

MODELOS FARMACOCINÉTICOS

- OBJETIVO: Estabelecer uma hipótese simples para descrever um sistema biológico complexo de tal forma que se possa desenvolver equações matemáticas que descrevem a evolução temporal da concentração de um fármaco (*e dos seus metabólitos*) no corpo.
- ORDEM DA CINÉTICA: A ordem de uma reação indica como a concentração do fármaco influencia a velocidade da reação.

$$V = k \cdot Q^n$$

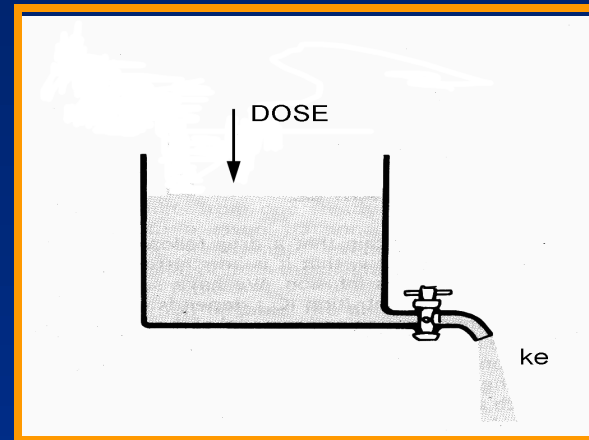
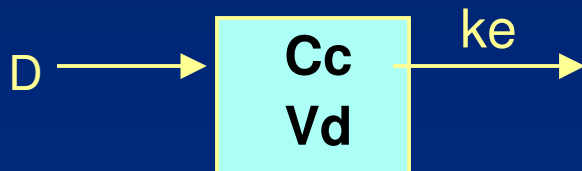
Cinética de primeira ordem (n=1)

Cinética de ordem zero (n=0)

- NB: MODELO NÃO COMPARTIMENTAL
 - 0 compartimento
 - A curva é ajustada aos dados, sem obedecer a um modelo

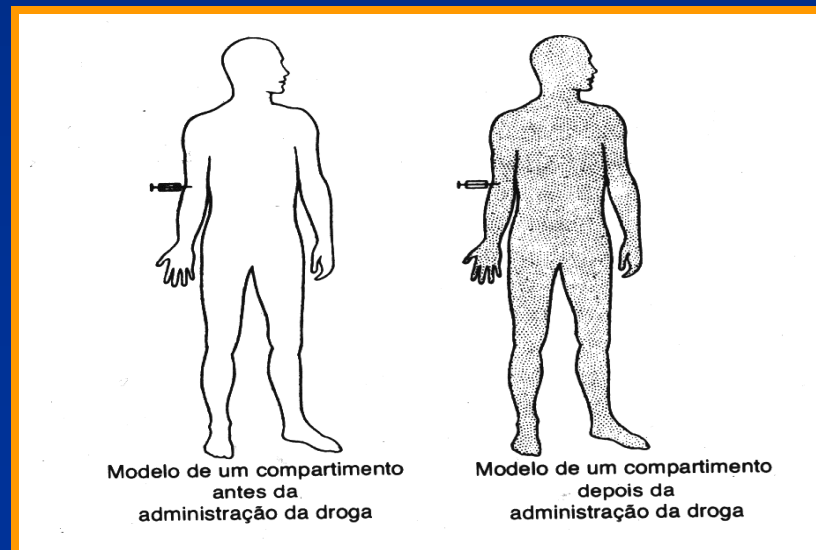
MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *i.v.*

- MODELO MATEMÁTICO:



- CARACTERÍSTICAS:

1. Absorção instantânea (*i.v.*)
2. Eliminação de primeira ordem
3. Distribuição instantânea



VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

- CONCEITO: **Volume aparente de distribuição do fármaco**; dá um índice de quanto o fármaco é distribuído para os tecidos

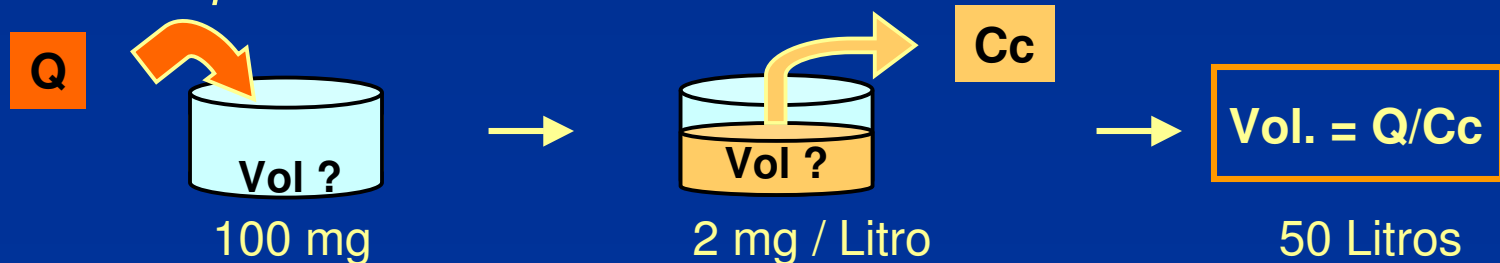
- DEFINIÇÃO:

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

Unidade: volume

- **Volume de líquido** que o fármaco ocuparia se todo o fármaco presente no corpo estivesse em solução na mesma concentração do que no plasma

- Analogia: Como calcular o volume de água contido no recipiente ?

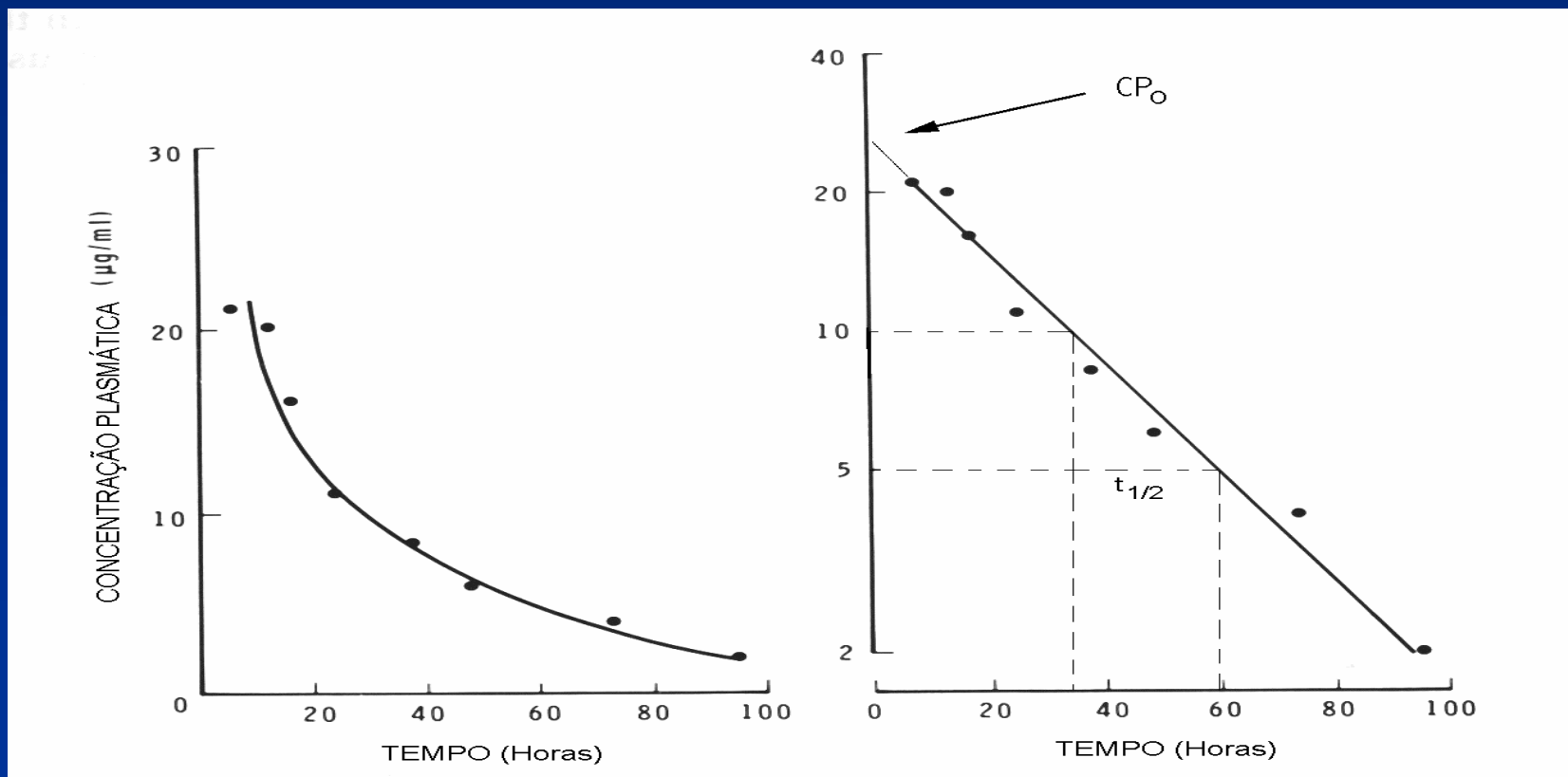


MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *i.v.*

- EQUAÇÕES E REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS:

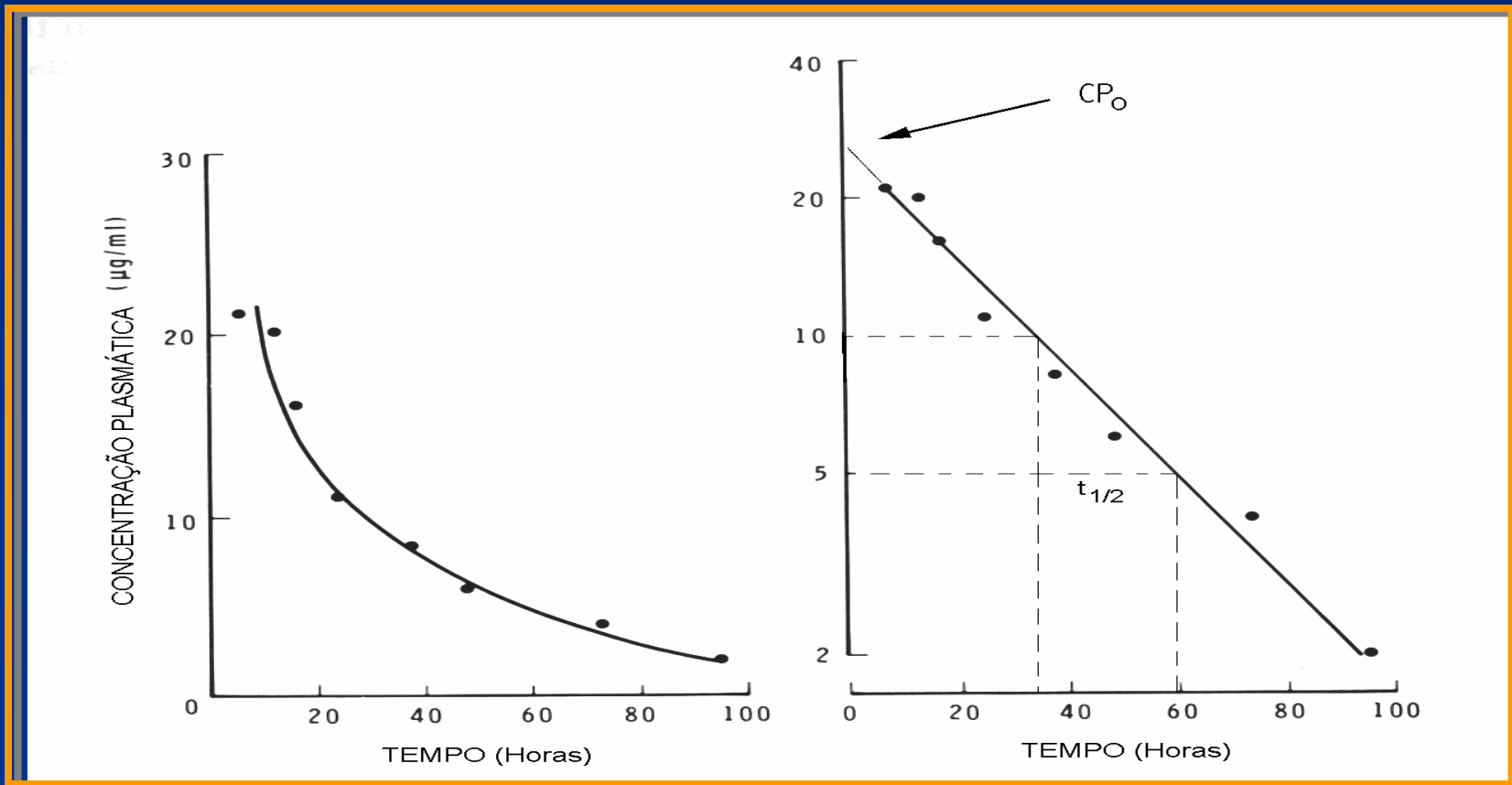
$$Cp_t = Cp_0 \cdot e^{-ke \cdot t}$$

$$\log Cp_t = \log Cp_0 - ke/2,3 \cdot t$$



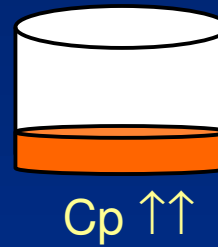
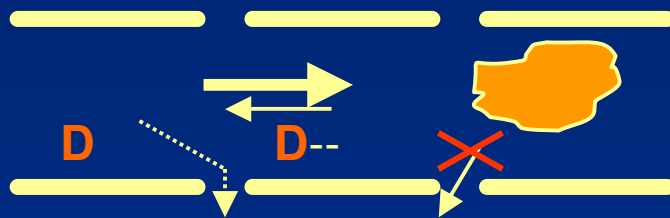
CÁLCULO DO V_d : UM COMPARTIMENTO - i.v.

- $V_d^{\text{ext}} = \text{Dose} / CP_0$
- $V_d^{\text{area}} = D / k_e \cdot \text{ASC (i.v.)}$



FATORES INFLUENCIANDO O VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

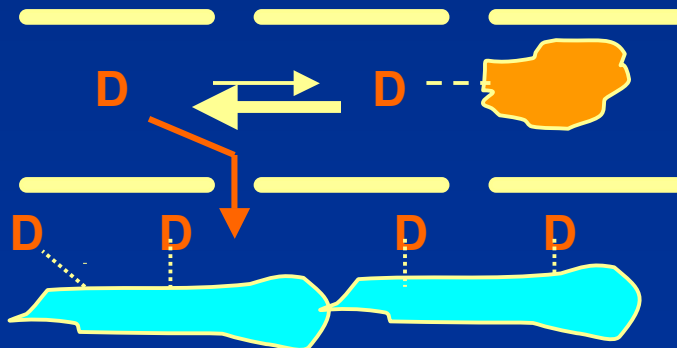
- LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS



$$\Downarrow\Downarrow V_d = \frac{Q}{C_p \Uparrow\Uparrow}$$

Ex. Heparina (3 L)

- LIGAÇÃO AOS TECIDOS



$$\Uparrow\Uparrow V_d = \frac{Q}{C_p \Downarrow\Downarrow}$$

Ex. Digoxina (> 200 L)

CLEARANCE (depuração)

- CONCEITO: Medida da capacidade do corpo em eliminar um fármaco

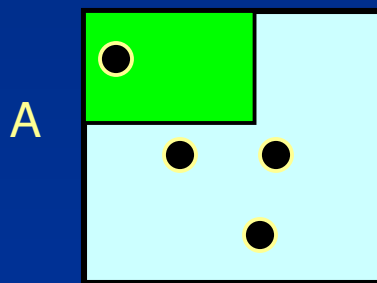
- DEFINIÇÃO:

$$CL = \frac{V_e}{C_p}$$

Unidade: volume/tempo

- **Fração do V_d** do qual o fármaco é removido por unidade de tempo

- CARACTERÍSTICA: não depende da concentração plasmática do fármaco (! Cinética de primeira ordem)

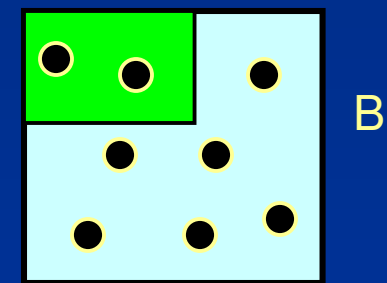


$$Q_B = 2x Q_A$$

$$C_{p_B} = Q_B \cdot V = 2x C_{p_A} = Q_A \cdot V$$

$$V_{e_B} = k_e \cdot Q_B = 2x V_{e_A} = k_e \cdot Q_A$$

$$CL_B = 2x V_{e_A} / 2x Q_A = CL_A$$



- CÁLCULO:

$$CL = D / ASC \quad (i.v.)$$

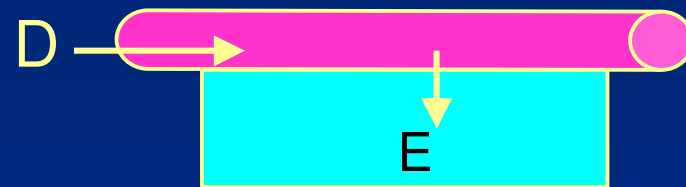
CLEARANCE PARCIAL

- $CL_{sist} = [CL_{renal} + CL_{hepática}] + CL_{...}$

- Clearance parcial e Coeficiente de Extração (E)

$$CL_{parcial} = D_{local} \cdot E$$

Ex. Clearance hepática



- Influência da alteração do fluxo sanguíneo sobre E e CL

	Fluxo sanguíneo	Coeficiente de Extração	Clearance
Fármacos c/ alto E	↑ ↓	↔ ↔	↑ ↓
Fármacos c/ Baixo E	↑ ↓	↓ ↑	↔ ↔

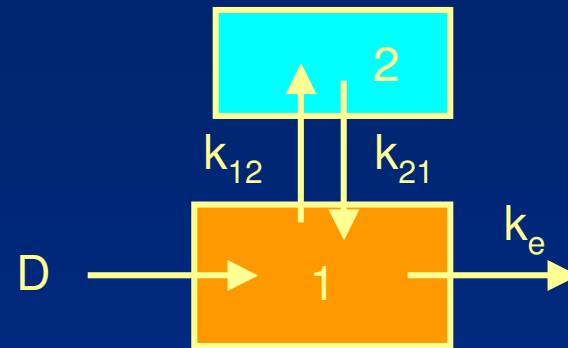
Clearance renal:

$$CL_{renal} = U \cdot V / P$$

$$\left\{ \begin{array}{l} U = [D]_{urina} \\ V = \text{Volume}_{urina} \\ P = [D]_{plasma} \end{array} \right.$$

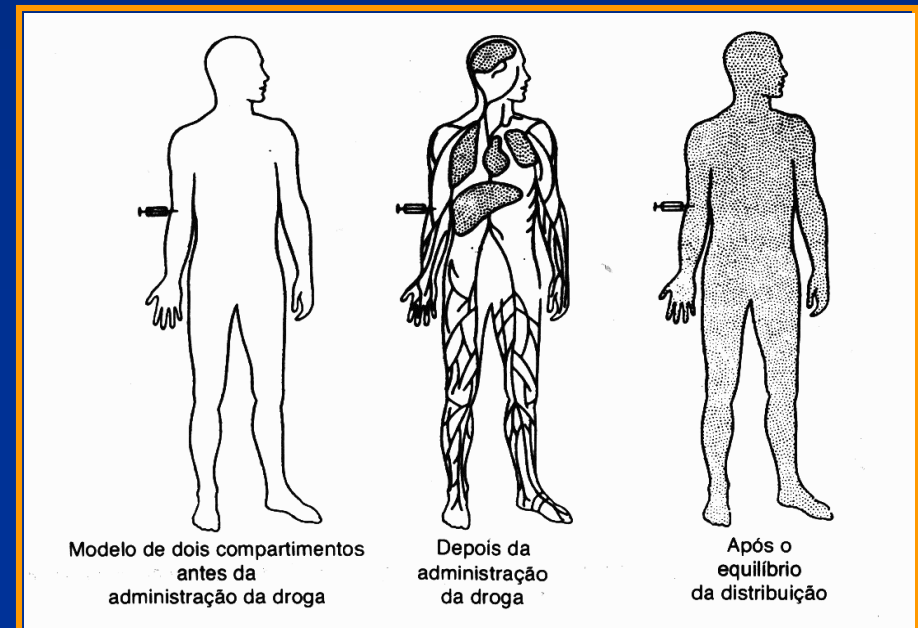
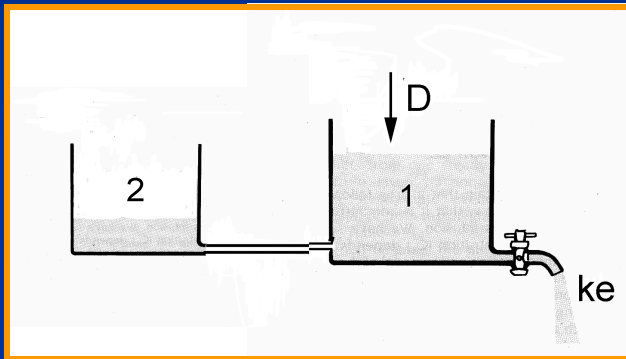
MODELO LINEAR ABERTO: DOIS COMPARTIMENTOS - *iv.*

- MODELO MATEMÁTICO:



- CARACTERÍSTICAS:

1. Absorção instantânea (i.v.)
2. Eliminação de primeira ordem
3. Distribuição lenta



TEMPO DE MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO

- DEFINIÇÃO:

Tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco, após os fenômenos de absorção e distribuição, seja reduzida à metade (*cinética linear de eliminação*)

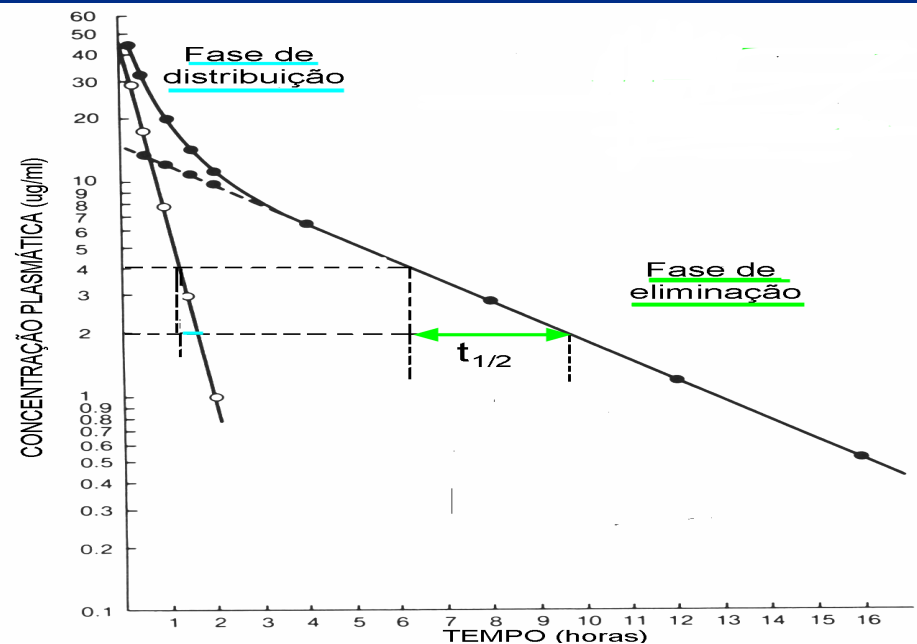
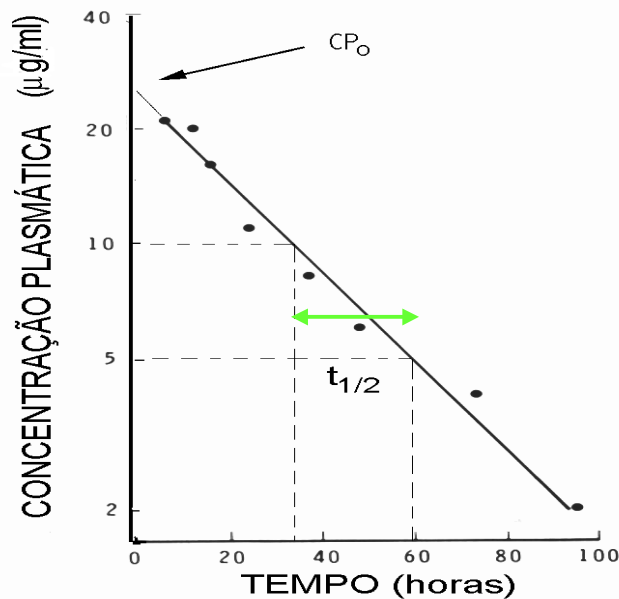
- CÁLCULOS:

1 compartimento (i.v.)

$$Cp_t = Cp_0 \cdot e^{-ke \cdot t}$$

2 compartimentos (i.v.)

$$Cp_t = Cp_{01} \cdot e^{-at} + Cp_{02} \cdot e^{-bt}$$



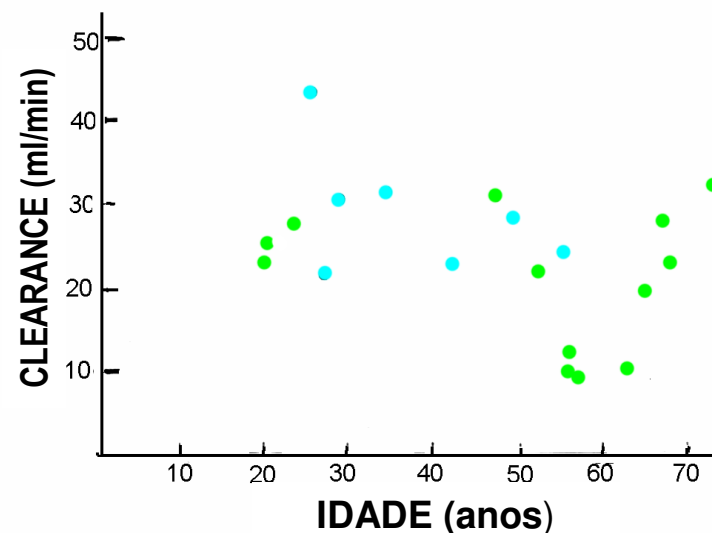
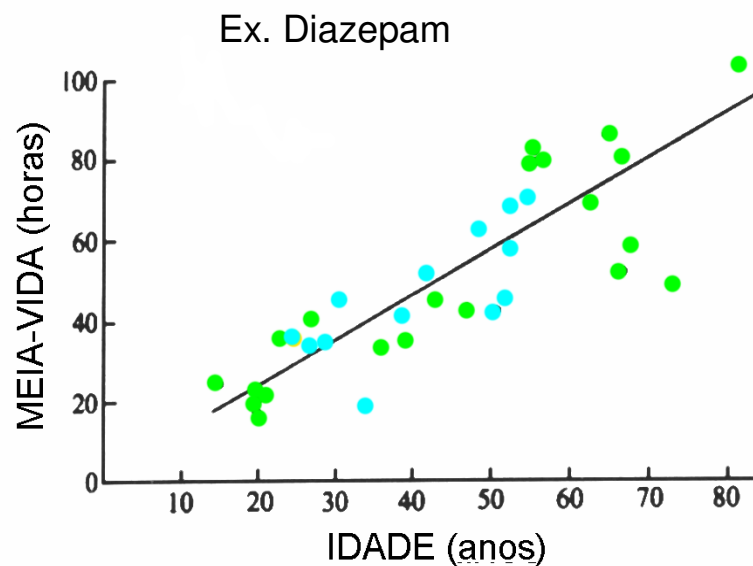
FATORES QUE INFLUENCIAM O TEMPO DE MEIA-VIDA

- O tempo de meia-vida depende do CL e do Vd

$$t_{1/2} = 0,693 \cdot \frac{Vd}{CL}$$

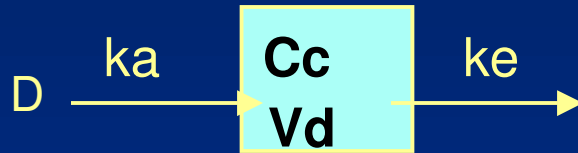
$t_{1/2} \uparrow < \downarrow CL$ (geralmente) ou $\uparrow Vd$ (às vezes)

• → **O $t_{1/2}$ não é um parâmetro puro de eliminação**



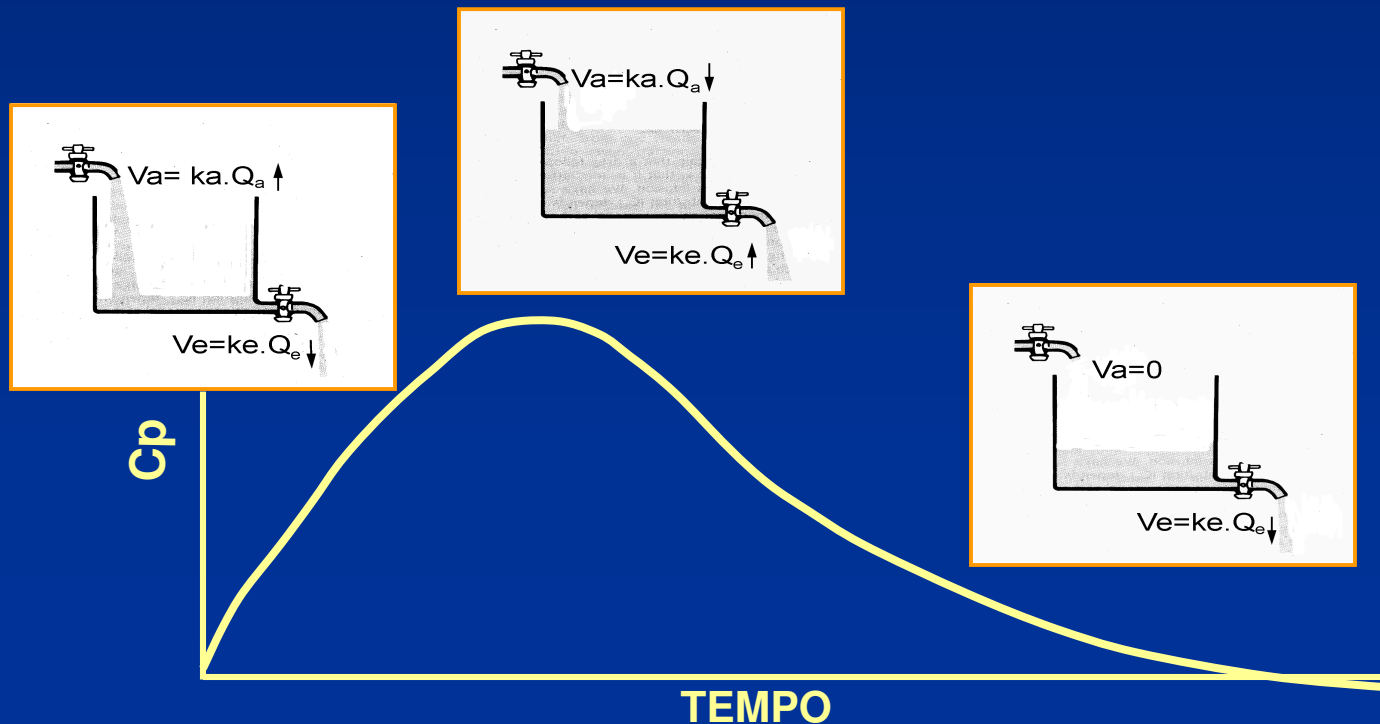
MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *oral*

- MODELO MATEMÁTICO



CARACTERÍSTICAS

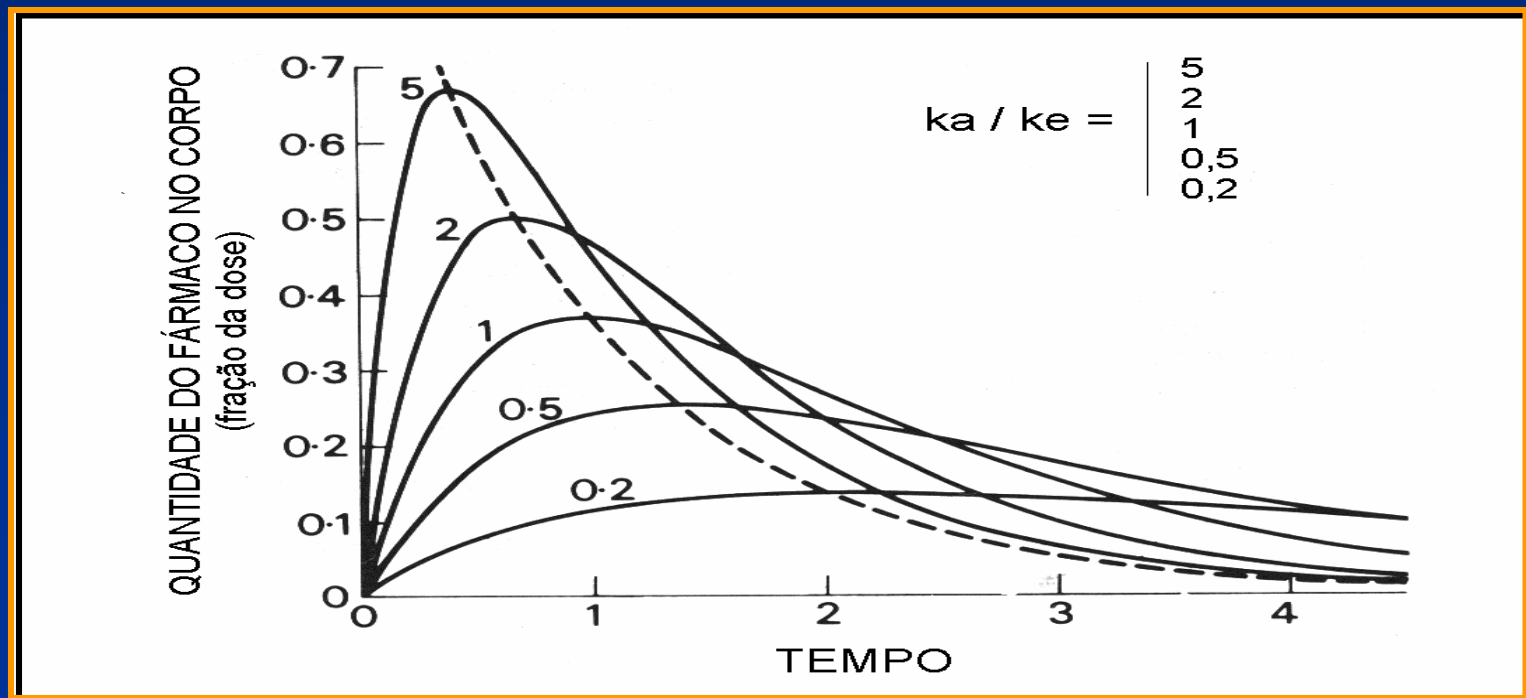
Absorção lenta (oral)
Eliminação de 1ª ordem
Distribuição instantânea



MODELO LINEAR ABERTO: UM COMPARTIMENTO - *oral*

- EQUAÇÕES E REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS:

$$Cp_t = \frac{F.D.k_a}{Vd (k_a - k_e)} \cdot e^{-k_e.t}$$



- O perfil da curva Cp - tempo vai depender da razão entre as constantes de velocidade de absorção e eliminação