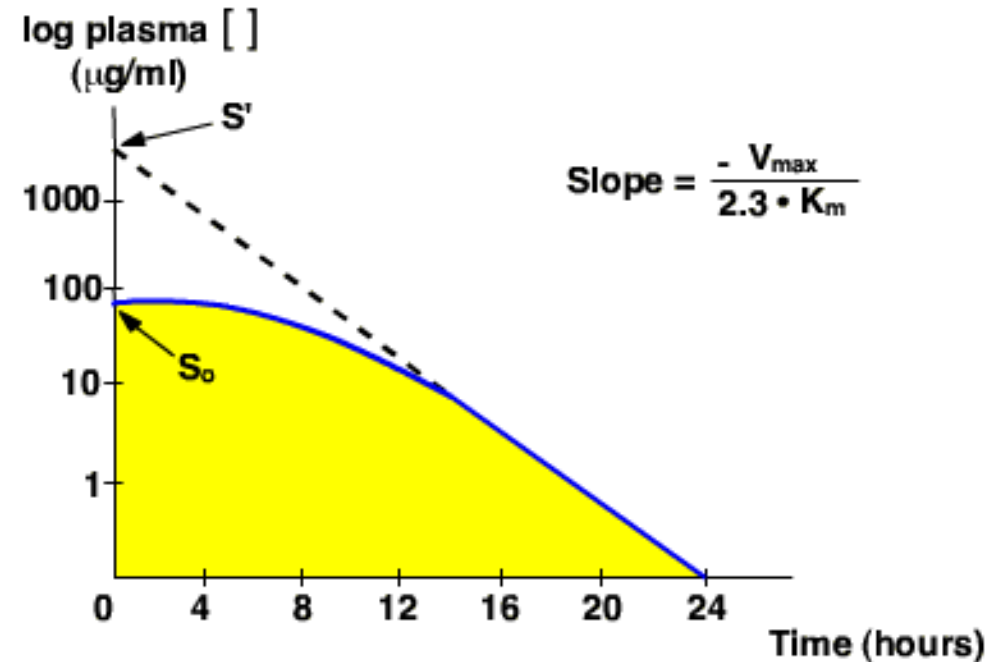


CCC

$$\frac{-dS}{dt} = \frac{dP}{dt} = \text{Velocity} = \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S}$$



Michaelis-Menten Kinetics



Determinação gráfica de  $k_m$  e  $v_{\max}$  de uma rx que obedececinética de MM

# Que preciso saber para modelar meu sistema?

- Como a droga é administrada?
- Sitio de ação:
  - como chega lá?
  - deve atravessar alguma barreira?
- Mecanismo de metabolização e eliminação: tem alguma enzima envolvida?

## Fontes úteis

- FDA (US Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov))
- Site do fabricante da droga
- Bula da droga
- Artigos científicos



## Exemplo: Toxicidade neonatal devido ao uso materno de Codeine

Em 2006 foi reportado na Canada um caso fatal de toxicidade devido a opioides num bebê que amamentava. Sua mãe estava tomando codeína, um analgésico muito usado para controlar dor pós-parto. O que aconteceu?

Mãe tinha uma variação genética ultra rápida da enzima que converte codeína em morfina (CYP2D6)





## Para que modelamos?

- Entender o que aconteceu
- Determinar quanto tempo depois da mãe ingerir codeína, ela pode amamentar seu bebê
- Analisar os fatores críticos que controlam a concentração de morfina no bebê
- Quanto tempo leva para o bebê atingir concentrações tóxicas de morfina na sangue

# Que preciso saber para modelar meu sistema?

- Como a droga é administrada?  
Via oral
- Sitio de ação: cérebro do bebê
  - como chega lá?  
Ingesta → sangue mãe → leite materna → sangue bebê → cérebro bebê
  - deve atravessar alguma barreira?  
Leite materna?  
Barreira hematoencefálica?
- Mecanismo de metabolização e eliminação: tem alguma enzima envolvida?  
enzima CYP2D6 que cataliza a conversão de codeína em morfina



## Etapas relevantes:

1. Codeína é administrada e absorvida pela sangue da mãe
2. Codeína é biotransformada em morfina no fígado materno pela enzima CYP2D6
3. Codeína e morfina são excretadas na leite materna
4. Codeína e morfina são ingeridas durante a amamentação e absorvidas pelo bebê
5. Codeína é biotransformada em morfina no fígado do bebê

Quais são os estoques que queremos monitorar?

C\_S: Codeína na sangue da mãe      C\_L: Codeína no leite materno

M\_S: Morfina na sangue da mãe      M\_L: Morfina no leite materno

C\_b: Codeína na sangue do bebê

M\_b: Morfina na sangue da bebê