

Modelo farmacocinético de compartimento único via equações diferenciais fuzzy

Francielle Santo Pedro¹

Departamento Multidisciplinar, EPPEN–UNIFESP, 06110-295, Osasco/SP.

Laécio C. Barros² Estevão Esmi³

Departamento de Matemática Aplicada, IMECC–UNICAMP, 13.083-859,
Campinas/SP.

Resumo. A farmacocinética estuda o metabolismo de fármacos no organismo. Utiliza-se modelos matemáticos multicompartmentais para prever a concentração plasmática do mesmo. Diversos parâmetros e mecanismos são estudados neste processo, o que gera variações de indivíduo para indivíduo. Pensando nisto, propõe-se uma cinética de eliminação de primeira ordem para o antibiótico Ertapeném através das equações diferenciais fuzzy linearmente iterativas que, além de indicar a evolução do nível de concentração no sangue, apresenta a variação da incerteza no tempo por meio de um parâmetro. O modelo mostra-se bastante satisfatório quanto à interpretação de sua solução.

Palavras-chave: *Farmacocinética; Modelo de compartimento único; Equações diferenciais Fuzzy; Interatividade.*

1. Introdução

A farmacocinética estuda o processo de metabolismo dos medicamentos no corpo. Os modelos farmacocinéticos se utilizam das equações diferenciais para prever a concentração plasmática da droga em diferentes instantes (Menegotto, 2011). Os parâmetros farmacocinéticos (meia-vida, volume de distribuição, constante de eliminação, entre outros) são as medidas mais importantes

¹fsimoes@unifesp.br

²laeciocb@ime.unicamp.br

³eelaureano@ime.unicamp.br

para determinar a concentração plasmática. Doenças, interações medicamentosas, variações fisiológicas, genéticas e, até mesmo a etnia podem influenciar esses parâmetros, ou seja, a concentração plasmática em um determinado indivíduo.

Supondo que o organismo possa ser representado por uma série de compartimentos interligados, a cinética do fármaco é feita através de modelos multi-compartimentais, onde a interação entre os compartimentos modifica a concentração nos mesmos. Os principais processos farmacocinéticos são a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos (Menegotto, 2011).

1.1 Processos farmacocinéticos

A absorção é o processo irreversível de transferência da droga do local administrado para a circulação sistêmica. Assume-se que a velocidade de absorção é diretamente proporcional à quantidade do fármaco que ainda não foi absorvida, entretanto, na realidade, isso é apenas uma estimativa grosseira (Rang et al., 2015). Por definição, medicação administrada por via intravenosa possui absorção imediata, enquanto a administrada via extravascular precisa ser transportada por várias barreiras até encontrar a corrente sanguínea. Atrasos ou perda de fármaco durante a absorção, além de doenças e outras medicações, podem produzir uma grande variabilidade na resposta e/ou concentração do fármaco (Benet e Zia-Amirhosseini, 1995).

A distribuição é uma transferência reversível do fármaco para o local de ação dentro do corpo. A taxa de distribuição pode ser limitada pela permeabilidade ou pela perfusão do tecido (Benet e Zia-Amirhosseini, 1995).

A eliminação é uma combinação de mecanismos nos quais um fármaco é transferido da corrente sanguínea para fluidos extracorpóreos, por exemplo, bile ou urina (Benet e Zia-Amirhosseini, 1995).

1.2 Parâmetros farmacocinéticos

A meia-vida é o tempo necessário para a concentração plasmática ou a quantidade de droga no corpo ser reduzida pela metade. Um processo é considerado completo após 4 a 5 meia-vidas. A meia-vida determina a duração do efeito do medicamento e é considerada independente da quantidade de droga presente no corpo (Benet e Zia-Amirhosseini, 1995). Intuitivamente, quanto mais longa é a meia-vida, maior é a permanência do fármaco no organismo

após a interrupção de sua administração. Contudo, não intuitivamente, quanto mais longa a meia-vida de um fármaco mais tempo é necessário para que este atinja sua concentração de equilíbrio (Rang et al., 2015). Essa informação é importante para que o clínico possa avaliar se uma dose de ataque será necessária.

O volume de distribuição relaciona a quantidade total do fármaco no organismo à sua concentração no plasma (Rang et al., 2015). O volume de distribuição varia com altura e peso individuais, sendo as principais causas de variação o acúmulo de gordura ou o acúmulo de líquidos. Ele também varia com a idade (Benet e Zia-Amirhosseini, 1995).

A constante de eliminação corresponde à fração de fármaco eliminada por unidade de tempo (Rang et al., 2015).

1.3 Modelo de um único compartimento

O modelo de um único compartimento (ou modelo monocompartimental ou cinética de eliminação de primeira ordem) é considerado um processo linear, porque a taxa de eliminação é proporcional à concentração da droga. Em outras palavras, quanto maior a concentração da droga, maior a taxa de eliminação. Sendo assim, a concentração plasmática apresenta um decaimento exponencial e se representado em um gráfico semilogarítmico apresenta um comportamento linear (Menegotto, 2011).

A concentração plasmática da droga no instante t é dada pela equação diferencial:

$$C'(t) = -kC(t), \text{ cuja solução é dada por } C(t) = C(0)e^{-kt} \quad (1.1)$$

sendo, C a concentração do fármaco; $C(0)$ é a concentração inicial da droga imediatamente após a injeção intravenosa e k é a taxa de eliminação.

Na prática, um método para encontrar a taxa de eliminação constante k consiste em traçar o logaritmo da concentração plasmática da droga em função do tempo, o que produzirá uma reta. A inclinação dessa reta será $-k$. A meia-vida pode ser obtida através da relação $C(t) = \frac{1}{2}C(0)$, o que implicará em $t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{k}$ e a extrapolação para ordenada no tempo zero fornece uma estimativa para $C(0)$. Note que $C(0)$ não corresponde à concentração máxima de droga no plasma.

Noventa e cinco por cento das drogas em concentração terapêutica são eliminadas pela cinética de primeira ordem. Nelas os processos de eliminação

não estão saturados e podem se adaptar às necessidades do corpo, para reduzir o acúmulo do medicamento (Benet e Zia-Amirhosseini, 1995).

2 Concentração plasmática do Ertapeném Sódico

O Ertapeném é um fármaco antibiótico de ação prolongada da classe dos carbapenemas que foi desenvolvido para enfrentar os microorganismos gram-negativos produtores de β -lactamase resistentes à penicilina (Rang et al., 2015). Apesar de possuir um amplo espectro de ações antibacterianas, o Ertapeném está licenciado para uma limitada gama de indicações (Rang et al., 2015). Ele geralmente é administrado via intravascular e é eliminado principalmente pelos rins (Rang et al., 2015). A cinética de eliminação deste fármaco é apresentada por um modelo monocompartimental (Tängdén et al., 2013).

Na Tabela 1* temos as concentrações plasmáticas médias (mcg/mL) do Ertapeném após infusão intravenosa de dose única de $1g$ com velocidade de infusão constante durante 30 minutos dadas a adultos jovens saudáveis.

Tabela 1: Concentrações plasmáticas médias (mcg/mL) do Ertapeném após infusão intravenosa de dose única de $1g$

0.5h	1h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	18 h	24 h
155	115	83	48	31	20	9	3	1

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados com ajuste assumindo linearidade, isto é, linearidade no tempo de absorção e o logaritmo das concentrações. A meia-vida plasmática média em adultos jovens saudáveis é de cerca de 4 horas, a constante de eliminação é 0.203 e a concentração inicial, dada pelo intercepto da reta dos dados linearizados, é de aproximadamente $115 mcg/mL$. O modelo determinístico é dado por

$$C'(t) = -0.203C(t) \quad C(0) = 115 \in \mathbb{R}, \quad (2.2)$$

cujas solução $C(t) = 115e^{-0.203t}$ é mostrada no Figura 1.

*Os dados da Tabela 1 foram obtidos de http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23904302016&pIdAnexo=3954808 em 19/07/2019.

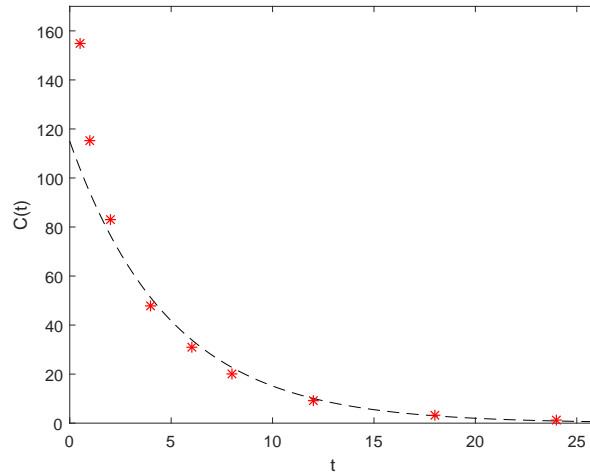


Figura 1: Concentrações plasmáticas do Ertapeném (mcg/mL) por tempo (h). Os pontos são as medições experimentais obtidas pela Tabela 1. A concentração inicial é $C_0 = 115 mcg/mL$ e $k = 0.203$.

2.1 Múltiplas doses

Os fármacos podem ser administrados em dose única, administrados continuamente como infusão IV ou em doses fixas orais sucessivas em intervalos constantes (ver Figura 2). Alcança-se a concentração de equilíbrio quando a velocidade de eliminação é igual a velocidade de administração, assim, a concentração no plasma e nos tecidos ficam relativamente constante (Rang et al., 2015). A concentração no estado de equilíbrio é diretamente proporcional à velocidade de infusão e inversamente proporcional à depuração do fármaco. Quanto menor e mais frequente são as doses, mais próxima da infusão contínua se parece, e menores são as suas oscilações nas concentrações (Rang et al., 2015). Na prática, alcança-se a concentração no estado de equilíbrio após 3 a 5 meias-vidas (Rang et al., 2015).

A equação clássica do estudo de concentração plasmática sob o regime de doses múltiplas é obtido pelo método de sobreposição e é dado pela equação

$$C_{dm} = (C_0 \sum_{j=0}^n e^{-jkT}) e^{-k(t-nT)}, \text{ para } nT \leq t < (n+1)T.$$

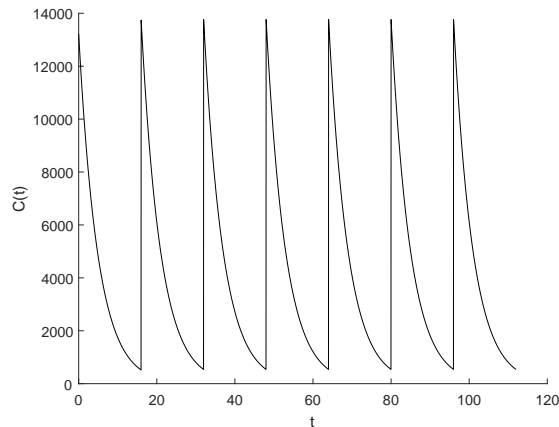


Figura 2: Concentrações plasmáticas do Ertapeném (mcg/mL) por tempo (h). A concentração inicial é $C_0 = 115 mcg/mL$, $k = 0.203$ e as doses são administradas a cada 16 horas.

Raramente é possível determinar a concentração do fármaco diretamente do local de ação. Veja que o valor adotado no modelo determinístico é o intercepto da reta formada pelos logaritmos dos dados. No entanto, como pode ser visto na Figura 1, há valores de concentração superior ao C_0 adotado por nós neste trabalho. Por isso amostras alternativas são utilizadas, dentre elas destaca-se o plasma sanguíneo (Storpiertis e Consiglieri, 1995). Entretanto, o sangue possui muitas células de proteínas e estas dificultam a predição da concentração do princípio ativo específico (Tozer e Rowland, 2009). Além disso, a concentração plasmática somente tem uma relação precisa com a concentração de um fármaco próximo ao seu alvo (enzima, receptor, etc) se este se encontra no sangue circulante (Rang et al., 2015). Ou seja, a situação anterior é pouco plausível para a grande parte dos fármacos.

Outro fato interessante, é que há situações onde se deseja obter dados farmacocinéticos de uma população de pacientes, entretanto, na maioria das vezes, os dados farmacocinéticos são obtidos através de estudos limitados e as amostras são obtidas de forma oportunista durante o tratamento clínico. Isto é, os dados coletados de cada voluntário são poucos além de serem aplicados apenas em adultos sádios (Rang et al., 2015).

Por esses motivos, e muitos outros levantados anteriormente na Introdução (como doenças, interações medicamentosas, variações fisiológicas ou genéticas),

a concentração plasmática de um fármaco pode variar de indivíduo para indivíduo, sendo assim, uma abordagem com equações diferenciais fuzzy que lida com incerteza se apresenta como uma alternativa.

Neste trabalho trataremos a incerteza a partir das equações diferenciais fuzzy.

3 Equações diferenciais fuzzy via derivada interativa

Um número fuzzy U é um subconjunto fuzzy de \mathbb{R} , definido pela função de pertinência $\mu_U : \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ e dizemos que $\mu_U(t)$ é o grau de pertinência de t em U . Quando U é um subconjunto clássico sua função de pertinência se reduz a função indicadora $\chi_U : \mathbb{R} \rightarrow \{0, 1\}$ em que $\chi_U : \mathbb{R} = 1$ se $t \in U$ e $\chi_U : \mathbb{R} = 0$ se $t \notin U$ (Barros et al., 2016).

Denotamos o conjuntos dos números fuzzy por $\mathbb{R}_{\mathcal{F}}$. O α -nível de um número fuzzy U , é dado por $[U]_{\alpha} = \{t \in \mathbb{R} \mid \mu_U(t) \geq \alpha\}$, $0 < \alpha \leq 1$, e $[U]_0 = \overline{\{t \in \mathbb{R} \mid \mu_U(t) > 0\}} = \overline{\text{supp } U}$.

A métrica utilizada é a de Pompeiu-Hausdorff $d_{\infty} : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+ \cup \{0\}$ e é definida por $d_{\infty}(U, V) = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \max \{|u_{\alpha}^+ - v_{\alpha}^+|, |u_{\alpha}^- - v_{\alpha}^-|\}$, sendo $U, V \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$, $[U]_{\alpha} = [u_{\alpha}^-, u_{\alpha}^+]$ e $[V]_{\alpha} = [v_{\alpha}^-, v_{\alpha}^+]$ (Gomes et al., 2015).

Uma distribuição de possibilidade conjunta J é um subconjunto de \mathbb{R}^2 com função de pertinência normal e suporte compacto. Denotamos por $\mathcal{F}_J(\mathbb{R}^2)$ a família de distribuição de possibilidade conjunta de \mathbb{R}^2 .

Sejam $U_1, U_2 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ e $J \in \mathcal{F}_J(\mathbb{R}^2)$. A distribuição J é uma distribuição de possibilidade conjunta de U_1 e U_2 se

$$\max_{t_j \in \mathbb{R}, j \neq i} \mu_J(t_1, t_2) = \mu_{U_i}(t_i).$$

A interatividade entre números fuzzy é determinada por uma distribuição de possibilidade conjunta (Carlsson et al., 2004).

Seja J uma distribuição de possibilidade conjunta de $U_1, U_2 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ e $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua. A função f_J é dita ser o princípio de extensão de f via J (Carlsson et al., 2004) e sua função de pertinência é dada por

$$\mu_{f_J(U_1, U_2)}(z) = \sup_{z=f(t_1, t_2)} \mu_J(t_1, t_2).$$

Dois números fuzzy são linearmente correlacionados (Barros e Santo Pedro, 2017) se existem $q, r \in \mathbb{R}$ tais que $[V]_\alpha = q[U]_\alpha + r$.

As quatro operações aritméticas entre números fuzzy linearmente correlacionados (Simões, 2017) é definida, em níveis, por:

- $[V +_L U]_\alpha = (1 + q)[U]_\alpha + r, \forall \alpha \in [0, 1]$.
- $[V -_L U]_\alpha = (q - 1)[U]_\alpha + r, \forall \alpha \in [0, 1]$.
- $[V \cdot_L U]_\alpha = \{qx_1^2 + rx_1 \in \mathbb{R} | x_1 \in [U]_\alpha\}, \forall \alpha \in [0, 1]$.
- $[V \div_L U]_\alpha = \{q + \frac{r}{x_1} \in \mathbb{R} | x_1 \in [U]_\alpha\}, \forall \alpha \in [0, 1]$.

Sejam V e W números fuzzy linearmente correlacionados com U , isto é, existem q_1, r_1 e q_2, r_2 tais que $V = q_1U + r_1$ e $W = q_2U + r_2$. Considere $[V]_\alpha = [v_\alpha^-, v_\alpha^+]$ e $[W]_\alpha = [w_\alpha^-, w_\alpha^+], \forall \alpha \in [0, 1]$. Temos que,

$$[V +_L W]_\alpha = \begin{cases} i. & [v_\alpha^- + w_\alpha^-, v_\alpha^+ + w_\alpha^+] & \text{se } q_1q_2 \geq 0 \\ ii. & [v_\alpha^- + w_\alpha^+, v_\alpha^+ + w_\alpha^-] & \text{se } q_1q_2 < 0 \text{ e } |q_1| \geq |q_2| \\ iii. & [v_\alpha^+ + w_\alpha^-, v_\alpha^- + w_\alpha^+] & \text{se } q_1q_2 < 0 \text{ e } |q_1| < |q_2| \end{cases} \quad (3.3)$$

Proposition 1 (Simões, 2017) *Sejam $U \in \mathbb{R}_F \setminus \mathbb{R}$ e $V, W, Z \in \mathbb{R}_F$. Se Z é linearmente correlacionado com W , W é linearmente correlacionado com V e V é linearmente correlacionado com U , então o operador soma $+_L$ é associativo, isto é, $(V +_L W) +_L Z = V +_L (W +_L Z)$.*

Um processo fuzzy é uma função fuzzy que associa cada número real com um número fuzzy, isto é, $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_F$. Dizemos que um processo fuzzy é linearmente correlacionado (Simões, 2017) quando, para h suficientemente pequeno, temos

$$[F(t + h)]_\alpha = q(h)[F(t)]_\alpha + r(h). \quad (3.4)$$

Isto significa que o valor futuro $F(t + h)$ está linearmente correlacionado com o valor presente $F(t)$, para cada h suficientemente pequeno.

Seja $F : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}_F$ um processo fuzzy linearmente correlacionado para todo $t_0, t_0 + h \in [a, b]$. De acordo com Barros e Santo Pedro (2017), F é dita ser L-diferenciável em t_0 se existe um número fuzzy $F'_L(t_0)$ tal que o limite

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{F(t_0 + h) -_L F(t_0)}{h}$$

existe e é igual a $F'_L(t_0)$, na métrica d_∞ . Ademais, $F'_L(t_0)$ é chamada de derivada fuzzy linearmente correlacionada de F em t_0 . No extremo de $[a, b]$, consideramos a derivada de apenas um lado.

Theorem 1 (Barros e Santo Pedro, 2017) Se $F : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ L -diferenciável em t_0 e $[F(t)]_{\alpha} = [f_{\alpha}^{-}(t), f_{\alpha}^{+}(t)]$, para $\alpha \in [0, 1]$, então f_{α}^{-} e f_{α}^{+} são diferenciáveis em t_0 e para cada h com valor absoluto suficientemente pequeno, temos

$$[F'_L(t_0)]_{\alpha} = \begin{cases} i. & [(f_{\alpha}^{-})'(t_0), (f_{\alpha}^{+})'(t_0)] & \text{se } q(h) \geq 1 \\ ii. & [(f_{\alpha}^{+})'(t_0), (f_{\alpha}^{-})'(t_0)] & \text{se } 0 < q(h) < 1 . \\ iii. & \{(f_{\alpha})'(t_0)\} & \text{se } q(h) \leq 0 \end{cases}$$

A variação individual em resposta a uma dose é, na grande maioria das vezes, maior que a variabilidade da concentração plasmática em relação à aquela dose (Rang et al., 2015). Assim, visando uma forma para descrever essa variabilidade na concentração, vamos considerar que a concentração plasmática do Ertapeném é um processo fuzzy linearmente interativo (ver equação (3.4)). Dessa forma, obtemos o seguinte problema de valor inicial fuzzy:

$$C'(t) = -kC(t) \quad C(0) = C_0 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}, \quad (3.5)$$

sendo que $k \in \mathbb{R}$ e $C(t) \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$.

Da literatura, sabe-se que após 4 a 5 meia-vidas o processo de eliminação do fármaco é considerado completo. Assim, optamos pelo caso (ii) do Teorema 1, pois não espera-se muita incerteza ao final do processo.

Resolvendo o seguinte sistema, $\forall \alpha \in [0, 1]$,

$$\begin{cases} [(c_{\alpha}^{+})'(t), (c_{\alpha}^{-})'(t)] = [-kc_{\alpha}^{+}(t), -kc_{\alpha}^{-}(t)] \\ [C(0)]_{\alpha} = [c_{0\alpha}^{-}, c_{0\alpha}^{+}] \end{cases}, \quad (3.6)$$

obtemos o processo fuzzy $C(t) = C_0 e^{-kt}$, sendo $C_0 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ (Ver Figura 3).

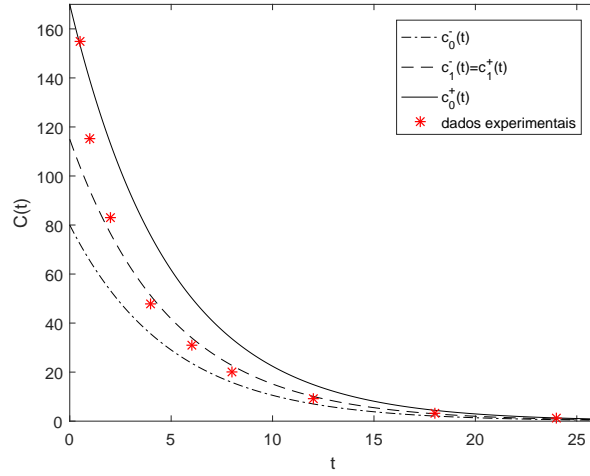


Figura 3: Concentrações plasmáticas do Ertapeném (mcg/mL) por tempo (h). Os pontos são as medições experimentais obtidas pela Tabela 1. A concentração inicial é dada pelo número fuzzy triangular $C_0 = (80; 115; 170)$ e $k = 0.203$.

Na Figura 1, a curva determinística não abrange todos os dados experimentais, diferentemente da a curva fuzzy obtida pela Figura 3. Neste último caso, podemos obter os parâmetros $q(h)$ e $r(h)$ do processo fuzzy fazendo a seguinte substituição: $C(t+h) = C_0 e^{-k(t+h)} = (e^{-kh})C_0 e^{-kt} + 0 = q(h)C(t) + r(h)$. Logo, $q(h) = e^{-kh}$ e $r(h) = 0$. Dessa forma, e^{-kh} é a razão com que a incerteza (ou imprecisão) decai.

O tratamento com o ertapeném dura, em média, 3 a 15 dias, sendo que é recomendado a dosagem de $1g$ por dia. A equação via aritmética fuzzy interativa do estudo de concentração plasmática sob o regime de doses múltiplas é obtida pela equação

$$C_{dm} = (C_0 +_L C_0 e^{-kT} +_L C_0 e^{-2kT} +_L \dots +_L C_0 e^{-nkT}) e^{-k(t-nT)},$$

para $nT \leq t < (n+1)T$, onde $C_0 \in \mathbb{R}_{\mathcal{F}}$ e $+_L$ representa a soma interativa fuzzy pela conjunta L .

Considerando que as concentrações iniciais são números fuzzy interativos, obtemos na Figura 6, as concentrações obtidas durante 5 dias de tratamento sob regime de doses múltiplas.

Na Figura 4 apresentamos o regime de doses múltiplas administradas a cada 16 horas (4 meia-vidas). Nela vemos que a concentração plásmatica máxima e mínima tende a um valor de estado de equilíbrio. Já na Figura 5 e 6 apresentamos o regime de doses múltiplas administradas a cada 08 horas e 24 horas, respectivamente. Na primeira, vemos esse estado de equilíbrio mais nitidamente e no segundo, devido a curta meia-vida, não acontece este fenômeno.

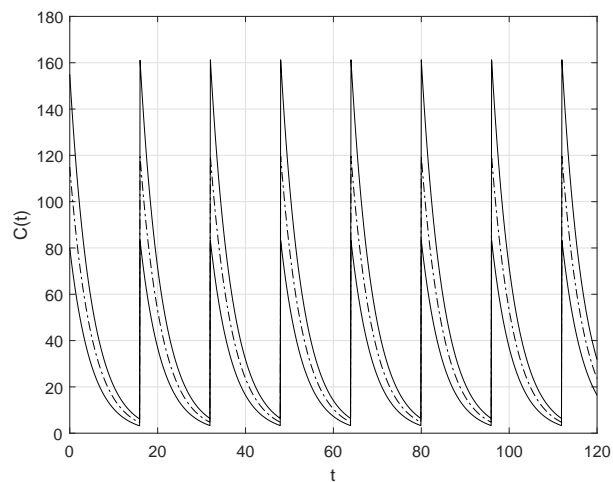


Figura 4: Concentrações plasmáticas do Ertapeném (mcg/mL) por tempo (h). A concentração inicial é $C_0 = 115 mcg/mL$, $k = 0.203$ e as doses são administradas a cada 16 horas.

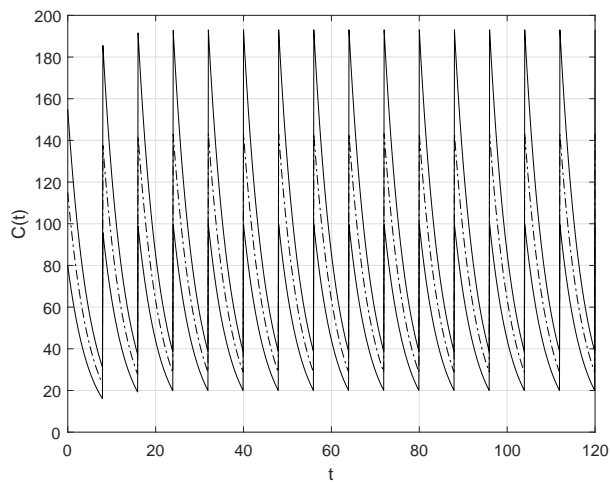


Figura 5: Concentrações plasmáticas do Ertapeném (mcg/mL) por tempo (h). A concentração inicial é $C_0 = 115$ mcg/mL , $k = 0.203$ e as doses são administradas a cada 8 horas.

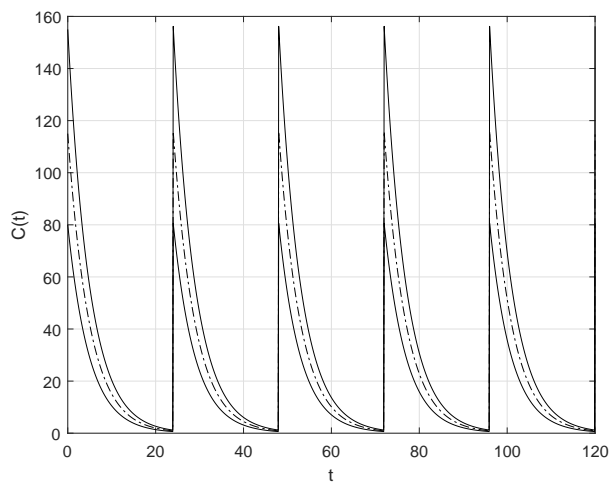


Figura 6: Concentrações plasmáticas do Ertapeném (mcg/mL) por tempo (h). A concentração inicial é $C_0 = 115$ mcg/mL , $k = 0.203$ e as doses são administradas a cada 24 horas.

4 Conclusão

A variação inter e intraindividual é substancial e pode ser causada por variações farmacocinéticas, isto é, diferentes concentrações do fármaco nos locais de ação ou variações farmacodinâmicas, isto é, diferentes respostas à mesma concentração de um fármaco (Rang et al., 2015). Quando essa variabilidade não é levada a sério, ela pode resultar em perda de eficácia e efeitos adversos inesperados (Rang et al., 2015). Neste trabalho apresentamos um modelo de cinética de eliminação de primeira ordem fuzzy. No texto argumentamos que muitos fatores podem influenciar a concentração plásmatica em um indivíduo, assim, levando em conta essa natureza incerta (ou imprecisa), um modelo de equações diferenciais fuzzy interativo foi proposto. Em particular, estudamos o antibiótico do tipo carbapenéns, chamado Ertapeném. O interessante desta nova abordagem é que modelamos um cenário de incertezas e sua evolução no tempo através do parâmetro $q(h) = e^{-kh}$, para cada h . Ademais, obtemos um resultado satisfatório sem precisar tornar nosso modelo muito complexo.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer as agências de fomento CAPES processo no. 88882.305833/2018-01, CNPq processo no. 306546/2017-5 e Fapesp processo no. 2016/26040-7.

Referências

- Barros, L. C., Bassanezi, R. C., e Lodwick, W. A. (2016). *First Course in Fuzzy Logic, Fuzzy Dynamical Systems, and Biomathematics*. Springer.
- Barros, L. C. e Santo Pedro, F. (2017). Fuzzy differential equations with interactive derivative. *Fuzzy sets and systems*, 309:64–80.
- Benet, L. Z. e Zia-Amirhosseini, P. (1995). Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicologic pathology*, 23(2):115–123.
- Carlsson, C., Fullér, R., et al. (2004). Additions of completely correlated fuzzy numbers. In *2004 IEEE International Conference on Fuzzy Systems (IEEE Cat. No. 04CH37542)*, volume 1, páginas 535–539. IEEE.

- Gomes, L. T., Barros, L. C., e Bede, B. (2015). *Fuzzy differential equations in various approaches*. Springer.
- Menegotto, J. (2011). Aplicação da teoria dos conjuntos fuzzy em modelos farmacocinéticos multicompartmentais. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas.
- Rang, R., Ritter, J. M., Flower, R. J., e Henderson, G. (2015). *Rang & Dale Farmacologia*. Elsevier Brasil.
- Simões, F. S. P. (2017). *Sobre equações diferenciais para processos fuzzy linearmente correlacionados: aplicações em dinâmica de população*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas.
- Storpirtis, S. e Consiglieri, V. O. (1995). Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Revista de farmácia e bioquímica da Universidade de São Paulo*, 31(2):63–70.
- Tängdén, T., Adler, M., Cars, O., Sandegren, L., e Löwdin, E. (2013). Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in esbl-producing escherichia coli during exposure to ertapenem in an in vitro pharmacokinetic model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(6):1319–1326.
- Tozer, T. N. e Rowland, M. (2009). *Introdução à farmacocinética e à farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica*. Artmed Editora.