

Medicina Veterinária

Construção de um modelo Farmacocinético/Farmacodinâmico (PK/PD) para determinação dos efeitos sedativos do Cloridrato de Detomidina na altura da cabeça em asininos

Naira Fernanda Dias da Silva - 6º módulo de Medicina Veterinária, UFLA, iniciação científica voluntária

Larissa Alexsandra Félix - Mestranda do PPGCV, UFLA, bolsista CAPES

Pedro Duarte Ribeiro - 5º módulo de Medicina Veterinária, UFLA, iniciação científica voluntária

Luísa Oliveira Orlandi - 10º módulo de Medicina Veterinária, UFLA, iniciação científica voluntária

João Bosco Costa Coelho - 5º módulo de Medicina Veterinária, UFLA, iniciação científica voluntária

Marcos Ferrante - Orientador DMV, UFLA - Orientador(a)

Resumo

Agonistas alfa-2-adrenérgicos são amplamente utilizados em sedação de animais domésticos. Em asininos, é comum o uso através da adaptação de dados provenientes de equinos, ignorando as diferenças fisiológicas e farmacológicas entre as espécies. Os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) permitem simular protocolos farmacológicos que predizem concentração e efeito, permitindo a determinação de protocolos terapêuticos mais adequados para a espécie alvo. Objetivou-se criar um modelo PK/PD de detomidina via intravenosa em asininos de forma a estabelecer regime de doses eficazes e seguras do fármaco nessa espécie. Para a construção do modelo PK/PD, foram utilizados os dados de concentração plasmática de detomidina ao longo do tempo e de altura da cabeça obtidos de um estudo in vivo realizado por Rosa (2014). O modelo foi desenvolvido no software Monolix 2021R1, Lixoft SAS, a Simulations Plus Company, através da testagem de modelos com ou sem delay, absorção linear ou de ordem zero, distribuição em 1, 2 ou 3 compartimentos e eliminação linear ou de Michaelis-Menten; sua estruturação baseou-se nas análises gráficas individual fits, observados vs preditos e predição visual. O modelo PK/PD que melhor se ajustou aos dados do experimento in vivo foi obtido a partir de administração em bolus, sem delay, com distribuição em 2 compartimentos, eliminação Michaelis-Menten, resposta com efeito de compartimento, ação da droga através da inibição máxima (I_{max}), com inibição parcial e sigmodicidade. Os parâmetros do modelo PK mais importantes foram Volume do compartimento Central ($V_1 = 56894,73$ mL) e Constante de Michaelis-Menten ($K_m = 0,0000082$ $\mu\text{g/mL}$); e do modelo PD foram Coeficiente de Hill ($\gamma = 4,63$) e Concentração Inibitória Média ($IC_{50} = 7,64$ mg/mL). O modelo foi eficiente em prever a concentração plasmática visto que a maioria dos pontos se encontraram dentro do intervalo de confiança de 90% e dos percentis de 5, 50 e 95%, o que permitiu relacionar a concentração plasmática do fármaco com o efeito sedativo (altura de cabeça). Assim, este modelo pode ser empregado para realização de simulações de diferentes doses do Cloridrato de Detomidina e avaliação do seu efeito sedativo nos asininos.

Palavras-Chave: sedação, farmacometria, alfa-agonista.

Instituição de Fomento: Universidade Federal de Lavras

Link do pitch: <https://youtu.be/ECjbGpEdS4o>