
Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica
Departamento de Matemática Aplicada

**Aplicação da Teoria dos Conjuntos Fuzzy em
Modelos Farmacocinéticos Multicompartimentais**

Juliana Menegotto

Mestrado em Matemática Aplicada

Orientador: Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros

CAMPINAS-SP

Junho de 2011

Aplicação da Teoria dos Conjuntos Fuzzy em Modelos Farmacocinéticos Multicompartimentais

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por **Juliana Menegotto** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 06 de Junho de 2011.



Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros

Orientador

Banca examinadora:

Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros (IMECC-UNICAMP)

Profa. Dra. Rosana Sueli da Motta Jafelice (UFU)

Prof. Dr. Laércio Luis Vendite (IMECC-UNICAMP)

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática Estatística e Computação Científica, UNICAMP, como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Matemática Aplicada**.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Bibliotecária: Maria Fabiana Bezerra Müller – CRB8 / 6162

Menegotto, Juliana

M524a Aplicação da teoria dos conjuntos fuzzy em modelos farmacocinéticos multicompartimentais/Juliana Menegotto-- Campinas [S.P. : s.n.], 2011.

Orientador: Laécio Carvalho de Barros.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1.Farmacocinética - Modelos matemáticos. 2.Equações diferenciais ordinárias 3.Conjuntos difusos. 4.Sistemas fuzzy. I. Barros, Laécio Carvalho de, 1954-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Título em inglês: Application of fuzzy sets theory in multi-compartment pharmacokinetic models

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1.Pharmacokinetic - Mathematical models. 2.Ordinary differential equations. 3.Fuzzy sets. 4.Fuzzy systems.

Área de concentração: Biomatemática

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora: Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros (IMECC - UNICAMP)
Profa. Dra. Rosana Sueli da Motta Jafelice (UFU)
Prof. Dr. Laércio Luis Vendite (IMECC - UNICAMP)

Data da defesa: 06-06-2011

Programa de Pós-graduação: Mestrado em Matemática Aplicada

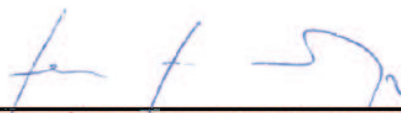
Dissertação de Mestrado defendida em 06 de junho de 2011 e aprovada
Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



Prof.(a). Dr(a). LAÉCIO CARVALHO DE BARROS



Prof.(a). Dr(a). ROSANA SUELI DA MOTTA JAFELICE



Prof.(a). Dr(a). LAÉRCIO LUIS VENDITE

Aos meus pais Eloy e Nair com carinho.

Agradecimentos

Agradeço a Deus que concedeu o dom da vida e a oportunidade de concluir este trabalho.

Ao meu pai Eloy e minha mãe Nair pelo amor incondicional que me sustenta e encoraja a enfrentar meus desafios. Vocês são para mim exemplos de vida. Sem vocês, eu não concretizaria mais este sonho.

À minha família: pelo carinho, incentivo e apoio à mim concedidos em todos os momentos da minha vida. Vocês são meu porto seguro - amo a cada um de vocês.

Sou profundamente grata ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros, pela confiança depositada no meu trabalho, e pela imensa disposição e paciência em ajudar-me nas minhas dificuldades. Agradeço pela compreensão singular e pela oportunidade de crescer profissional e pessoalmente. Não tenho palavras para exprimir minha gratidão e reconhecimento.

Aos membros da banca Profa. Dra. Rosana Sueli da Motta Jafelice e Prof. Dr. Laécio Luis Vendite, pelo tempo dedicado e por todas as sugestões que muito contribuíram para o êxito deste trabalho.

Aos professores: Joni, Rodney, Renata, Adolfo, Wilson, Márcia e Bordin. Além de mestres, me ensinaram a ter mais paixão pela educação. Em especial ao Aurélio, por acreditar em mim.

Aos sempre amigos: Leidy, Douglas, Salvador e Daniela pela amizade, carinho e companhia. Presentes de Deus: vocês formam minha família escolhida, eu não sei como agradecer cada um de vocês.

Às amigas: Loiva, Gisele, Nancy, Marta e Divane pela amizade e por todo incentivo

e ajuda prestada a mim. Agradecimentos especiais ao Raphael por ter sido meu anjo da guarda nos problemas computacionais.

Aos funcionários do IMECC/UNICAMP, em especial à Tânia, Cidinha, Livia e Ednaldo, que sempre foram solícitos quando necessitei de auxílio.

À Universidade Estadual de Campinas, instituição que possibilitou a realização deste mestrado.

À CAPES, pelo tempo concedido de bolsa.

A todos que de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste sonho os meus sinceros agradecimentos.

"Somente quando se compreende que tudo na vida é gratificante torna-se possível descobrir a verdadeira razão de viver".

Resumo

Para estudar a concentração do fármaco no organismo utiliza-se modelos farmacocinéticos multicompartimentais que, via de regra, são dados por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO). Neste trabalho propomos um modelo para descrever a dinâmica da concentração a partir de um sistema baseado em regras fuzzy. Para obter a curva da concentração, utilizamos o método de Takagi-Sugeno-Kang (TSK) e as curvas via TSK e EDO são comparadas. Quando o fármaco é administrado em doses múltiplas, o índice de acúmulo no organismo é avaliado através da razão entre as áreas sob a curva referente à dose dada - após atingir o estado estacionário - e a curva da primeira dose. Simulações são feitas em ambiente Matlab e os índices de acúmulo obtidos em ambas curvas são comparados.

Palavras-chave: modelos farmacocinéticos multicompartimentais, equações diferenciais ordinárias, teoria de conjuntos fuzzy, método de Takagi-Sugeno-Kang.

Abstract

To study the drug concentration in the organism we use multi-compartment pharmacokinetic models that normally are represented mathematically as a system of ordinary differential equations (ODE). In this work, we propose a model for describing the concentration dynamic from a Fuzzy Rule-Based System (FRBS). In order to obtain the concentration curve, we use the Takagi-Sugeno-Kang (TSK) method and the curves via TSK and ODE are compared. When the drug is administered in multiple doses, the drug accumulation index in the organism is computed from the ratio between the areas under the curve of the dose given - after reaching the steady-state - and the curve of the first dose. Simulations are made in Matlab environment and the accumulation index for both curves are compared.

Keywords: multi-compartment pharmacokinetic models, ordinary differential equations, fuzzy set theory, Takagi-Sugeno-Kang method.

Sumário

Introdução	1
1 Farmacocinética	5
1.1 Considerações Gerais	5
1.1.1 Principais processos farmacocinéticos	6
1.1.2 Absorção	7
1.1.3 Distribuição	7
1.1.4 Metabolização ou biotransformação	12
1.1.5 Eliminação	13
2 Teoria dos Conjuntos Fuzzy	17
2.1 Introdução	17
2.2 Conjuntos fuzzy	18
2.2.1 Número fuzzy	19
2.2.2 Alguns exemplos de números fuzzy	20
2.2.3 Representações gráficas de conjuntos fuzzy	21
2.3 Operações básicas entre conjuntos fuzzy	22
2.3.1 Normas triangulares	22
2.3.2 Variáveis linguísticas	24
2.3.3 Relações fuzzy	25
2.4 Sistema de base de regras fuzzy	26
2.4.1 Módulo de fuzzyficação	27

2.4.2	Módulo de base de regras	28
2.4.3	Módulo de inferência fuzzy	28
2.4.4	Módulo de defuzzyficação	31
3	Modelos Farmacocinéticos	33
3.1	Prática clínica	33
3.2	Modelos farmacocinéticos clássicos	36
3.2.1	Estudos compartimentais	36
3.2.2	Estudos cinéticos	37
3.2.3	Modelo clássico monocompartimental	38
3.2.4	Modelo clássico bicompartimental	40
3.2.5	Modelo clássico tricompartimental	48
3.3	Modelagem clássica	50
3.4	Modelagem fuzzy	56
3.4.1	Estudo comparativo entre diferentes modelos	61
4	Estudos de Doses Múltiplas	69
4.1	Estudos de doses múltiplas através do Modelo Farmacocinético Mono- compartimental Clássico	69
4.2	Estudos de doses múltiplas através do Modelo Farmacocinético Mono- compartimental Fuzzy	75
4.2.1	Insuficiência Renal e a eliminação de Fármacos	78
4.3	Estudos de doses múltiplas através de modelos farmacocinéticos multi- compartimentais	81
4.3.1	Modelagem clássica	81
4.3.2	Índice de acúmulo para modelos multicompartimentais na mode- lagem clássica	82
4.3.3	Meia-vida terminal e a seleção do intervalo entre as doses na modelagem clássica	84

4.3.4	Índice de acúmulo através do cálculo de áreas para modelos multicompartimentais na modelagem clássica	85
4.3.5	Simulações de doses múltiplas utilizando curvas via TSK e EDO	90
4.3.6	Simulações de posologias para o indivíduo medicado com Fenobarbital realizadas por meio da modelagem fuzzy	92
4.3.7	Doses esquecidas	100
4.3.8	Dose de carga	101
5	Conclusão e sugestões para trabalhos futuros	105
5.1	Conclusão	105
5.2	Trabalhos futuros	108
	Referências Bibliográficas	111
	Apêndice	117

Introdução

A farmacocinética é uma área da farmacologia que estuda a concentração do fármaco no sangue no decurso do tempo após administração de uma ou sucessivas doses.

O estudo da cinética do fármaco é realizado por meio de modelos farmacocinéticos multicompartimentais (MFM). Os estudos cinéticos podem ser descritos por modelos matemáticos, em que a movimentação dos fármacos de um compartimento para outro modifica sua concentração nesses compartimentos, supondo que o corpo pode ser interpretado como uma série de compartimentos interconectados [3], [14], [41], [42] e [49]. Através de modelos e cálculos matemáticos, pode-se quantificar a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos.

Quando o fármaco é administrado intravenosamente, dois processos são estudados por estes modelos. Neste caso, a absorção do fármaco é completa e está disponível na corrente sanguínea para ser distribuído pelo corpo inteiro, em todos os tecidos vascularizados, bem como para ser eliminado. Desta forma, os modelos matemáticos procuram descrever os processos de distribuição e de eliminação por meio de compartimentos.

O tratamento matemático para MFM é, via de regra, dado por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO). O número de equações é determinado pela quantidade de compartimentos (fases) do modelo. Do ponto de vista prático, o número de fases é observado a partir do conjunto de dados: através de estudos locais, determina-se o número de retas que ajustam esses dados, em uma escala semilogarítmica.

Tais modelos são comumente aplicados na prática clínica a fim de obter uma curva que descreve a concentração do fármaco na corrente sanguínea, com o intuito de otimizar

a ação terapêutica do medicamento quando administradas em humanos ou animais.

Na prática clínica, a aplicação da teoria de equações diferenciais ordinárias em modelos farmacocinéticos compartimentais nem sempre é fácil. A complexidade desses sistemas começa a surgir na medida que aumenta o número dos compartimentos, onde o número de parâmetros e taxas de transferências entre os compartimentos aumentam consideravelmente [42]. Outra dificuldade é devido a escassez de informação existente quando comparada com o número de parâmetros a determinar para a resolução do sistema de EDO. Essa dificuldade faz com que os farmacocinéticos recorram ao modelo monocompartimental como forma de simplificar o problema [10] e [42]. Além disso, os farmacocinéticos utilizam curvas obtidas a partir das soluções de EDO para ajustar os seus dados farmacocinéticos. O estudo farmacocinético via EDO é uma "caixa preta" para estes profissionais, fazendo com que "aceitem" essas soluções como "verdadeiras" restando-lhes apenas aprender a explorar os parâmetros que ali aparecem.

Nosso interesse é obter um modelo de decaimento para a concentração a partir de um sistema de base de regras fuzzy. O número de regras é dado pela quantidade de fases (que coincide com o número de retas) do modelo multicompartimental. O tempo é a variável de entrada para o sistema fuzzy. A variável de saída de cada regra é a concentração do fármaco. Para obter a curva da concentração, utilizamos o método de inferência de Takagi-Sugeno-Kang (TSK), uma vez que a saída de cada regra fuzzy é a reta obtida em escala semilog e este método é altamente indicado quando os consequentes são retas. A saída geral do sistema baseado em regra fuzzy é a curva de interesse.

Nossa intenção é que esta nova metodologia para modelar o decaimento da concentração do fármaco no sangue de um indivíduo seja aplicada pelos profissionais da área. Por se tratar de um modelo linguístico, a nosso ver, esse procedimento facilita a modelagem do fenômeno uma vez que o especialista participa diretamente da construção do modelo matemático.

De maneira sucinta, a organização do texto é apresentada a seguir.

No Capítulo 1 apresentamos considerações pertinentes à farmacocinética. Nele, os principais processos farmacocinéticos são elucidados. A compreensão de cada processo

é relevante quando estudamos a cinética do fármaco por meio de modelos matemáticos, uma vez que o modelo matemático procura representar esses processos, dentro de suas restrições, por meio dos principais parâmetros identificados em cada processo.

No Capítulo 2 apresentamos noções básicas da teoria dos conjuntos fuzzy e de sistemas baseados em regras fuzzy de maneira que o leitor possa, ao final desse capítulo, entender o funcionamento do Sistema Baseados em Regras Fuzzy (SBRF). Posteriormente, essa teoria é aplicada em modelos farmacocinéticos compartimentais, os quais são apresentados nos Capítulos 3 e 4.

No Capítulo 3, estudamos o caso em que o fármaco é administrado intravenosamente num organismo em uma única dose. Primeiramente, apresentamos como os modelos farmacocinéticos multicompartimentais são aplicados na prática clínica. Subsequentemente, abordamos como os modelos são descritos por sistemas de equações diferenciais ordinárias. Por conseguinte, dispondo-se de dados experimentais, aplicamos a teoria de EDO para obter uma curva que ajusta esses dados. E por fim, apresentamos o modelo aplicando o método de TSK para descrever a concentração de um fármaco no sangue de um indivíduo em função do tempo. Utilizamos o sistema fuzzy para obter uma curva que ajuste dados experimentais e comparamos este resultado com a modelagem clássica.

No Capítulo 4, estudamos o caso em que o fármaco é administrado em múltiplas doses. Inicialmente, estudamos doses múltiplas através do modelo farmacocinético monocompartimental via EDO e em seguida apresentamos um modelo alternativo proposto por Lopes *et al.* [29] onde a teoria dos conjuntos fuzzy é explorada para modelar a velocidade de eliminação do fármaco através do método de Mamdani. A velocidade de eliminação é considerada como um parâmetro fuzzy o qual depende da função renal de um indivíduo. Desta forma, é possível individualizar a posologia por poder agregar no parâmetro informações médicas e particularidades de cada indivíduo. Num segundo momento, o estudo de doses múltiplas é analisado por modelos farmacocinéticos com mais de um compartimento. Este estudo é abordado primeiramente através da modelagem clássica e posteriormente pela modelagem fuzzy via TSK. Nestas modelagens

não somente a eliminação é avaliada, mas também a distribuição do medicamento pelo organismo. Em ambas modelagens, a taxa de eliminação é estudada pela meia-vida plasmática identificada na fase de eliminação. Este parâmetro é obtido quando dispomos de um conjunto de dados experimentais de um indivíduo e por meio dele pode-se individualizar a prescrição médica. Quando o fármaco é administrado em doses múltiplas, o índice de acúmulo do fármaco no organismo é avaliado através da razão entre a área sob a curva referente à dose dada, após atingir o estado estacionário, e a área sob a curva da primeira dose. As simulações foram realizadas a partir da elaboração de um programa em ambiente Matlab. Nas simulações foram utilizadas as curvas das duas modelagens e os índices de acúmulo obtidos através de ambas curvas são comparados.

Por fim, no Capítulo 5 são comentadas as conclusões e as perspectivas de possíveis trabalhos futuros relacionados ao presente trabalho.

No Apêndice são anexados os programas computacionais utilizados no trabalho para a realização das simulações.

Capítulo 1

Farmacocinética

1.1 Considerações Gerais

A Farmacologia, no seu sentido mais amplo, é a ciência que estuda as drogas. A palavra *farmacologia* origina-se da palavra grega *pharmakon* que significa droga e *logos* significa estudo. A ação dos compostos biologicamente ativos no organismo e a reação do organismo a esses compostos, tanto em animais como em seres humanos, é tratada por esta ciência [12].

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o conceito de droga restringe-se às substâncias utilizadas em humanos para fins de diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças. O conceito de medicamento ou fármaco é mais restrito àquelas drogas de ação preventiva, ou ação paliativa ou curativa no organismo doente. Contudo, por ser habitual no meio médico, os termos droga, fármaco e medicamento são empregados como sinônimos e neste estudo também terão o mesmo significado.

A farmacologia é uma ciência multidisciplinar e está dividida em grandes áreas: farmacocinética, farmacodinâmica, farmacocinética clínica, farmacogenética, toxicologia, farmacovigilância entre outras. Embora as áreas estejam interligadas, em especial *farmacodinâmica* a qual estuda o efeito da droga no organismo, nosso trabalho abordará os modelos aplicados em farmacocinética a fim de compreender os principais proces-

sos farmacocinéticos do fármaco no organismo de humanos ou de animais via modelos matemáticos os quais são formulados pela teoria das equações diferenciais e pelos modelos que utilizam teoria dos Conjuntos Fuzzy.

A *farmacocinética* é uma área da farmacologia que estuda a concentração do fármaco no sangue no decurso do tempo após administração de uma ou sucessivas doses. Ela compreende o estudo dos principais processos farmacocinéticos, os quais explanaremos a seguir. Estas informações foram resumidas dos livros [12], [19], [20], [41] e [52].

1.1.1 Principais processos farmacocinéticos

Num indivíduo doente, o tratamento feito por medicamentos implica a introdução de uma substância ao corpo, e resumidamente podemos destacar:

- **Administração:** é a introdução da droga no organismo por administração intravenosa, oral, intramuscular entre outras.
- **Absorção:** é a entrada da droga na corrente sanguínea.
- **Distribuição:** transporte do medicamento ao local desejado pela circulação sanguínea.
- **Metabolização ou biotransformação:** converte as moléculas de fármacos lipossolúveis em moléculas mais hidrossolúveis (denominados metabólitos) para facilitar a saída deste medicamento do organismo.
- **Eliminação:** a droga deixa o corpo preferencialmente pela urina.

Na sequência, cada processo será elucidado. A compreensão de cada processo é relevante quando estudamos a cinética do fármaco por meio de modelos matemáticos, uma vez que cada modelo procura representar esses processos, dentro de suas restrições, por meio dos principais parâmetros identificados em cada processo.

1.1.2 Absorção

A absorção pode ser definida como a passagem do fármaco oriundo de um meio externo do organismo para o sangue, que o conduzirá para os diferentes tecidos e órgãos. A passagem é feita através das vias de administração.

As principais vias de administração de fármacos são: via oral (a mais utilizada), via intravenosa ou endovenosa, via intramuscular, via subcutânea e via retal. A absorção deve ser considerada para todas as vias de administração exceto à intravenosa. Nesta, a absorção é completa, ou seja, 100% do medicamento fica disponível na corrente sanguínea. Soluções injetadas intravenosamente podem ser dadas em bolus (injetadas completamente de uma só vez) ou introduzidas lentamente a uma taxa constante no plasma. Na prática clínica é comum comparar a absorção de outras vias com a administração intravenosa.

Como cada administração tem um comportamento cinético peculiar, os modelos que os descrevem são dados por parâmetros apropriados. Em nosso trabalho, os modelos de estudo são aqueles que consideram o caso de administração intravenosa dadas em bolus.

1.1.3 Distribuição

A distribuição é o processo que mais interfere a cinética do fármaco no organismo. Assim, procuramos descrevê-la mais detalhadamente.

Depois de absorvido pela corrente sanguínea, o medicamento circula rapidamente pelo corpo, pois o tempo de circulação do sangue que sai do coração e volta para este local, dura em média 1 minuto. O fármaco circula:

- **rapidamente** em tecidos ricos em vasos sanguíneos como coração, fígado, rim, pulmão e cérebro;
- **lentamente** em tecidos pobres em vasos sanguíneos como gordura, pele, osso, ligamentos, dentes, pêlos;

- **de forma intermediária** em tecidos como o músculo o qual possui irrigação intermediária de vasos sanguíneos.

A quantidade de droga é proporcional ao fluxo de sangue de cada tecido. De forma geral após uma administração, a partir de um determinado momento, ocorre o equilíbrio da quantidade de fármaco no sangue com outros compartimentos e por último com o compartimento gorduroso. Desta forma, ocorre uma queda na concentração sanguínea devida as trocas entre o tecidos e o plasma (compartimentos). A este fenômeno dá-se o nome de distribuição [16].

Exemplificando a distribuição do Tiopental:

Tiopental é um anestésico intravenoso altamente lipossolúvel: como o fluxo para cérebro é grande, em 1 minuto sua concentração é máxima. O início e o término da anestesia é rápida (efeito). A sua concentração diminui a medida que o fármaco distribui-se para outros tecidos como músculo e gorduras. Há captação lenta no tecido adiposo e doses sucessivas podem deixar a concentração cerebral acima do limiar necessário para a anestesia. É um fármaco de curta ação devida a rápida redistribuição para locais onde o agente não tem efeito farmacológico [9].

A Tabela 1.1 exemplifica como a distribuição do fármaco Tiopental nos compartimentos (grupos tissulares) é influenciado pelos fatores que afetam a distribuição do Tiopental no organismo. Este estudo de distribuição foi feito por Prince *et al.* [40].

Grupo Tissular	Fluxo sanguíneo (L/min)	Volume tissular (L)	Coefficiente de partição (tecido/sangue)	Constante de tempo (min)
GRV	4.50	6.0	1.5	2
Muscular	1.11	33.0	1.5	45
Gordura	0.32	14.5	11.0	500
GPV	0.75	12.5	1.5	250

Tabela 1.1: Grupos tissulares e fatores que afetam a distribuição do Tiopental no organismo. Fonte: [40].

Na Tabela 1.1, temos:

GRV e GPV: grupos de tecidos ricamente e pobremente vascularizados respectivamente.

Constante de tempo: indicador de maior ou menor penetração do fármaco no compartimento dado por [volume tissular x coeficiente de partição tecido/sangue]: fluxo sanguíneo.

O tecido adiposo é o último grupo tissular a se equilibrar com o sangue. Na Tabela 1.1, verificamos que ele é o grupo tissular com menor fluxo sanguíneo [16] e [52]. Os tecidos com baixo fluxo sanguíneo podem acumular níveis tão elevados de determinado medicamento que passam a funcionar como reservatórios do mesmo, prolongando a distribuição da substância. É comum em tecidos musculares e tecidos adiposos. De fato, alguns medicamentos, como os que se acumulam nos tecidos gordurosos, deixam esses tecidos lentamente e, em consequência, circulam pela corrente sanguínea durante vários dias após a administração [16].

Devido as propriedades físico-químicas da droga, existem medicamentos que ficam retidos em tecidos ou que ligam-se às proteínas do sangue e há aqueles que dependendo do grau de solubilidade, não atravessam as membranas celulares. Todos estes fatores interferem na distribuição do fármaco no corpo.

Alguns medicamentos ligam-se firmemente às proteínas do sangue, abandonando a corrente sanguínea de forma muito lenta, enquanto os outros medicamentos escapam da corrente sanguínea rapidamente para outros tecidos. Enquanto o medicamento está ligado às proteínas ele é impedido de entrar no interior da célula ou de ser eliminado. Logo, somente quando as moléculas do fármaco estão na forma livre, intervém no equilíbrio de transferência entre compartimentos e de sua excreção [49].

Os medicamentos penetram nos diferentes tecidos, dependendo de sua capacidade de atravessar membranas celulares. Particularmente, a capacidade de atravessar barreiras celulares é determinada pela lipossolubilidade. Em geral, os medicamentos solúveis em gordura (lipossolúveis) atravessam as membranas celulares com mais rapidez que os medicamentos solúveis em água (hidrossolúveis).

Em suma, podemos constatar que os diferentes grupos de tecidos juntamente com as propriedades físico-químicas do fármaco influenciam fortemente na distribuição, retenção e eliminação da substância do organismo.

Fatores que influenciam a distribuição

Os principais fatores que influenciam a distribuição são: idade, sexo, peso, solubilidade, ligação do fármaco às proteínas e patologias que comprometam o funcionamento do coração, rim e fígado (órgãos responsáveis pela distribuição e eliminação dos fármacos).

Dentre os fatores que influenciam a distribuição, destaca-se a idade, pois a porcentagem da água total no organismo varia em função da idade. Quanto ao peso, pessoas obesas podem armazenar grandes quantidades do medicamento no tecido gorduroso, enquanto pessoas muito magras armazenam uma quantidade relativamente pequena. Igualmente ocorre em pessoas idosas, porque a proporção de gordura corporal aumenta com a idade, enquanto que a água corporal diminui.

O ideal seria que os modelos pudessem considerar todos os fatores que interferem na cinética do fármaco no corpo e individualizar a prescrição médica para o paciente. Mas pela tamanha complexidade para agregar todos os fatores aos modelos, o normal é selecionar parâmetros que conseguem descrever os principais processos farmacocinéticos (no nosso estudo são a eliminação e a distribuição). Também, no homem, nem todas as informações são acessíveis, pois é possível quantificar o fármaco no sangue, devido ao acesso fácil. Torna-se difícil e um tanto invasivo quantificar o fármaco no tecido adiposo, por exemplo. Normalmente, os estudos nos tecidos são feitos em laboratórios e os cobaias são: ratos, coelhos, ovelhas e cães. Existe uma certa similaridade entre as diferentes espécies, permitindo compreender o que possivelmente ocorre nos compartimentos de difíceis acesso do corpo humano [47].

O processo de distribuição de um fármaco pode ser quantificado através do *volume de distribuição* (V_d) que descreve a relação entre a quantidade do fármaco existente em todo o organismo e a quantidade existente no plasma. O volume de distribuição

é um volume aparente, pois não corresponde ao espaço analítico líquido pelo qual o fármaco se distribui. Este parâmetro é definido como o volume no qual o fármaco deve ser dissolvido para que sua concentração se iguale a do plasma. Pode ser obtido pela razão entre dose dada e concentração do fármaco no plasma.

Este volume mede a extensão da distribuição do fármaco e sua unidade de medida é mL ou L/kg . Para compreender melhor este parâmetro, primeiramente precisamos conhecer o volume real de líquido do corpo humano.

Volume real de distribuição: a água corporal em homem adulto saudável varia entre 35L e 49L e considera-se o valor médio 42L. Este líquido está distribuído em compartimentos onde o fármaco tem acesso fácil no plasma (3L), interstício (9L) e intracelular (28L) e acesso difícil em ossos, dentes, tendões, ligamentos e cartilagens [15], [41] e [49]. O líquido interstício pode ser interpretado como o compartimento formado por grande volume de água que acumula-se entre as células. O espaço intracelular é compreendido pelo líquido presente no interior da célula [49].

A Tabela 1.2 abaixo exemplifica o V_d de 4 fármacos diferentes após administração de uma dose de **1000mg** em jovens normais de 70kg.

	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco C	Fármaco D
$C_{plasma} (\mu g/mL)$	25	83.3	1	330
Total C_{plasma} (mg)	75	250	3	990
$C_{intersticial} (\mu g/mL)$	25	83.3	0.8	0.27
Total $C_{intersticial}$ (mg)	225	750	7	2.4
$C_{intracelular} (\mu g/mL)$	25	0	35.4	0.27
Total $C_{intracelular}$ (mg)	700	0	990	7.6
$V_d = \frac{1000mg}{C_{plasma}}$ (L)	40	12	1000	3

Tabela 1.2: Volume aparente de distribuição para fármacos diferentes em jovens saudáveis. Fonte: [49].

Observando a Tabela 1.2, podemos perceber que o Fármaco A tem distribuição

homogênea por toda a água do organismo. Já o Fármaco B permanece nos espaço extravascular (plasma e intersticial). Fármacos que se ligam a tecidos ou à proteínas ou a algum órgão específico exibem valores altos, bem acima de 42 litros, é o caso do Fármaco C. E há fármacos que predominam no espaço vascular como o Fármaco D, cujo volume aparente é bem baixo, quando comparado com o volume de líquido real do organismo.

1.1.4 Metabolização ou biotransformação

A **metabolização** ou **biotransformação** dos fármacos constitui um conjunto de reações bioquímicas que as drogas sofrem no organismo, objetivando torná-las mais fáceis de serem eliminadas. Estes mecanismos de transformações tem um papel importante na eliminação do fármaco, pois se não ocorrerem ou ocorrerem de forma deficitária as substâncias ficariam retidas indefinidamente no organismo causando efeitos tóxicos ou se ocorrerem muito rápido, os fármacos podem reduzir significativamente sua eficácia [17].

Embora o fígado seja considerado como o principal local de metabolização da droga, a maioria dos tecidos é capaz de metabolizar drogas específicas através das enzimas presentes nestes locais.

Existem dois grupos de reações catalizadas pelas enzimas:

- a oxidação, redução e hidrólise das drogas: grupo cujas as reações químicas podem ativar as drogas deixando produtos fortemente ativos, inativá-las ou deixar inalterada a atividade do princípio ativo.
- produtos sintéticos ou de conjugações, os quais são reações mais complexas e em geral elas inativam as drogas.

Portanto, essas reações de biotransformação podem ativar, ou manter a atividade ou inativar o princípio ativo do fármaco. O único aspecto comum é que todas essas reações geram produtos mais hidrossolúveis, chamados de metabólitos. Eles são excretados principalmente pelo rim e pequena parte é feita via gastrointestinal. Assim,

principalmente no fígado, substâncias lipossolúveis são transformadas em substância mais hidrossolúveis para poder serem eliminadas na urina.

A *doença hepática* é potencialmente importante. Exemplificando: a meia-vida do diazepam é três vezes mais longa em paciente com cirrose, pois ocorre diminuição na capacidade de biotransformação, como também ocorre modificação no fluxo sanguíneo do fígado. A *idade* é um outro fator importante principalmente em indivíduos de idades extremas. Neles a meia-vida é longa devido a redução na capacidade de biotransformação.

Nos pacientes de cirrose hepática, V_d é maior devido aos edemas (ascite), comuns em pacientes portadores da insuficiência hepática. O clearance de creatinina Cl_{cr} (comentado na próxima seção) está diminuído, as doses devem ser menores, pois os compartimentos se manterão por mais tempo saturados.

Os modelos apresentados nos Capítulos 3 e 4, assumem que a função hepática é normal. No Capítulo 3, os modelos apresentados consideram que os metabólitos dos fármacos são eliminados tanto via gastrointestinal como pela urina e a excreção é descrita pela taxa de eliminação k_e [49]. No Capítulo 4, o modelo monocompartimental fuzzy, considera fármacos que são excretados pelo rim, sem serem transformados metabolicamente, dependentes assim, do estado funcional desse órgão [29].

1.1.5 Eliminação

Pela **eliminação**, os compostos são removidos do organismo para o meio externo. A remoção pode ocorrer através de várias vias: renal, biliar, intestinal, pulmonar, além do suor, saliva, secreção nasal, lágrima e leite materno. A via renal é a mais importante, embora alguns fármacos são excretados predominantemente através da bile e fezes.

A **velocidade de eliminação** (k_e) representa a fração de fármaco eliminada do corpo por unidade de tempo. É um parâmetro que permite medir, de maneira direta, a eficácia da eliminação. Para estimá-la, existem dois parâmetros muito relevantes: *meia-vida plasmática* ($t_{\frac{1}{2}}$) e *clearance da creatinina* (Cl_{cr}). Estes dois parâmetros serão

estudados nos modelos clássico e fuzzy, descritos nos Capítulos 3 e 4.

O clearance da creatinina (Cl_{cr}) expressa a capacidade do corpo para eliminar a droga, enquanto que a meia-vida plasmática ($t_{\frac{1}{2}}$), expressa uma taxa global da eliminação. Esta taxa global de eliminação não depende apenas da clearance da droga no corpo, mas também do processo de distribuição de drogas [48].

A **meia-vida plasmática** ($t_{\frac{1}{2}}$), também denominada meia-vida de eliminação ou de meia-vida da fase terminal, é o tempo necessário para que a concentração plasmática de fármaco se reduza pela metade no organismo em que foi inserido, depois da fase de distribuição.

Qualquer variação no funcionamento renal, hepática, pulmonar ou intestinal pode afetar a meia-vida de eliminação de uma droga. Drogas ativas ligadas fortemente a proteínas geralmente apresentam um tempo de meia-vida longa, como o diazóxido que está 90% ligado à proteínas e tem $t_{\frac{1}{2}} = 30 h$.

O conhecimento do parâmetro ($t_{\frac{1}{2}}$) permite determinar k_e conforme veremos no Capítulo 3. Ele também é de grande utilidade clínica para determinar a *concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio* (C_{max}). Esta concentração é orientadora de regimes posológicos e é obtida quando se administra um medicamento em doses repetidas, a intervalos regulares. A relevância clínica de meia-vida terminal e sua aplicação é feita no estudo de doses múltiplas, Capítulos 4, através de modelos compartimentais que utilizam teoria de EDO e teoria de conjuntos fuzzy via TSK.

O **clearance de creatinina** (Cl_{cr}) é uma medida da capacidade do organismo para eliminar o fármaco em circulação. Não indica quanto fármaco é eliminado, mas quanto volume de sangue fica limpo por unidade de tempo. Avalia a eficiência da remoção do fármaco do corpo. A depuração da creatinina pode ser utilizada para avaliar qualquer insuficiência renal e indicar a necessidade de redução da dose nos casos em que a excreção renal é um componente importante de eliminação da droga. Também é denominada de várias formas: clearance plasmático, clearance total, clearance da creatinina, depuração da creatinina e depuração plasmática.

A creatina é um composto de aminoácidos presente nos músculos, principalmente

nos músculos esqueléticos do corpo humano. Uma pessoa de 70kg, em média, possui cerca de 120 gramas de creatina. Parte da quantidade de creatina une-se ao fosfato para fornecer energia ao corpo (por exemplo, a energia usada em atividades físicas ou energia despendida para o funcionamento dos órgãos) e o restante é degradada (convertida) em um produto chamado creatinina. A creatinina encontra-se no sangue e na urina [43].

A excreção da creatinina, num dado indivíduo, é relativamente constante nas 24 horas e é utilizada como índice de referência para a avaliação da função renal, mais precisamente, o ritmo de filtração glomerular renal. Este índice é utilizado para comparar com a depuração das drogas, que pode ser maior ou menor do que a depuração da creatinina que é de 120mL/min (média para adultos até 60 anos). Segundo Toutan *et al.* [46] o clearance plasmático é um dos mais importantes parâmetros farmacocinéticos e a principal utilidade é para calcular ou adaptar a dose de administração em regimes posológicos.

Muitos fatores podem afetar a capacidade de eliminação de medicamentos pelos rins. Entre os principais fatores destacam-se idade, peso, sexo, solubilidade, ligação à proteínas, pH urinário, o fluxo urinário, fluxo sanguíneo e função renal.

A magnitude da eliminação dos fármacos excretados preferencialmente pelo rim, depende da filtração realizada por este órgão e do grau de união das drogas às proteínas plasmáticas, sabendo-se que apenas as suas frações livres são submetidas à filtração.

No Capítulo 4 apresentamos um modelo farmacocinético monocompartimental descrito por EDO onde a taxa de eliminação é considerada como um parâmetro fuzzy. Tal parâmetro depende das variáveis do clearance plasmático, do volume urinário (V) e do pH sérico (pH), pois busca avaliar a eficiência da remoção do fármaco do corpo por meio das principais variáveis que descrevem o processo de eliminação. Este parâmetro é obtido por meio do método de Mamdani.

Portanto, para estudar o processo de eliminação através do modelo é monocompartimental, pode-se utilizar o parâmetro $t_{\frac{1}{2}}$ via EDO clássico e pelas variáveis Cl_{cr} , V e pH via Mamdani (um modelo alternativo do clássico). Quando os modelos apresentam mais de um compartimento, estudamos o processo de eliminação por meio do parâmetro

$t_{\frac{1}{2}}$ via EDO ou via TSK, conforme exposto nos Capítulos 3 e 4.

Capítulo 2

Teoria dos Conjuntos Fuzzy

2.1 Introdução

A teoria de conjunto fuzzy foi introduzida pelo matemático e engenheiro Lotfi Asker Zadeh em 1965 [51], como uma teoria aplicada a conceitos vagos. Esta teoria incorpora informações imprecisas presentes em muitos fenômenos, pois nem tudo pode-se quantificar, dispõem-se então, de informações qualitativas as quais são tratadas de forma rigorosa. Apesar de existir uma complexa base formal sustentando seu uso em sistemas de tomada de decisão, será evidenciado aqui somente o necessário para o entendimento da teoria básica de sistemas fuzzy [7], [27] e [38].

Muitas experiências humanas não podem ser classificadas simplesmente como verdadeira ou falsa, em branco ou preto, usando resposta sim ou não. O mundo fuzzy difere dessa lógica, a lógica de Aristóteles, que estabelece um conjunto de regras rígidas cuja sentença só pode ser verdadeira ou falsa.

Após o trabalho publicado por Zadeh, a lógica fuzzy (área de estudo que envolve conjuntos fuzzy e suas operações), por lidar com a subjetividade, a incerteza e a imprecisão, características comuns dos fenômenos físicos, tem sido amplamente desenvolvida, formalizada e aplicada em diversas áreas [7] e [36]. Além de ser aplicada em áreas exatas e tecnológicas, também é aplicada em áreas humanas, especialmente em biologia

e medicina [7], [23] e [32].

Segundo Klir [27], a aplicação da teoria fuzzy na medicina tem sido reconhecida desde 1970 e o principal foco é a modelagem dos processos de diagnóstico de doenças. Isto não mais surpreende, pois as melhores e mais importantes descrições características de doenças são usualmente termos linguísticos que são vagos.

Citamos alguns trabalhos desenvolvidos na medicina e áreas afins, os quais utilizaram a modelagem fuzzy para lidar com a subjetividade presentes no fenômeno estudado. Barros [6] utilizou conjuntos para quantificar a influência da renda na expectativa de vida de trabalhadores. Jafelice [21], desenvolveu um modelo fuzzy para avaliar a evolução da AIDS. No trabalho [22] foi desenvolvido um modelo fuzzy para avaliar a expectativa de vida da população da África. Para prever o estágio patológico do câncer de próstata, o trabalho foi elaborado por Castanho [11] e continuado por Silveira [45]. Em epidemiologia, Ortega [35] desenvolveu um modelo fuzzy para o controle da epidemia de sarampo em São Paulo e Gomes [18] utilizou a lógica fuzzy nos estudos sobre o espalhamento da dengue. Em farmacocinética, Lopes *et al.* [29] desenvolveram um modelo fuzzy para estimar a velocidade de eliminação de fármacos administrados em indivíduos saudáveis e indivíduos com insuficiência renal.

Para este trabalho, a concentração do fármaco na corrente sanguínea varia em função do tempo. A variável tempo pode ser qualificada por termos da linguagem "baixa" e "não-baixa", os quais podem ser modelados por conjuntos fuzzy.

Para o entendimento do método a ser utilizado para modelar o decaimento da concentração do fármaco na corrente sanguínea proposto neste trabalho, faz-se necessário apresentar algumas definições da teoria dos conjuntos fuzzy, presentes no livro de Barros *et al.* [7] e no trabalho de Jafelice *et al.* [23].

2.2 Conjuntos fuzzy

Para obter a formalização matemática de um conjunto fuzzy, Zadeh baseou-se no fato de que qualquer conjunto clássico pode ser caracterizado por uma função: sua

função característica, cuja definição é dada a seguir.

Definição 2.2.1 (Conjunto clássico) Seja U um conjunto e C um subconjunto de U . A função característica de C é dada por:

$$u_C(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in C \\ 0 & \text{se } x \notin C \end{cases}$$

Desta forma, u_C é uma função cujo domínio é U e a imagem está contida no conjunto $\{0, 1\}$, com $u_C(x) = 1$ indicando que o elemento x está em C , enquanto $u_C(x) = 0$ indica que x não é elemento de C .

Definição 2.2.2 (Subconjunto fuzzy) Seja U um conjunto (clássico). Um subconjunto fuzzy F do conjunto universo U é caracterizado por uma função:

$$u_F : U \longrightarrow [0, 1],$$

pré-fixada, chamada função de pertinência do subconjunto fuzzy F .

O valor $u_F(x) \in [0, 1]$ indica o grau com que o elemento x de U está no conjunto fuzzy F . A condição $u_F(x) = 1$ denota todos os elementos de completa pertinência a u_F e a condição $u_F(x) = 0$ identifica todos os elementos de completa exclusão a u_F . É interessante notar que um subconjunto clássico C de U é um conjunto fuzzy particular.

Pode-se dizer que um subconjunto fuzzy F de U é um conjunto de pares ordenados:

$$F = \{(x, u_F(x)), \text{ com } x \in U\}.$$

2.2.1 Número fuzzy

Para entendermos formalmente a definição de número fuzzy, precisamos primeiramente conhecer algumas definições.

Definição 2.2.3 (Subconjunto fuzzy normal)

Um subconjunto fuzzy é *normal* se sua função de pertinência atinge o valor 1 (um), isto é, existe $x \in U$ tal que $u_F(x) = 1$.

Definição 2.2.4 (α -nível)

Seja F um subconjunto fuzzy de X e $\alpha \in [0, 1]$. O α -nível de F é o subconjunto clássico de X definido por

$$[F]^\alpha = \{x \in X; \mu_F(x) \geq \alpha\}, \quad \text{para } 0 < \alpha \leq 1.$$

Definição 2.2.5 (Suporte)

Seja F um subconjunto fuzzy de X . O **suporte** de um conjunto fuzzy F são todos os elementos de X que têm grau de pertinência diferente de zero em F , denotado por $\text{supp}(F)$

$$\text{supp}(F) = \{x \in X; \mu_F(x) > 0\}.$$

Com estas definições, agora podemos definir um número fuzzy.

Definição 2.2.6 (Número fuzzy)

Um subconjunto fuzzy $F \subset \mathbb{R}$ é chamado de número fuzzy se satisfaz as seguintes condições:

- (i) F é um subconjunto fuzzy normal;
- (ii) Todos os α -níveis de F são intervalos fechados de \mathbb{R} ;
- (iii) O suporte de F , $\text{supp } F = \{x \in \mathbb{R}; \mu_F(x) > 0\}$, é limitado.

2.2.2 Alguns exemplos de números fuzzy

O conjunto fuzzy A definido pela função de pertinência em forma de triângulo onde a, b, c são números reais e $a < b < c$.

$$u_A(x) = \begin{cases} \frac{x-a}{b-a} & \text{se } a \leq x < b, \\ \frac{c-x}{c-b} & \text{se } b \leq x < c, \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

satisfaz as propriedades de um número fuzzy é portanto denominado *número fuzzy triangular*.

Outro exemplo, o conjunto fuzzy B, cuja função de pertinência tem a forma de um trapézio com a, b, c, d , são números reais e $a < b < c < d$, dada por:

$$u_B(x) = \begin{cases} \frac{x-a}{b-a} & \text{se } a \leq x < b, \\ 1 & \text{se } b \leq x \leq c, \\ \frac{d-x}{d-c} & \text{se } c < x \leq d, \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

também satisfaz as propriedades da Definição 2.2.6 e é chamado *número fuzzy trapezoidal*.

2.2.3 Representações gráficas de conjuntos fuzzy

Podemos representar um número fuzzy através de sua função de pertinência cujas as formas mais comuns são a triangular, a trapezoidal e a gaussiana. Também um número fuzzy pode ser feito na forma tabular, por lista, gráfica ou analítica. Por ter uma interpretação mais intuitiva, a representação gráfica é a mais usada na literatura fuzzy. A Figura 2.1 representa graficamente exemplos de números fuzzy.

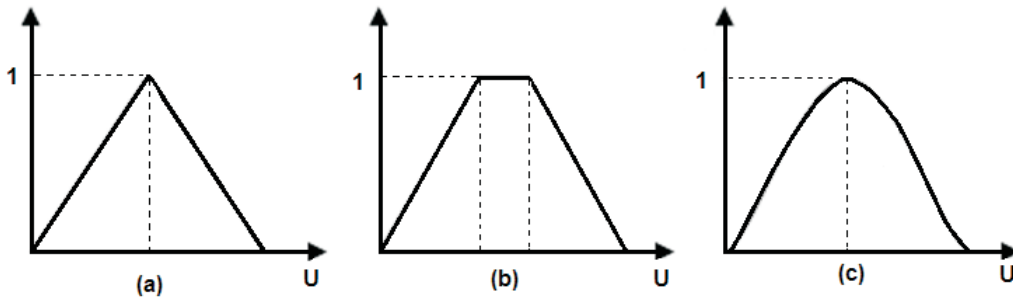


Figura 2.1: Formas de números fuzzy: (a) triangular; (b) trapezoidal; (c) gaussiana.

O formato da função de pertinência deve estar associado à natureza dos dados da variável representada. Ou seja, a modelagem deve se aproximar do comportamento

das variáveis fuzzy consideradas. Em [1] e [25], dependendo da necessidade, têm-se exemplos de várias funções de pertinência e nos ensina como construir funções para utilizarmos no Toolbox Fuzzy (um pacote do Matlab) ou no próprio Matlab.

2.3 Operações básicas entre conjuntos fuzzy

As três operações básicas são: união, intersecção e complementar, em conjuntos clássicos. Elas podem ser generalizadas na teoria de conjuntos fuzzy.

Definição 2.3.1 (União)

Considere A e B subconjuntos fuzzy de X e u_A e u_B suas funções características respectivamente.

A união entre A e B é o subconjunto fuzzy de X cuja função de pertinência é dada por

$$u_{A \cup B}(x) = \max_{x \in X} \{u_A(x), u_B(x)\}. \quad (2.1)$$

Definição 2.3.2 (Intersecção)

A intersecção entre A e B é o subconjunto fuzzy de X cuja função de pertinência é dada por:

$$u_{A \cap B}(x) = \min_{x \in X} \{u_A(x), u_B(x)\}. \quad (2.2)$$

Definição 2.3.3 (Complementar de subconjunto fuzzy)

O complementar de A é o subconjunto fuzzy $A' \subset X$ cuja função de pertinência é dada por

$$u_{A'}(x) = 1 - u_A(x), \forall x \in X. \quad (2.3)$$

A Figura 2.2 ilustra as operações definidas.

2.3.1 Normas triangulares

As *normas triangulares* são generalizações dos operadores união e intersecção. Formalmente temos a definição:

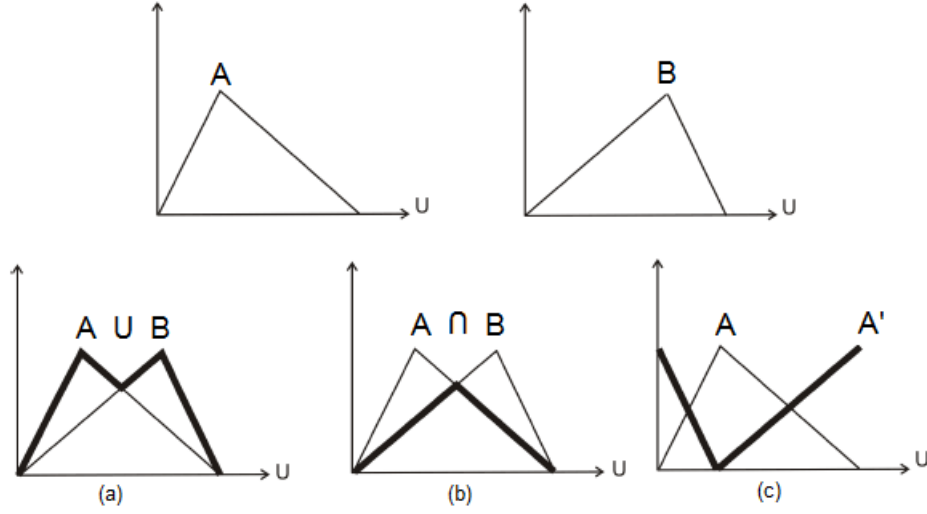


Figura 2.2: Operações entre conjuntos fuzzy: (a) união; (b) interseção; (c) complementar.

Definição 2.3.4 (co-norma triangular (s-norma)) Uma *s-norma* é uma operação binária $s: [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ satisfazendo as seguintes condições:

- i) *Comutatividade*: $xsy = ysx$
- ii) *Associatividade*: $xs(ysz) = (xsy)sz$
- iii) *Monotonicidade*: se $x \leq y$ e $w \leq z$ então, $xsw \leq ysz$
- iv) *Condições de fronteira*: $xs0 = x$ e $xs1 = 1$

Definição 2.3.5 (norma triangular (t-norma))

Uma *t-norma* é uma operação binária $t: [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ satisfazendo as seguintes condições:

- i) *Comutatividade*: $xty = ytx$
- ii) *Associatividade*: $xt(ytz) = (xty)tz$
- iii) *Monotonicidade*: se $x \leq y$ e $w \leq z$ então, $xtw \leq ytz$
- iv) *Condições de fronteira*: $0tx = 0$ e $1tx = x$

Nosso próximo tópico tratará sobre o *Sistema de Base de Regras Fuzzy* (SBRF). Começaremos definindo **variáveis linguísticas** e em seguida **relações fuzzy**.

2.3.2 Variáveis linguísticas

Uma variável linguística é uma variável cujo valor é expresso qualitativamente por termos linguísticos o qual fornece um conceito à variável e quantitativamente por uma função de pertinência.

Os valores de uma variável linguística podem ser sentenças em uma linguagem especificada, construídas a partir de termos primários (alto, baixo, pequeno, médio, grande, zero, por exemplo), de conectivos da lógica fuzzy: negação, conectivos "e" (operador t-norma) e "ou" (operador t-conorma), de modificadores (muito, pouco, levemente, extremamente) e de delimitadores (como parênteses). Por exemplo, a variável linguística *temperatura* pode ser composta pelos termos fuzzy muito quente, quente, morno, frio e muito frio. Cada termo linguístico, como por exemplo quente, associa-se um conjunto fuzzy que o caracteriza, e o domínio desta variável é o intervalo $[T_{min}, T_{max}]$. A Figura 2.3 ilustra este exemplo em que $[T_{min}, T_{max}] = [-10, 50]$.

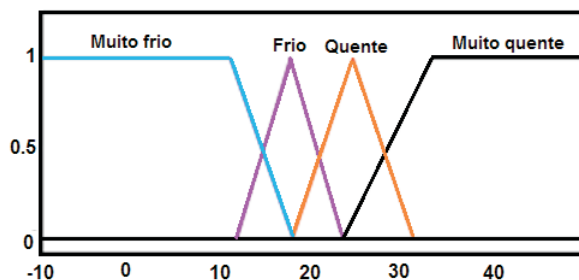


Figura 2.3: Representação gráfica da variável temperatura.

A *temperatura* é medida em graus centígrados, ou seja, podemos quantificá-la por termômetros. Em geral, é o especialista quem define o domínio da variável e realiza sua partição fuzzy. Nesse sentido, o papel do especialista torna-se fundamental na modelagem fuzzy, pois será através do conhecimento dele que serão construídas a base de regras fuzzy.

2.3.3 Relações fuzzy

Estudos de associações, relações ou interações entre os elementos de diversas classes são de grande interesse na análise e compreensão de muitos fenômenos do mundo real. Matematicamente, o conceito de relação é formalizado a partir da teoria de conjuntos.

Uma relação clássica indica se há ou não alguma associação entre dois objetos, enquanto que uma relação fuzzy generaliza o conceito de relação e também representa o grau da associação entre elementos de dois ou mais conjuntos fuzzy.

De modo geral, uma relação classifica-se como clássica quando optarmos por conjuntos clássicos e como fuzzy quando utilizarmos conjuntos fuzzy. A escolha do tipo de relação dependerá do fenômeno estudado. Porém, vale lembrar que a opção pela teoria dos conjuntos fuzzy sempre tem maior robustez no sentido que esta inclui a teoria clássica de conjuntos.

Vamos relembrar o conceito matemático de relação clássica. Em seguida, estenderemos este conceito para o caso fuzzy, ou seja, vamos definir o conceito matemático de relação fuzzy.

Definição 2.3.6 (Relação clássica)

Uma relação clássica R , sobre $U_1 \times U_2 \times \dots \times U_n$, é qualquer subconjunto clássico do produto cartesiano $U_1 \times U_2 \times \dots \times U_n$.

Se o produto cartesiano for formado apenas por dois conjuntos, $U_1 \times U_2$, a relação R é chamada de binária sobre $U_1 \times U_2$.

Como a relação R é um subconjunto do produto cartesiano, então R pode ser representada por uma função característica

$$X_R : U_1 \times U_2 \times \dots \times U_n \longrightarrow \{0, 1\},$$

com

$$X_R(x_1, x_2, \dots, x_n) = \begin{cases} 1, & \text{se } (x_1, x_2, \dots, x_n) \in R \\ 0 & \text{se } (x_1, x_2, \dots, x_n) \notin R. \end{cases} \quad (2.4)$$

Definição 2.3.7 (Relação fuzzy)

Uma relação fuzzy R , sobre $U_1 \times U_2 \times \dots \times U_n$, é qualquer subconjunto fuzzy do produto cartesiano $U_1 \times U_2 \times \dots \times U_n$. Se o produto cartesiano for formado apenas por dois conjuntos, $U_1 \times U_2$, a relação R chama-se fuzzy binária sobre $U_1 \times U_2$.

A função de pertinência da relação fuzzy R denotada por $u_R(x_1, x_2, \dots, x_n) \in [0, 1]$, indica o grau com que os elementos x_i , que compõem a n-upla (x_1, x_2, \dots, x_n) , estão relacionados segundo a relação R .

Definição 2.3.8 (Produto Cartesiano Fuzzy) O produto cartesiano fuzzy dos conjuntos fuzzy A_1, A_2, \dots, A_n de U_1, U_2, \dots, U_n respectivamente, é a relação fuzzy $A_1 \times A_2 \times \dots \times A_n$, representada pela função de pertinência:

$$u_{A_1 \times A_2 \times \dots \times A_n}(x_1, x_2, \dots, x_n) = u_{A_1}(x_1) \wedge u_{A_2}(x_2) \wedge \dots \wedge u_{A_n}(x_n),$$

onde \wedge representa o mínimo.

O produto cartesiano entre conjuntos fuzzy é uma relação fuzzy sobre $U_1 \times U_2 \times \dots \times U_n$ de grande utilidade, principalmente nos sistemas fuzzy, a serem apresentados a seguir.

2.4 Sistema de base de regras fuzzy

Começaremos pela definição de regras fuzzy em seguida introduziremos o Sistema de Base de Regras Fuzzy (SBRF).

Definição 2.4.1 (Regras Fuzzy) Uma regra fuzzy é uma sentença da forma:

Se "antecedente" então "consequente".

Cada "antecedente" e cada "consequente" são valores assumidos por variáveis linguísticas, e esses por sua vez, são modelados por conjuntos fuzzy.

As regras são utilizadas para descrever situações específicas que podem ser submetidas à análise de especialistas e, cuja inferência conduz a algum resultado desejado.

Uma base de regras cumpre o papel de "traduzir" matematicamente as informações que formam a base de conhecimentos do sistema fuzzy. A estes sistemas denominamos Controladores Fuzzy, os quais possuem quatro módulos básicos: fuzzyficação, base de regras, inferência fuzzy e defuzzyficação. Estes módulos estão conectados conforme indicado na Figura 2.4.

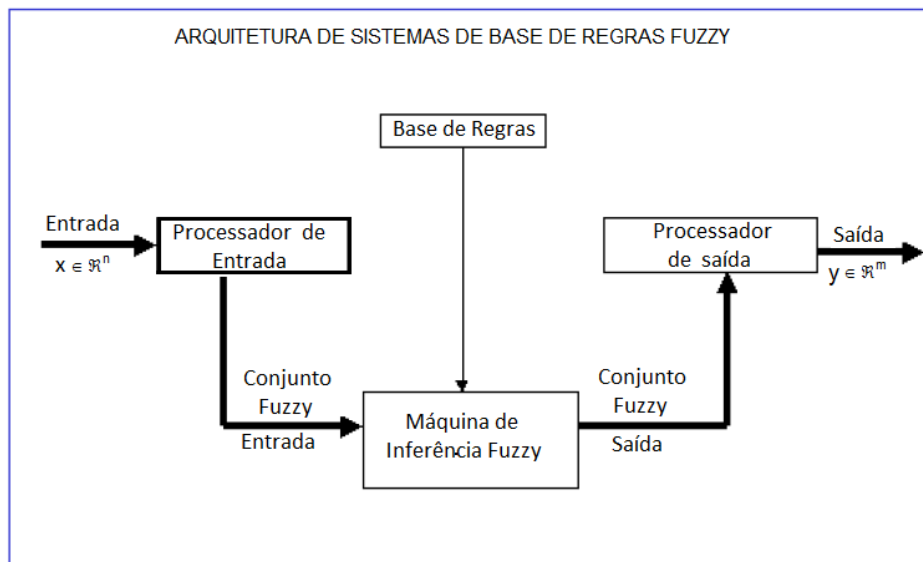


Figura 2.4: Arquitetura de SBRF. Fonte: [28].

2.4.1 Módulo de fuzzyficação

Este é o estágio onde as entradas do sistema são modeladas por conjuntos fuzzy com seus respectivos domínios. É nele que justifica-se a grande importância da participação de especialistas da área, na modelagem do fenômeno. Juntamente com os especialistas, as funções de pertinência são formuladas para cada conjunto fuzzy envolvido no processo. Mesmo que a entrada seja crisp (número real), fuzzyfica-se por meio de sua função característica.

2.4.2 Módulo de base de regras

Este módulo pode ser considerado como parte de núcleo do controlador fuzzy. Ele é composto pelas proposições fuzzy e cada uma destas é descrita na forma linguística:

Se x_1 é A_1 e x_2 é A_2 e ... e x_n é A_n então u_1 é B_1 e u_2 é B_2 e ... e u_m é B_m .

É neste ponto que as variáveis e suas classificações linguísticas são catalogadas e, em seguida, modeladas por conjuntos fuzzy, ou seja, pelas funções de pertinência, com auxílio de especialistas da área.

Afim de obter essas funções de pertinência, podemos recorrer aos apelos intuitivos, a ajustes de curvas, à interpolações ou até mesmo à redes neurais.

2.4.3 Módulo de inferência fuzzy

E neste módulo que cada proposição fuzzy é "traduzida" matematicamente por meio das técnicas da lógica fuzzy. É onde se define quais t-normas, t-conormas e regras de inferência (que podem ou não ser implicações fuzzy) serão utilizadas para se obter a relação fuzzy que modela a base de regras.

Este módulo tem tanta importância quanto o módulo da base de regras. É basicamente dele que depende o sucesso do controlador fuzzy, pois fornecerá a saída (controle) fuzzy a ser adotada pelo controlador, a partir de cada entrada.

Dois métodos de Inferência Fuzzy são apresentados: O método de Mamdani e o método de Takagi-Sugeno-Kang (TSK). A diferença básica está no tipo de consequente e no procedimento de defuzzificação. Enquanto que no método de Mamdani as entradas e saídas estão definidas através de termos linguísticos, no método de TSK o consequente de cada regra é dado explicitamente por uma função dos valores de entrada desta regra.

Em geral, para elaborarmos sistemas do tipo TSK é necessário que um conjunto de dados experimentais esteja disponível. Já para modelos tipo Mamdani são capazes de incorporar ao sistema o conhecimento acadêmico, a experiência e até mesmo a intuição dos especialistas, o que consiste em uma enorme vantagem em alguns casos, por outro lado a aplicação deste método apresenta-se altamente dependente ao especialista. Sendo

assim, a escolha entre um determinado tipo de modelo fuzzy e outro dependerá do tipo de informação disponível e das características do problema a ser modelado.

Para simplificar, ilustraremos modelos de regras com duas variáveis de entradas e uma variável de saída.

Método de Mamdani

Este método tem como base regras de composição de inferência *max - min*. Cada regra fuzzy, é modelada pela aplicação \wedge (mínimo). Adota-se a t-norma \wedge (mínimo) para o conectivo lógico "e" e para o conectivo lógico "ou" adota-se a t-conorma \vee (máximo), para conectar as regras fuzzy da base de regras.

A Figura 2.5 ilustra o modelo de regras com duas entradas e uma saída real z gerada a partir das entradas x e y reais e a regra de composição max-min. A saída $z \in \mathbb{R}$ é obtida pela defuzzyficação do conjunto fuzzy de saída $C = C'_1 \cup C'_2$ da Figura 2.5.

As regras ilustradas são:

- Regra 1: Se x é A_1 e y é A_1 então z é C_1 .
- Regra 2: Se x é A_2 e y é A_2 então z é C_2 .

onde A_1 e A_e são números fuzzy do tipo gaussiano.

Método de Takagi-Sugeno-Kang (TSK)

Os modelos fuzzy do tipo TSK são constituídos por um conjunto de r regras (implicações) fuzzy, onde cada uma delas tem n entradas $(u_1, u_2, \dots, u_n) \in R^n$ e uma saída $S \in R$ da forma:

Se u_1 é A_r^1 e u_2 é A_r^2 e ... e u_r é A_r^n então, $y_r = f_r(u_1, u_2, \dots, u_n)$.

no qual A_r^n são conjuntos fuzzy de R .

A inferência de um valor de saída (S) a partir de um conjunto específico de valores de entrada é uma média ponderada das saídas individuais de cada regra.

Embora os consequentes das regras são compostos por uma função qualquer das variáveis de entrada, restringimos estudar o modelo cujo os consequentes são apenas

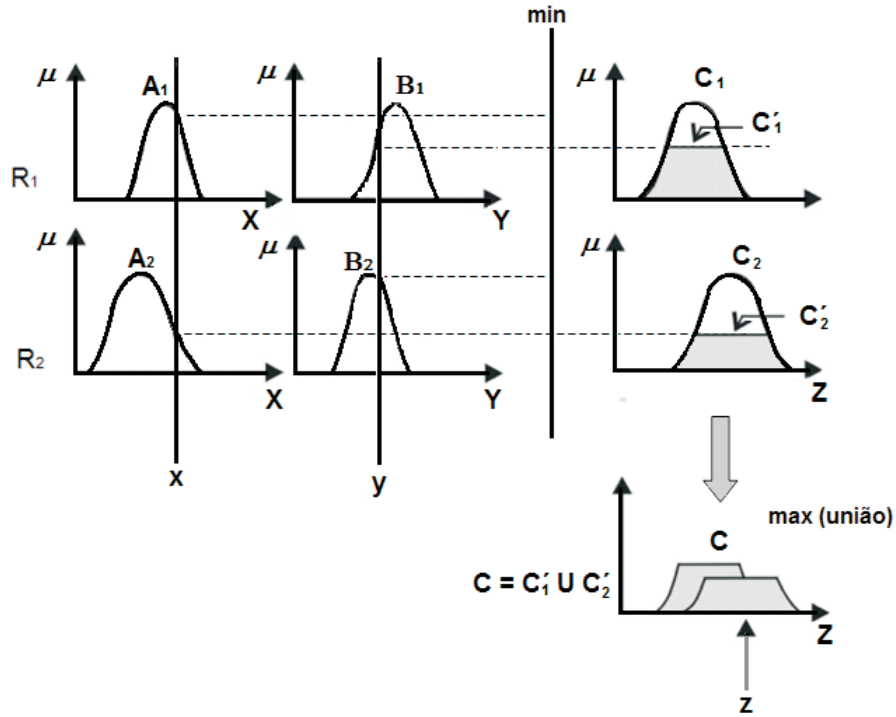


Figura 2.5: Método de Mamdani com composição max-min.

compostos por funções lineares afins da forma:

$$g_i(x, y) = a_i x + b_i y + c_i$$

Os parâmetros dos consequentes (a_i, b_i e c_i) podem ser facilmente estimados, por exemplo, via quadrados mínimos. Ilustraremos o método para o caso de duas regras, cada uma com duas variáveis de entrada e uma de saída. A base de regras é:

R_1 : se x é (A_{11}) e y é (A_{12}), então u é $u_1 = g_1(x, y) = a_1 x + b_1 y + c_1$

ou

R_2 : se x é (A_{21}) e y é (A_{22}), então u é $u_2 = g_2(x, y) = a_2 x + b_2 y + c_2$.

Supondo que o operador seja t-norma mínimo, temos como saída geral:

$$u = \frac{w_1 u_1 + w_2 u_2}{w_1 + w_2} = \frac{w_1 g_1(x, y) + w_2 g_2(x, y)}{w_1 + w_2} = f(x, y) \quad (2.5)$$

onde $w_i = \min[\varphi_{A_{i1}}(x), \varphi_{A_{i2}}(y)]$ corresponde o peso de cada R_i na saída geral do sistema e A_{ij} são números fuzzy.

Assim, para cada entrada (x, y) , o resultado final deste método é a média ponderada das saídas de cada regra.

Como as saídas das regras não estão definidas através de termos linguísticos, a etapa de defuzzyficação não é necessária após o processo de inferência fuzzy.

Na ilustração (Figura 2.6), números fuzzy A_{ij} são triangulares e para um par de entrada (x_0, y_0) temos:

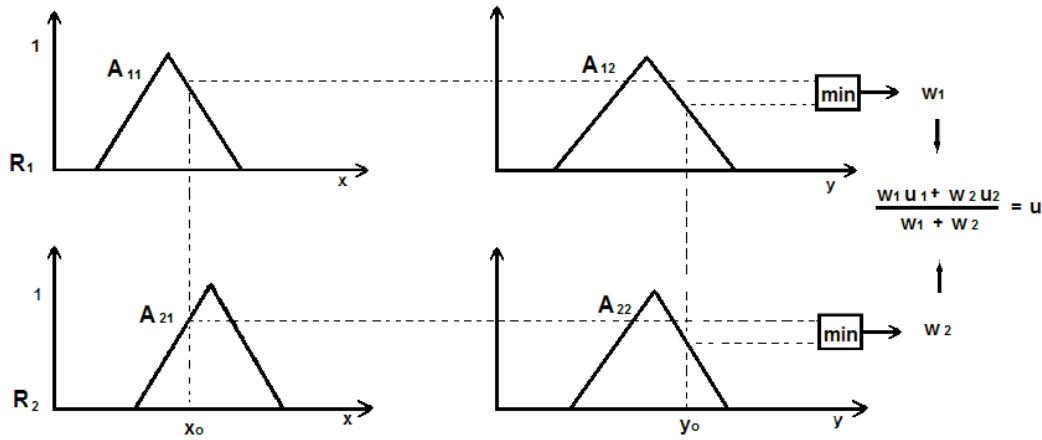


Figura 2.6: Saída do controlador fuzzy TSK.

A saída do sistema é dado por:

$$u = \frac{w_1 u_1 + w_2 u_2}{w_1 + w_2} = \frac{w_1 g_1(x_0, y_0) + w_2 g_2(x_0, y_0)}{w_1 + w_2} = f(x_0, y_0)$$

2.4.4 Módulo de defuzzyficação

Na teoria dos conjuntos fuzzy, a defuzzyficação é um processo que permite representar um conjunto fuzzy por um valor crisp (número real). São muitos os métodos que realizam a representação de um conjunto fuzzy em número real. Os métodos de defuzzyficação mais comuns são centro de gravidade, centro dos máximos e média dos máximos.

Vamos apenas apresentar o defuzzyficador *centro de massa*.

Centro de gravidade

Este método de defuzzyficação é semelhante à média aritmética para uma distribuição de dados, com a diferença que os pesos aqui são os valores $u_C(z_i)$ que indicam o grau de compatibilidade do valor z_i com o conceito modelado pelo conjunto fuzzy C .

O centro de gravidade fornece a média das áreas de todas as figuras que representam os graus de pertinência de um subconjunto fuzzy.

Entre todos os métodos de defuzzyficação, o centro de gravidade é o mais preciso e preferido, mesmo sendo o mais complicado. Para um domínio contínuo tem-se:

$$G(C) = \frac{\int_R zu_C(z)dz}{\int_R u_C(z)dz}$$

onde R é a região de integração. Via de regra, um sistema de base de regras fuzzy é composto por quatro módulos: fuzzyficação, base de regras, inferência e defuzzyficação. O método de Mamdani é um caso típico. Entretanto, no caso do método de TSK o módulo de defuzzyficação pode ser suprimido.

No Capítulo 4 apresentamos o modelo proposto por Lopes *et al.* [29] para estimar a taxa de decaimento do fármaco no organismo de humanos, como um parâmetro fuzzy de um modelo farmacocinético monocompartimental clássico. O SBRF é modelado pelo método de Mamdani e a defuzzyficação utilizada é o centro de gravidade. Em nosso trabalho de estudo, propomos um modelo via TSK (Capítulo 3) para obter a curva de decaimento do fármaco no sangue de um indivíduo quando os modelos farmacocinéticos são multicompartimentais.

Capítulo 3

Modelos Farmacocinéticos

3.1 Prática clínica

Na prática, o primeiro passo para o estudo da cinética de uma substância no organismo é construir uma curva de concentração em função do tempo que ajuste os dados experimentais. A partir desta curva, é definido o tratamento matemático, ou seja, qual modelo compartimental que melhor descreve o problema em questão, além de selecionar e determinar os parâmetros farmacocinéticos envolvidos no modelo [4].

Em suma, primeiramente os dados experimentais são plotados numa escala semilogarítmica. Nesta escala, a curva de concentração pode ser decomposta em retas que determinam o número de compartimentos do modelo. Assim, mesmo graficamente, é possível conhecer com razoável grau de precisão o provável número de compartimentos pelos quais se distribui o fármaco em estudo [10], [49] e [52].

A Figura 3.1, ilustra padrões de modelos farmacocinéticos multicompartmentais utilizados na prática clínica e o procedimento para obter tais modelos são descritos na sequência. Os gráficos ilustrados na Figura 3.1 são plotados num plano cartesiano de tempo t *versus* o logaritmo da concentração C .

Estes modelos são estudados para descrever a cinética do fármaco no organismo com o intuito de analisar os principais processos farmacocinéticos que para estes modelos

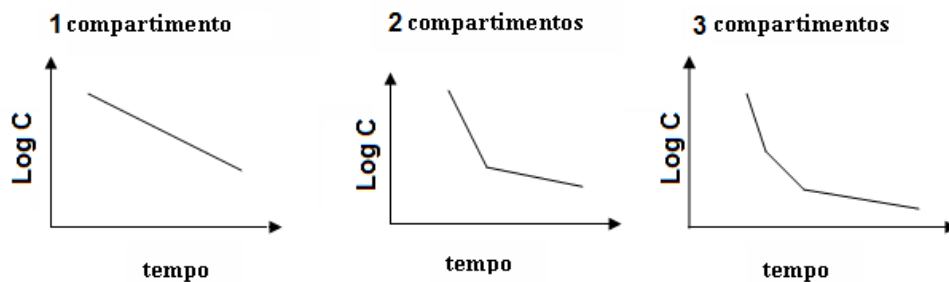


Figura 3.1: Padrões de modelos compartimentais da distribuição de fármacos em escala semilog, via administração intravenosa. Fonte: [44].

são a distribuição e a eliminação do fármaco no organismo quando a administração é intravenosa.

Sucintamente, temos:

- **Modelo monocompartimental** : representa somente a fase de eliminação (fase terminal).
- **Modelo bicompartimental** : representa as fases de distribuição rápida e de eliminação.
- **Modelo tricompartmental**: representa as fases de distribuição rápida, de distribuição lenta e de eliminação.

O tratamento matemático para estes modelos pode ser feito através de sistemas de equações diferenciais ordinárias (seções 3.2 e 3.3) e sistemas fuzzy (seção 3.4). Nestes modelos considera-se a **cinética de primeira ordem** que em escala semilog, apresentam este comportamento linear (Figura 3.1). Nesta cinética, a quantidade de fármaco que sai do compartimento diminui proporcionalmente, conforme for diminuído sua concentração e quanto maior for esta concentração, maior quantidade eflui do compartimento [49].

O procedimento para identificar o número de compartimentos foi resumido entre as leituras de [3], [10] e [24]. O número de compartimentos necessários para ajustar os dados experimentais é no mínimo igual ao número de termos exponenciais da curva plasmática, ou seja, de fases identificadas nesse processo [3].

Primeiramente é traçada a reta da fase terminal. Ou seja, verificam-se quais pontos experimentais, plotados num plano cartesiano em escala semilogarítmica, alinham-se na fase de eliminação. Assim, obtém-se uma reta de inclinação β e B será o intercepto da reta com o eixo $\log C$.

Em seguida, para obter a(s) reta(s) da fase da distribuição, os pontos referentes à esta fase são obtidos por meio de uma *subtração dos dados iniciais da concentração* cujos pontos não fizeram parte da fase terminal e dos valores da concentração obtidos da reta da fase de eliminação, conforme mostra a Tabela 3.2, na seção 3.3.

Ao ajustar os pontos da fase de distribuição, podemos ter duas situações para os modelos em estudo:

- pontos alinhados e conseqüentemente apenas uma reta é obtida para a fase de distribuição. É o caso de um modelo bicompartimental. Esta fase é denominada como fase de distribuição rápida e normalmente é nomeada de fase α . Da reta obtida nesse procedimento, teremos a inclinação denominada de α e a ordenada A , será o intercepto desta reta com o eixo $\log C$ (veja Figura 3.4 da seção 3.2).
- pontos que apresentam um comportamento curvilinear, então deve-se repetir o procedimento novamente para decompor mais uma reta. É o caso de um modelo tricompartmental onde a fase de distribuição é composta por 2 retas, nomeadas como fase de distribuição rápida (fase β) e fase de distribuição lenta (fase γ).

Observação: dependendo do fármaco, as fases podem ser identificadas nessa ordem: fase de distribuição rápida, fase de eliminação e a fase de distribuição lenta, pois o fármaco pode ficar retido durante dias no organismo, justificando assim um decaimento muito lento ou pode ser fase α , fase γ e fase β .

A análise das curvas experimentais são feitas com o auxílio de programas computacionais, alimentados basicamente com os dados experimentais das diferentes amostras efetuadas durante a coleta de dados, após a administração do fármaco. Para fazer o ajuste linear o método utilizado é regressão linear ou o método de algoritmos com ajuste iterativo pelos quadrados mínimos [42] e [49].

Em geral, esses programas fornecem as curvas de ajuste para cada compartimento considerado para modelar a cinética do fármaco no organismo e os coeficientes de transferência e parâmetros referentes ao modelo compartimental [3].

Esses parâmetros e curvas provêm da resolução de sistemas de equações diferenciais ordinárias, cuja análise será realizada na próxima seção. Iniciaremos com o estudo dos modelos farmacocinéticos clássicos via EDO e na seção posterior, aplicaremos esta teoria a um conjunto de dados experimentais. Subsequentemente, utilizaremos estes dados na modelagem fuzzy.

3.2 Modelos farmacocinéticos clássicos

3.2.1 Estudos compartimentais

Os estudos compartimentais procedem de análises matemáticas referentes à transferência do fármaco entre compartimentos. Os fluxos unidirecionais de substância S transferida do compartimento 1 para o compartimento 2 e vice-versa, são dados respectivamente, por

- $J_{12} = k_{12}S_1$
- $J_{21} = k_{21}S_2$

onde k_{ij} são coeficientes de proporcionalidade entre quantidade de substância no compartimento i e o fluxo de i para j , ou seja

$$k_{ij} = \frac{J_{ij}}{S_i}$$

onde S é a quantidade de substância no compartimento i e J é o fluxo de i para j [49] e [52].

Deste modo representa-se, de forma bem simplificada, o movimento das moléculas do fármaco na corrente sanguínea (fluxo de massa) por longas distâncias e a transferência difusional, ou seja, molécula por molécula a curtas distâncias. A capacidade de atravessar barreiras (membranas celulares) é fortemente determinada pela lipossolubilidade do fármaco [41], conforme comentada no Capítulo 1.

Para a maioria dos casos estudados, podemos considerar o corpo como uma série de compartimentos interconectados no interior dos quais a concentração do fármaco permanece uniforme a partir de um determinado momento, pseudo-equilíbrio, após a administração do medicamento. Portanto, a análise do movimento das drogas no organismo é feita com o auxílio de modelos compartimentais [3], [14], [41], [42] e [49].

Iniciaremos com uma pequena introdução dos estudos cinéticos e logo após apresentaremos o modelo de um compartimento, também denominado monocompartimental. Subsequentemente, apresentaremos o modelo bicompartimental e por conseguinte o modelo tricompartimental. Para estes modelos consideramos o caso de administração intravenosa.

3.2.2 Estudos cinéticos

Nos estudos farmacocinéticos, a movimentação dos fármacos de um compartimento para outro modifica sua concentração nesses compartimentos. Classificam estas modificações como cinética de primeira ordem ou de ordem zero, havendo ainda cinética de Michaelis-Mentem. Tais modificações podem ser descritas por modelos matemáticos e o ajuste entre dados experimentais e curva obtida pelo modelo, dá a ideia do quanto o modelo se aproxima da realidade biológica [49].

O tratamento matemático do **estudo cinético de primeira ordem** é usado para descrever a saída do fármaco dos compartimentos do sistema. Assim, a taxa de remoção do fármaco de um compartimento é proporcional à sua concentração nesse local.

A quantidade de fármaco que sai diminui proporcionalmente, conforme for diminuído sua concentração e quanto maior for esta concentração, maior quantidade eflui do compartimento [49].

A maioria das drogas estudadas por modelos bicompartimental ou tricompartmental, seguem em seu processo de distribuição e eliminação a cinética de primeira ordem. Estas drogas são descritas por equações diferenciais lineares de primeira ordem [10], [15] e [49].

Há fármacos que obedecem à **cinética de ordem zero**. A taxa de transferência do fármaco entre os compartimentos não depende de sua concentração nestes compartimentos. Assim, por exemplo, a quantidade de fármaco transferido entre os compartimentos pode ser constante após determinado tempo. São os casos em que o princípio ativo do fármaco é liberado de forma lenta e constantemente.

No trabalho de tese de Araujo [2], modelos de um, dois e três compartimentos são utilizados com as diferentes cinéticas para fazer o ajuste da concentração plasmática após dose intravenosa aplicada em ratos. O fármaco estudado, foi melhor descrito por um modelo tricompartmental com **eliminação de Michaelis-Mentem**, ou seja, ocorre um processo de ordem zero no período quando as concentrações estão mais elevadas e um processo de primeira ordem quando as concentrações são menos elevadas.

Neste trabalho nos restringiremos a modelos com eliminação e distribuição de primeira ordem.

3.2.3 Modelo clássico monocompartimental

O modelo de compartimento único constitui o mais simples, e, presume que o fármaco seja absorvido e distribuído instantânea e homogeneamente, por todos os líquidos e tecidos do organismo [52]. Este compartimento é representado pelo plasma (ou líquido extracelular) onde o fármaco é distribuído no corpo pelos tecidos ricos em vasos sanguíneos. Em vista disso, apenas o processo de eliminação é estudado por este modelo.

Exemplos de fármacos estudados por este modelo: traçador radiativo ^{125}I , vanco-

micina, [42] e [52]. Há um livro-texto para um curso introdutório em farmacocinética, disponível online em [31], reúne vários artigos com dados experimentais. O mesmo cita vários fármacos que foram estudados pelo modelo monocompartimental após dose intravenosa. Existem artigos que comparam a taxa de absorção entre administração intravenosa e oral, existem outros que procuram estimar parâmetros como k_e quando os indivíduos têm cirrose hepática ou apresentam problemas renais.

A Figura 3.2 representa o esquema padrão para o modelo monocompartimental.

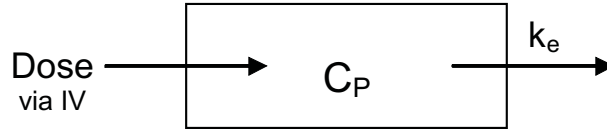


Figura 3.2: Esquema padrão do modelo monocompartimental.

Este modelo supõe que a concentração de um fármaco C decai a uma velocidade que é proporcional, em cada instante, a sua própria concentração [8]. Em termos matemáticos, temos a equação diferencial:

$$\frac{dC_p}{dt} = -k_e C_p \quad (3.1)$$

onde k_e é a constante de velocidade de eliminação do medicamento do organismo. Todos os tipos de eliminação da droga: biotransformação, secreção, excreção renal, etc., estão relacionados à taxa de eliminação (k_e) [49].

A equação (3.1) pode ser resolvida por integração direta, por ser uma equação diferencial separável e a solução geral é dada por:

$$C_p(t) = C_o e^{-k_e t} \quad (3.2)$$

onde $C_o = \frac{Dose}{V_d}$ é a concentração inicial no instante $t = 0$, V_d é o volume aparente de distribuição (definido no Capítulo 1). Para simplificar a notação vamos utilizar $C_p(t) = C(t)$.

A meia-vida ($t_{\frac{1}{2}}$) é determinada partindo da equação (3.2). Podemos determinar a relação entre a $t_{\frac{1}{2}}$ e k_e .

$$C(t) = C_o e^{-k_e t} \implies \ln C = \ln C_o - k_e t.$$

Quando $t = t_{\frac{1}{2}}$, temos:

$$C = \frac{C_o}{2}$$

Assim, substituindo em (3.2), obtemos:

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_e} \quad (3.3)$$

Quando aplicamos logaritmo na equação (3.2), obtemos uma reta na escala semi-logarítmica, onde k_e é a inclinação desta reta. Com o conhecimento da inclinação da reta, podemos obter a meia-vida de uma maneira muito simples (equação (3.3)). Neste capítulo, nas seções 3.3 e 3.4, através de dados experimentais plotados em escala semilog, obtemos retas e suas respectivas meias-vidas utilizando a equação (3.3).

Existem drogas no sangue que não se equilibram rapidamente em tecidos extravasculares, elas são estudadas por modelos com mais de um compartimento.

3.2.4 Modelo clássico bicompartimental

O modelo monocompartimental constitui claramente uma excessiva simplificação do ponto de vista fisiológico. As características das diferentes partes do corpo, como o cérebro, o tecido adiposo e o músculo, são muito diferentes em termos de seu suprimento sanguíneo e isso pode afetar consideravelmente o tempo de distribuição e ação do medicamento. O modelo de dois compartimentos assemelha-se mais à situação real, sem envolver complicações excessivas [41].

O modelo bicompartimental procura descrever principalmente os processos de eliminação e distribuição e portanto, estuda a transferência entre compartimentos. Este modelo é composto por um compartimento central (C_1), geralmente é constituído pelo espaço vascular e pelos tecidos altamente irrigados (coração, pulmões, rins, cérebro e

fígado) e um compartimento periférico (C_2) formado por tecidos de menor perfusão como os músculos, a pele e tecido gorduroso.

A distribuição é praticamente instantânea nos órgãos ou tecidos ricos em vasos sanguíneos e mais lenta nos tecidos pouco irrigados e este é o fator que mais afeta a cinética do fármaco. Depois da fase de distribuição, predomina o processo da eliminação estudado pela fase de eliminação [15], [42] e [52], mas fisiologicamente, os processos ocorrem simultaneamente no organismo.

Partimos do princípio de que a droga somente entra ou sai do modelo bicompartimental através do compartimento central e o compartimento periférico funciona como um reservatório ligado somente ao central. A droga pode deixar o compartimento central ou por distribuição para o periférico, ou por eliminação para o exterior. A Figura 3.3 representa o esquema padrão do modelo bicompartimental.

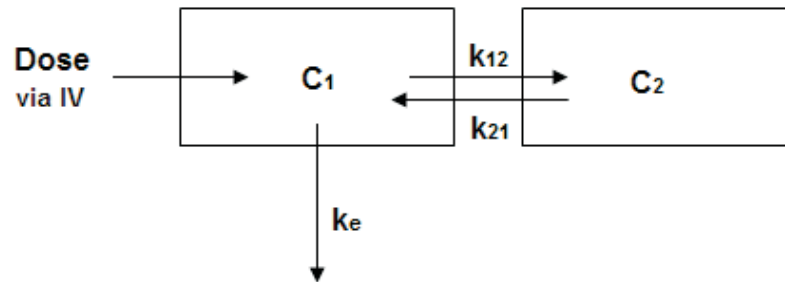


Figura 3.3: Esquema padrão de modelo bicompartimental.

No modelo considerado, a concentração de droga no compartimento periférico (C_2) depende da concentração desta substância no compartimento central (C_1) e das taxas de transferências entre ambos compartimentos:

- (k_{12}): taxa de transferência de (C_1) para (C_2).
- (k_{21}): taxa de transferência de (C_2) para (C_1).

A fase da distribuição finaliza quando a concentração atinge um equilíbrio, denominado **pseudo-equilíbrio**. Nesse estado não há mais trocas entre os compartimentos

e de acordo com seu clearance segue um decaimento. Este modelo, também considera que todos os tipos de eliminação da droga do compartimento central (biotransformação, secreção, excreção renal, etc.) estão relacionados à taxa de eliminação (k_e) [49].

Várias drogas são estudadas por este modelo, por exemplo: phenobartital , diazepam, meto-hexatil, L,L-EC- ^{99m}Tc e vancomicina [3], [24], [42] e [52].

De acordo com este modelo, temos o sistema de equações diferenciais lineares de primeira ordem:

$$\begin{cases} \frac{dC_1}{dt} = -(k_{12} + k_e)C_1 + k_{21}C_2, \\ \frac{dC_2}{dt} = -k_{21}C_2 + k_{12}C_1. \end{cases} \quad (3.4)$$

Condições iniciais: para $t = 0$ temos $C_1(t) = \frac{A+B}{V_1}$ e $C_2(t) = 0$ onde V_1 é o volume do líquido do C_1 . Na prática, pela dificuldade de quantificar, considera-se V_1 o próprio V_d .

Um caminho para a resolução do sistema (3.4) é o uso da transformada de Laplace. Este sistema pode ser reduzido por um processo de eliminação para uma equação de segunda ordem. Para determinarmos C_1 , derivamos a primeira equação do sistema (3.4) e obtemos:

$$\frac{d^2C_1}{dt^2} = -(k_{12} + k_e)\frac{dC_1}{dt} + k_{21}\frac{dC_2}{dt} \quad (3.5)$$

Da primeira equação do sistema (3.4) isolamos C_2 e obtemos:

$$C_2 = \frac{1}{k_{21}} \left[\frac{dC_1}{dt} + (k_{12} + k_e)C_1 \right] \quad (3.6)$$

Substituímos C_2 (equação (3.6)) na segunda equação do sistema (3.4) e obtemos:

$$\frac{dC_2}{dt} = -k_{21}C_2 + k_{12}C_1 = -k_{21} \left[\frac{1}{k_{21}} \left(\frac{dC_1}{dt} + (k_{12} + k_e)C_1 \right) \right] + k_{12}C_1 \quad (3.7)$$

Substituímos $\frac{dC_2}{dt}$ em (3.5) e obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{d^2C_1}{dt^2} &= -(k_{12} + k_e)\frac{dC_1}{dt} + k_{21} \left[-\frac{dC_1}{dt} - k_{12}C_1 - k_eC_1 + k_{12}C_1 \right] \\ &= -(k_{12} + k_e + k_{21})\frac{dC_1}{dt} - k_{21}k_eC_1 \end{aligned} \quad (3.8)$$

A equação de segunda ordem para o compartimento C_1 (considere $C_1(t) = C(t)$) é dada por:

$$\frac{d^2C}{dt^2} + \pi_1 \frac{dC}{dt} + \pi_2 C = 0 \quad (3.9)$$

onde $k_{12} + k_{21} + k_e = \pi_1$ e $k_{21}k_e = \pi_2$.

Usando a variável auxiliar λ em (3.9) obtemos a equação característica:

$$\lambda^2 + \pi_1 \lambda + \pi_2 = 0 \quad (3.10)$$

Assim, resolvendo esta equação (3.10), temos:

$$\lambda_1 = -\alpha \text{ e } \lambda_2 = -\beta$$

Antes de obtermos a solução geral da primeira equação do sistema (3.4), parâmetros e constantes devem ser determinados. Seus cálculos podem ser encontrados em [10] e [52]. Apenas exibimos suas fórmulas:

Para determinar α e β :

$$\alpha = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_e) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4k_{21}k_e}}{2} \quad (3.11)$$

$$\beta = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_e) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4k_{21}k_e}}{2} \quad (3.12)$$

Para determinar as meia-vidas da fase α e da fase β :

$$t_{\frac{1}{2}\alpha} = \frac{\ln 2}{0.5[(k_{12} + k_{21} + k_e) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4k_{21}k_e}]} \quad (3.13)$$

$$t_{\frac{1}{2}\beta} = \frac{\ln 2}{0.5[(k_{12} + k_{21} + k_e) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4k_{21}k_e}]} \quad (3.14)$$

Inspecionando as equações (3.13) e (3.14), as meias-vidas refletem os processos de distribuição entre os compartimentos e a eliminação.

Para determinar as constantes teóricas A e B:

$$A = \frac{Dose.(\alpha - k_{21})}{V_d.(\alpha - \beta)} \quad (3.15)$$

$$B = \frac{Dose.(k_{21} - \beta)}{V_d.(\alpha - \beta)} \quad (3.16)$$

Para determinar as taxas de transferência:

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B} \quad (3.17)$$

$$k_{12} = \beta + \alpha - k_{21} - k_e \quad (3.18)$$

A determinação da taxa de eliminação pode ser obtida de diferentes formas:

$$k_e = \frac{A + B}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \quad (3.19)$$

ou ainda:

$$k_e = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} \quad (3.20)$$

O valor de k_e , quando não encontrado explicitamente, pode ser deduzido facilmente pela equação (3.3), partindo-se do valor da meia-vida de eliminação [49], conforme vimos seção anterior:

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}\beta}}$$

Para determinar os volumes:

$$V_1 = \frac{Dose}{A + B} \quad (3.21)$$

$$V_d = V_1 + V_2 \quad (3.22)$$

Conforme vimos no Capítulo 1, o volume de distribuição pode também ser obtido pela razão da dose administrada D pela concentração no plasma C_p :

$$V_d = \frac{Dose}{C_p} \quad (3.23)$$

E finalmente, obtemos a solução geral da equação (3.9):

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (3.24)$$

Pelo sistema de equações diferenciais de um modelo bicompartimental (sistema (3.4)) obtemos a solução geral que descreve a concentração do fármaco do compartimento central C_1 (equação (3.24)). Pelo sistema (3.4) também podemos obter uma solução que descreve a concentração do compartimento periférico C_2 .

Para obtê-la, considere a equação (3.24) e derive-a em relação ao tempo e obtenha:

$$\frac{dC_1}{dt} = -A\alpha e^{-\alpha t} - B\beta e^{-\beta t} \quad (3.25)$$

Substitua em (3.6) as expressões de $\frac{dC_1}{dt}$ (equação (3.25)) e C_1 (equação (3.24)) e obtenha a solução geral para o compartimento periférico:

$$C_2(t) = \frac{1}{k_{21}}[A(k_{12} + k_e - \alpha)e^{-\alpha t} + B(k_{12} + k_e - \beta)e^{-\beta t}] \quad (3.26)$$

É também possível obtermos uma curva para descrever a quantidade de fármaco eliminada pelo organismo (C_e) através do sistema de EDO. Para isto, basta considerar no sistema (3.4) mais uma equação a qual representará a eliminação do medicamento em função do tempo. Como predito, supomos que a saída ocorre somente pelo compartimento central (C_1 ou apenas C). Portanto, a equação diferencial que representa a eliminação do medicamento do corpo é dada por:

$$\frac{dC_e}{dt} = k_e C \quad (3.27)$$

onde (k_e) é a constante de velocidade de eliminação do medicamento do organismo [31] e [49].

Substituindo C em (3.27) pela expressão que descreve a concentração de fármaco no sangue (equação (3.24)) e integrando, obtemos a solução:

$$C_e(t) = \frac{Ak_e}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t}) + \frac{Bk_e}{\beta}(1 - e^{-\beta t}) \quad (3.28)$$

Representações gráficas das curvas obtidas através do sistema (3.4):

A Figura 3.4 ilustra a curva da solução obtida da equação (3.24), a qual descreve a concentração do fármaco no compartimento C_1 em função do tempo em escala semilog.

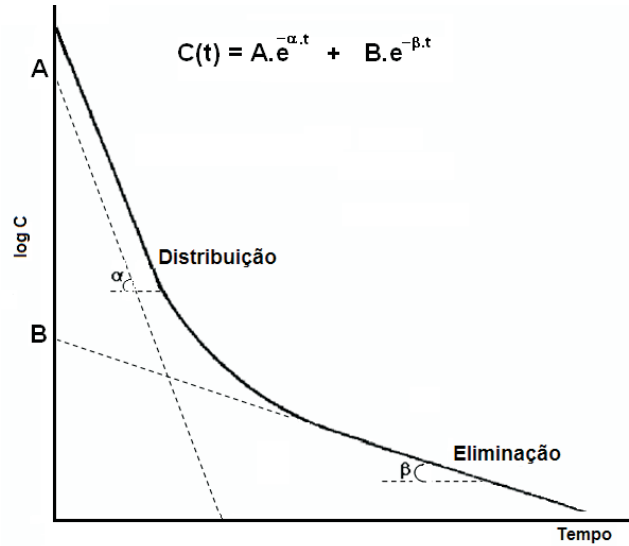


Figura 3.4: Curva de concentração plasmática ($C(t)$) após administração da dose única de um fármaco via intravenosa. Fonte: [49].

Observando o gráfico da Figura 3.4 podemos identificar as duas fases: fase α e fase β . Em escala semilogarítmica, a curva pode ser decomposta em duas retas relacionadas, cada uma às respectivas fases da curva.

Como podemos observar, a primeira fase é a distribuição da droga dada pela rápida queda de concentração sanguínea transferida do sangue para os tecidos (fase α). A seguir ocorre a fase de eliminação (fase β) que consiste no desaparecimento da droga de todos os compartimentos [15].

Observando a curva resultante de um modelo bicompartimental, parece que o fármaco é rapidamente eliminado pelo organismo o que não é verdade. O decréscimo da concentração do fármaco no sangue deve-se a distribuição que é o processo que mais interfere na cinética dos fármacos estudados por modelos farmacocinéticos [5], [10] e [47].

As curvas da Figura 3.5 são de um modelo bicompartimental, utilizado nos estudos do composto L,L-EC- ^{99m}Tc aplicados em camundongos. As curvas em escala semilog, expressam a porcentagem de dose administrada do composto em função do tempo nos diferentes compartimentos do modelo proposto por Araujo [3].

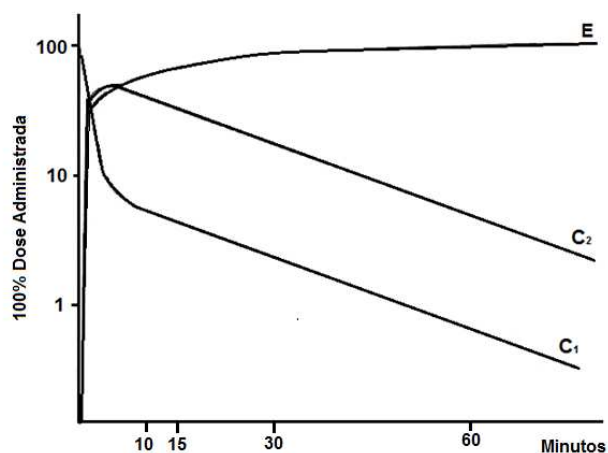


Figura 3.5: Curvas em escala semilog do modelo proposto por Araujo para o estudo de L,L-EC- ^{99m}Tc [3].

A curva indicada pela letra E, refere-se à curva da eliminação do fármaco, que neste estudo foi predominantemente excretada pelos rins. As notações C_1 e C_2 são denotados para compartimento sanguíneo e compartimento extra-vascular, respectivamente. As

meias-vidas obtidas foram $t_{\frac{1}{2}\alpha}$ é 0.58 minutos e $t_{\frac{1}{2}\beta}$ é 13.12 minutos, o que comprovam um decaimento muito rápido na fase da distribuição e mais lento na fase de eliminação.

Podemos observar graficamente que, a partir de um certo momento para as duas curvas C_1 e C_2 , na escala semilog, as retas ficam paralelas localmente e indicam o esvaziamento do fármaco nos compartimentos, ou seja, designa que finalizou a fase de distribuição em C_1 e finalizou a fase de absorção em C_2 e conseqüentemente, o processo de eliminação está determinando a cinética no organismo. A este estado dá-se o nome de pseudo-equilíbrio.

Existem drogas que ficam retidas em algum tecido específico ou órgão durante muito tempo no organismo. Essas drogas são estudadas normalmente por modelos de três compartimentos.

3.2.5 Modelo clássico tricompartmental

No modelo bicompartimental consideramos o compartimento sanguíneo e o extracelular de tecidos altamente perfundidos como compartimento único. No entanto, para alguns fármacos as diferenças nesses compartimentos são significativas a ponto de tornar-se necessário considerar esses compartimentos separados. Isto determina o estudo do modelo tricompartmental [49]. Assim normalmente, C_1 representa o compartimento sanguíneo (plasma), C_2 representa o compartimento interstício (líquido acumulado entre as células) e C_3 representa tecidos pobres em vasos sanguíneos (líquido no interior das células).

Este modelo é mais complexo e mais fiel a realidade biológica [49]. Após rápida introdução de um fármaco no compartimento C_1 ocorre uma fase inicial de distribuição rápida, uma de distribuição lenta, seguido de uma fase de eliminação [15] e [49].

A Figura 3.6 representa o esquema padrão para o modelo tricompartmental.

O terceiro compartimento leva em consideração a retenção da droga no corpo, acumulada em órgãos ou tecidos específicos (normalmente pobres em vasos sanguíneos) ou ligada à proteínas. Assim, uma nova fase é estudada (fase γ), caracterizada por

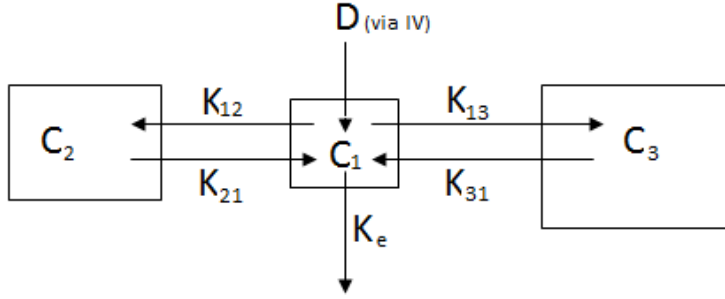


Figura 3.6: Esquema padrão de modelo tricompartmental.

um decaimento da concentração sanguínea muito lento, o qual denomina-se de fase de distribuição lenta.

O sistema de EDO que descreve esse modelo é:

$$\begin{cases} \frac{dC_1}{dt} = -(K_{12} + K_{13} + K_e)C_1 + K_{21}C_2 + K_{31}C_3, \\ \frac{dC_2}{dt} = -K_{21}C_2 + K_{12}C_1, \\ \frac{dC_3}{dt} = -K_{31}C_3 + K_{13}C_1. \end{cases} \quad (3.29)$$

- As condições iniciais quando $t = 0$ são: $C_1(t) = \frac{A+B+C}{V_1}$, $C_2(t) = 0$ e $C_3(t) = 0$.
- A solução geral do sistema (3.29) para C_1 :

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} \quad (3.30)$$

Na equação (3.30) simplificamos a notação $C_1(t)$ para $C(t)$.

- As **meias-vidas** em cada fase são:
 - Fase α (fase de distribuição rápida): $t_{\frac{1}{2}\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha}$;
 - Fase β (fase de eliminação): $t_{\frac{1}{2}\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$;

- Fase γ (fase de distribuição lenta): $t_{\frac{1}{2}\gamma} = \frac{\ln 2}{\gamma}$.

Este modelo foi utilizado para descrever a distribuição do composto PAHIDA- ^{99m}Tc aplicado em ratos Wiston desenvolvido no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares associada à USP [4].

Não obstante, de igual forma tem sido aplicado em estudos clínicos de fármacos como tiopental, fentanil, diazepam, furosemida, clordiazepóxido, lidocaína e digogina [15] e [52].

Na próxima seção, a partir de dados experimentais, vamos modelar primeiramente via EDO (modelagem clássica) e por conseguinte desenvolveremos o modelo farmacocinético aplicando a teoria dos conjuntos fuzzy (modelagem fuzzy).

3.3 Modelagem clássica

Os dados utilizados para modelar o decaimento da concentração do fármaco no plasma foram extraídos de [24], onde *uma única dose de 100mg de fenobartital, foi injetada intravenosamente em um paciente, do qual foram obtidos os seguintes valores de concentração plasmática ($C(t)$) em seus respectivos tempos:*

t	2	4	6	8	10	12	24	48	72	96
C (t)	1.63	1.30	1.17	1.04	0.94	0.86	0.68	0.54	0.44	0.36

Tabela 3.1: Dados experimentais das variáveis ($C(t)$) em (mg/L) e (t) em horas.

A fim de determinar as retas na escala semilog, utilizamos o método de quadrados mínimos para fazer o ajuste das retas com os dados experimentais ([24]). As retas são obtidas via um programa (Programa 1) que elaboramos no Matlab, disponibilizado no Apêndice. Este programa foi criado para a praticidade de obtermos as retas na escala semilog, o qual utilizamos nas duas modelagens.

Conforme vimos na primeira seção deste capítulo, descrevemos o procedimento para obter as retas para a modelagem clássica. Desta forma, plotamos em escala semilog os

dados experimentais (Tabela 3.1) a fim de determinarmos a reta que correspondem à fase de eliminação (fase β). Seleccionamos os pontos referentes à esta fase (dados finais da Tabela 3.1) e obtemos a reta:

$$y_{\beta}(t) = -0.0861 - 0.004t$$

Observe que por definição de logaritmo, temos para a fase β uma função exponencial correspondente à esta fase:

$$y_{\beta} = \log C_{\beta} \quad \Leftrightarrow \quad C_{\beta} = 10^{y_{\beta}}.$$

Para a fase da distribuição foi calculada a diferença conforme explicado na primeira seção deste capítulo. A Tabela 3.2 informa os pontos correspondentes à reta da fase da distribuição (fase α). A fase de distribuição é composta apenas por uma reta e graficamente observa-se os dados da Tabela 3.2 alinhados na Figura 3.7 sobre a reta α . Desta forma, como o conjunto de dados (dados finais da Tabela 3.1 para fase β e Tabela 3.2 para fase α) alinha-se localmente em duas retas, trata-se de um modelo farmacocinético bicompartimental.

Tempo (horas)	Concentração (mg/L)	$C(t) - C_{\beta}(t) = C_{\alpha}(t)$
2	1.63	$1.63 - 0.78 = 0.85$
4	1.30	$1.30 - 0.77 = 0.53$
6	1.17	$1.17 - 0.75 = 0.42$
8	1.04	$1.04 - 0.74 = 0.30$
10	0.94	$0.94 - 0.73 = 0.21$
12	0.86	$0.86 - 0.72 = 0.14$

Tabela 3.2: Cálculos para determinar a reta da fase de distribuição. Fonte: [24].

A reta obtida para fase α foi:

$$y_{\alpha}(t) = 0.114 - 0.0752t$$

Assim temos para a fase de distribuição a função exponencial correspondente à esta fase:

$$y_\alpha = \log C_\alpha \Leftrightarrow C_\alpha = 10^{y_\alpha}.$$

Embora os dados experimentais são números positivos, observa-se nas retas y_α e y_β a presença de coeficientes negativos. Isto ocorre porque as retas são o logaritmo da concentração, que por sua vez é o expoente da base decimal.

Pela Tabela 3.2 e graficamente (Figura 3.7) podemos observar que esta fase deixa de contribuir na cinética do fármaco no organismo a partir de 12h, momento em que a subtração (última coluna da Tabela 3.2) fica próxima de zero. Observamos na Figura 3.7 as retas obtidas via Programa 1.

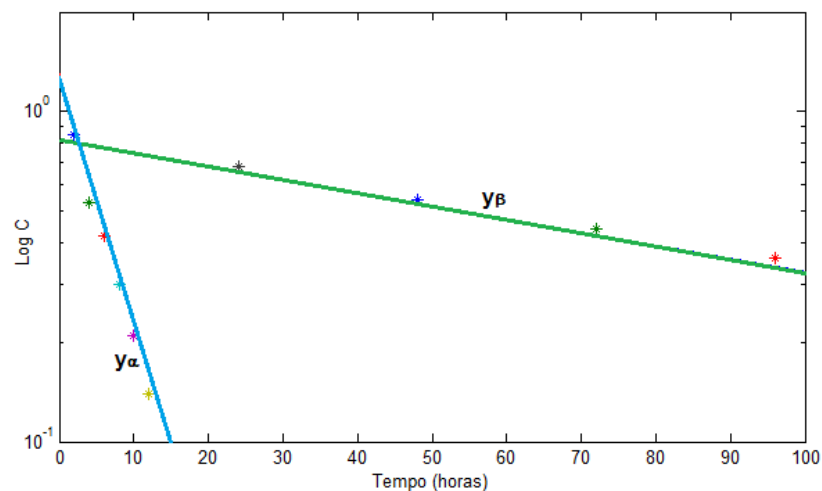


Figura 3.7: Retas em escala semilog para caso clássico: reta y_α com dados da Tabela 3.2 e reta y_β com dados finais da Tabela 3.1.

Na equação (3.24) temos os parâmetros A , B , α e β que na prática clínica são obtidos através das retas α e β em escala semilog. Desta forma, para a reta y_α o intercepto com o eixo $\text{Log } C$ é 0.114 e ao calcularmos $10^{0.114}$ obtemos a constante teórica A e α é obtido por meio da razão -0.0752 e $\log e$. Para a reta y_β , o intercepto com o eixo $\text{Log } C$

é -0.0861 e ao calcularmos $10^{-0.0861}$ obtemos a constante teórica B e β é obtido por meio da razão -0.004 e $\log e$.

Observação: na literatura, os gráficos em geral, utilizam logaritmo decimal, mas a solução geral de sistemas de EDO é uma soma de exponenciais naturais, conforme vimos anteriormente. Para fazer a mudança de base: *base decimal* para *base neperiana*, devemos ter o cuidado de dividir os coeficientes de cada reta por $\log e$.

Para determinar a curva que descreve o decaimento do fármaco no sangue, para o caso clássico, basta substituímos os valores obtidos para A , B , α e β na equação (3.24) conforme descrito anteriormente. Portanto, obtemos a solução (solução clássica):

$$C(t) = 1.3e^{-0.173t} + 0.82e^{-0.0092t} \quad (3.31)$$

Graficamente observamos a solução da equação (3.31) na Figura 3.8.

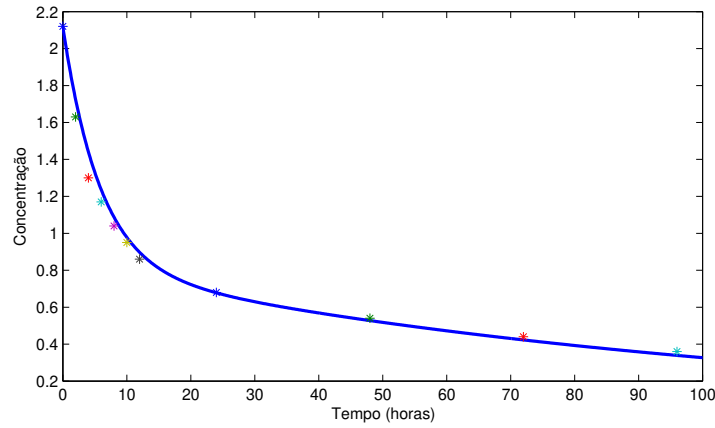


Figura 3.8: Curva clássica com os dados da Tabela 3.1.

Conforme abordado na seção anterior, o valor da meia-vida (equação (3.3)) pode ser obtido quando identificamos o valor da inclinação da reta encontrada na escala semilog. Assim, as meias-vidas de cada fase podem ser determinadas através das inclinações das retas obtidas na referida escala.

Utilizando a equação (3.3), obtemos os valores das meias-vidas de cada fase: $t_{\frac{1}{2}\alpha} \simeq 4h$ e $t_{\frac{1}{2}\beta} \simeq 75h$.

Quanto ao Fenobarbital, cujo nome comercial é Gardenal, na literatura farmacocinética encontramos algumas características: devida a ligação às proteínas (40% a 60%) a meia-vida de eliminação é muito longa: 2 a 6 dias no adulto. Ou seja, a meia-vida varia entre 48 e 144 horas. O valor obtido para a meia-vida neste estudo encontra-se contido entre os valores de referência [37].

Como a meia-vida de eliminação consiste num índice básico em farmacocinética, ele torna-se útil na determinação da concentração máxima em regimes de doses múltiplas. O valor de $t_{\frac{1}{2}\beta}$ determinado nesta modelagem é utilizado no Capítulo 4, no estudo de regimes de doses múltiplas.

Uma forma de observarmos o pseudo-equilíbrio no caso proposto, consistem em comparar graficamente as curvas que representam os dois compartimentos que descrevem o modelo bicompartimental clássico.

A equação (3.31) representa a concentração do fármaco do compartimento central C_1 e para descrever a concentração do compartimento periférico C_2 utilizamos a equação (3.26), conforme vimos na seção anterior. Utilizando as expressões de k_{21} e k_e apresentadas na seção anterior, referente ao modelo bicompartimental clássico e os valores A, B, α e β da equação (3.31), encontramos a curva que descreve C_2 :

$$C_2(t) = -1.1351e^{-0.173t} + 1.1353e^{-0.0092t}. \quad (3.32)$$

Graficamente vemos na Figura 3.9 a curva que representa o compartimento central (C_1 , também denotada por C) dada pela equação (3.31), bem como a curva que representa a concentração do fármaco no compartimento periférico (C_2) dada pela equação (3.32).

Observando as duas curvas na Figura 3.9, podemos identificar a fase de distribuição rápida em C_1 designada pela rápida queda na concentração de fármaco no sangue enquanto que, em C_2 , a concentração aumenta (fase de absorção), caracterizando assim troca de concentração entre os compartimentos. Quando não há mais troca entre os compartimentos predomina a fase de eliminação e, a este estado é chamado de pseudo-

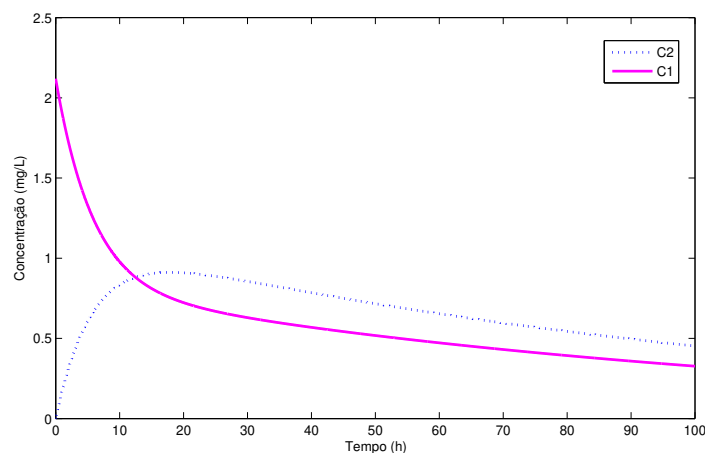


Figura 3.9: Curvas que representam o compartimento C_1 e C_2 via modelagem clássica.

equilíbrio.

Assim, a fase de eliminação nas duas curvas, graficamente é identificada pelo decaimento da concentração do fármaco nesses compartimentos e localmente é estabelecido por retas paralelas. Estes gráficos ajudam a identificar os processos de distribuição e eliminação da curva C_1 .

Na prática clínica, a aplicação dos modelos compartimentais nem sempre é fácil, pois a resolução destes modelos exige a utilização de equações diferenciais. A complexidade desses sistemas começa a surgir na medida que aumenta o número dos compartimentos, onde o número de parâmetros e taxas de transferências entre os compartimentos aumentam consideravelmente [42]. Outra dificuldade é devido a escassez de informação existente quando comparada com o número de parâmetros a determinar para a resolução do sistema de EDO. Essa dificuldade faz com que os farmacocinéticos recorram ao modelo monocompartimental como forma de simplificar o problema [10] e [42].

Além disso, os farmacocinéticos utilizam curvas obtidas a partir das soluções de EDO para ajustar os seus dados farmacocinéticos. O estudo farmacocinético via EDO é uma "caixa preta" para estes profissionais, fazendo com que "aceitem" essas soluções como "verdadeiras" restando-lhes apenas aprender a explorar os parâmetros que ali aparecem.

Em vista disso, propomos uma nova metodologia para obter uma curva que representa o decaimento da droga no corpo. Esta metodologia nos parece ser mais intuitiva, pois apresenta maior "autonomia" matemática para o profissional da área de farmacocinética uma vez que procura-se modelar a dinâmica da concentração do fármaco no sangue em função do tempo de um ponto de vista prático.

Desta forma, trabalharemos com as retas plotadas em escala semilog e a lógica fuzzy será utilizada para modelar a subjetividade presente nesse fenômeno. Ou seja, a linguagem verbal que o profissional utiliza para explicar como ocorre o decaimento da concentração do fármaco no sangue de um organismo, a saber: fase de distribuição e de eliminação.

3.4 Modelagem fuzzy

O comportamento localmente linear em escala semilogarítmica (Figura 3.10) do conjunto de dados coletados experimentalmente (Tabela 3.1), permitiu elaborar um modelo baseado em regras fuzzy, via método de inferência de Takagi-Sugeno-Kang (TSK). Este método fornece uma curva que descreve o decaimento da concentração do fármaco no plasma em função do tempo, de forma mais prática, sem utilizarmos a teoria de equações diferenciais.

A escolha pelo método de TSK deve-se a sua eficiência, transparência e facilidade no entendimento. Ao utilizarmos funções lineares afins, a interpretação matemática torna-se simples, além de reduzirmos consideravelmente o número de parâmetros quando comparados ao uso de EDO.

As formas de obtermos as retas para o caso fuzzy diferem da forma tradicional. Esta diferença está na reta referente à fase de distribuição, onde não é resultante de uma diferença conforme descrito anteriormente e sim, simplesmente a reta que ajusta os dados iniciais da coleta experimental quando plotados em uma escala semilog. Já para a fase de eliminação, a forma de se obtê-la é idêntica a clássica.

Retas utilizadas no modelo fuzzy são:

- Fase α : $y_\alpha(t) = 0.3263 - 0.0246t$
- Fase β : $y_\beta(t) = -0.0861 - 0.004t$

Podemos visualizá-las na Figura 3.10.

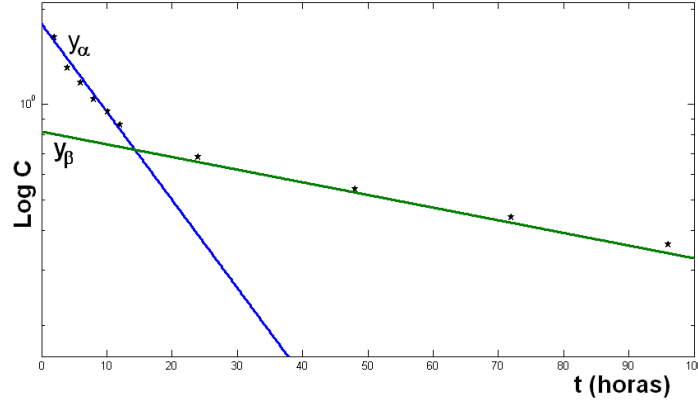


Figura 3.10: Retas na escala semilog, utilizadas na modelagem fuzzy.

As meias-vidas de cada fase são: $t_{\frac{1}{2}\alpha} \simeq 12h$ e $t_{\frac{1}{2}\beta} \simeq 75h$.

Ao compararmos essas meias-vidas com aquelas obtidas na modelagem clássica, observa-se uma grande diferença entre as meias-vidas obtidas na fase de distribuição, pois as retas desta fase em cada modelo, são obtidas de forma diferente. Como a reta da fase β é a mesma para as duas modelagens tem-se a mesma meia-vida para a fase de eliminação.

Nosso interesse consiste em reproduzir um modelo fuzzy para o sistema bicompartimental levando em conta que as saídas são as retas ajustadas conforme vemos na Figura 3.10. Desta forma, adotamos o método de inferência do tipo TSK onde os consequentes são as retas e os antecedentes são "tempo baixo" e "tempo não-baixo". Para modelar a variável linguística tempo, contamos com a colaboração de um especialista na área, a fim de definirmos o tipo de número fuzzy e o domínio de cada partição fuzzy. Essa escolha influencia no sucesso desta modelagem.

Adotamos para esta modelagem, números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal e podemos utilizar o pacote *Fuzzy Logical Toolbox* disponível no Matlab [1] para plotarmos as funções de pertinência e para obtermos a curva ou podemos trabalhar no próprio

Matlab. Ao invés de utilizarmos o pacote, optamos pelo Matlab, elaboramos um programa (Programa 2), que nos permitiu construir as funções de pertinência dos números fuzzy adotados nesta modelagem além de obtermos a curva fuzzy, ou seja, a saída geral do método TSK. Este programa está disponível no Apêndice.

As equações dos números fuzzy tipo triangular e trapezoidal (Figura 3.11) são:

- Para "tempo baixo" (número fuzzy triangular):

$$\varphi_{A_1}(t) = \begin{cases} 1 - \frac{t}{22} & \text{se } 0 < t \leq 22, \\ 0 & \text{se } t > 22. \end{cases} \quad (3.33)$$

- Para "tempo não-baixo" (número fuzzy trapezoidal):

$$\varphi_{A_2}(t) = \begin{cases} \frac{t}{22} & \text{se } 0 < t \leq 22, \\ 1 & \text{se } t > 22. \end{cases} \quad (3.34)$$

Na Figura 3.11 temos a visualização gráfica dos números fuzzy escolhidos para modelar o decaimento do fármaco no corpo.

Analisando a Figura 3.11:

Há um valor t^* na Figura 3.11 de maior indecisão na transição entre as duas fases:

$$\varphi_{A_1}(t^*) = \varphi_{A_2}(t^*) = 0.5.$$

O valor t^* pode ser facilmente através das equações das funções de pertinência descritas acima (equações (3.33) e (3.34)). No nosso caso, t^* é 11h, momento em que a concentração referente à fase de distribuição (fase α) decai praticamente pela metade (a saber, a meia-vida desta fase é 12h). Desta forma, a fase de distribuição deixa de predominar na cinética do fármaco no organismo e a eliminação começa a prevalecer nesta cinética.

O papel de cada função de pertinência é descrever como cada fase contribui na cinética do fármaco no organismo. Assim, no primeiro momento, o gráfico da φ_{A_1}

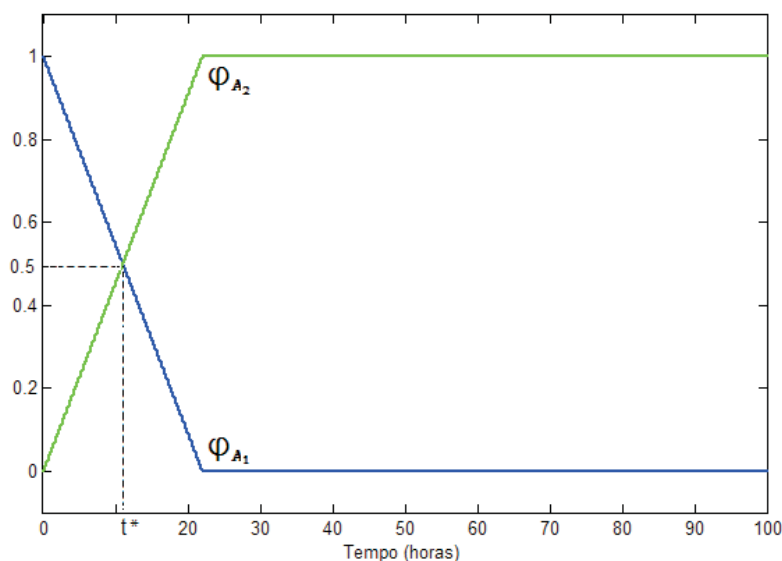


Figura 3.11: Funções de pertinência dos números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal.

procura descrever a fase de distribuição em que a reta decrescente retrata a queda brusca da concentração e a partir do tempo $t = 22$, este processo não contribui mais com a cinética prevalecendo assim, o processo da eliminação. Isto condiz com a observação feita nos gráficos da Figura 3.9 (modelagem clássica). Nela, observamos que a fase de eliminação predomina quando graficamente o decaimento é localmente obtido por retas paralelas.

O gráfico da φ_{A_2} procura descrever a fase de eliminação. No primeiro momento, sua influência na cinética é fraca, ou seja, a quantidade de fármaco eliminada ainda é pequena quando comparada com a que está presente no organismo. Conforme o tempo passa, esta fase começa a contribuir cada vez mais na cinética do fármaco no corpo. Pelo fato de ser uma administração única, dado um certo tempo (neste caso, $t = 22$), a fase de eliminação determina a cinética do fármaco no organismo. Observe que a partir de 22h temos $\varphi_{A_1}(t) = 0$ enquanto que $\varphi_{A_2}(t) = 1$. Fisiologicamente, a eliminação inicia logo após a administração do fármaco e a função φ_{A_2} procura ser fiel a essa cinética de excreção do fármaco no organismo e a representa de forma intuitiva.

Para formular este modelo, utilizou-se um sistema de base de regras fuzzy. Através do conhecimento de um especialista da área são construídas a base de regras fuzzy. Para nossa modelagem, apenas duas regras formam a base, onde cada regra dispõe de uma variável de entrada (tempo) e de uma variável de saída (funções exponenciais) conforme mostra a Tabela 3.3.

Assumimos a base de regras da Tabela 3.3:

R_1 : se (t) é baixo (A_1), então $y_\alpha = a_1 - \alpha.t \Leftrightarrow C_\alpha = 10^{y_\alpha}$ (fase α).
R_2 : se (t) é não-baixo (A_2), então $y_\beta = a_2 - \beta.t \Leftrightarrow C_\beta = 10^{y_\beta}$ (fase β).

Tabela 3.3: Base de regras do modelo farmacocinético fuzzy.

onde t é a variável tempo e C_α e C_β são as funções exponenciais referentes à cada fase.

Assim, pelo método de inferência TSK descrito no Capítulo 2, a saída geral é dada por:

$$C(t) = \frac{\varphi_{A_1}(t).10^{y_\alpha} + \varphi_{A_2}(t).10^{y_\beta}}{\varphi_{A_1}(t) + \varphi_{A_2}(t)} \quad (3.35)$$

onde $C(t)$ é a concentração do fármaco no sangue do indivíduo e os pesos (definido pelo operador t-norma mínimo) são obtidos pelos próprios números fuzzy A_1 e A_2 , pois temos apenas uma variável de entrada. Assim, estes pesos são as funções de pertinência que retratam a contribuição de cada fase na dinâmica da variável modelada.

Pelas expressões das retas y_α e y_β e pelas equações (3.33) e (3.34), a saída do modelo (equação (3.35)) é dada por:

$$C(t) = \begin{cases} \frac{(22-t)}{22} 10^{(0.3263-0.0246t)} + \frac{t}{22} 10^{(-0.0861-0.004t)} & \text{se } 0 < t \leq 22 \\ 10^{(-0.0861-0.004t)} & \text{se } t > 22 \end{cases} \quad (3.36)$$

A Figura 3.12 é a curva obtida pelo método TSK (equação (3.36)). Como podemos perceber, a curva ajusta bem os dados.

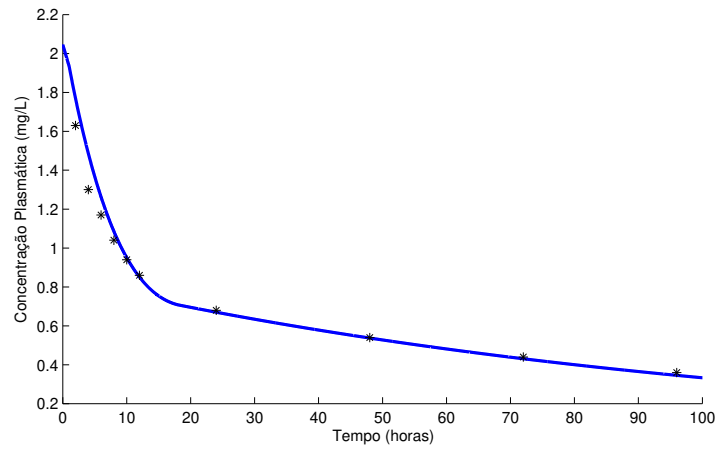


Figura 3.12: Curva obtida pelo método TSK e os dados da Tabela 3.1.

Ao utilizarmos diferentes tipos de números fuzzy, trapezoidais, sigmoidal e sino generalizado, o método TSK gera curvas que descrevem a concentração do fármaco no sangue.

3.4.1 Estudo comparativo entre diferentes modelos

A seguir faz-se a comparação entre as curvas para concentração no sangue obtidas através da modelagem fuzzy. Tem-se a possibilidade de modelar a concentração utilizando diferentes funções de pertinência. Por conseguinte, faz-se uma rápida comparação entre as curvas obtidas via TSK e via EDO. E para finalizar, apresentamos a solução clássica obtida através do método de TSK.

Comparação entre diferentes curvas obtidas pela modelagem fuzzy

Uma maneira de modelarmos a concentração do fármaco em estudo é utilizando números fuzzy tipo trapezoidal (Figura 3.13) cujas equações são:

- Para "tempo baixo":

$$\varphi_{A_1}(t) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq t \leq 1, \\ 1 - \frac{(t-1)}{14.5} & \text{se } 1 < t \leq 15.5, \\ 0 & \text{se } t > 15.5. \end{cases} \quad (3.37)$$

- Para "tempo não-baixo":

$$\varphi_{A_2}(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \leq t \leq 1, \\ \frac{(t-1)}{14.5} & \text{se } 1 < t \leq 15.5, \\ 1 & \text{se } t > 15.5. \end{cases} \quad (3.38)$$

Outra opção para modelarmos a concentração do Fenobarbital é utilizar os números fuzzy do tipo sino generalizado e sigmoidal (Figura 3.14), cujas equações são:

- Para "tempo baixo":

$$\varphi_{A_1}(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{11.5}\right)^5} \quad \text{para } t \geq 0 \quad (3.39)$$

(função de pertinência sino generalizado).

- Para "tempo não-baixo":

$$\varphi_{A_2}(t) = \frac{1}{1 + e^{(11.5-t)}} \quad \text{para } t \geq 0 \quad (3.40)$$

(função de pertinência sigmoidal).

Nesta modelagem, nas equações (3.39) e (3.40) observa-se que o valor 11.5 pode variar entre 8 a 15. Ou seja, há uma grande margem para variar este valor o qual gera uma curva que ajusta satisfatoriamente os dados experimentais. Isto comprova a flexibilidade em modelar a concentração plasmática e a robustez do modelo fuzzy.

Quando adotamos números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal também observa-se esta possibilidade. Assim, pode-se variar o parâmetro tempo, momento em que definimos onde seccionamos o domínio da função por partes e o método TSK produz a curva de interesse.

Nas Figuras 3.13 e 3.14 temos a visualização gráfica dos números fuzzy escolhidos para modelar o decaimento do fármaco no corpo (curvas C2 e C3 da Figura 3.15 respectivamente).

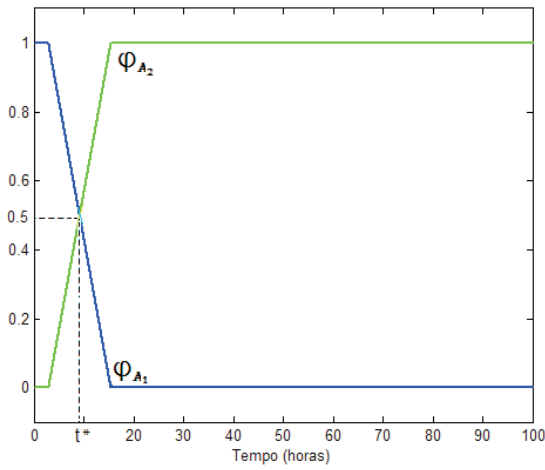


Figura 3.13: Funções de pertinência dos números fuzzy do tipo trapézio.

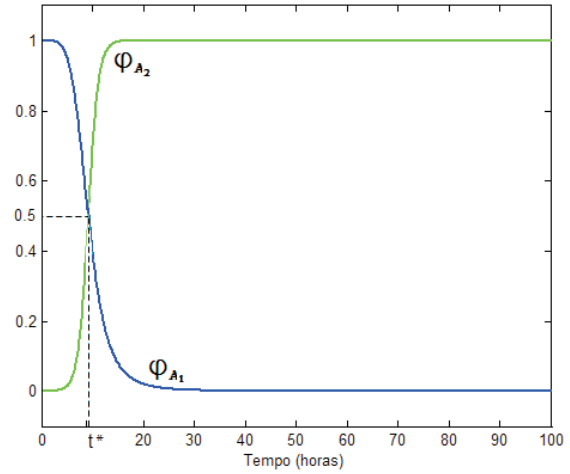


Figura 3.14: Funções de pertinência dos números fuzzy sigmoidal e seno generalizado.

O valor de t^* para as funções de pertinência das Figuras 3.13 e 3.14 foi de 8.25h e 11.5h respectivamente. Em t^* o grau de pertinência para estas funções de pertinência é 0.5, conforme comentado anteriormente.

Se os números fuzzy forem trapezoidais (equações (3.37) e (3.38)), então a saída do modelo (equação (3.35)) é dada por:

$$C(t) = \begin{cases} 10^{(0.3263-0.0246t)} & \text{se } 0 \leq t \leq 1 \\ \frac{(15.5-t)}{14.5} 10^{(0.3263-0.0246t)} + \frac{(t-1)}{14.5} 10^{(-0.0861-0.004t)} & \text{se } 1 < t \leq 15.5 \\ 10^{(-0.0861-0.004t)} & \text{se } t > 15.5 \end{cases} \quad (3.41)$$

as retas y_α e y_β foram substituídas na equação (3.35)).

Para modelar a concentração utilizando números fuzzy do tipo sino generalizado e sigmoidal, é necessário fazer um ajuste nos parâmetros da reta da fase α . Sendo assim, a reta considerada para esta fase é $y_\alpha(t) = 0.3111 - 0.0335t$ e a reta da fase β permanece a mesma. Desta forma, se consideramos os números fuzzy da Figura 3.14 (equações (3.39) e (3.40)), a saída do modelo (equação (3.35)) é dada por:

$$C(t) = \frac{\left(\frac{1}{1+(\frac{t}{11.5})^5}\right)10^{(0.3111-0.0335t)} + \left(\frac{1}{1+e^{(11.5-t)}}\right)10^{(-0.0861-0.004t)}}{\frac{1}{1+(\frac{t}{11.5})^5} + \frac{1}{1+e^{(11.5-t)}}} \quad (3.42)$$

as retas y_α e y_β foram substituídas na equação (3.35)).

Utilizamos os números fuzzy do tipo sigmoidal e sino generalizado para gerar curva via TSK (equação 3.42). Em forma de resumo, apresentamos este resultado (equação 3.42) no Congresso Congresso Brasileiro de Sistemas Fuzzy 2010 [34].

Na Figura 3.15 observamos as curvas obtidas utilizando diferentes tipos de números fuzzy: curva C1 obtida pela equação (3.36), curva C2 (equação (3.41)) e curva C3 (equação (3.42)). Nesta figura também visualizamos os dados da Tabela 3.1 os quais são plotados juntamente com os gráficos das curvas C1, C2 e C3. Das três modelagens, observa-se melhor ajuste quando adota-se números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal (C1).

Conforme constata-se na Figura 3.15, as curvas das diferentes modelagens obtidas através do método de TSK são semelhantes e estão praticamente sobrepostas. Desta forma, comprova-se a flexibilidade para modelar a concentração ao adotar diferentes tipos de números fuzzy. Por questão de praticidade, a curva C3 (equação (3.42)) obtida por números fuzzy do tipo sigmoidal e sino generalizado, por não ser definida por partes como os números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal, foi utilizada nas próximas simulações gráficas. A curva C3 escolhida para fazer os estudos de doses múltiplas não é a que melhor ajusta os dados experimentais. No próxima capítulo, utilizando C3 foi computado o índice de acúmulo e as concentrações máximas e mínimas. Interessante é comparar estes resultados com os obtidos pela modelagem clássica.

Comparação entre curvas obtidas via TSK (modelagem fuzzy) e EDO (modelagem clássica)

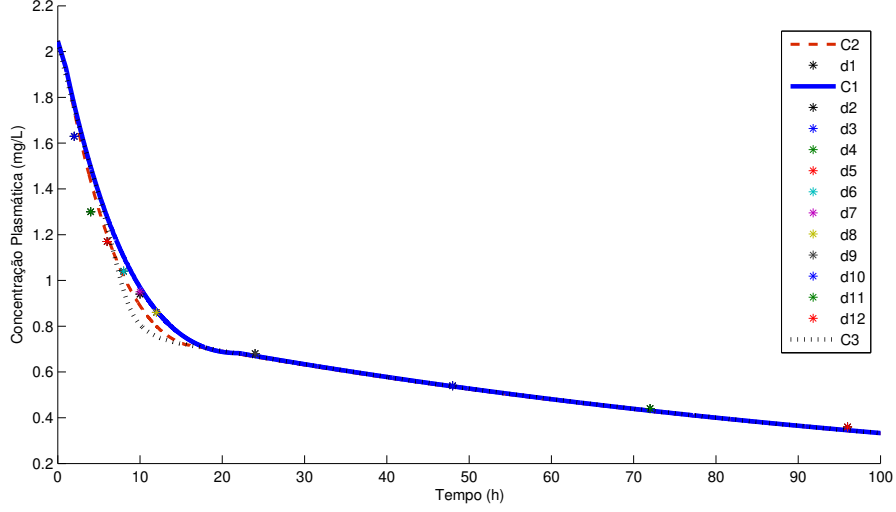


Figura 3.15: Comparando curvas via TSK obtidas utilizando diferentes tipos de números fuzzy.

A título de comparação, utiliza-se as curvas fornecidas através de um sistema de EDO e de um sistema fuzzy. A Figura 3.16 mostra que os gráficos das soluções determinística (equação (3.31)) e via TSK (equação (3.36)) juntamente com o conjunto de dados da Tabela 3.1, ajustaram-se num modelo bicompartimental.

Ao compararmos as curvas obtidas pelas diferentes modelagens, constatamos que ambas apresentam o mesmo comportamento qualitativo. Graficamente, a diferença das curvas está na curvatura, provavelmente por causa da diferença de como é obtida a reta α e de como é tratada a mudança de fase, em cada modelagem.

Conforme preposto, há um momento de transição das fases que na modelagem fuzzy pode ser interpretada quando o tempo é t^* , já na modelagem clássica é estudada por meio das curvas que representam os compartimentos central (C_1) e periférico (C_2) cujo gráfico vemos na Figura 3.9.

A solução clássica obtida através do método de TSK

Se considerarmos as funções de pertinência, funções constantes iguais a um, ou seja, $\varphi_{A_1}(t) = \varphi_{A_2}(t) = 1$ e se somarmos $\log 2$ em cada reta utilizada na modelagem clássica e

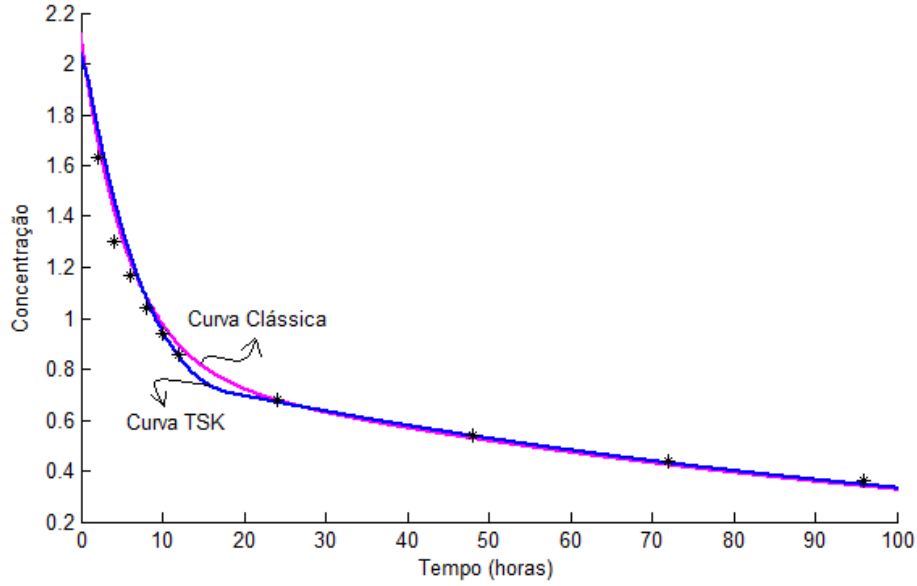


Figura 3.16: Curva clássica e curva obtida pelo método de TSK.

por conseguinte, se substituirmos na saída fornecida pelo método TSK (equação (3.35)) obteremos a mesma curva da modelagem clássica (equação (3.31)). Desta forma, o modelo clássico é um caso particular do modelo de TSK.

As retas da modelagem clássica utilizadas através do método de TSK são:

$$y_{\alpha}(t) = 0.11399 - 0.0752t + 0.3010299957 = 0.41501999 - 0.0752t$$

$$y_{\beta}(t) = -0.08618 - 0.004t + 0.3010299957 = 0.21484999 - 0.004t$$

O gráfico fornecido pela saída TSK é o mesmo da Figura 3.8. Portanto, podemos obter a solução clássica via método TSK.

Últimas Considerações

Na modelagem fuzzy, o estudo da cinética consiste praticamente através das retas na escala semilog e do conhecimento de um especialista da área para modelar cada fase com as funções de pertinência. As inclinações das retas são dadas por α e β . Por meio destas, obtemos as meias-vidas de cada fase, auxiliando assim, na descrição do decaimento do

fármaco no sangue do indivíduo medicado. Ao compararmos com a modelagem clássica de um modelo bicompartimental (seção Modelo clássico bicompartimental), uma grande vantagem reside na redução do número de constantes e parâmetros utilizados nesta modelagem.

Acreditamos que esta nova metodologia para modelar a dinâmica da concentração do fármaco no sangue pode ser aplicada em farmacologia, devida a sua facilidade na compreensão de cada etapa na construção do modelo. Por utilizar uma matemática básica, ou seja, acessível a todos, contribui-se assim na "autonomia" matemática para o profissional da área de farmacologia.

Embora este trabalho apresenta a modelagem do fármaco Fenobarbital, vale ressaltar aqui a possibilidade de fazer para outros fármacos a mesma análise. Através dos programas computacionais disponíveis no Apêndice, podemos por meio da modelagem fuzzy obter a curva que descreve a concentração do fármaco no corpo após a administração simples, conforme vimos neste capítulo.

Se os dados ajustassem em três retas em escala semilog, semelhante ao modelo tricompartmental conforme ilustrado na Figura 3.1, a base de regras seria composta por três regras, cujos consequentes seriam dados por cada uma dessas retas.

Este estudo contempla a aplicação do método de TSK em fármacos administrados intravenosamente, cujos padrões de modelos farmacocinéticos constatamos na primeira coluna da Figura 3.17. Para administrações extravasculares, como por exemplo vias oral, intramuscular e cutânea, cujos padrões de modelos encontram-se na segunda coluna da Figura 3.17, poderia-se estudá-los aplicando o método TSK. Nestes padrões verificamos que há uma reta crescente a qual representa a fase da absorção. Esta fase também pode ser modelada por conjuntos fuzzy de forma similar à apresentada para descrever a fase de distribuição e de eliminação do modelo bicompartimental fuzzy apresentado no decorrer desta seção.

É importante salientar que a ideia deste trabalho não é substituir o modo como tem-se tratado os modelos farmacocinéticos, via equação diferencial. Propõe-se isso sim, uma alternativa de se estudar o decaimento da concentração, uma vez que, do

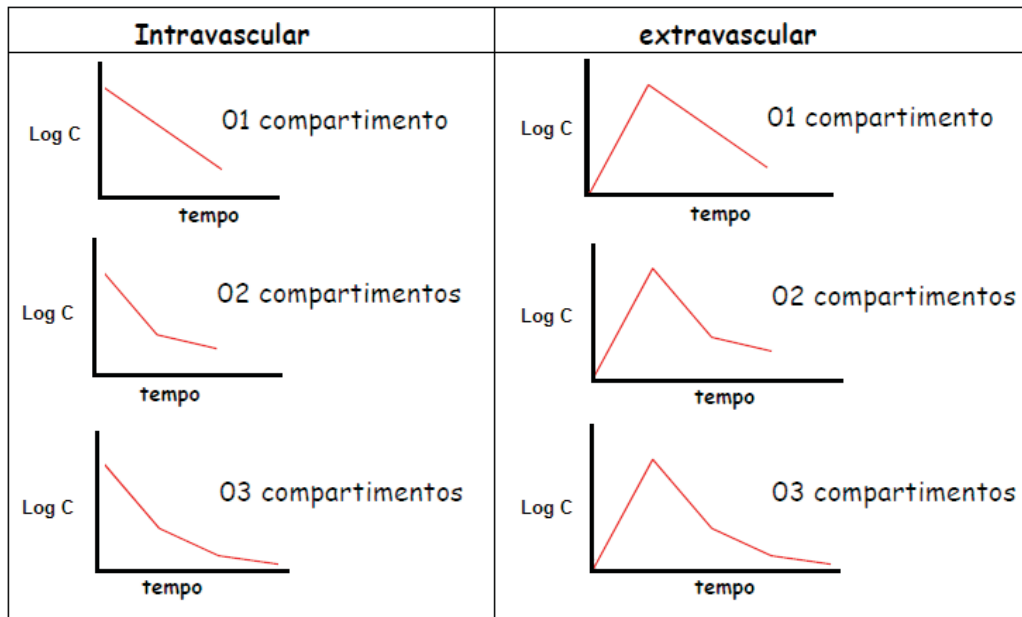


Figura 3.17: Padrões de modelos farmacocinéticos compartimentais em escala semilog para administração intravascular e extravascular. Fonte: [44].

ponto de vista prático, aparecem "retas", a saber y_α e y_β no estudo de alinhamento dos pontos e o método de inferência TSK é altamente indicado quando os consequentes são retas.

Cabe ressaltar que uma vantagem do modelo fuzzy é que o mesmo não exige conhecimento algum de teoria de equações diferenciais ordinárias. Os modelos com base em regras fuzzy são bastantes intuitivos e os métodos de TSK e Mamdani estão disponíveis em softwares como o Matlab [1].

Até aqui, estudamos apenas o caso de administração do tipo dose simples. No próximo capítulo é destinado ao caso de doses múltiplas. Inicia-se mostrando o estudo de doses múltiplas obtido através de um modelo farmacocinético monocompartimental clássico e na sequência faremos o estudo por meio de um modelo farmacocinético monocompartimental fuzzy via método de Mamdani. Em seguida, para modelos farmacocinéticos multicompartimentais utilizamos a curva via EDO (equação (3.31)) e a curva via TSK (equação (3.42)) para fazer o estudo de doses múltiplas.

Capítulo 4

Estudos de Doses Múltiplas

Os medicamentos podem ser ministrados em dose única, sucessivas em intervalos de tempos pré-determinados (T) ou em infusão contínua. Em geral, os fármacos são administrados na forma de doses repetidas, em lugar de injeções únicas.

O conhecimento da meia-vida é útil para obtermos a concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio. Esse platô da concentração constante é mantido pela repetição das doses com finalidade de substituir a parte do fármaco que é eliminada.

Estudos de doses múltiplas por meio de modelos farmacocinéticos compartimentais são importantes para elaborar os regimes posológicos a fim de determinar a dose, a concentração máxima e mínima, o índice de acúmulo, o tempo e o intervalo entre as doses. Estes são os parâmetros necessários para verificar se a concentração está definida dentro da margem terapêutica e quanto tempo leva-se para atingir o nível terapêutico.

4.1 Estudos de doses múltiplas através do Modelo Farmacocinético Monocompartimental Clássico

Após a primeira administração da droga, frequentemente toda quantidade de droga não é eliminada antes da segunda administração, e a concentração plasmática será mais elevada durante o segundo intervalo de dosagem que após a primeira administração

(princípio da superposição). Com a repetição da dose, as concentrações plasmáticas aumentam progressivamente até atingir um platô, isto é, atingir um estado de equilíbrio dinâmico. Neste estado, a quantidade de droga administrada é compensada pela quantidade de droga eliminada durante o intervalo de dosagem (denotado T).

Como mostrado no Capítulo 3, a solução geral da equação diferencial que descreve o modelo farmacocinético monocompartimental é

$$C(t) = C_o e^{-k_e t}, \quad (4.1)$$

onde C_o é a dose administrada, mas diluída pelo líquido do corpo (V_d), conforme vimos no capítulo anterior.

Suponhamos que depois de um tempo T , uma segunda dose C_o seja administrada. Antes e depois da 2ª dose temos:

$$C(T_-) = C_o e^{-k_e T_-} \text{ (quantidade de droga imediatamente antes da 2ª dose)}$$

$C(T_+) = C_o e^{-k_e T_+} + C_o$ (quantidade de droga logo após a aplicação da 2ª dose) e portanto, $C(t) = C_o(1 + e^{-k_e T})e^{-k_e(t-T)}$ nos dá a quantidade de droga no sangue no instante $t \geq T$.

Continuando com o tratamento, antes e depois da 3ª dose temos:

$$C(2T_-) = C_o(1 + e^{-k_e T})e^{-k_e T} \text{ (quantidade de droga imediatamente antes da 3ª dose)}$$

$C(2T_+) = C_o(1 + e^{-k_e T})e^{-k_e T} + C_o = C_o(1 + e^{-k_e T} + e^{-2k_e T})$ (quantidade de droga logo após a aplicação da 3ª dose)

e portanto, $C(t) = C_o(1 + e^{-k_e T} + e^{-2k_e T})e^{-k_e(t-2T)}$ para $t \geq 2T$.

Seguindo este procedimento, podemos generalizar na $n+1$ -ésima aplicação. A quantidade de droga no sangue logo após a $n+1$ -ésima aplicação será:

$$C(nT_+) = C_o(1 + e^{-k_e T} + e^{-2k_e T} + \dots + e^{-nk_e T})$$

Como $1 + e^{-k_e T} + e^{-2k_e T} + \dots + e^{-nk_e T}$ é a soma de uma P.G. de $n+1$ termos, com o primeiro termo igual a 1 e razão $e^{-k_e T}$, temos:

$$C(nT_+) = C_o \cdot \frac{1 - e^{-(n+1)k_e T}}{1 - e^{-k_e T}}$$

Então, quando n cresce, $e^{-(n+1)k_e T} \rightarrow 0$ e portanto $C(nT_+)$ tende a:

$$C_s = \frac{C_o}{1 - e^{-k_e T}} \quad (4.2)$$

que é o nível de saturação da droga no organismo [8].

O fator $\frac{1}{1 - e^{-k_e T}}$ é chamado de índice de acúmulo ou fator de acúmulo (R):

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_e T}} = \frac{1}{\left[1 - (0.5)^{\frac{T}{t_{1/2}}}\right]} \quad (4.3)$$

Assim sendo, para o estudo de concentração plasmática sob regime de doses múltiplas ($C_{dm}(t)$) através do modelo monocompartimental, podemos generalizar a solução geral:

$$C_{dm}(t) = (C_o \sum_{j=0}^n e^{-jk_e T}) e^{(t-nT)} \quad (4.4)$$

para $nT \leq t < (n+1)T$.

Na literatura de farmacologia, o regime de doses múltiplas é estudado pela equação 4.4 e também é conhecido como método de sobreposição. Neste método, assume-se que cada dose não afeta a cinética das doses subsequentes, bem como assume-se que a sobreposição é eliminada pela cinética de primeira ordem [10] e [13].

Podemos visualizar graficamente a solução (4.4) na Figura 4.1, em que y_s é a concentração máxima tolerada pelo organismo.

Algumas observações podemos fazer:

Conhecendo-se o valor de C_o (quantidade de cada dose) e o nível de saturação C_s , podemos determinar o intervalo de aplicação T :

$$1 - e^{-k_e T} = \frac{C_o}{C_s} \quad \Rightarrow \quad e^{-k_e T} = 1 - \frac{C_o}{C_s} \quad \Rightarrow \quad T = -\frac{\ln \frac{C_s - C_o}{C_s}}{k_e}$$

Se temos C_s e T , podemos obter qual deve ser a dosagem C_o , isto é,

$C_o = C_s(1 - e^{-k_e T})$ e substituindo 4.3 nesta equação temos:

$$C_s = R.C_o \quad \Rightarrow \quad C_o = \frac{C_s}{R} \text{ (consulte [8])}.$$

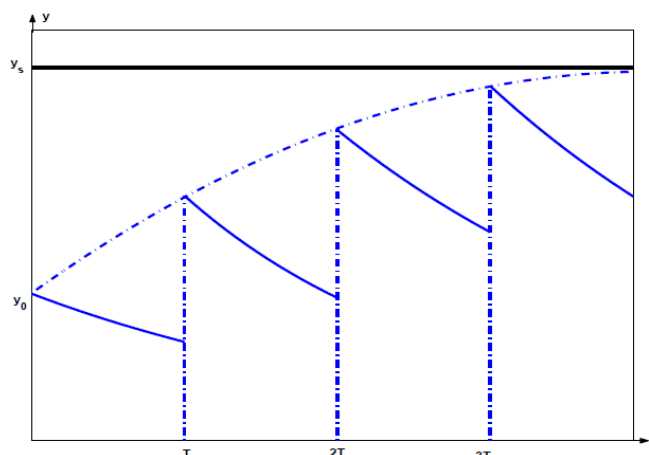


Figura 4.1: Concentração máxima atingida após 4ª dose. Fonte: [29]

Uma prática clínica, para as drogas que possuem margem de segurança (margem definida entre as doses terapêutica e letal de uma droga) relativamente elevada e meia-vida entre 6h e 24h podem ser ingeridas com intervalo aproximado ao tempo da meia-vida. As drogas que têm meia-vida longa, excedendo a 24 horas geralmente são ingeridas uma vez por dia [9] e [26].

Na Tabela 4.1 o tempo de dosagem é a meia-vida de eliminação e ela indica a quantidade de droga eliminada e presente no corpo.

Número de $t_{\frac{1}{2}\beta}$ (doses)	1	2	3	4	5	6	7
% de quantidade eliminada	50	75	87.5	93.75	96.87	98.43	99.21
% de quantidade no corpo	100	150	175	187.5	193.75	196.87	198.43

Tabela 4.1: Relação do número de meias-vidas com as porcentagens das concentrações da droga eliminada e presente no corpo. Fonte: adaptada de [13] e [15].

Conforme observamos pela Tabela 4.1, a partir da quinta dose, praticamente toda a droga foi eliminada pelo corpo. Assim, um princípio farmacocinético diz que é necessário o tempo de 4-5 meias-vidas para ocorrer a eliminação da primeira dose. Acima disso, a eliminação de 94-96% é considerada efetivamente nula para sua ação farmacológica

[15]. Por isso, o acúmulo é previsível, se a manutenção for feita em intervalos menores ou iguais ao tempo da meia-vida. Como podemos observar para atingir o equilíbrio dinâmico e, portanto, o nível terapêutico, a droga deve ser administrada pelo menos quatro vezes a meia-vida de eliminação ($t_{\frac{1}{2}\beta}$).

O gráfico da Figura 4.2 exemplifica a Tabela 4.1, onde o intervalo entre as doses administradas é $T = 6h$. Claramente, observa-se que o intervalo tomado corresponde à meia-vida de eliminação. Neste caso, quando $T = t_{\frac{1}{2}}$, o índice de acúmulo é 2, e portanto a concentração máxima (C_s) é o dobro da concentração inicial C_0 , conforme equações (4.2) e (4.3) e C_s é atingida a partir da quarta dose.

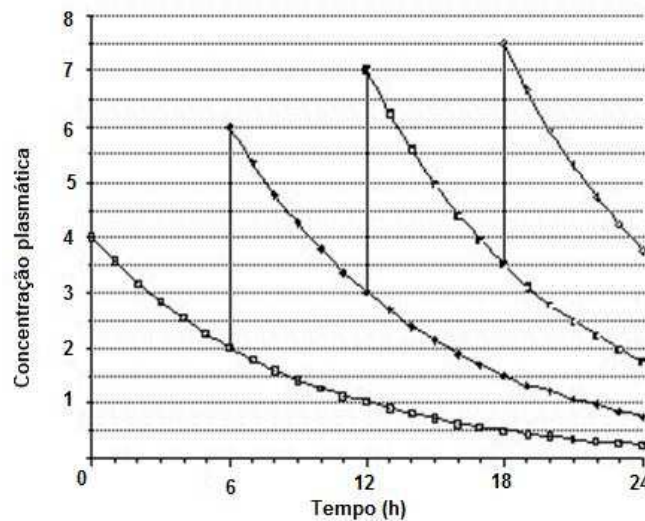


Figura 4.2: Concentração máxima atingida após 4ª dose. Fonte: [10].

O princípio de sobreposição pode ser ilustrado por meio de uma tabela, conforme vemos na Figura 4.3. Na primeira e na segunda colunas da Tabela 4.3 encontram-se os dados coletados experimentalmente, o tempo e a concentração respectivamente. Na terceira coluna corresponde à administração da segunda dose. Nesta coluna, os dados da concentração encontram-se repetidos a partir do intervalo de dose, que neste caso é 6h e portanto a partir da oitava linha, essa coluna é preenchida. Assim sucessivamente as colunas são preenchidas com os valores da concentração. Na última coluna, portanto, visualizamos a soma da concentração de cada linha. Podemos observar na última linha

a tendência para atingir uma concentração máxima (linhas em que iniciam uma nova administração) e uma concentração mínima (linhas que antecedem a administração de uma nova dose).

t(horas)	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4	Dose 5	Total
0	4					4
1	3.56					3.56
2	3.17					3.17
3	2.82					2.82
4	2.51					2.51
5	2.24	0				2.24
6	2	4				6
7	1.78	3.56				5.34
8	1.58	3.17				4.75
9	1.41	2.82				4.23
10	1.25	2.51				3.76
11	1.22	2.24	0			3.36
12	1	2	4			7
13	0.89	1.78	3.56			6.23
14	0.79	1.58	3.17			5.55
15	0.70	1.41	2.82			4.94
16	0.62	1.25	2.51			4.38
17	0.56	1.22	2.24	0		3.92
18	0.5	1	2	4		7.5
19	0.44	0.89	1.78	3.56		6.67
20	0.39	0.79	1.58	3.17		5.93
21	0.35	0.70	1.41	2.82		5.28
22	0.31	0.62	1.25	2.51		4.69
23	0.28	0.56	1.22	2.24	0	4.2
24	0.25	0.5	1	2	4	7.75
25	0.22	0.44	0.89	1.78	3.56	6.89
26	0.19	0.39	0.79	1.58	3.17	6.12
27	0.17	0.35	0.70	1.41	2.82	5.45
28	0.15	0.31	0.62	1.25	2.51	4.84

Figura 4.3: Princípio de sobreposição no formato de tabela. Fonte: adaptada de [5] e [10].

No modelo clássico de um compartimento, a meia-vida é quem normalmente determina a taxa de eliminação. No entanto, existem outros fatores que interferem na eliminação da droga no organismo, como visto no Capítulo 1. Uma forma de avaliar a eficiência da remoção do fármaco do corpo é feita pelo clearance de creatinina [46].

Na próxima seção, é uma alternativa à metodologia clássica. O modelo alternativo proposto por Lopes *et al.* [29] utiliza a teoria dos conjuntos fuzzy para estimar a velocidade de eliminação do fármaco através do método de Mamdani. A taxa de eliminação é considerada como um parâmetro fuzzy e como nele são incorporadas informações

médicas não há necessidade de um conjunto de dados para estimar a velocidade de eliminação.

4.2 Estudos de doses múltiplas através do Modelo Farmacocinético Monocompartimental Fuzzy

Como mencionado anteriormente, o modelo monocompartimental representa a fase de eliminação. A taxa de decaimento k_e , via de regra, é obtida por ajuste de dados numa escala semilog. A dosagem do fármaco é calibrada a partir dessa taxa de eliminação determinada comumente pela meia-vida (equação (4.3)). Esta constante pode variar de um indivíduo para outro, pois a quantidade de fármacos excretados pelo rim, depende do estado funcional desse órgão [20].

Lopes *et al.* [29], propuseram um modelo alternativo ao modelo clássico, exposto na seção 4.1, explorando a teoria dos conjuntos fuzzy com o intuito de melhor representar o processo de eliminação dos fármacos. Em seu modelo, consideraram que a velocidade de eliminação depende fortemente da função renal para estimar a velocidade de eliminação (k_e) como um parâmetro fuzzy. Tal parâmetro é visto como uma variável linguística fuzzy. Este parâmetro depende das variáveis volume urinário (v), clearance de creatinina (Cl_{cr}) e pH sérico (pH) e foram modeladas com o auxílio de um especialista na área (médico nefrologista).

Assim sendo, as variáveis consideradas foram classificadas conforme está descrito abaixo.

O **volume urinário**: refere-se à produção de urina em um indivíduo num período de 24 horas e o classificaram da seguinte maneira:

- **anúria**: para volume entre 0 e 100 mL.
- **oligúria**: para volume entre 100 e 300 mL.
- **diurese normal**: para volume entre 300 e 1500 mL.

- **Poliúria:** para volume maior que 1500 mL.

O **Clearance de creatinina:** a definição dessa variável foi feita no Capítulo 2 e a classificaram da seguinte maneira:

- **muito baixo:** entre 0 e 10 mL/min .
- **baixo:** entre 10 e 50 mL/min .
- **médio baixo:** entre 50 e 90 mL/min .
- **normal:** entre 90 e 120 mL/min .
- **alto:** maior que 120 mL/min (considerado entre 120 e 200 mL/min).

O **pH sérico:** é o pH do sangue, classificado da seguinte maneira:

- **básico:** para valores menores de 7.35.
- **normal:** para valores entre 7.35 e 7.45.
- **ácido:** para valores maiores de 7.45.

A **Velocidade de eliminação:** o domínio desta variável está definido entre 0 e 0.693. Foi considerado o menor tempo de meia-vida do fármaco igual a uma hora, e portanto a maior velocidade de eliminação (k_e) é 0.693. Os termos linguísticos para k_e são: muito baixa, baixa e normal.

Sendo assim, o modelo fuzzy proposto por [29] é dado por:

$$\frac{dC}{dt} = -k_e(v, Cl_{cr}, pH)C \quad (4.5)$$

E a solução da equação (4.5) é dada por:

$$C(t) = C_o e^{-k_e(v, Cl_{cr}, pH).t} \quad (4.6)$$

para $t > 0$.

O sistema com base em regras fuzzy foi formulado com a ajuda de um especialista. A base de regras assumida é composta por 60 regras onde as variáveis de entrada são volume urinário (v), clearance de creatinina (Cl_{cr}) e pH sérico (pH) e a variável de saída é a taxa de eliminação (k_e).

Exemplificando algumas regras utilizadas:

- Se o volume urinário é anúria, clearance de creatinina é muito baixo e o pH sérico é básico então a velocidade de eliminação é muito baixa.
- Se o volume urinário é diurese normal, clearance de creatinina é baixo e o pH sérico é ácido então a velocidade de eliminação é normal.
- Se o volume urinário é poliúria, clearance de creatinina é alto e o pH sérico é normal então a velocidade de eliminação é normal.

Maiores informações, consultar [29].

As funções de pertinência utilizadas nesta modelagem são ilustradas nas Figuras 4.4, 4.5, 4.6 e 4.7:

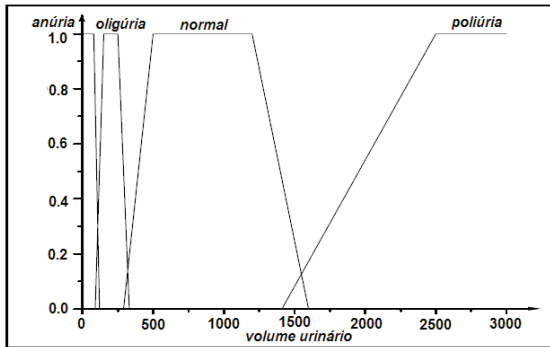


Figura 4.4: Funções de pertinência para volume urinário.

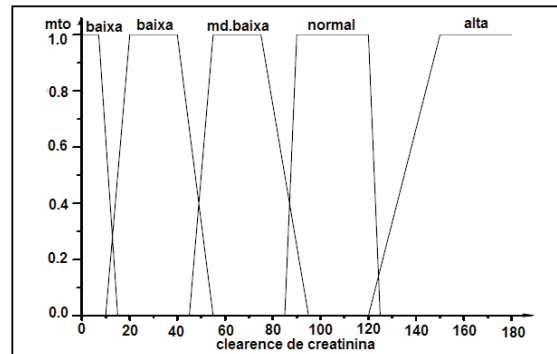


Figura 4.5: Funções de pertinência para clearance de creatinina.

Assim, a partir do SBRF com o método de inferência de Mamdani e a defuzzificação pelo centro de gravidade foi possível determinar $k_e = k_e(v, Cl_{cr}, pH)$. Este parâmetro foi utilizado para avaliar a velocidade de eliminação de pacientes portadores de insuficiência renal.

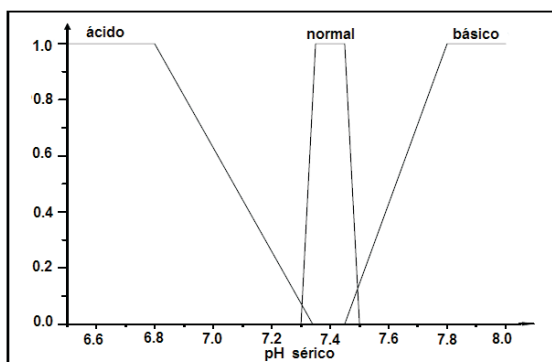


Figura 4.6: Funções de pertinência para pH sérico.

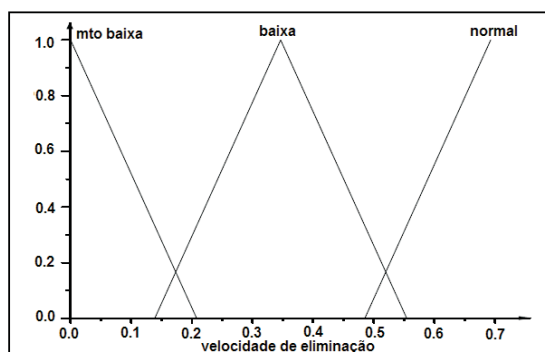


Figura 4.7: Funções de pertinência para velocidade de eliminação.

4.2.1 Insuficiência Renal e a eliminação de Fármacos

Especial atenção deve ser dada à avaliação dos pacientes com função renal e hepática, e o regime de dosagem de muitas drogas devem ser adaptado. Durante a administração de doses repetidas, o cuidado deve ser dado enquanto se adapta o esquema de dosagem em pacientes que sofrem de doenças que diminuem a depuração da droga (clearance). Em tais condições, a acumulação tóxica pode ocorrer [39].

Indivíduos com insuficiência renal retêm a droga no organismo por muito tempo, quando comparado com um indivíduo normal para fármacos excretados por via renal. Nesse caso, é possível por meio do modelo fuzzy, calibrar a dosagem correta, já que o esperado é que a droga fique no corpo por um certo período de tempo até a administração de nova dose. Assim, é possível programar a posologia de medicação, levando-se em conta as deficiências de cada paciente.

Considerando uma prescrição de 500 mg de um certo fármaco administrados de 8 em 8 horas para três indivíduos, a velocidade de eliminação do fármaco foi obtida para cada indivíduo, conforme informa a Tabela 4.2.

Para os valores de $k_e(v, Clcr, pH)$ observados na Tabela 4.2 e através das equações (4.2) e (4.6) foram obtidos os gráficos das Figuras 4.8 e 4.9. Por meio deles, visualizamos os valores de concentração máxima do fármaco tolerada pelo organismo. O nível de saturação do indivíduo I que encontra-se com função renal normal está em

	v	Cl_{cr}	pH	$k_e(v, Cl_{cr}, pH)$
Indivíduo I	1500mL/dia	100mL/min	7.4	0.617
Indivíduo II	100mL/dia	10mL/min	7.35	0.0838
Indivíduo III	300mL/dia	35mL/min	7.25	0.35

Tabela 4.2: Velocidade de eliminação do fármaco para cada indivíduo. Fonte: [29].

torno de 500mg. O indivíduo II cuja função renal está comprometida, o nível máximo de concentração atinge o valor de 1000mg (Figura 4.8).

Para o indivíduo com função renal comprometida é necessário mudar a prescrição onde foi mantida o mesmo intervalo de administração, mas a dose foi reduzida para 250mg, conforme vemos na Figura 4.9.

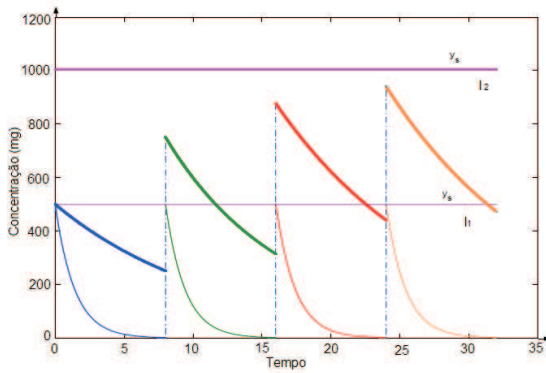


Figura 4.8: Concentração de fármaco dos indivíduos I e II com a mesma prescrição.

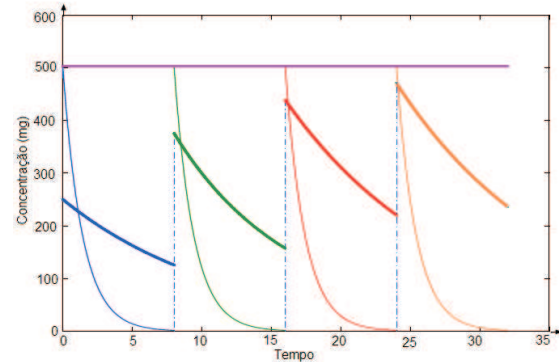


Figura 4.9: Concentração de fármaco dos indivíduos I e II com prescrição adaptada a cada caso.

O resultado (Figura 4.9) revela a mesma saturação de 500mg para os dois indivíduos. Para que não ocorra uma intoxicação do indivíduo II, o procedimento indicado pelo modelo fuzzy está de acordo com especialista. Segundo o profissional da área, quando os pacientes encontram-se com função renal comprometida, deve-se reduzir a dose do medicamento, alterando-se desta forma, a prescrição do fármaco, de acordo com a necessidade do paciente. Constata-se tal recomendação na literatura [52].

Para o indivíduo I, a curva que descreve a eliminação do fármaco de seu organismo

é:

$$C(t) = C_o e^{-0.617.t} \quad (4.7)$$

e portanto, sua meia-vida é de 1h. Já o indivíduo II, a curva que descreve a eliminação do fármaco de seu organismo é:

$$C(t) = C_o e^{-0.0838.t} \quad (4.8)$$

e portanto, sua meia-vida é de aproximadamente 8h.

A prescrição para este medicamento é recomendada de 8 em 8h. Logo, para o indivíduo I, como sua meia-vida é de 1h, não ocorre acúmulo de fármaco no organismo e o gráfico da Figura 4.9 o qual refere-se este indivíduo, ilustra tal fato. Consequentemente a concentração máxima é a dose administrada (500mg).

No indivíduo II, a meia-vida é de 8h, e como o intervalo de dosagem é a meia-vida, a Tabela 4.1 explica tal situação. Logo, há acúmulo em cada administração. Conforme preposto, são necessárias 5 meias-vidas para eliminar o medicamento da primeira administração. O índice de acúmulo pode ser calculado pela equação (4.3), o índice obtido é 2. Assim, a concentração máxima é o dobro da concentração inicial (equações (4.2) e (4.3)).

Graficamente para o indivíduo II, visualizamos da concentração máxima de 1000mg (Figura 4.9). Ao compararmos este caso com um indivíduo normal, deve-se manter a concentração máxima igual a concentração inicial. Portanto, não pode haver acúmulo a cada dose nova administrada. O medicamento deve ser eliminado durante o intervalo entre as doses. Daí uma posologia adequada para este paciente é necessária e foi sugerida pela modelagem fuzzy.

Embora, o fármaco estudado através da modelagem fuzzy seja hipotético, encontramos na literatura uma situação semelhante a esta. Existem medicamentos como a penicilina G, cuja a meia-vida é inferior a 1h, porém ela é administrada a cada 6h ou 12h [9]. Medicamentos extremamente agressivos ao organismo, são administrados com um intervalo de dosagem muito maior da sua meia-vida. É o caso de medicamentos utiliza-

dos em tratamento quimioterápico, além da necessidade de eliminá-los do organismo, o organismo precisa de um tempo para se recompor. Desta forma evita-se intoxicação e ou efeitos colaterais além de controlar o agente invasor.

A teoria dos conjuntos fuzzy foi explorada para modelar a velocidade de eliminação do fármaco, considerando-a como um parâmetro fuzzy, o qual depende da função renal de um indivíduo. Desta forma, é possível individualizar a posologia por poder agregar no parâmetro informações médicas e particularidades de cada indivíduo. Existem grandes vantagens ao individualizar a posologia: a concentração terapêutica é contemplada, evita-se intoxicações, efeitos colaterais e desperdício de medicamento, além da redução de custos financeiros.

A grande vantagem do modelo fuzzy sobre o modelo clássico é incluir as variáveis médicas no modelo, uma vez que é a partir delas que o médico propõe a manutenção ou diminuição das doses dos fármacos, além de não haver necessidade de um conjunto de dados para estimar a velocidade de eliminação k_e . Com a redução de dados experimentais, e pela eficiência comprovada em farmacologia pelo método de Mamdani, pode-se agilizar o procedimento para definir uma posologia terapêutica.

4.3 Estudos de doses múltiplas através de modelos farmacocinéticos multicompartimentais

4.3.1 Modelagem clássica

A meia-vida plasmática (meia-vida de eliminação ou meia-vida terminal) é um índice de persistência da droga no corpo durante a fase de eliminação. A principal aplicação clínica de meia-vida plasmática é selecionar um intervalo de dosagem adequado para a administração de doses múltiplas. Na verdade, a meia-vida plasmática permite fazer a previsão do acúmulo de droga no corpo bem como o tempo para atingir o equilíbrio de estado estacionário. Em geral, ela controla o acúmulo quando pelo menos 50% da droga é eliminada durante a fase de eliminação.

Quando a disposição da droga apresenta um perfil multifásico, a situação torna-se mais complicada porque existem várias meias-vidas correspondentes às diferentes fases de distribuição anteriores à meia-vida de eliminação. Cada meia-vida é, em algum grau, uma função de distribuição, redistribuição e eliminação [48].

Exemplificando, para o modelo bicompartimental, conforme vimos no Capítulo 3, a meia-vida da fase de eliminação é dada por:

$$t_{\frac{1}{2}\beta} = \frac{\ln 2}{0.5[(k_{12} + k_{21} + k_e) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4k_{21}k_e}]}$$

Neste caso, a meia-vida terminal reflete tanto a capacidade de eliminação (k_e), e os processos de distribuição (k_{12}) e redistribuição (k_{21}). O valor numérico de $t_{\frac{1}{2}\beta}$ é uma combinação de k_e , k_{12} e k_{21} .

4.3.2 Índice de acúmulo para modelos multicompartimentais na modelagem clássica

Como já vimos, para um modelo monocompartimental, o índice de acúmulo é dado pela equação (4.3):

$$R = \frac{1}{\left[1 - (0.5)^{\frac{T}{t_{\frac{1}{2}}}}\right]}$$

Quando este índice é estudado por modelos farmacocinéticos multicompartimentais, uma forma de avaliar este índice, é considerar a meia-vida referente à fase da eliminação (C_β), ou seja, $t_{\frac{1}{2}\beta}$. Se as doses são administradas na fase pós-distribuição, a maioria da quantidade da droga é eliminada durante a fase de eliminação e o índice de acúmulo é igualmente aplicável [48]. Esta seção tem como base o estudo realizado por Toutain *et al.* [48].

Inspecionando a equação (4.3), apenas dois fatores são determinantes no acúmulo de drogas durante a administração de doses múltiplas:

- A meia-vida de eliminação é uma propriedade da droga.

- O intervalo entre as doses é uma decisão médica.

Desta forma, a acumulação pode ser controlada pelos médicos ao selecionar o intervalo de dosagem. Se o intervalo de administração (T) é igual a meia-vida ($t_{\frac{1}{2}\beta}$), a razão de acumulação será 2.

A Tabela 4.3 relaciona o índice de acúmulo (R), a razão $T/t_{\frac{1}{2}\beta}$ e a razão da concentração máxima pela mínima ($C_{max/min}$) dada pela equação (4.9), no estado de equilíbrio para os diferentes valores de T (intervalo entre as doses) e $t_{\frac{1}{2}\beta}$ (meia-vida de eliminação):

$T/t_{\frac{1}{2}\beta}$	0.125	0.25	0.5	1	2	4
R	12.04	6.28	3.41	2	1.3	1.07
$C_{max/min}$	1.09	1.2	1.4	2	4	16

Tabela 4.3: Relação entre R , $C_{max/min}$ e $T/t_{\frac{1}{2}\beta}$ no estado de equilíbrio. Fonte: [48].

Razão entre as concentrações máximas (C_{max}) e mínimas (C_{min}) no estado de equilíbrio:

$$C_{max/min} = \frac{C_{max}}{C_{min}} \quad (4.9)$$

Na prática clínica, esta tabela é muito aplicada devido as relações entre intervalo de dosagem, meia-vida, concentração máximas e mínimas e índice de acúmulo. Sua aplicação será exemplificada.

Muitos medicamentos têm meias-vidas mais curtas do que 12h. Quando estas drogas são dadas uma vez por dia ($T=24h$), a sua razão de acumulação é inferior a 1.3, conforme verificamos na Tabela 4.3. Em consequência, a concentração máxima no equilíbrio dinâmico não será mais de 30% maior que as concentrações plasmáticas obtidas após a primeira administração. Em muitos casos, a Tabela 4.3 é consultada para determinar dose e intervalo de dosagens quando se conhece a meia-vida e os índices da margem terapêutica, ou seja C_{max} e C_{min} . Tal escolha, deve ser cuidadosa especialmente quando os fármacos têm faixa terapêutica estreita (amplitude pequena entre C_{max} e C_{min}), para evitar toxicidade e efeitos colaterais indesejáveis.

4.3.3 Meia-vida terminal e a seleção do intervalo entre as doses na modelagem clássica

Para muitos fármacos, é necessário controlar não apenas a dose, mas também o intervalo de dosagem, a fim de otimizar a eficácia e ou minimizar os efeitos colaterais. A relação entre a meia-vida de eliminação e o intervalo entre as doses determina a amplitude das flutuações no plasma de drogas, os pontos máximos e mínimos no estado de equilíbrio.

No caso das drogas com um índice terapêutico estreito ou que devem ser mantidos acima de certo valor limiar, uma adequada posologia deve garantir que as concentrações plasmáticas fluam dentro da janela terapêutica. É o caso dos antibióticos, antiarrítmicos, antiepiléticos, entre outros. Os índices de referência para a faixa terapêutica são encontrados em bons livros-texto para fármacos mais conhecidos, e para fármacos mais recentes, em artigos de periódicos especializados [48] e [49]. O fármaco de estudo (Fenobarbital) é um antiepilético: no Capítulo 3 obtivemos uma curva pelas diferentes modelagens e nesse capítulo, faremos simulações com o objetivo de que as concentrações plasmáticas fluam dentro da janela terapêutica.

Exemplificando, no caso da digoxina no cão, tem sido proposto que as concentrações plasmáticas devem exceder 2ng/mL para efeitos terapêuticos desejáveis e que a probabilidade de efeitos adversos (colaterais) aumentem quando concentrações excedam 2.5ng/mL . Portanto, uma adequada posologia deve garantir que as concentrações plasmáticas de digoxina fluam dentro desta janela terapêutica estreita. Observação: um nanograma (ng) corresponde a 10^{-6}mg e convertendo 2ng/mL para mg/L temos 0.002mg/L .

Primeiramente, uma dose diária pode ser selecionada para obter uma concentração terapêutica no estado estacionário. Uma maneira de selecionar o intervalo entre as doses e a dose, pode ser realizado por meio da razão entre as concentrações máximas e mínimas, dada pela equação (4.9). No caso da digoxina, a razão é de 1.25 para as flutuações das concentrações plasmáticas de digoxina em estado estacionário. Portanto,

esta razão de $C_{max/min}$ deve ser menor de 1.25. Logo, a dose inicial não deve-se exceder 2ng/mL, que coincide com a concentração mínima para obter-se efeito terapêutico.

Utilizando a equação (4.3) ou Tabela 4.3, esta flutuação é obtida quando a razão $T/t_{\frac{1}{2}\beta}$ é de 0.25. Finalmente, como a digoxina em cães tem meia-vida ($t_{\frac{1}{2}\beta}$) entre 40-48h, o correspondente intervalo de dosagem é de 10-12h. Portanto, o regime de digoxina requer duas doses diárias [48].

Apenas conhecendo a meia-vida de eliminação e pelos índices de referência para C_{max} e C_{min} é possível prever a dose e o intervalo de dosagem. Mas a Tabela 4.3 e suas fórmulas tem limitações para detectar o índice de acúmulo de alguns fármacos quando estudamos por modelos farmacocinéticos multicompartimentais. De forma geral, podemos estudar este índice por meio da área sob a curva obtida pelos modelos farmacocinéticos.

4.3.4 Índice de acúmulo através do cálculo de áreas para modelos multicompartimentais na modelagem clássica

Outro critério para prever o índice de acúmulo do fármaco (R_{area}) com uma disposição multifásica é dado pela razão entre áreas. O cálculo de tal parâmetro baseia-se no princípio farmacocinético: *a área sob a curva da concentração plasmática, restrita ao intervalo de dosagem entre duas administrações sucessivas após o estado estacionário (A_{ee}), é igual a área sob essa curva referente à administração de uma dose simples ($A_{[0,\infty)}$ em um intervalo de $[0, \infty)$)* [10] e [48].

Analiticamente temos para um modelo bicompartimental, cuja solução para o decaimento da concentração sanguínea é dada pela resolução de um sistema de EDO:

- Área sob a curva para uma dose simples:

A solução geral do sistema é $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ e sua área é:

$$A_{[0,\infty)} = \int_0^{\infty} C(t)dt = \int_0^{\infty} (Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t})dt = \int_0^{\infty} Ae^{-\alpha t}dt + \int_0^{\infty} Be^{-\beta t}dt =$$

$$\begin{aligned}
&= \lim_{b \rightarrow \infty} \int_0^b A e^{-\alpha t} dt + \lim_{b \rightarrow \infty} \int_0^b B e^{-\beta t} dt = A \lim_{b \rightarrow \infty} \left(\frac{-e^{-\alpha t}}{\alpha} + \frac{1}{\alpha} \right) + B \lim_{b \rightarrow \infty} \left(\frac{-e^{-\beta t}}{\beta} + \frac{1}{\beta} \right) \\
&= A \left(0 + \frac{1}{\alpha} \right) + B \left(0 + \frac{1}{\beta} \right) = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}
\end{aligned}$$

Lembrando que a taxa de eliminação pode ser obtida por:

$$k_e = \frac{A + B}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \quad (4.10)$$

e relacionando-a com $A_{[0, \infty)}$ podemos escrever:

$$k_e = \frac{A + B}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} = \frac{C_0}{A_{[0, \infty)}}. \quad (4.11)$$

Inspecionando a equação (4.11), a extensão da área sob a curva de uma administração simples depende da dose (C_0) e da taxa de eliminação (k_e).

- Área sob a curva para doses múltiplas (A) é dada por:

Considerando \mathbf{T} o intervalo entre as doses; \mathbf{n} o número de doses repetidas e $[T_n, T_{n+1}]$ o intervalo da n -ésima dose repetida.

$$A = \int_{T_n}^{T_{n+1}} \left[\sum_{i=0}^n C(t - iT) \right] dt = \int_{T_n}^{T_{n+1}} \left[\sum_{i=0}^n (A e^{-\alpha(t-iT)} + B e^{-\beta(t-iT)}) \right] dt \quad (4.12)$$

onde $nT \leq t < (n+1)T$ e $C(t - iT)$ refere-se à curva que descreve a concentração no sangue na n -ésima dose repetida.

Para a primeira dose ($n=0$) temos:

$$\begin{aligned}
A_1 = \int_0^T C(t) dt &= \int_0^T (A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}) dt \\
&= -\frac{A}{\alpha} e^{-\alpha T} + \frac{A}{\alpha} - \frac{B}{\beta} e^{-\beta T} + \frac{B}{\beta} \\
&= \frac{A}{\alpha} (1 - e^{-\alpha T}) + \frac{B}{\beta} (1 - e^{-\beta T})
\end{aligned} \quad (4.13)$$

Para a segunda dose (n=1) temos:

$$\begin{aligned}
A_2 &= \int_T^{2T} C(t)dt + \int_T^{2T} C(t-T)dt \\
&= \int_T^{2T} (Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t})dt + \int_T^{2T} (Ae^{-\alpha(t-T)} + Be^{-\beta(t-T)})dt \\
&= -\frac{A}{\alpha}e^{-2\alpha T} + \frac{A}{\alpha}e^{-\alpha T} - \frac{B}{\beta}e^{-2\beta T} + \frac{B}{\beta}e^{-\beta T} - \frac{A}{\alpha}e^{-\alpha T} + \frac{A}{\alpha} - \frac{B}{\beta}e^{-\beta T} + \frac{B}{\beta} \\
&= \frac{A}{\alpha}(1 - e^{-\alpha 2T}) + \frac{B}{\beta}(1 - e^{-\beta 2T})
\end{aligned}$$

Para a terceira dose (n=2) temos:

$$\begin{aligned}
A_3 &= \int_{2T}^{3T} C(t)dt + \int_{2T}^{3T} C(t-T)dt + \int_{2T}^{3T} C(t-2T)dt \\
&= \int_T^{2T} (Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t})dt + \int_T^{2T} (Ae^{-\alpha(t-T)} + Be^{-\beta(t-T)})dt \\
&\quad + \int_{2T}^{3T} (Ae^{-\alpha(t-2T)} + Be^{-\beta(t-2T)})dt \\
&= -\frac{A}{\alpha}e^{-3\alpha T} + \frac{A}{\alpha}e^{-2\alpha T} - \frac{B}{\beta}e^{-3\beta T} + \frac{B}{\beta}e^{-2\beta T} - \frac{A}{\alpha}e^{-2\alpha T} + \frac{A}{\alpha}e^{-\alpha T} \\
&\quad + \frac{B}{\beta}e^{-2\beta T} - \frac{B}{\beta}e^{-\beta T} - \frac{A}{\alpha}e^{-\alpha T} + \frac{A}{\alpha} - \frac{B}{\beta}e^{-\beta T} + \frac{B}{\beta} \\
&= \frac{A}{\alpha}(1 - e^{-\alpha 3T}) + \frac{B}{\beta}(1 - e^{-\beta 3T})
\end{aligned}$$

Quando n cresce, $e^{-\alpha nT} \rightarrow 0$ e $e^{-\beta nT} \rightarrow 0$.

Logo, A_{n+1} tende a $\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$.

Portanto, o princípio farmacocinético assume que a área sob a curva restrita no intervalo de dosagem entre duas administrações sucessivas no estado de equilíbrio (A_{ee}) é igual a área sob a curva no intervalo $[0, \infty)$ referente à administração de uma dose simples ($A_{[0, \infty)}$).

Este princípio pode ser utilizado para analisar o índice de acúmulo de fármaco no organismo em regime de doses múltiplas, por meio da razão:

$$R_{area} = \frac{A_{ee}}{A_1} = \frac{A_{[0, \infty)}}{A_1} = \frac{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}{\frac{A}{\alpha}(1 - e^{-\alpha T}) + \frac{B}{\beta}(1 - e^{-\beta T})} \quad (4.14)$$

onde A_1 é a área sob a curva da primeira administração restrita ao intervalo $[0, T]$ e A_{ee} é a área sob a curva referente à primeira administração cujo intervalo considerado é $[0, \infty)$ ($A_{[0, \infty)}$).

Outra maneira equivalente (aplicando o princípio) é calcular R_{area} através de:

$$R_{area} = \frac{A_{ee}}{A_1} = \frac{\frac{A}{\alpha}(1 - e^{-\alpha nT}) + \frac{B}{\beta}(1 - e^{-\beta nT})}{\frac{A}{\alpha}(1 - e^{-\alpha T}) + \frac{B}{\beta}(1 - e^{-\beta T})} \quad (4.15)$$

onde A_1 é a área sob a curva da primeira administração restrita ao intervalo $[0, T]$ e A_{ee} é a área sob a curva restrita ao intervalo $[T_n, T_{n+1}]$ o qual refere-se à n -ésima dose repetida. Para as simulações da concentração do Fenobarbital sob regime de doses múltiplas neste trabalho, consideramos a equação (4.15).

Quando $R_{area} = 1$ não há acúmulo de fármaco no organismo, pois o medicamento é todo eliminado antes da administração subsequente. Para $R_{area} > 1$ há acúmulo de fármaco no organismo e R_{area} aumenta conforme reduzimos o intervalo de dosagem. Também observamos este comportamento para o índice de acúmulo (R) da Tabela 4.3 da seção 4.3.3.

A Figura 4.10 ilustra a farmacocinética de duas drogas A e B obedecendo a um modelo bicompartimental e também tendo as mesmas meias-vidas, mas para o qual o índice de acumulação do fármaco difere porque a contribuição da fase de eliminação da droga é diferente.

As equações usadas para a simulação são:

- Droga A: $C(t) = 98e^{-0.5t} + 2e^{-0.0144t}$
- Droga B: $C(t) = 80e^{-0.5t} + 20e^{-0.0144t}$

Os dois fármacos têm a mesma meia-vida terminal (48h), porém diferem quanto à fração da dose a qual deve ser eliminada depois da introdução da segunda dose (baixa para a A droga e alta para a droga B). O tempo entre as doses é 24h.

A inspeção visual da Figura 4.10 mostra que o aparente estado estacionário é atingido mais rapidamente quando a maioria da droga é eliminada durante a fase de

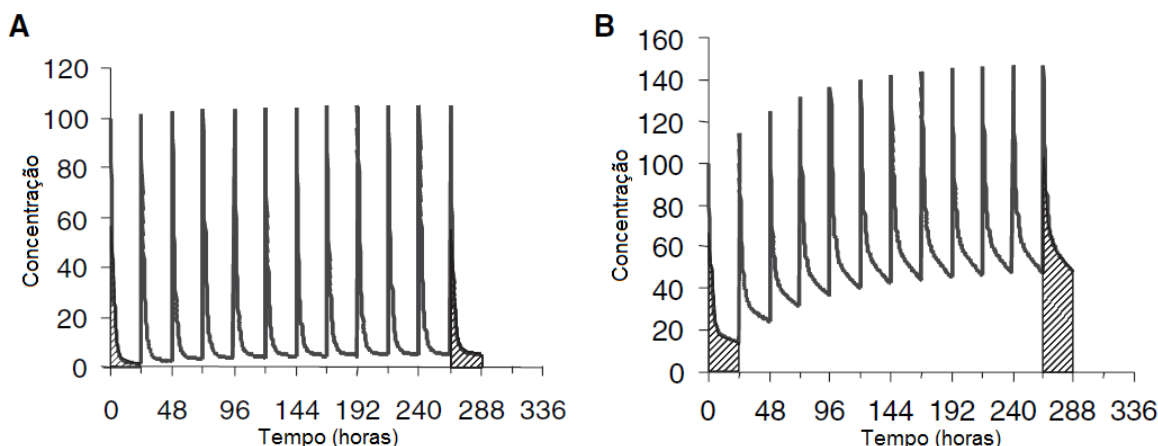


Figura 4.10: Índice de acúmulo de drogas no organismo via Áreas. Fonte: [48]

distribuição (droga A) do que quando a maioria da droga é eliminada durante a fase de eliminação (droga B). Calculando o índice de acúmulo pela equação (4.14), temos para droga A um acúmulo de 1.41 e 2.73 para a droga B [48].

Se utilizássemos a equação (4.3) ou a Tabela 4.3 encontraríamos o mesmo índice para estas duas drogas de 3.41. Entretanto a equação (4.14) é mais sensível que o uso da equação (4.3). Assim, estudamos o índice de acúmulo de droga em um organismo via áreas para modelos multicompartimentais. Para fazer este estudo é necessário conhecer a curva que descreve o decaimento após uma dose simples bem como a dose e o intervalo de dosagem devem estar relacionados com a meia-vida do fármaco.

Elaboramos um programa (denominado Programa 3) desenvolvido em ambiente Matlab, disponível no Apêndice, para determinar o índice de acúmulo através da equação (4.15) de modelos farmacocinéticos multicompartimentais. Por meio dele obtemos as representações gráficas de um regime de doses múltiplas. Através do Programa 3 também determina-se o índice de acúmulo via áreas, a concentração máxima C_{max} e a concentração mínima C_{min} de cada dose administrada, para verificar se estes valores estão dentro da margem terapêutica.

Este programa foi formulado com base na tabela da seção 4.1 (Figura 4.3), onde cada coluna a qual refere-se à concentração de cada dose administrada é dada através

da curva obtida tanto pela modelagem EDO como por TSK. Como a curva via EDO ou TSK referem-se à dose de 100mg, por meio de um vetor denominado modificador (no programa), pode-se alterar a quantidade da dose de cada administração. As áreas sob a curva utilizadas para calcular o índice de acúmulo (equação (4.15)) são obtidas computacionalmente por meio do método de integração de trapézios. No Programa 3 os dados de entrada são: o número de aplicações, o intervalo de dosagem e a curva que descreve o decaimento do fármaco no organismo em função do tempo.

Na próxima seção vamos utilizar o Programa 3 para comparar os resultados das simulações das doses múltiplas, obtidos através das duas modelagens, utilizaremos a curva via EDO e a curva via TSK (exposto no Capítulo 3).

4.3.5 Simulações de doses múltiplas utilizando curvas via TSK e EDO

Para compararmos as duas modelagens, vamos utilizar no Programa 3 e as curvas que foram obtidas da modelagem clássica (equação (4.16)) e da modelagem fuzzy (equação (4.17)) do estudo realizado no Capítulo 3. A título de comparação, consideramos a meia-vida de eliminação como tempo entre as doses ($T = t_{\frac{1}{2}\beta} = 75h$) e a dose de 100mg.

- Modelagem clássica:

Relembrando a curva obtida:

$$C(t) = 1.3e^{-0.173t} + 0.82e^{-0.0092t} \quad (4.16)$$

Simulação obtida utilizando a equação (4.16) (Figura 4.11):

Informações obtidas a partir das simulações representadas na Figura 4.11:

$$C_{max} = 2.932050mg/L \quad e \quad C_{min} = 0.818599mg/L$$

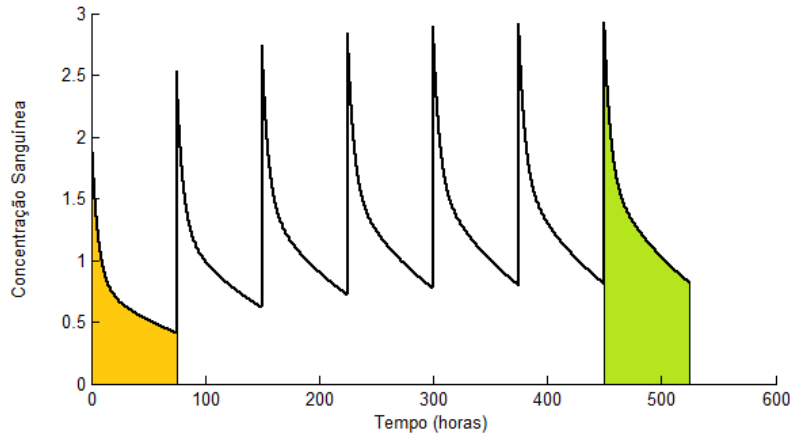


Figura 4.11: Curva clássica para estudo de doses múltiplas.

$$R = \frac{A_{ee}}{A_1} = \frac{96.1991}{51.9326} = 1.8523$$

- **Modelagem fuzzy:**

Relembrando a curva obtida pela modelagem fuzzy (Curva TSK) e escolhida para fazer os estudo de doses múltiplas:

$$C(t) = \frac{\left(\frac{1}{1+(\frac{t}{11.5})^5}\right)10^{(0.3111-0.0335t)} + \left(\frac{1}{1+e^{(11.5-t)}}\right)10^{(-0.0861-0.004t)}}{\frac{1}{1+(\frac{t}{11.5})^5} + \frac{1}{1+e^{(11.5-t)}}} \quad (4.17)$$

Simulação obtida utilizando a equação (4.17) (Figura 4.12):

Informações obtidas a partir das simulações representadas na Figura 4.12:

$$C_{max_f} = 2.947443mg/L \quad e \quad C_{min_f} = 0.834146mg/L$$

$$R_f = \frac{A_{ee}}{A_1} = \frac{96.9300}{52.0247} = 1.8632$$

Há uma pequena diferença entre os valores obtidos pelas diferentes modelagens. Do ponto de vista farmacocinético, como a diferença encontra-se a partir da segunda

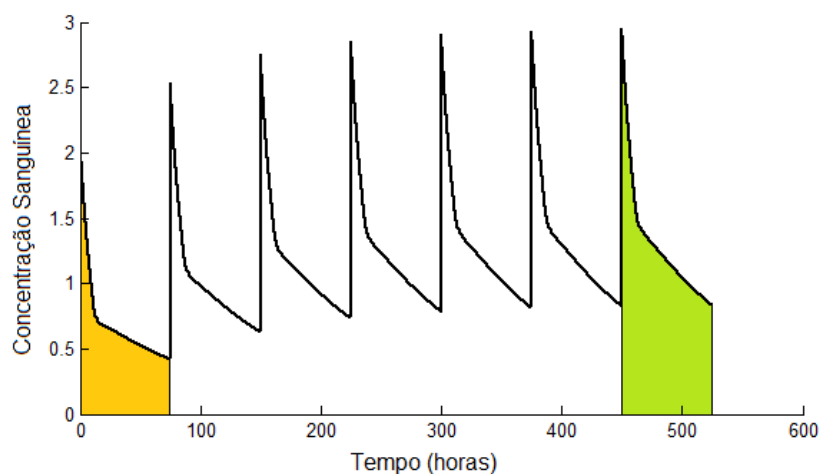


Figura 4.12: Curva TSK para estudo de doses múltiplas.

casa decimal, podemos considerar que esta diferença não é significativa. Conforme observamos nas Figuras 4.11 e 4.12, os gráficos das duas modelagens são semelhantes. Comprovando desta forma, que ambas modelagens (fuzzy e EDO) são eficientes para fazer o estudo de doses múltiplas. Sendo assim, faremos o estudo de doses múltiplas utilizando a Curva TSK. Quanto ao cálculo do índice de acúmulo pela equação (4.15), a desvantagem pela modelagem fuzzy é que ele é obtido somente computacionalmente, enquanto que na modelagem clássica podemos obtê-lo também analiticamente.

Na próxima seção, utilizaremos a curva da modelagem fuzzy para algumas aplicações clínicas a fim de observar os efeitos na concentração plasmática no estado de equilíbrio, quando variamos as doses e os intervalos de dosagens. As simulações tem como finalidade sugerir uma posologia cuja concentração seja terapêutica, evitando assim intoxicação e efeitos colaterais indesejados.

4.3.6 Simulações de posologias para o indivíduo medicado com Fenobarbital realizadas por meio da modelagem fuzzy

Na administração de doses repetidas frequentemente há acúmulo de fármaco no organismo. Dependendo do clearance do paciente (neste caso, avaliado pela meia-vida

de eliminação) e através de simulações de posologias, pode-se prever a concentração no estado de equilíbrio. Para isto, deve-se variar a dose e o intervalo de dosagem e verificar seu efeito na concentração.

No Capítulo 3, os dados experimentais referem-se ao fármaco Fenobarbital. Este medicamento é aplicado à pessoas que têm epilepsia. A forma de administração deste medicamento ocorre através de doses sucessivas. A margem terapêutica, determinada pela concentração máxima (C_{max}) e mínima (C_{min}) no estado de equilíbrio, é relativamente estreita e o risco de crises convulsivas, caso a dosagem não seja adequada, fazem da monitorização deste medicamento, um procedimento de rotina na conduta do tratamento [37].

Ao iniciar o tratamento, demora-se cerca de 10 dias para atingir a faixa terapêutica e de 14 a 21 dias para atingir o estado de equilíbrio devido sua meia-vida longa, de dois a seis dias no adulto [50].

A margem terapêutica do Fenobarbital é relativamente estreita, entre 15 a 40 mg/L. Consequentemente, como procedimento de rotina, o ideal é fazer o controle terapêutico deste medicamento em cada indivíduo. Estudos realizados em laboratório de análises clínicas no Estado do Paraná para monitorar a concentração terapêutica de Fenobarbital, constataram que a aproximadamente 50% dos pacientes sob medicação do Fenobarbital estavam ou acima ou a baixo da faixa terapêutica recomendada. Para o uso do Fenobarbital, dependendo de como o paciente responde ao medicamento, os médicos individualizam o tratamento com base nos testes feitos em laboratórios [33].

Segundo a literatura consultada, constata-se que abaixo de 15 mg/L provoca convulsões epilêpticas e acima de 30 mg/L pode apresentar toxicidade. Contudo, pacientes em tratamentos crônicos, são medicados com valores maiores que o recomendado, sem manifestar efeitos secundários devido a tolerância desenvolvida por estes indivíduos [37] e [50].

Enfim, há muita variabilidade quando este medicamento é aplicado em indivíduos, visto que existe uma margem grande para determinar a meia-vida do Fenobarbital, e um agravante é que o indivíduo pode ser tolerante ao medicamento. No organismo

este medicamento também interage com outras substâncias e por isso, recomenda-se administra-lo em jejum (vide bula).

É interessante prescrever para o paciente uma posologia terapêutica. Consultando a posologia recomendada para Fenobarbital (ver [52]), encontramos:

- varia-se a dose entre 50-600 mg/dia, dividido até 3 administrações diárias.
- Margem terapêutica eficaz: entre 15 a 40 mg/L.

Para fazer as simulações utilizaremos a modelagem fuzzy. As Figuras 4.11 e 4.12 dizem respeito a uma dose de 100mg administrada no intervalo igual a meia-vida. Neste caso, não estávamos interessados em buscar uma posologia e sim, apenas simular e comparar os resultados entre as duas modelagens.

Conforme recomenda a posologia deste medicamento, faremos simulações a fim de obter uma concentração terapêutica para este paciente. Para as simulações, utilizamos a curva TSK (equação (4.17) via Programa 3 e obtivemos os seguintes resultados representados graficamente:

A Figura 4.13 corresponde a uma dose de 100mg administrada a cada 24h e o número de aplicações foi 30. A Figura 4.14 corresponde a uma dose de 200mg administrada a cada 24h, e o número de aplicações foi 20.

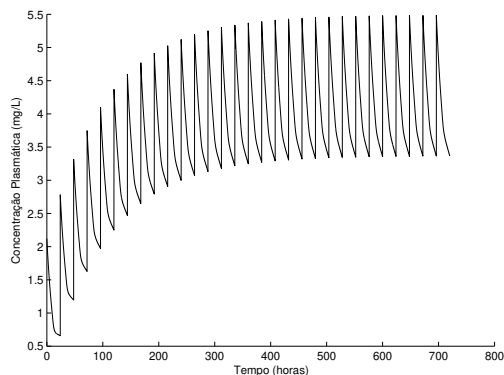


Figura 4.13: Posologia: dose de 100mg a cada 24h.

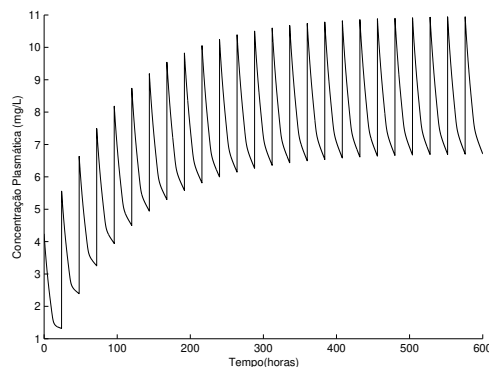


Figura 4.14: Posologia: dose de 200mg a cada 24h.

Conforme pode-se observar, tanto pelos dados obtidos como graficamente, as duas posologias não atingiram uma concentração terapêutica. O intervalo de dosagem não foi alterado nas duas posologias, porém dobramos a dose diária.

Informações obtidas a partir das simulações representadas nas Figura 4.13 e Figura 4.14:

- Dose de 100mg a cada 24h (Figura 4.13): $C_{max_f} = 5.483685$, $C_{min_f} = 3.364821$ e $R_{area_f} = 3.9305$ onde $A_{1_f} = 24.8349$ e $A_{ee_f} = 97.6144$.
- Dose de 200mg a cada 24h (Figura 4.14): $C_{max_f} = 10.978446$, $C_{min_f} = 6.738525$ e $R_{area_f} = 3.9353$ onde $A_{1_f} = 49.6699$ e $A_{ee_f} = 195.4676$.

Ao dobrarmos a dose diária, observa-se que também dobraram os valores das concentrações máximas e mínimas, embora o índice de acúmulo permaneceu o mesmo.

A Figura 4.15 corresponde a uma dose de 400mg a cada 24h e o número de aplicações foi 20. A Figura 4.16 corresponde a uma dose de 200mg administrada a cada 12h e o número de aplicações foi 40.

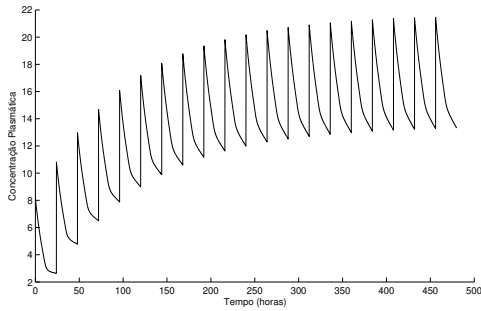


Figura 4.15: Posologia: dose de 400mg a cada 24h.

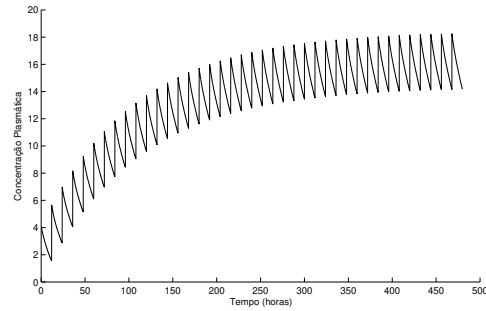


Figura 4.16: Posologia: dose de 200mg a cada 12h.

Informações obtidas a partir das simulações representadas nas Figura 4.15 e Figura 4.16:

- Dose de 400mg a cada 24h (Fig. 4.15): $C_{max_f} = 21.954697$ e $C_{min_f} = 13.475290$ e $R_{area_f} = 3.9349$ onde $A_{1_f} = 99.3397$ e $A_{ee_f} = 390.3397$.

- Dose de 200mg a cada 12h (Fig. 4.16): $C_{max_f} = 18.613553$ e $C_{min_f} = 14.375826$ e $R_{area_f} = 5.9342$ onde $A_{1_f} = 32.9390$ e $A_{ee_f} = 195.4678$

Nas simulações das Figura 4.15 e Figura 4.16 a dose diária foi a mesma (400mg), mas mudamos o intervalo entre as doses. O efeito dessa variação está na amplitude, um pouco maior quando a dose é de 400mg. O índice de acúmulo é diferente, indicando maior acúmulo quando a dose e o tempo de dosagem são menores. Conforme pode-se observar, tanto pelos dados obtidos computacionalmente bem como por gráficos, as duas posologias não atingiram uma concentração mínima efetiva.

A Figura 4.17 corresponde a uma dose de 150mg a cada 8h e o número de aplicações foi 80 (dose diária de 450mg). A Figura 4.18 corresponde a uma dose de 250mg administrada a cada 12h e o número de aplicações foi 40 (dose diária de 500mg).

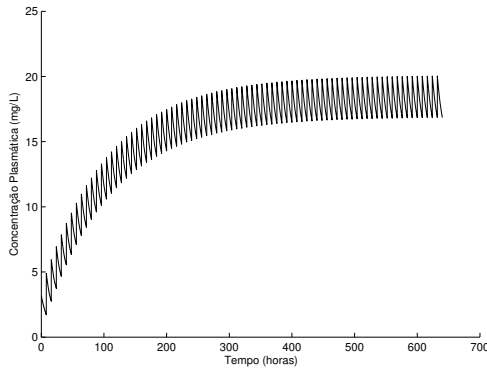


Figura 4.17: Posologia: dose de 150mg a cada 8h.

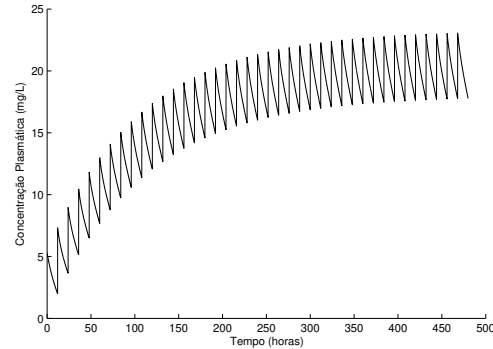


Figura 4.18: Posologia: duas doses de 250mg a cada 12h.

Informações obtidas a partir das simulações representadas nas Figura 4.17 e Figura 4.18:

- Dose de 150mg a cada 8h (Fig. 4.17): $C_{max_f} = 20.053138$ e $C_{min_f} = 16.87$ e $R_{area_f} = 7.76$ onde $A_{1_f} = 18.91$ e $A_{ee_f} = 146.79$.
- Dose de 250mg a cada 12h (Fig. 4.18): $C_{max_f} = 23.2133$ e $C_{min_f} = 17.92$ e $R_{area_f} = 5.9194$ onde $A_{1_f} = 41.1737$ e $A_{ee_f} = 243.7246$

Quando a dose de Fenobarbital foi aumentada para 450mg/dia ou 500mg/dia, as simulações apresentaram resultados dentro da faixa terapêutica. Ou seja, as concentrações máximas e mínimas obtidas computacionalmente estão entre 15 a 40 mg/L. Sob ponto de vista econômico, a posologia de dose de 150mg a cada 8h (Figura 4.17) é a melhor sugestão entre as duas posologias sugeridas. As simulações são sugestões para uma prescrição médica para este paciente. Cabe a decisão de um especialista, com maior experiência clínica na área da epileptologia, avaliar este caso.

Normalmente os remédios são receitados com dose máxima e a partir dos sintomas relatados pelos pacientes faz-se a redução dos mesmos. O procedimento de determinar a concentração terapêutica faz reduzir custos financeiros tanto para o paciente como para o governo (caso fosse um medicamento fornecido pelo governo), além de evitar sintomas indesejados.

Comparamos os resultados das simulações que obtivemos com as simulações feitas da concentração plasmática do Fenobarbital durante administração oral de doses repetidas, trabalho disponível em [39]. Neste estudo, a meia-vida foi de 100 horas e embora a administração seja oral, a diferença quando comparada com administração é a absorção e quanto a meia-vida quanto mais longa, mais tempo leva para atingir o estado de equilíbrio. Nas duas formas de administração de absorção é completa (100%), mas é mais lenta a absorção na administração oral, diferenciando assim sua curva de decaimento com a da curva que descreve administração intravenosa para uma dose simples.

A simulação obtida (Figura 4.19) indica dois esquemas de aplicação: doses de 100mg administrada a cada 24h e doses de 50mg administradas a cada 12h e são comparadas com a curva de eliminação, conforme expomos no capítulo anterior [31]. Para a maioria dos casos de cinética de primeira ordem, a taxa de eliminação da droga aumenta proporcionalmente com o aumento da concentração oriunda das doses sucessivas. Tal situação pode ser constatada no gráfico referente à curva de eliminação na Figura 4.19.

Como preposto no Capítulo 3, a quantidade de fármaco eliminada pelo organismo é dada por:

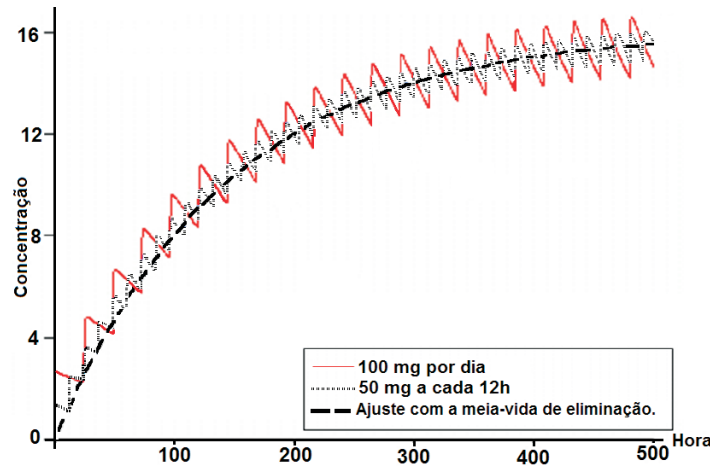


Figura 4.19: Simulação de Fenobarbital em administração de doses múltiplas. Fonte: [39].

$$C_e(t) = \frac{Ak_e}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t}) + \frac{Bk_e}{\beta}(1 - e^{-\beta t}) \quad (4.18)$$

Relembrando a solução do sistema de EDO (equação (4.16)), para o caso em estudo:

$$C(t) = 1.3e^{-0.173t} + 0.82e^{-0.0092t}$$

e utilizando a equação (4.11), obtemos a curva de eliminação:

$$C_e(t) = 0.1645(1 - e^{-0.173t}) + 1.95(1 - e^{-0.0092t}) \quad (4.19)$$

Ao plotarmos a curva de eliminação (equação (4.19)) no gráfico das doses múltiplas cuja a posologia é de duas doses diárias de 200mg a cada 12h. Utilizamos a curva clássica (equação (4.16)) na Figura 4.20 e a curva TSK (equação (4.17)) na Figura 4.21.

Fizemos um ajuste na curva de eliminação, pois as curvas utilizadas na simulação referem-se à uma dose de 100mg. Conforme podemos observar em ambos gráficos, a curva de eliminação pode ser considerada como uma concentração média, característica comum para estudos com cinética de primeira ordem, pois a taxa de eliminação da droga

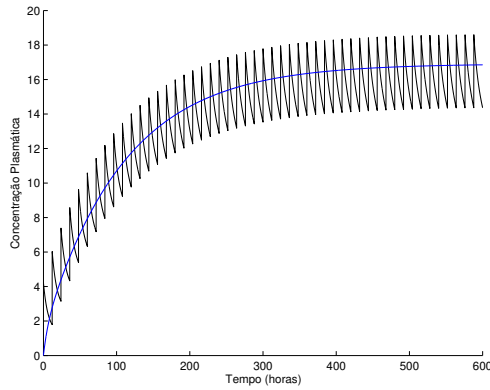


Figura 4.20: Curva de eliminação e curva clássica.

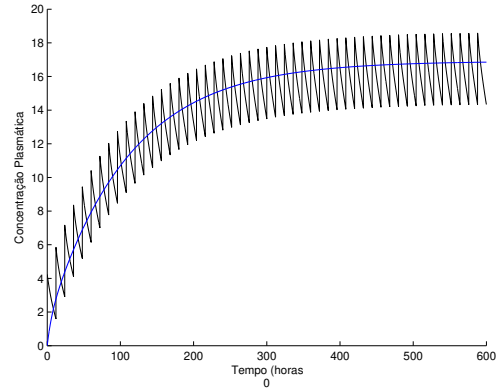


Figura 4.21: Curva de eliminação e curva TSK.

(k_e) aumenta proporcionalmente à concentração presente no organismo. No estado estacionário, podemos constatar que a quantidade que entra no organismo durante um intervalo de administração é também a mesma quantidade que é excretada pelo organismo, mantendo assim uma concentração média constante.

Comparando-se as duas modelagens, pode-se dizer que elas são muito semelhantes e a diferença existente entre ambas é praticamente irrelevante do ponto de vista farmacocinético. Os valores obtidos em cada modelagem podem ser conferidos:

- Modelagem clássica:

- $C_{max} = 18.600198$ e $C_{min} = 14.366767$
- $A_1 = 31.7203$ e $A_{ee} = 193.0908$ e $R_{area} = 6.0873$

- Modelagem fuzzy:

- $C_{max_f} = 18.570713$ e $C_{min_f} = 14.337463$
- $A_{1_f} = 32.9390$ e $A_{ee_f} = 194.9797$ e $R_{area_f} = 5.9194$

Para fármacos como o Fenobarbital, cuja margem terapêutica é estreita, é necessário seguir com rigor a prescrição médica. O esquecimento da administração ocasiona con-

centrações baixas e o risco de sofrer crises convulsivas é alto. No próximo cenário simula-se o esquecimento de doses.

4.3.7 Doses esquecidas

Um agravante para a eficácia do tratamento com Fenobarbital, é a não adesão ao tratamento. Esta é a principal causa de níveis baixos de concentração de droga no sangue no estado de equilíbrio. Simulamos o esquecimento de doses. Escolhemos a posologia com dose de 200mg administradas a cada 12h (curva via TSK, Figura 4.16) e plotamos no mesmo gráfico a curva de eliminação (curva via EDO equação (4.19)).

Das 75 aplicações, 7 doses não consecutivas foram esquecidas. Para simular as doses esquecidas, faz-se através do vetor modificador no Programa 3, anteriormente citado. Coloca-se o valor zero nas entradas do vetor, as quais correspondem a administração esquecida. Obtivemos o gráfico (Figura 4.22):

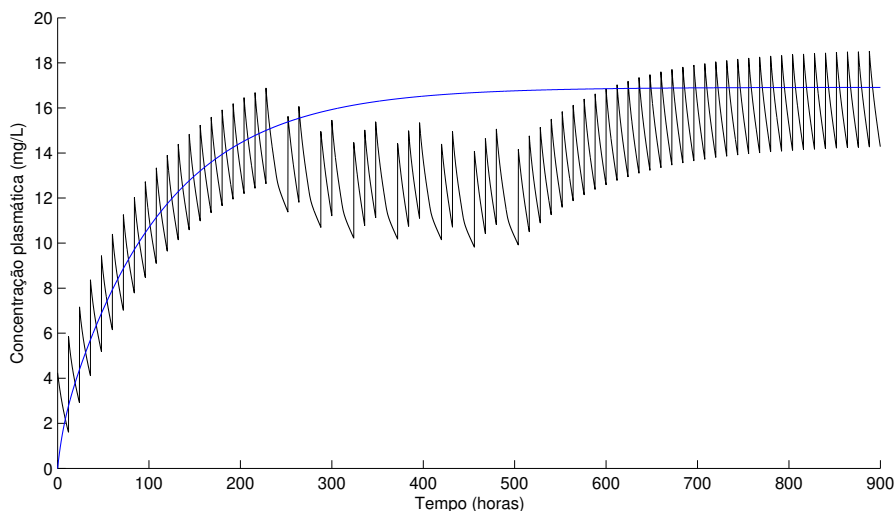


Figura 4.22: Simulação de doses esquecidas.

Como a curva de eliminação pode ser interpretada como uma curva mediana da concentração. O esquecimento de algumas doses implica na queda da concentração, permanecendo bem abaixo da média. Como a meia-vida é longa, demora-se muito

tempo para atingir o estado de equilíbrio. Pela visualização gráfica da Figura 4.22 percebe-se que as concentrações máximas e mínimas começam a ficar constantes a partir de 800h. Portanto, o estado de equilíbrio é atingido após 800h. Pode-se comparar esta situação com a Figura 4.16, cujas doses não foram esquecidas. O fato de esquecer de administrar 7 doses implicou neste caso, em quase triplicar o tempo para a concentração atingir o estado de equilíbrio, a saber: após 300h.

Se o paciente esquecer de tomar remédio é intuitivo que a concentração reduza. Porém o que foi proposto aqui é uma forma de quantificar a falta de droga no organismo. Pela Figura 4.22, percebe-se que ao retomar a medicação a concentração do fármaco não começa no zero e sim, dos resíduos de todas as doses anteriores à esquecida.

Se o paciente de tomar remédio é intuitivo que a concentração reduza. Porém o que foi proposto aqui é uma forma de quantificar a falta de droga no organismo. Pela Figura 4.22, percebemos que ao retomar a medicação a concentração do fármaco não começa no zero e sim, dos resíduos de todas as doses anteriores à esquecida.

Esse cenário ilustra o quanto importante é seguirmos a prescrição médica [30], pois se a concentração não estiver dentro da margem terapêutica podem ocorrer crises convulsivas e o tratamento não é eficaz.

Dependendo da necessidade, há estratégia para atingir rapidamente a concentração terapêutica. É o caso da **dose de ataque** e sua simulação apresentamos a seguir.

4.3.8 Dose de carga

Um cenário comum na prática clínica reside quando o medicamento precisa ser administrado com uma dose de carga, ou seja, a primeira dose do regime é maior que as doses seguintes, normalmente o dobro da dose de manutenção. Esta situação é usualmente comum nas prescrições médicas [9] e [49].

Nos regimes posológicos, existem drogas que precisam ser administradas com uma dose de carga inicial, a fim de atingir a margem terapêutica imediatamente. Frequentemente comum quando o tempo de meia-vida do fármaco é longo. É aplicada em terapias

antimicrobiana, anticoagulantes, antiepilépticos, antiarrítmicos entre outras [47].

Para fins de análise, simulamos o efeito da dose de carga através do programa computacional. Escolhemos a posologia de 400mg administrada a cada 24h (Figura 4.15). A Figura 4.23 apresenta o gráfico desta simulação. Comparando graficamente as Figuras 4.23 e 4.15, a estratégia de dose de carga faz atingir rapidamente a concentração no estado de equilíbrio. Sem adotar este recurso, Figura 4.15, demora-se no mínimo 300h para atingir a concentração máxima, a saber: $C_{max_f} = 21.954697$.

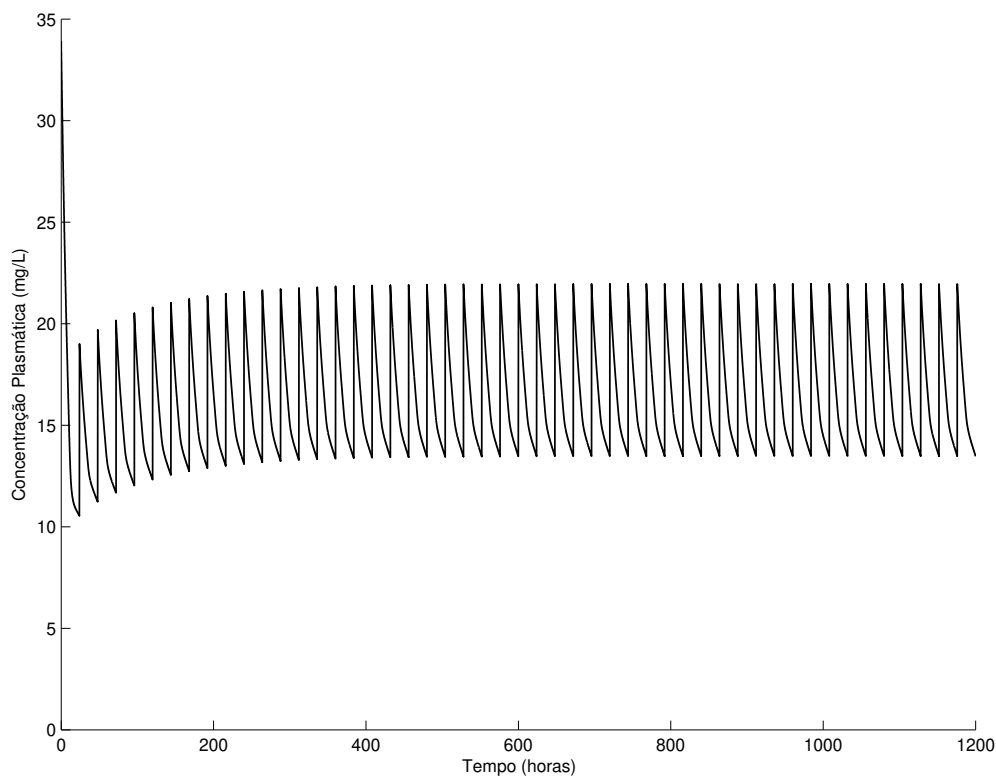


Figura 4.23: Simulação de dose de ataque.

Para atingir rapidamente a concentração terapêutica, foi necessário quadruplicar a dose inicial. Assim, a C_{of} foi 33.91 e em pouco tempo, a concentração atingiu a concentração máxima de aproximadamente 22mg/L. Pelo gráfico também visualiza-se que a concentração média é de 17mg/L. Pelos dados fornecidos pela simulação, é

interessante observar que o índice de acúmulo foi de 0.98, pois $A_{1_f} = 390.93$ e $A_{ee_f} = 397.35$. Ao invés de acumular fármaco ao longo das administrações, com esta estratégia, já na primeira dose obtém-se este acúmulo.

Para melhor visualizar o efeito da dose de carga, escolhemos o intervalo de dosagem igual a meia-vida e a dose de carga o dobro da dose de manutenção que é de 100mg (Figura 4.25).

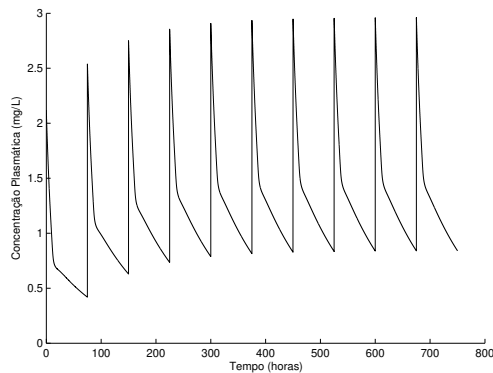


Figura 4.24: Curva TSK com intervalo entre doses igual a meia-vida.

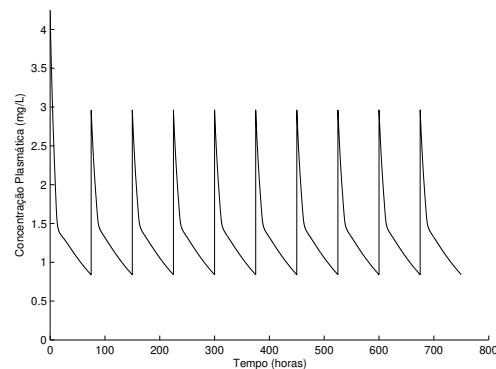


Figura 4.25: Dose de ataque o dobro da dose de manutenção via curva TSK.

Na Figura 4.25 temos $C_{of} = 4.23$ e em pequeno intervalo de tempo, a concentração máxima foi atingida em 2.96 mg/L. Novamente o índice de acúmulo encontrado foi baixo, de 0.9386 onde $A_{1_f} = 97.65$ e $A_{ee_f} = 104.04$. Na Figura 4.24, não utilizamos a dose de carga e o índice de acúmulo obtido nessa simulação foi de 1.86 onde $A_{1_f} = 52.02$ e $A_{ee_f} = 96.93$. Nesta simulação, o tempo para atingir a concentração máxima é aproximadamente 300h, ou seja, 4 meias-vidas.

Embora este trabalho apresenta a modelagem do fármaco Fenobarbital, cabe ressaltar aqui a possibilidade de fazer para outros fármacos a mesma análise. Porém os fármacos devem ser descritos por um modelo multicompartmental com cinética de primeira ordem (Figura 3.1). Pelo estudo apresentado neste capítulo, podemos avaliar o acúmulo do fármaco no organismo sob um regime de doses múltiplas e determinar a concentração terapêutica. Basta utilizar no Programa 3 a curva que descreve o fármaco de interesse

e ao alterar os dados de entrada no programa, e fazer então uma previsão de acúmulo de fármaco no organismo.

Considerações finais

O estudo de doses múltiplas apresentadas neste capítulo contemplou vários modelos farmacocinéticos. Apresentamos modelos farmacocinéticos com um ou mais compartimentos os quais utilizam teoria de equações diferenciais ordinárias e em paralelo apresentamos como podemos fazer este estudo utilizando modelos farmacocinéticos associados à teoria de conjuntos fuzzy.

Através de representações gráficas realizadas por meio do modelo farmacocinético bicompartimental via TSK, mostramos os efeitos da concentração máxima quando variamos o intervalo de dosagem e ou a dose. A análise obtida destes gráficos pode contribuir na eficácia do tratamento, auxiliando desta forma, o profissional na prescrição do Fenobarbital para o indivíduo em estudo.

Conforme exposto neste capítulo, o sucesso do tratamento depende do médico que determina a posologia e depende do indivíduo que deve seguir com rigor a prescrição, conforme constatamos na Figura 4.22 de doses esquecidas.

Dependendo da situação, o médico pode aplicar uma doses de carga, conforme visualizamos na Figura 4.23 e assim, atingir rapidamente a concentração máxima a fim de evitar efeitos colaterais indesejados.

Como preposto, a teoria fuzzy quando aplicada em modelos farmacocinéticos apresentou-se eficiente para prever uma terapia adequada para cada paciente avaliado. O modelo monocompartimental fuzzy via Mamdani foi eficaz para avaliar pacientes portadores de insuficiência renal. O modelo bicompartimental fuzzy via TSK foi eficaz para determinar uma posologia terapêutica para o indivíduo medicado com Fenobarbital, cujos dados foram utilizados para modelar a concentração plasmática deste fármaco no capítulo anterior.

Capítulo 5

Conclusão e sugestões para trabalhos futuros

5.1 Conclusão

Neste trabalho um estudo da cinética do fármaco no corpo foi realizado por meio de modelos farmacocinéticos multicompartimentais. Tais modelos podem ser formulados utilizando a teoria de equações diferenciais ordinárias e ou a teoria dos conjuntos fuzzy. Estes modelos fornecem uma curva que descreve a concentração do fármaco na corrente sanguínea, com o intuito de otimizar a ação terapêutica do medicamento quando administradas em humanos ou animais.

O modelo monocompartimental clássico representa o processo de eliminação, e usualmente é estudado através da taxa de eliminação definida pela meia-vida como exposto no Capítulo 3. Um modelo alternativo, proposto por [29], considera a velocidade de eliminação como um parâmetro fuzzy o qual depende fortemente da função renal. Tal parâmetro é visto como uma variável linguística fuzzy e é modelado pelo método de Mamdani com o intuito de considerar condutas médicas. Assim sendo, [29] considerou que a taxa de eliminação depende das variáveis volume urinário, clearance de creatinina e pH sérico, os quais foram modeladas com o auxílio de um especialista na área. Com

esse procedimento, o modelo monocompartimental, via Mamdani, foi eficaz para avaliar pacientes normais ou portadores de insuficiência renal. A vantagem do modelo fuzzy adotado sobre o modelo tradicional é que este pode incluir variáveis médicas no modelo, e com o auxílio do modelo o médico pode propor a manutenção ou não das doses dos fármacos. Além disso, por levar em conta as informações do especialista, a calibragem e validação do modelo pode dispensar possíveis conjuntos de dados experimentais, conforme vimos na seção 4.2 do Capítulo 4. Contudo, as curvas (via modelagem clássica e via método Takagi-Sugeno-Kang) referentes ao modelo bicompartimental utilizadas para fazer o estudo de doses múltiplas no Capítulo 4, foram obtidas por meio de um conjunto de dados experimentais.

Em geral, os modelos farmacocinéticos multicompartimentais representam os processos de distribuição e de eliminação, conforme exposto no Capítulo 3. Neste capítulo, a partir de dados experimentais, utilizamos a teoria de equações diferenciais ordinárias (EDO) para obter uma curva que ajuste estes dados e em paralelo, desenvolvemos um modelo alternativo onde aplicamos o método de Takagi-Sugeno-Kang (TSK) para modelar o decaimento do fármaco no organismo por meio destes dados experimentais. Ao compararmos a curva via EDO e a curva via TSK constatamos que elas têm o mesmo comportamento qualitativo, conforme podemos constatar no Capítulo 3. A vantagem da modelagem fuzzy sobre a clássica reside na redução do número de constantes e parâmetros utilizados nesta modelagem. Outra vantagem deste modelo é que o mesmo não exige conhecimento algum de teoria de equações diferenciais ordinárias. A forma de tratar os processos de distribuição e eliminação por meio de conjuntos fuzzy (funções de pertinência) descreve de forma intuitiva a cinética do fármaco no organismo. Os modelos com base em regras fuzzy são bastantes intuitivos. Por se tratar de um modelo linguístico, a nosso ver, esse procedimento facilita a modelagem do fenômeno uma vez que o especialista participa diretamente da construção do modelo matemático.

No Capítulo 4 as curvas via EDO e via TSK, obtidas das diferentes modelagens expostas no Capítulo 3, foram utilizadas nas simulações feitas para doses múltiplas. Ao compararmos as duas modelagens através de representações gráficas, de índice de

acúmulo via área e de concentrações máxima e mínima foi constatado que as duas modelagens são semelhantes. Comprovando desta forma, que ambas modelagens são eficientes para modelar a cinética do fármaco no corpo. Desta forma, o modelo TSK foi utilizado para sugerir uma posologia terapêutica, para que o especialista possa indicar a terapia adequada para o indivíduo em estudo.

Embora este trabalho apresenta a modelagem do fármaco Fenobarbital, vale salientar a possibilidade de fazer para outros fármacos a mesma análise. Podemos por meio da modelagem fuzzy obter a curva que descreve a concentração do fármaco no corpo após a administração simples, conforme vimos no Capítulo 3. E pelo estudo apresentado no Capítulo 4, podemos avaliar o acúmulo do fármaco no organismo sob um regime de doses múltiplas e determinar a concentração terapêutica.

Com este estudo contemplamos três grupos diferentes: os médicos os quais prescrevem os medicamentos (aplicam posologias), os farmacocinéticos que através de seus estudos formulam novos medicamentos e elaboram protocolos clínicos e diretrizes terapêutica (posologia recomendada) e os matemáticos que procuram modelar a cinética do fármaco no organismo através de teorias matemáticas.

Cabe ao médico a responsabilidade de determinar a dose, analisar o tempo de demora para atingir a concentração terapêutica e o intervalo de dosagem para que a medicação seja eficaz. Desta forma, acreditamos que este estudo pode auxiliar os médicos na hora de elaborar regimes terapêuticos. Além disso através das simulações da concentração sob regime de doses múltiplas, pode-se reduzir os custos financeiros quando determina-se a dose terapêutica, ao invés de prescrever a dose máxima e reduzi-la pelos sintomas relatados pelos pacientes. Também ficou comprovado no Capítulo 4 que o sucesso da terapia depende também do paciente, o qual deve seguir com rigor a prescrição médica para não ter efeitos colaterais devida a concentração permanecer abaixo da margem terapêutica recomendada.

Quanto ao trabalho dos farmacocinéticos em buscar uma curva que ajuste seus dados experimentais, constatamos na literatura o relato destes profissionais quanto a dificuldade de aplicar a teoria de equações diferenciais ordinárias em modelos multicom-

partimentais. Tal dificuldade os faz estudar os fármacos através do modelo monocompartimental. Entretanto tal modelo não retrata a realidade biológica por não considerar a distribuição e a retenção do fármaco no organismo. A nova metodologia apresentada neste trabalho, por utilizar uma matemática mais elementar, pode ser aplicada pelos profissionais da área para obter uma curva que ajusta os dados experimentais através de modelos multicompartimentais. Além de desprender pouco tempo para compreender a teoria e aplicá-la, também traz mais autonomia ao profissional, não deixando-o dependente do matemático para manipular a teoria matemática e modelar o fenômeno.

Quanto aos matemáticos, este estudo apresentou duas teorias diferentes para modelar a concentração do fármaco no organismo em função do tempo. Aplicamos a teoria de equações diferenciais ordinárias (metodologia clássica) e a teoria de conjuntos fuzzy (nova metodologia) para modelar o fenômeno em estudo. Acreditamos que este trabalho pode ser estendido por nós matemáticos, para disponibilizar novas ferramentas com o intuito de que elas sejam aplicáveis em farmacologia. Nosso esforço em apresentar uma nova metodologia para modelar a concentração do fármaco no corpo reside no fato de quando aplicamos a teoria de conjuntos fuzzy podemos integrar diferentes áreas de conhecimento. Desta forma, por tratar-se de um modelo linguístico, o profissional da área participa no processo de modelagem através de seu conhecimento, além de utilizarmos seus dados experimentais.

5.2 Trabalhos futuros

O presente trabalho indica a possibilidade de futuros trabalhos relacionados ao estudo da cinética do fármaco no organismo. Algumas sugestões são feitas.

1) Pelo fato da meia-vida plasmática ser um parâmetro dependente da depuração plasmática e do volume de distribuição (parâmetros independentes), ela é influenciada por muitos outros parâmetros cinéticos, entre eles: idade, peso, sexo, clearance renal (filtração glomerular), clearance hepático, fluxo sanguíneo hepático. Logo, a depuração plasmática e o volume de distribuição são determinados por uma combinação

de outros parâmetros farmacocinéticos básicos, ao menos a nível macroscópico [48]. Consequentemente, a meia-vida de eliminação varia muito de um indivíduo para outro, principalmente se grande parte das moléculas do fármaco estiver ligado à proteínas ou se o indivíduo for portador de deficiência renal, hepática ou vascular, uma vez que estes órgãos são responsáveis pela distribuição e eliminação de fármaco no organismo. Assim, uma proposta de trabalho, com base no modelo proposto por Lopes *et al.* [29], seria formular um modelo levando em consideração que a taxa de eliminação obtida pela razão de $\log 2$ e a meia-vida, onde a meia-vida seria considerada como parâmetro fuzzy. Assim, a conduta médica para casos como deficiências hepáticas ou vascular, poderia ser incorporada no modelo monocompartimental com o propósito de estudar a concentração terapêutica sob regime de doses múltiplas.

2) Outra formulação poderia ser feita para modelos multicompartimentais utilizando o método de Mamdani em que não apenas a taxa de eliminação seria considerada como parâmetro fuzzy, mas também as constantes de proporcionalidade (k_{12} e k_{21}) as quais representam a distribuição entre os compartimentos. Nestas constantes poderiam considerar a conduta médica para descrever distribuição do fármaco no organismo. Elas poderiam levar em consideração por exemplo, os diferentes tipos de tecidos do organismo e o fluxo sanguíneo como mostrado na Tabela 1.1 (Capítulo 1) a qual exemplifica como a distribuição do fármaco Tiopental nos compartimentos (grupos tissulares) é influenciado pelos fatores que afetam a distribuição do Tiopental no organismo. Desta forma, informações médicas seriam incorporadas no modelo bicompartimental via constantes de proporcionalidade e taxa de eliminação, com o propósito de estudar a concentração plasmática de indivíduos, cujos fármacos que são estudados por estes modelos.

3) Para um futuro trabalho, pensamos utilizar dados de pacientes com insuficiência renal ou com cirrose para modelar o decaimento da concentração plasmática através de um modelo farmacocinético multicompartimental via TSK e subsequentemente analisar a concentração máxima atingida a partir de doses repetidas a fim de adequar a terapia para que o indivíduo evite intoxicação.

4) No modelo bicompartimental de EDO, os parâmetros (A, B, α, β) têm interpre-

tações farmacológicas. Assim, um futuro trabalho seria utilizar a curva TSK para obter os parâmetros da solução do modelo bicompartimental clássico. Admitindo a curva fuzzy como solução da EDO, possibilita obter os parâmetros da curva clássica, sem necessariamente utilizar um conjunto de dados experimentais. Desta forma, podemos obter os parâmetros por meio do sistema baseado em regras fuzzy via TSK por este considerar a conduta médica no momento de modelar as fases de distribuição e eliminação.

5) Este estudo contemplou a aplicação do método de TSK em fármacos administrados intravenosamente, cujos padrões de modelos farmacocinéticos constatamos na primeira coluna da Figura 3.17 exposta no Capítulo 3. Para administrações extravasculares, como por exemplo vias oral, intramuscular e cutânea, cujos padrões de modelos encontram-se na segunda coluna da mesma figura (Figura 3.17), poderia-se estudá-los aplicando o método TSK. Nestes padrões verificamos que há uma reta crescente a qual representa a fase da absorção. Esta fase também pode ser modelada por conjuntos fuzzy.

Referências Bibliográficas

- [1] Amendola, M.; Souza, A.L.; Barros, L.C. *Manual do uso da teoria dos conjuntos fuzzy no Matlab 6.5*. Disponível em <http://www.ime.unicamp.br/laecioeb/manual_fuzz_matlab.pdf>. Acesso: 10 Janeiro de 2011.
- [2] Araujo, B. V.; *Modelagem Farmacocinética-Farmacodinâmica do Antifúngico Voriconazol*. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) FF - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto alegre -RS, 2008.
- [3] Araújo, E.B.; *Conjunto de reativos liofilizados de compostos diaminoditiólicos para marcação com tecnécio-99m. Estudo farmacocinético e elaboração de modelos compartimentalizados dos respectivos complexos*. Tese (Doutorado em Ciência na área de Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares Autarquia associada à Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.
- [4] Araújo, E.B.; *Estudo da biodistribuição e caracterização biológica do ácido p-[(bis-carboximetil) aminometil-carboxiamino] hippúrico (PAHIDA) marcado com tecnécio-99m. Estabelecimento dos parâmetros farmacocinéticos de distribuição por meio de um modelo de compartimentalização*. Dissertação (Mestrado em Ciência na área de Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares Autarquia associada à Universidade de São Paulo, São Paulo, 1990.
- [5] Auxtero, M.D.; *Biofarmácia e Farmacocinética*. Slides de aulas - Disponível em: <<http://www.egasmoniz.edu.pt/ficheiros/alunos/anos-anteriores/biofarmacia/>> Acesso em: 20 Abril de 2010.

- [6] Barros, L.C. *Modelos determinísticos com parâmetros subjetivos*. Dissertação de Mestrado, IMECC - Unicamp, Campinas, 1992.
- [7] Barros, L.C.; Bassanezi, R.C.; *Tópicos em Lógica Fuzzy com aplicações em Biomatemática*. Campinas - SP: Coleção IMECC, Textos didáticos, UNICAMP/IMECC, 2010.
- [8] Bassanezi, R.C., Ferreira Jr., W. C.; *Equações Diferenciais com Aplicações*. São Paulo: Harbra, 1988.
- [9] Benet, L. Z.; Kroetz, D. L.; Sheiner, L. B.; *The Dynamics of Drug Absorption, Distribution and Elimination*. In, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (Hardman, J.G, Limbird, L.E, Molinoff, P.B., Ruddon, R.W, and Gilman, A.G.,eds) Publisher: McGraw-Hill, p. 3-27, 1996.
- [10] Bourne, D. *A First Course in Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. Disponível em: <<http://www.boomer.org/c/p1/>> Acesso em: 10 Janeiro de 2011.
- [11] Castanho, M. J. P.; *Construção e Avaliação de um Modelo Matemático para prever a evolução do Câncer de Próstata e descrever seu crescimento utilizando a Teoria dos Conjuntos Fuzzy*. Tese de Doutorado, FEEC - Universidade Estadual de Campinas. Campinas - SP, 2005.
- [12] Delucia, R.; Oliveira-Filho, R.M.; Planeta, S.C.; *Farmacologia integrada*. 3^a ed., Rio de Janeiro, 2007.
- [13] Dhillon, S.; Kostrzewski, A.; *Clinical Pharmacokinetics* Published by the Pharmaceutical Press, Grayslake, IL-USA, 2006.
- [14] Edelstein-Keshet, L.; *Mathematical Models in Biology*. Philadelphia: SIAM, 2006.
- [15] Fernandes, F.; *Pharmacological basis of anesthesia*. Revista Brasileira de Anestesiologia, 41: 5: 323 - 328, (Vol. 41 : N° 5, Setembro - Outubro), 1991.

- [16] Fernandes, F.; *Pharmacological principles applied to anesthesiology*. Revista Brasileira de Anestesiologia, 44: 1: 3 - 12, (Vol. 44 : Nº 1, Janeiro - Fevereiro), 1994.
- [17] Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10^a ed, McGraw-Hill, New York, 2003.
- [18] Gomes, L. T.; *Um estudo sobre o espalhamento da dengue usando equações diferenciais parciais e lógica fuzzy*. Dissertação de Mestrado, IMECC - Universidade Estadual de Campinas. Campinas - SP, 2009.
- [19] Hacker, M. P.; Messer, W. S.; Bachmann, K. A. *Pharmacology: Principles and Practice*. Publisher: Elsevier Science and Technology, Burlington, Massachusetts, 2009.
- [20] Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Gilman, A.G; *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Editora McGraw-Hill, 4^a ed. Rio de Janeiro, 1994.
- [21] Jafelice, R. S. M.; *Modelagem Fuzzy para a dinâmica de transferência de soropositivos para HIV em doença plenamente manifesta*. Tese de Doutorado, FEEC - Universidade Estadual de Campinas. Campinas -SP, 2003.
- [22] Jafelice, R. S. M.; Barros, L.C.; Bassanezi, R.C.; Gomide, F.; *Fuzzy set based model to compute the life expectancy of HIV infected population*. In NAFIPS, IEEE, Banff, p.314-318, Canadá, 2004.
- [23] Jafelice, R.M.; Barros, L.C.; Bassanezi, R.C.; *Usando a Teoria Fuzzy na Modelagem de Fenômenos Biológicos*. Simpósio de aplicações em Lógica Fuzzy: Mini-Curso, Sorocaba - SP, 2008.
- [24] Jamili, F.; *Clinical pharmacokinetics of selected classes of drugs: Pharmacokinetic Compartments*. Disponível em: <<http://www.pharmacy.ualberta.ca/pharm415-/pharmaco.htm>>. Acesso: 15 Fevereiro de 2010.

- [25] Jang, J.S.R.; Gulley, N.; *Fuzzy Logic Toolbox User's Guide*. The MathWorks, Inc., Natick, 1997.
- [26] Kalant, H.; Roschlau, W.H.E.; *Princípios de Farmacologia Médica*. 5^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1991.
- [27] Klir, G.J.; Yuan, B.; *Fuzzy Sets and Fuzzy Logic Theory and Applications*. Prentice-Hall PTR, New Jersey, EUA, 1995.
- [28] Lopes, W.A; Jafelice, R.M.; *Fuzzy Modeling in the Elimination of Drugs*. International Symposium on Mathematical and Computational Biology - BIOMAT 2005, 339-355.
- [29] Lopes, W.A; Jafelice, R.M.; *Modelagem Fuzzy na Saúde*. FAMAT em Revista, 5, p. 85-125, 2005.
- [30] Lullmann, H.; Mohr, K.; Ziegler, A.; Bieger, D.; *Color Atlas of Pharmacology*. Published by Thieme, NY, 1993.
- [31] Makoid, M.C.; Vuchetich, P.J.; Banakar, W.V.; *Basic Pharmacokinetics*. Disponível em: <http://www.wepapers.com/Papers/21306/Makoid_et_al_Basic_Pharmacokinetics> Acesso em: 15 Dezembro de 2010.
- [32] Massad, E.; Ortega, N.R.S.; Barros, L.C.; Struchiner, C.J.; *Fuzzy logic in action: applications in epidemiology and beyond*. New York: Springer; 2008.
- [33] <<http://medcatalog.net/tablets/phenobarbital.html>> Acesso em: 10 Abril de 2011.
- [34] Menegotto, J.; Barros, L.C.; *Aplicação da teoria dos conjuntos fuzzy em modelos farmacocinéticos multicompartimentais*. Tech. report, IMECC-UNICAMP, Sorocaba, 2010.

- [35] Ortega, N. R. S.; *Aplicação da teoria de conjuntos fuzzy a problemas de biomedicina*. Tese de Doutorado, Instituto de Física da Universidade de São Paulo. São Paulo - SP, 2001.
- [36] Pedricz, W.; Gomide, F.; *An Introduction to Fuzzy Sets: Analysis and Design*. MIT Press. Cambridge, USA, 1998.
- [37] Pastore, M.E.; Ofuchi, A.S.; Nishiyama, P.; *Therapeutic control of phenobarbital*. Journal Acta Scientiarum : Health Science, Vol. 29, p.125-131, 2007.
- [38] Pedrycz, W.; *Fuzzy Control and Fuzzy Systems*. John Wiley and Sons Inc, NY, 1898.
- [39] Pharmacokinetics (An Online resource for students) Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne. < <http://sepia.unil.ch/pharmacology> > Acesso em: 10 Dezembro de 2010.
- [40] Prince, H.L.; Kornat, P.J.; Safar, J.N.; *The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis*. Clin Pharmacol Ther, Vol. 1, p.16-22, 1960.
- [41] Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J.M.; *Farmacologia*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2001.
- [42] Rocha, M.J.S.P; *Caracterização do perfil cinético da gentamicina e vancomicina em recém-nascidos prematuros*. Tese de Doutorado, FFUC, Coimbra, 2006 Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/545>>. Acesso em: 12 Fevereiro de 2011.
- [43] Sahelian, R.; Tuttle, D.; *Creatine: Nature's Muscle Builder*. Avery Publishing Group, New York, 1997.
- [44] Silvia, R. C. J.; Santos, F. D. M.; Gonçalves, J. E.; Lopes, J. V.; *Modelagem farmacocinética: aplicação em estudo de biodisponibilidade re-*

lativa. Slides de aulas: Farmacotécnica e Farmacocinética - Universidade de São Paulo - Faculdade de Ciências Farmacêuticas Disponível em: <http://www.fipfarma.com.br/Farmacocinetica_Aula13Setembro.pdf>; Acesso em: 20 Janeiro de 2009.

- [45] Silveira, G. P.; *Aplicação da Teoria de Conjuntos Fuzzy na predição do estadiamento patológico do Câncer de Próstata*. Dissertação de Mestrado, IMECC - Universidade Estadual de Campinas. Campinas - SP, 2007.
- [46] Toutain, P. L., Bousquet-Melou, A.; *Plasma clearance*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 27, 415-425, 2004.
- [47] Toutain, P. L., Bousquet-Melou, A.; *Volumes of distribution*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 27, 441-453, 2004.
- [48] Toutain, P. L., Bousquet-Melou, A.; *Plasma terminal half-life*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 27, p. 427-439, 2004.
- [49] Valle, L.B.S; Oliveira-Filho, R.M.; De Luca, R.; Oga, S.; *Farmacologia integrada e farmacologia básica*. Vol. 1, RJ-SP: Atheneu, 1988.
- [50] Varona, J.; Escribano, E.; Martin-Calderon, JL.; *Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el laboratorio*. Rev. Diagn. Biol., Las Rozas, v. 50, n. 1, p. 13-16, 2001.
- [51] Zadeh, L.A.; *Fuzzy sets, Information and Control*. Vol. 8, New York, p. 338-353, 1965.
- [52] Zanini, A.C.; Oga, S.; *Farmacologia Aplicada*. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 1994.

Apêndice

Códigos Fonte

A seguir são apresentados os códigos fonte formulados em ambiente Matlab 7.6 utilizados para fazer as simulações expostas no Capítulo 3 e 4.

Código numérico retas.m

Programa 1: utilizado para obter as retas na escala semilog via quadrados mínimos, exposto no Capítulo 3. As retas estão plotadas em um plano cartesiano de tempo versus o logaritmo da concentração e a base é neperiana. Para mudar para base decimal, basta multiplicar os coeficientes de cada reta por $\log e$.

```
function retas
```

```
% Introdução dos dados experimentais:
```

```
t = [0 2 4 6 8 10 12 18 24 48 72 96];
```

```
C = [2.12 1.63 1.3 1.17 1.04 0.94 0.86 0.75 0.68 0.54 0.44 0.36];
```

```
x1 = lsqcurvefit(@(x,xdata) x(1)*xdata + x(2),[2 7],t(1:7), log(C(1:7)))
```

```
x2 = lsqcurvefit(@(x,xdata) x(1)*xdata + x(2),[2 7],t(end-4:end),
```

```
log(C(end-4:end)))
```

% Plotagem dos dados experimentais e as retas x1 e x2 na escala semilog:

```
clf
hold on
plot(t, log(C), '*-k')
plot(t, x1(1)*t+x1(2), 'k--'), axis([min(t) max(t) min(log(C)) max(log(C))])
plot(t, x2(1)*t+x2(2), 'k--'), axis([min(t) max(t) min(log(C)) max(log(C))])
hold off

function f = linear(x,a,b)
f = a(1)*x + (2);
```

Código numérico modfuzzy.m

Programa 2: utilizado para plotar funções por partes: as funções de pertinência cujos números fuzzy são triangulares ou trapézios, bem como o gráfico da solução fornecida pelo método de TSK, exposto no Capítulo 3.

```
function modfuzzy
t = 0:0.01:100;
v = zeros(size(t));
for k = 1:numel(t)
    v(k) = C(t(k));
end
tt = [2 4 6 8 10 12 24 48 72 96];
C = [1.63 1.3 1.17 1.04 0.94 0.86 0.68 0.54 0.44 0.36];
%CC = 1.3.*exp(-0.173*t) + 0.82.*exp(-0.0092*t);
```



```

hold on
%plot(t,CC, 'm')
plot(t,v)
plot(tt,C,'*k')
hold off

function y = C(x)
if 0<=x && x<=0
    y = 10^(0.3263-0.0246*x);
elseif 0<=x && x<=22
    y = (1-(x)/22)*10^(0.3263-0.0246*x)+((x)/22)*10.^
        (-0.0861-0.004*x);
else x > 22
    y = 10.^(-0.0861-0.004*x);
end

```

Código numérico dosesmultiplas.m

Programa 3: utilizado para plotar gráficos de modelos farmacocinéticos (um ou mais compartimentos) sob regime de doses múltiplas, para determinar concentração máxima e mínima em cada administração e o índice de acúmulo de droga no organismo via área sob curva da concentração plasmática. Por questão de praticidade, a curva obtida por números fuzzy do tipo sigmoidal e sino generalizado, por não ser definida por partes, foi utilizada no Capítulo 4, no estudo de doses múltiplas.

```

function dosesmultiplas

clc

```

```

N = 10; % número de aplicações
T = 12; % intervalo de dosagem
dt = 1/(2^5); % espaçamento
nt = N*T/dt+1; % número de instantes de tempo
f = zeros(nt,N);
modificador = [2 2 2 2 2 2 2 2 2 2]; % vetor para alterar a dose

for k = 1:N,
    aux = [zeros((k-1)*(T/dt),1); C(0:dt:T*(N-(k-1)))'];
    aux = aux*modificador(k);
    f(:,k) = aux;
end

F = sum(f,2); % soma na linha a concentração de cada dose

% Para calcular concentrações máximas e mínimas a cada administração:

maxs = [];
mins = [];
if F(1) >= F(2), maxs(1) = 1; end
if F(1) <= F(2), mins(1) = 1; end
for k = 2:numel(F)-1
    if F(k) >= F(k-1) && F(k) >= F(k+1)
        maxs(end+1) = k;
    end
    if F(k) <= F(k-1) && F(k) <= F(k+1)
        mins(end+1) = k;
    end
end

```

```

end
if F(end) >= F(end-1), maxs(end+1) = numel(F); end
if F(end) <= F(end-1), mins(end+1) = numel(F); end

t = 0:dt:N*T;
clf
hold on
plot(t,F,'k')
%plot(t(maxs),F(maxs),'bs')
%plot(t(mins),F(mins),'ro')
hold off

% Para calcular as áreas sob a curva da primeira e última aplicação:

area1 = trapezio(F(1:T/dt),dt)
area2 = trapezio(F(end-(T/dt)-1:end),dt)
razao(15) = area2/area1

fprintf('\nrazao = %f\n',razao) (11)8100-7173

for k = 1:numel(maxs)
    fprintf('\nmaximo %d/%d: (%f,%f)',k,numel(maxs),t(maxs(k)),F(maxs(k)))
end
fprintf('\n\n')
for k = 1:numel(mins)
    fprintf('\nminimo %d/%d: (%f,%f)',k,numel(mins),t(mins(k)),F(mins(k)))
end
function a = trapezio(f,dx)
a = dx*(f(1)/2 + f(end)/2 + sum(f(2:end-1)));

```

% Curva de TSK com números fuzzy do tipo sigmoidal e sino generalizado:

```
function f = C(x)
```

```
%f= 1.3.*exp(-0.173*x)+0.82.*exp(-0.0092*x)
```

```
f =[(1./(1+[x./11.5].^5)).*(10.^( 0.3111-0.0335.*x)) +  
    ( 1./(1+ exp(-1.*(x-11.5))))).*10.^( -0.0861-0.004*x)]./  
    (( 1./(1+[x./11.5].^5))+( 1./(1+ exp(-1.*(x-11.5)))));
```

```
plot(f)
```