

# Aplicação de sistemas fuzzy em modelos farmacocinéticos multicompartmentais

Juliana Menegotto<sup>1</sup>,

Laécio C. Barros<sup>2</sup>,

DMA, IMECC – UNICAMP, 13.083-859, Campinas/SP.

**Resumo.** Para estudar a concentração do fármaco no organismo utiliza-se modelos farmacocinéticos multicompartmentais que, via de regra, são dados por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) Valle et al. (1988). Este trabalho apresenta um modelo desenvolvido em Menegotto (2011), para descrever a dinâmica da concentração a partir de um sistema baseado em regras fuzzy. Para obter a curva da concentração, utiliza-se 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 do fármaco 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<sup>®</sup> e os índices de acúmulo obtidos em ambas curvas são comparados.

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

## 1. 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 multicompartmentais. Os estudos cinéticos podem ser descritos por

---

<sup>1</sup>julimenegotto@yahoo.com.br

<sup>2</sup>laecioch@ime.unicamp.br

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 (Edelstein-Keshet, 2006; Valle et al., 1988). Através de modelos e cálculos matemáticos, pode-se quantificar os principais processos farmacocinéticos: 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 e líquidos do organismo, bem como para ser eliminado. Desta forma, os modelos matemáticos procuram descrever os processos de distribuição e de eliminação por meio de compartimentos (Valle et al., 1988).

## 2. Modelagem matemática

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.

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 (Bourne, 2011; Valle et al., 1988).

A Figura 1 ilustra padrões de modelos farmacocinéticos multicompartmentais utilizados na prática clínica. Os gráficos ilustrados 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 são a distribuição e a eliminação do fármaco quando a administração é intravenosa. Nestes modelos considera-se a **cinética de primeira ordem** que em escala semilog, apresentam este comportamento linear (Figura 1). Nesta cinética, a quantidade de fármaco que sai do comparti-

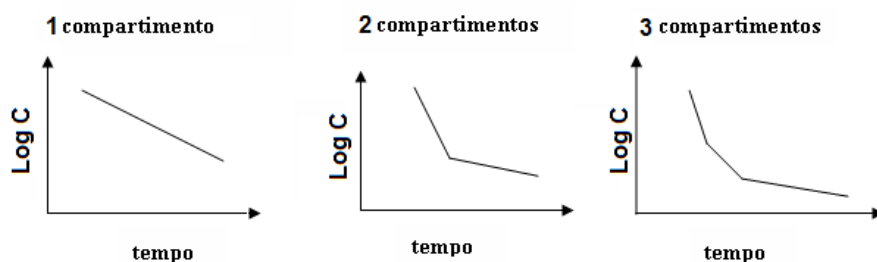


Figura 1: Padrões de modelos compartimentais da distribuição de fármacos em escala semilog, via administração intravenosa. Fonte: Silvia et al. (2009).

mento diminui proporcionalmente, conforme for diminuído sua concentração e quanto maior for esta concentração, maior quantidade eflui do compartimento (Valle et al., 1988).

Sucintamente, temos:

- **Modelo monocompartimental:** representa somente a fase de eliminação.
- **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 modelos farmacocinéticos multicompartmentais 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 (Jamili, 2010). 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, aplicação da teoria de equações diferenciais ordinárias em modelos farmacocinéticos compartimentais nem sempre é fácil. A comple-

xidade 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. Além disso, os farmacocinéticos utilizam curvas obtidas a partir das soluções de EDO para ajustar os seus dados experimentais. 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 nas equações.

Em vista disso, em Menegotto (2011) foi proposto uma nova metodologia para obter uma curva que representa o decaimento da droga no corpo. Esta metodologia 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, trabalha-se com as retas plotadas em escala semilog e a lógica fuzzy é 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.

O comportamento localmente linear em escala semilogarítmica (Figura 2) do conjunto de dados coletados experimentalmente (disponível em: Jamili, 2010), 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 utilizar a teoria de equações diferenciais.

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

O número de regras fuzzy é dado pela quantidade de fases (que coincide com o número de retas) do modelo multicompartmental. O tempo é a variável de entrada para o sistema fuzzy. A variável de saída de cada regra é a concentração do fármaco, mais especificamente, a reta em escala semilog.

Como o conjunto de dados (extraídos de: Jamili, 2010) ajusta-se em um modelo bicompartimental, portanto o sistema fuzzy é composto por 2 regras fuzzy. Assim, duas fases são analisadas: a fase da distribuição (fase  $\alpha$ ) e a fase

da eliminação (fase  $\beta$ ).

Para a base de regras fuzzy considera-se a variável de entrada *tempo* em horas ( $t$ ) composta pelos termos linguísticos fuzzy “baixo” e “não-baixo”. Tais termos foram modelados por números fuzzy. A saída de cada regra fuzzy é a *concentração plasmática* do fármaco que, numa escala semilogarítmica, é dada pelas retas das fases  $\alpha$  e  $\beta$  (Tabela 1).

Para determinar as retas em escala semilog, utiliza-se o método de quadrados mínimos. Por meio de um programa em Menegotto (2011), encontra-se as retas em escala semilogarítmica, as quais ajustam os dados experimentais (Jamili, 2010). As retas (consequentes de cada regra fuzzy) de cada fase são:

- Fase  $\alpha$  :  $y_\alpha(t) = 0.3111 - 0.0335t$ ;
- Fase  $\beta$  :  $y_\beta(t) = -0.0861 - 0.004t$ .

Embora os dados experimentais são números positivos, observa-se nas retas  $y_\alpha$  e  $y_\beta$  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.

Observe que por definição de logaritmo, tem-se para as fases  $\alpha$  e  $\beta$  as funções exponenciais correspondente à cada fase:

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

Assim, as saídas de cada regra são dadas por funções exponenciais (veja Tabela 1).

As meia-vidas de cada fase são determinadas pela razão entre  $\log 2$  e o coeficiente angular de cada reta, as quais são:

$$t_{\frac{1}{2}\alpha} \simeq 9h \quad e \quad t_{\frac{1}{2}\beta} \simeq 75h.$$

Adota-se para esta modelagem, números fuzzy do tipo sino generalizado e sigmoidal os quais são ilustrados na Figura 3, cujas equações são:

- Para “tempo baixo”:

$$\varphi_{A_1}(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{11.5}\right)^5} \quad \text{para } t \geq 0 \quad (2.1)$$

(função de pertinência sino generalizado).

- Para “tempo não-baixo”:

$$\varphi_{A_2}(t) = \frac{1}{1 + e^{(11.5-t)}} \quad \text{para } t \geq 0 \quad (2.2)$$

(função de pertinência sigmoidal).

Nesta modelagem, nas equações (2.1) e (2.2) observou-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. Todos os gráficos apresentados neste trabalho foram realizados no software Matlab<sup>®</sup>.

Na Figura 2 encontram-se os dados experimentais e as retas correspondentes à cada fase  $y_\alpha$  e  $y_\beta$ . Na Figura 3 tem-se a visualização gráfica dos números fuzzy escolhidos para modelar o decaimento do fármaco no corpo (equações (2.1) e (2.2)).

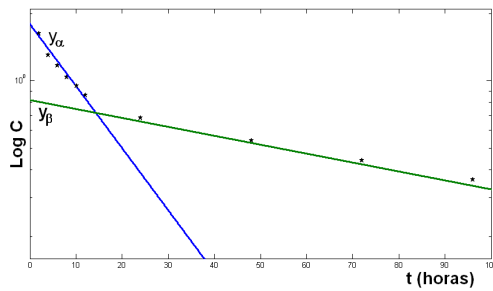


Figura 2: Retas em escala semilog.

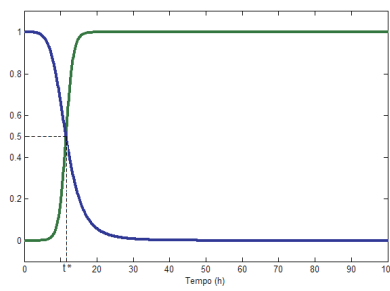


Figura 3: Funções de pertinência.

### 2.1. Analisando a Figura 3:

Há um valor  $t^*$  na Figura 3 de maior indecisão na mudança de fases:

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

O valor  $t^*$  pode ser facilmente calculado através das equações das funções de pertinência anteriormente descritas (equações (2.1) e (2.2)). No nosso caso,  $t^*$  é 11.5h, momento da transição entre as fases de distribuição e de eliminação. 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, o gráfico da  $\varphi_{A_1}$  procura descrever a fase de distribuição. No primeiro momento  $\varphi_{A_1} = 1$  e indica que esta fase tem influência forte na cinética, ou seja, logo após que o medicamento é administrado, ele distribui-se por todos os líquidos e tecidos do organismo.

Consequentemente a concentração do fármaco no sangue decai rapidamente e observa-se no gráfico de  $\varphi_{A_1}$  uma queda brusca a qual procura representar o decaimento rápido da concentração. A partir do tempo  $t = 20$ , este processo não contribui mais na cinética prevalecendo assim, o processo da eliminação.

O gráfico da  $\varphi_{A_2}$  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,  $t = 20$ ), a fase de eliminação determina a cinética do fármaco no organismo. Observe que a partir de 20h 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  $\varphi_{A_2}$  procura ser fiel a essa cinética de excreção do fármaco no organismo e a representa de forma intuitiva.

Na modelagem assumimos a base de regras, conforme Tabela 1.

Tabela 1: Base de regras do modelo farmacocinético fuzzy.

---

$R_1$ : se  $(t)$  é baixo ( $A_1$ ), então  $y_\alpha = a_1 - \alpha t \Leftrightarrow C_\alpha = 10^{y_\alpha}$  (fase  $\alpha$ ).

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

---

A saída geral do sistema pelo método TSK é a curva de concentração sanguínea:

$$C(t) = \frac{\varphi_{A_1}(t)10^{y_\alpha} + \varphi_{A_2}(t)10^{y_\beta}}{\varphi_{A_1}(t) + \varphi_{A_2}(t)} \quad (2.3)$$

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 Barros e Bassanezi (2010). Assim, estes pesos são as funções de pertinência (Figura 3) que retratam a contribuição de cada fase na dinâmica da variável modelada.

Pelas equações (2.1) e (2.2) e as retas  $y_\alpha$  e  $y_\beta$ , a saída do modelo (equação (2.3)) é dada por:

$$C(t) = \frac{\left(\frac{1}{1 + (\frac{t}{11.5})^5}\right) 10^{(0.3111 - 0.0335t)} + \left(\frac{1}{1 + e^{(11.5-t)}}\right) 10^{(-0.0861 - 0.004t)}}{\frac{1}{1 + (\frac{t}{11.5})^5} + \frac{1}{1 + e^{(11.5-t)}}}. \quad (2.4)$$

A Figura 4 é a curva obtida pelo método TSK (equação (2.4)). Nesta figura constata-se que a curva ajusta bem os dados experimentais e o método de

TSK foi eficiente para determinar uma curva em um modelo bicompartimental.

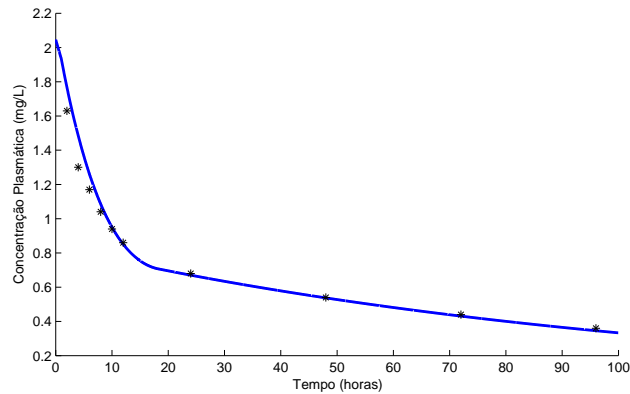


Figura 4: Curva via TSK e os dados extraídos de Jamili (2010).

Ao utilizarmos diferentes tipos de números fuzzy, triangulares e trapezoidais, o método TSK gera curvas que descrevem a concentração do fármaco no sangue. Para construir as funções de pertinência dos números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal e para fornecer a curva via TSK, elaborou-se um programa em ambiente Matlab<sup>®</sup> (Menegotto, 2011, disponível em).

## 2.2. 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.

### 2.2.1 Comparação entre diferentes curvas obtidas pela modelagem fuzzy

Uma maneira para modelar a concentração do fármaco em estudo é utilizando números fuzzy do tipo trapezoidal (Figura 5) cujas equações são:



- Para “tempo baixo”:

$$\varphi_{A_1}(t) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq t \leq 1 \\ 1 - \frac{(t-1)}{14,5} & \text{se } 1 < t \leq 15,5 \\ 0 & \text{se } t > 15,5 \end{cases} \quad (2.5)$$

- Para “tempo não-baixo”:

$$\varphi_{A_2}(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \leq t \leq 1 \\ \frac{(t-1)}{14,5} & \text{se } 1 < t \leq 15,5 \\ 1 & \text{se } t > 15,5 \end{cases} \quad (2.6)$$

Outra opção para modelar a concentração do fármaco é utilizar os números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal (Figura 6), cujas equações são:

- Para “tempo baixo” (número fuzzy triangular):

$$\varphi_{A_1}(t) = \begin{cases} 1 - \frac{t}{22} & \text{se } 0 < t \leq 22 \\ 0 & \text{se } t > 22 \end{cases} \quad (2.7)$$

- Para “tempo não-baixo” (número fuzzy trapezoidal):

$$\varphi_{A_2}(t) = \begin{cases} \frac{t}{22} & \text{se } 0 < t \leq 22 \\ 1 & \text{se } t > 22 \end{cases} \quad (2.8)$$

Nas Figuras 5 e 6 temos a visualização gráfica dos números fuzzy escolhidos para modelar o decaimento do fármaco no corpo (curvas  $C_2$  e  $C_3$  da Figura 7 respectivamente).

O valor de  $t^*$  para as funções de pertinência das Figuras 5 e 6 foi de 8,25h e 11h, respectivamente. Em  $t^*$  o grau de pertinência para estas funções de pertinência é 0,5, conforme comentado anteriormente.

Para modelar a concentração utilizando números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal, foi necessário fazer um ajuste nos parâmetros da reta da fase  $\alpha$ . Sendo assim, a reta considerada para esta fase foi  $y_\alpha = 0,3263 - 0,0246t$  e a reta da fase  $\beta$  permaneceu a mesma.

Se os números fuzzy forem trapezoidais (equações (2.5) e (2.6)) e as retas  $y_\alpha$  e  $y_\beta$ , então a saída do modelo (equação (2.3)) é dada por:

$$C(t) = \begin{cases} 10^{(0,3263-0,0246t)} & \text{se } 0 \leq t \leq 1 \\ \frac{(15,5-t)}{14,5} 10^{(0,3263-0,0246t)} + \frac{(t-1)}{14,5} 10^{(-0,0861-0,004t)} & \text{se } 1 < t \leq 15,5 \\ 10^{(-0,0861-0,004t)} & \text{se } t > 15,5 \end{cases} \quad (2.9)$$

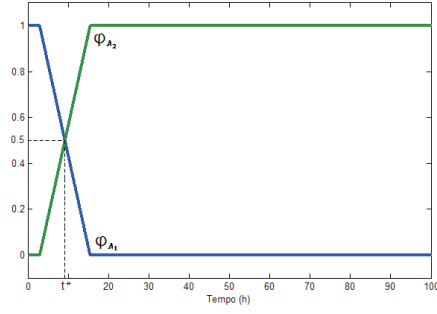


Figura 5: Funções de pertinência dos números fuzzy do tipo trapézio.

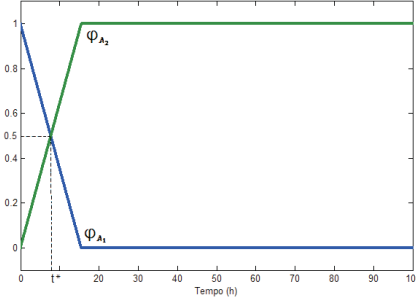


Figura 6: Funções de pertinência dos números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal.

Se consideramos os números fuzzy da Figura 6 (equações (2.7) e (2.8)) e as retas  $y_\alpha$  e  $y_\beta$ , a saída do modelo (equação (2.3)) é dada por:

$$C(t) = \begin{cases} \frac{(22-t)}{22} 10^{(0,3263-0,0246t)} + \frac{t}{22} 10^{(-0,0861-0,004t)} & \text{se } 0 < t \leq 22 \\ 10^{(-0,0861-0,004t)} & \text{se } t > 22. \end{cases} \quad (2.10)$$

Na Figura 7 observa-se as curvas obtidas utilizando diferentes tipos de números fuzzy: curva  $C_1$  obtida pela equação (2.4), curva  $C_2$  (equação (2.9)) e curva  $C_3$  (equação (2.10)). Nesta figura também visualiza-se os dados experimentais extraídos de Jamili (2010). Das três modelagens, observa-se melhor ajuste quando adota-se números fuzzy do tipo triangular e trapezoidal ( $C_3$ ).

Conforme constata-se na Figura 7, 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  $C_1$  (equação (2.4)) 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  $C_1$  escolhida para fazer os estudos de doses múltiplas não é a que melhor ajusta os dados experimentais. Na próxima seção, utilizando  $C_1$  foi computado o índice de acúmulo e as concentrações máximas e mínimas. Interessante é comparar estes resultados com os obtidos pela modelagem clássica.

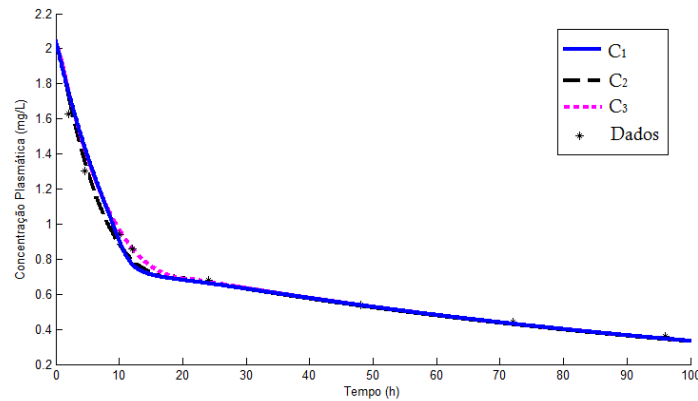


Figura 7: Comparando curvas via TSK obtidas utilizando diferentes tipos de números fuzzy.

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

A título de comparação, utiliza-se as curvas fornecidas através de um sistema de EDO e de um sistema fuzzy.

Para a modelagem clássica, a solução analítica é:

$$C(t) = 1,3e^{-0,173t} + 0,82e^{-0,0092t} \quad (2.11)$$

A Figura 8 mostra que os gráficos das soluções via EDO – equação (2.11) e via TSK – equação (2.4). 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 tratada a mudança de fase, em cada modelagem.

### 2.4. Doses múltiplas e o índice de acúmulo

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 (Valle et al., 1988).

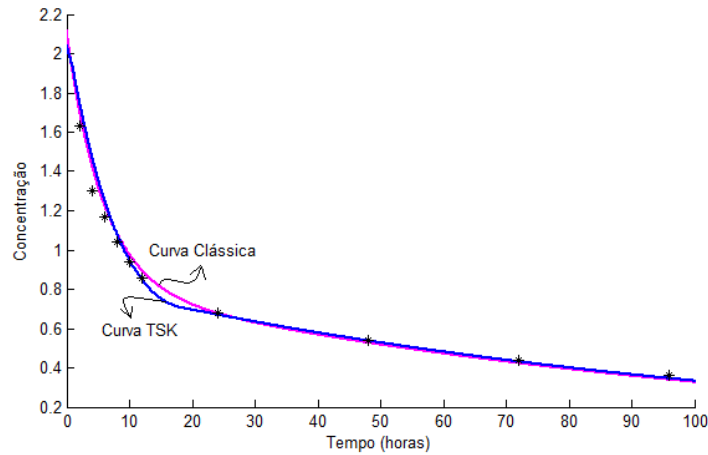


Figura 8: Curvas via EDO e via TSK.

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.

A partir da curva da concentração plasmática pode-se estudar o índice de acúmulo do fármaco ( $R$ ), a concentração máxima ( $C_{max}$ ) tolerada pelo organismo e a concentração mínima ( $C_{min}$ ) para verificar se há efeito terapêutico, quando o medicamento é administrado em doses múltiplas. O índice  $R$  é um parâmetro que indica a extensão de acúmulo do fármaco no corpo após administrar sucessivas doses. Tal índice é obtido através da razão entre as áreas sob a curva referente à dose dada - após atingir o estado estacionário - e a curva da primeira dose Toutain e Bousquet-Melou (2004a) e Zanini e Oga (1994). O estado estacionário é definido a partir do momento em que as concentrações máximas e mínimas são constantes.

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 área sob a curva para doses

múltiplas é dada por:

$$A = \int_{T_n}^{T_{n+1}} \left[ \sum_{i=0}^n C(t - iT) \right] dt \quad (2.12)$$

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.

Como proposto, o índice de acúmulo é calculado através da razão:

$$R = \frac{A_{ee}}{A_1} \quad (2.13)$$

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 após atingir o estado estacionário.

Quando  $R = 1$  não há acúmulo de fármaco no organismo, pois o medicamento é todo eliminado antes da administração subsequente. Para  $R > 1$  há acúmulo de fármaco no organismo e  $R$  aumenta conforme reduzimos o intervalo de dosagem.

## 2.5. Simulações de doses múltiplas utilizando curvas via TSK e EDO

Simulações de doses múltiplas são realizadas através de um programa elaborado em ambiente Matlab<sup>®</sup> disponível em Menegotto (2011). Nas simulações, considera-se a equação (2.12) e as curvas via EDO (equação (2.11)) e TSK – equação (2.4). Os valores  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  e  $R$  são obtidos computacionalmente. As áreas sob a curva utilizadas para calcular o índice  $R$  são obtidas por meio do método de integração de trapézios.

A título de comparação entre as modelagens clássica e fuzzy, considera-se o intervalo entre as doses igual a meia-vida de eliminação, a saber,  $T = 75h$ .

Informações obtidas a partir das simulações representadas na Figura 9 via EDO:

$$C_{max} = 2,932050mg/L \quad e \quad C_{min} = 0,818599mg/L;$$

$$R = \frac{A_{ee}}{A_1} = \frac{96,1991}{51,9326} = 1,8523.$$

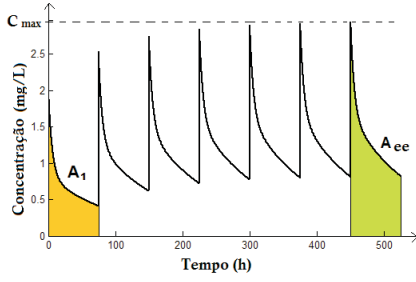


Figura 9: Curva via EDO.

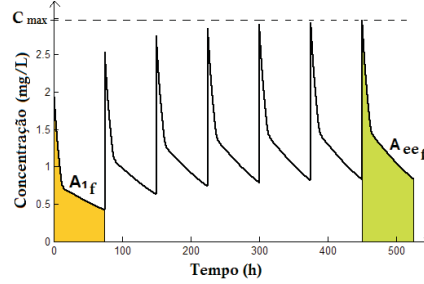


Figura 10: Curva via TSK.

Informações obtidas a partir das simulações representadas na Figura 10 via TSK:

$$C_{max_f} = 2,947443mg/L \quad e \quad C_{min_f} = 0,834146mg/L;$$

$$R_f = \frac{A_{ee}}{A_1} = \frac{96,9300}{52,0247} = 1,8632.$$

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 casa decimal, podemos considerar que esta diferença não é significativa. Conforme observa-se nas Figuras 9 e 10, 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, o estudo de doses múltiplas é realizado através da modelagem fuzzy. Quanto ao cálculo do índice de acúmulo dado pela equação (2.13), a desvantagem pela modelagem fuzzy é que ele é obtido somente computacionalmente, enquanto que na modelagem clássica é possível também obtê-lo analiticamente.

Utiliza-se a curva da modelagem fuzzy para algumas aplicações clínicas a fim de observar os efeitos na concentração plasmática no estado de equilíbrio, quando varia-se as doses e os intervalos de dosagens. As simulações têm como finalidade sugerir uma posologia cuja concentração seja terapêutica, evitando assim intoxicação e efeitos colaterais indesejados.

## 2.6. 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.

Os dados experimentais utilizados neste trabalho 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 para o Fenobarbital, determinada pela concentração máxima ( $C_{max}$ ) e mínima ( $C_{min}$ ) no estado de equilíbrio, é relativamente estreita e o risco de crises convulsivas é alto.

Segundo a literatura consultada, constata-se que concentrações abaixo de 15mg/L provoca convulsões epiléticas e acima de 40mg/L pode apresentar toxicidade. É interessante prescrever para o paciente em estudo uma posologia terapêutica. Consultando a posologia recomendada para Fenobarbital (Zanini e Oga, 1994, ver), encontramos:

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

Para as simulações de posologias foi utilizado um programa disponível em Menegotto (2011), cujos 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. No nosso caso, a curva é obtida via TSK – equação (2.4). Como esta curva 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. Em todas as simulações de posologias, a concentração máxima ( $C_{max}$ ), concentração mínima ( $C_{min}$ ) e o índice  $R$  são obtidos computacionalmente.

Este estudo de doses múltiplas também pode ser feito para outros fármacos, desde que estes sejam descritos por um modelo multicompartmental com cinética de primeira ordem (Figura 1). Basta utilizar no programa a curva que descreve o fármaco de interesse e ao alterar os dados de entrada no programa, é possível prever o acúmulo de fármaco no organismo.

A Figura 11 corresponde a uma dose de 400mg a cada 24h e o número de aplicações foi 20. A Figura 12 corresponde a uma dose de 200mg administrada a cada 12h e o número de aplicações foi 40.

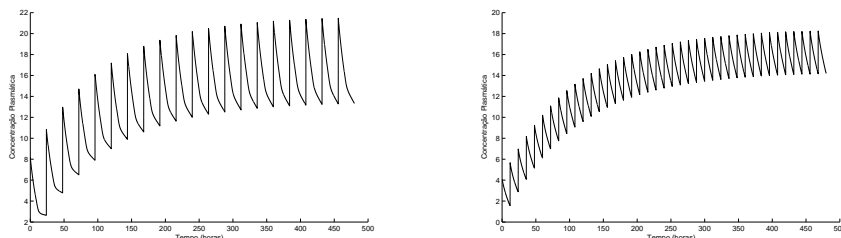


Figura 11: Posologia: dose de 400mg a cada 24h.

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

Informações obtidas a partir das simulações representadas nas Figura 11 e Figura 12:

- Dose de 400mg a cada 24h (Fig. 11):  $C_{max_f} = 21,954697$  e  $C_{min_f} = 13,475290$  e  $R_f = 3,9349$  onde  $A_{1_f} = 99,3397$  e  $A_{ee_f} = 390,3397$ .
- Dose de 200mg a cada 12h (Fig. 12):  $C_{max_f} = 18,613553$  e  $C_{min_f} = 14,375826$  e  $R_f = 5,9342$  onde  $A_{1_f} = 32,9390$  e  $A_{ee_f} = 195,4678$ .

Nas simulações das Figura 11 e Figura 12 a dose diária foi a mesma (400mg), mas o tempo entre as doses foi diferente. 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, pelos dados obtidos computacionalmente, as duas posologias não atingiram uma concentração mínima efetiva.

Em todas as simulações constata-se que o tempo para atingir o estado de equilíbrio, momento em que as concentrações máximas e mínimas são constantes, é entre 300-375h, ou seja, entre 4-5 meias-vidas. Este tempo não depende da dose e do intervalo de dosagens e sim, somente da meia-vida de eliminação. Este resultado está de acordo com o princípio farmacocinético que afirma que leva-se aproximadamente 4-5 meias-vidas para a concentração atingir o estado de equilíbrio (Bourne, 2011).



A Figura 13 corresponde a uma dose de 150mg a cada 8h e o número de aplicações foi 80 (dose diária de 450mg). A Figura 14 corresponde a uma dose de 250mg administrada a cada 12h e o número de aplicações foi 40 (dose diária de 500mg).

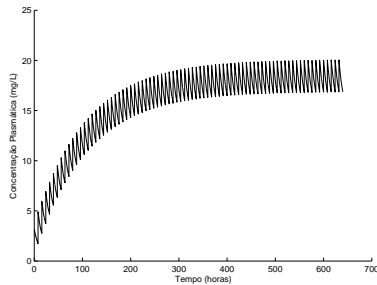


Figura 13: Posologia: dose de 150mg a cada 8h.

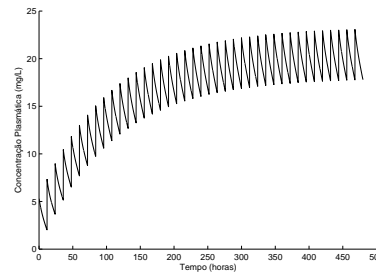


Figura 14: Posologia: duas doses de 250mg a cada 12h.

Informações obtidas a partir das simulações representadas nas Figura 13 e Figura 14:

- Dose de 150mg a cada 8h (Fig. 13):  $C_{max_f} = 20,053138$  e  $C_{min_f} = 16,87$  e  $R_f = 7,76$  onde  $A_{1_f} = 18,91$  e  $A_{ee_f} = 146,79$ .
- Dose de 250mg a cada 12h (Fig. 14):  $C_{max_f} = 23,2133$  e  $C_{min_f} = 17,92$  e  $R_f = 5,9194$  onde  $A_{1_f} = 41,1737$  e  $A_{ee_f} = 243,7246$ .

Quando a dose de Fenobarbital foi aumentada para 450mg/dia ou 500 mg/dia, as simulações apresentaram resultados dentro da faixa terapêutica. Ou seja, as concentrações máximas e mínimas obtidas computacionalmente estão entre 15 a 40mg/L. Sob ponto de vista econômico, a posologia de dose de 150mg a cada 8h (Figura 13) 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.

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

## 2.7. 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 Hardman et al. (1996) e Valle et al. (1988).

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, antiepiléticos, antiarrítmicos entre outras (Toutain e Bousquet-Melou, 2004b).

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 11). A Figura 15 apresenta o gráfico desta simulação. Comparando graficamente as Figuras 11 e 15, a estratégia de dose de carga faz atingir rapidamente a concentração no estado de equilíbrio. Sem adotar este recurso, Figura 11, demora-se no mínimo 300h para atingir a concentração máxima, a saber:  $C_{max_f} = 21,954697$ .

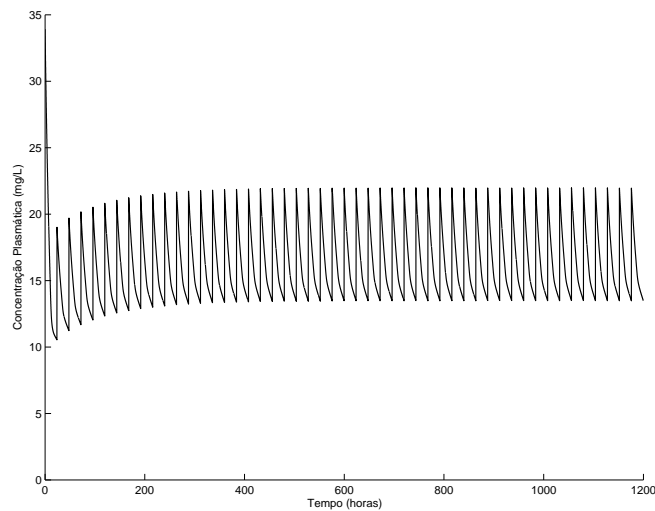


Figura 15: Simulação de dose de ataque.

Para atingir rapidamente a concentração terapêutica, foi necessário quadruplicar a dose inicial. Assim, a concentração inicial ( $C_{of}$ ) 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  $A_{1f} = 390,93$  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 fármacos como o Fenobarbital, cuja margem terapêutica é estreita, é necessário seguir com rigor a prescrição médica. O esquecimento da administração ocasiona concentrações baixas e o risco de sofrer crises convulsivas é alto. No próximo cenário simula-se o esquecimento de doses.

## 2.8. 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 (Figura 12).

Das 75 aplicações, 7 doses não consecutivas foram esquecidas. Para simular as doses esquecidas, faz-se através do vetor modificador no programa, anteriormente citado. Coloca-se o valor zero nas entradas do vetor, as quais correspondem à administração esquecida. Obtivemos o gráfico (Figura 16):

O esquecimento de algumas doses implica na queda da concentração e como a meia-vida é longa, demora-se muito tempo para atingir o estado de equilíbrio. Pela visualização gráfica da Figura 16 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 12, 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 16, 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.

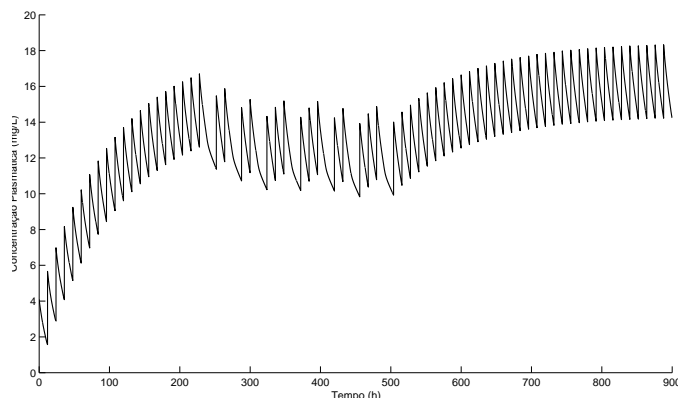


Figura 16: Simulação de doses esquecidas via curva TSK.

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

## 2.9. Considerações finais desta seção

Através de representações gráficas realizadas por meio do modelo farmacocinético bicompartimental via TSK, mostramos os efeitos da concentração máxima e mínima quando variamos o intervalo de dosagem e ou a dose. As observações feitas através dos gráficos das simulações de posologias podem contribuir na eficácia do tratamento. Um tratamento só é eficaz quando este atinge a concentração terapêutica e por meio das simulações pode-se prever as concentrações máximas e mínimas. Desta forma, auxilia-se o profissional na prescrição do Fenobarbital para o indivíduo em estudo.

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 em Menegotto (2011) podemos, por meio da modelagem fuzzy, obter a curva que descreve a concentração do fármaco no corpo após a administração simples. E pelo estudo de doses múltiplas, podemos avaliar o acúmulo do fármaco no organismo sob um regime de doses múltiplas e determinar a concentração terapêutica.

O sucesso do tratamento depende do médico que determina a posolo-

gia e depende do indivíduo que deve seguir com rigor a prescrição, conforme constatamos na Figura 16 de doses esquecidas.

Dependendo da situação, o médico pode aplicar uma doses de carga, conforme visualizamos na Figura 15 e assim, atingir rapidamente a concentração máxima a fim de evitar efeitos colaterais indesejados. Para o caso em estudo, evitaria-se as crises convulsivas.

### 3. Conclusão

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. Ao compararmos as duas modelagens através de representações gráficas das concentrações plasmáticas (Figura 8), de índices de acúmulo e de concentrações máxima e mínima (Figuras 9 e 10) 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.

As vantagens do modelo TSK sobre clássico residem na redução do número de constantes e parâmetros; não exige conhecimento algum de teoria de equações diferenciais ordinárias; descreve os processos de distribuição e eliminação por meio de conjuntos fuzzy (funções de pertinência) de forma intuitiva. Os modelos baseados 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.

Se os dados ajustassem em três retas em escala semilog, semelhante ao modelo tricompartmental conforme ilustrado na Figura 1, a base de regras seria composta por três regras, cujos consequentes seriam dados por cada uma dessas retas.

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 ponto de vista prático, aparecem “retas”, a saber  $y_\alpha$  e  $y_\beta$  no estudo de alinhamento dos pontos e o método de inferência TSK é

altamente indicado quando os consequentes são retas.

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 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 multicompartmentais. 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 multicompartmentais. 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, para este estudo pode-se utilizar duas teorias diferentes para modelar a concentração do fármaco no organismo em função do tempo. Aplica-se 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.

## Referências

- Barros, L. C. e Bassanezi, R. C. (2010). *Tópicos em Lógica Fuzzy com aplicações em Biomatemática*. Coleção IMECC - Textos Didáticos, Campinas.
- Bourne, D. (2011). A first course in pharmacokinetics and biopharmaceutics. Disponível em: <http://www.boomer.org/c/p1/> Acesso em: 10 Janeiro de 2011.
- Edelstein-Keshet, L. (2006). *Mathematical Models in Biology*. SIAM, Philadelphia.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W., e Gilman, A. G. (1996). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, New York.
- Jamili, F. (2010). Clinical pharmacokinetics of selected classes of drugs: Pharmacokinetic compartments. site: <http://www.pharmacy.ualberta.ca/pharm415pharmaco.htm>; Acesso: 15 jun. 2010.
- Menegotto, J. (2011). Aplicação da teoria dos conjuntos fuzzy em modelos farmacocinéticos multicompartimentais. Master's thesis, IMECC - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.
- Silvia, R. C. J., Santos, F. D. M., Gonçalves, J. E., e Lopes, J. V. (2009). Modelagem farmacocinética: aplicação em estudo de biodisponibilidade relativa. site: [http://www.fipfarma.com.br/Farmacocinetica\\_Aula13Setembro.pdf](http://www.fipfarma.com.br/Farmacocinetica_Aula13Setembro.pdf); Acesso em: 20 Janeiro de 2009.
- Toutain, P. L. e Bousquet-Melou, A. (2004a). Plasma terminal half-life. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27:427-439.

- Toutain, P. L. e Bousquet-Melou, A. (2004b). Volumes of distribution. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27:441–453.
- Valle, L. B. S., Oliveira-Filho, R. M., De Luca, R., e Oga, S. (1988). *Farmacologia integrada e farmacologia básica*, volume 1. Atheneu, São Paulo.
- Zanini, A. C. e Oga, S. (1994). *Farmacologia Aplicada*. Atheneu, São Paulo.