

Medicina Veterinária

## **APLICAÇÃO DA MODELAGEM FARMACOCINÉTICA BASEADA EM FISIOLÓGIA (PBPK) PARA OTIMIZAÇÃO DE DOSES DE PROPOFOL PARA ANESTESIA EM CÃES SAUDÁVEIS E HEPATOPATAS**

João Bosco Costa Coelho - ° período de Medicina Veterinária, UFLA, bolsista PIBIC/CNPq

Beatriz Monte Egito - 8° período de Medicina Veterinária, UFLA, bolsista PIBIC/CNPq

Luan Miguel Andrade Silva - 6° período de Medicina Veterinária, UFLA, bolsista PIBIC/CNPq

Lucas Wamser Fonseca Gonzaga - Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, UFLA, bolsista CAPES

Gabriela Pereira - Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, UFLA

Marcos Ferrante - Docente do Departamento de Medicina Veterinária, UFLA - Orientador(a)

### **Resumo**

O propofol (PPF) é um anestésico geral intravenoso (IV) utilizado para induzir e manter a anestesia em cães. Dado que sua metabolização ocorre principalmente no fígado, disfunções hepáticas podem afetar este processo. Pode ser utilizado na construção de modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK), que descrevem in silico a cinética de um fármaco com base em parâmetros fisiológicos, sendo possível otimizar doses anestésicas. Objetivou-se a construção de um modelo PBPK de PPF para cães adultos saudáveis (CAS) seguido de um ajuste para populações com graus de comprometimento hepático (CAH). Utilizou-se parâmetros do PPF e dados de concentração plasmática em função do tempo obtidos na literatura para a construção no PK-Sim®. A validação para CAS foi feita pelo desvio relativo da média e erro geométrico médio dobrado, com ambos apresentando valores adequados (previstos/observados $\times$ 2). Criou-se populações virtuais de CAH e com reduções no clearance hepático (CH) de 20 a 80%. Como referências para o ajuste de doses, foram utilizadas as concentrações plasmáticas de 3-6,5 ug/mL para indução/manutenção e 2,15 ug/mL para recuperação anestésica, com um mesmo protocolo IV inicial para todas populações (bolus 5 mg/Kg + infusão IV 0,13 mg/Kg/min por 3h). Foram simulados decréscimos na taxa de infusão para ajuste de doses das populações CAH com base na ausência de diferença estatística ( $p>0,05$ ) entre AUC0-3h dos grupos no teste de Kruskal-Wallis, bem como entre os valores de AUC3-12h para avaliar a diferença no tempo de recuperação dos grupos. O modelo foi eficiente em prever a concentração plasmática de PPF em CAS e simular populações com reduções no CH. Não houve diferença estatística na AUC0-3h ( $p=0,97$ ) dos diferentes grupos com protocolos ajustados. Pelos valores de AUC3-12h, houve diferença significativa entre os grupos ( $<0,0001$ ) mesmo após ajuste das taxas de infusão, resultando em diferentes tempos de recuperação. Todavia, a diferença entre os tempos de recuperação foi reduzida nos protocolos ajustados quando comparado ao protocolo sem ajuste (p. ex. redução de 80% passando de 5,5 para 3,75h, mais próximo ao tempo de recuperação da população saudável, de 3,25h). Futuramente, com a determinação de biomarcadores específicos para o grau de função hepática, esse modelo poderá ser acoplado a uma bomba de infusão intravenosa para guiar infusões alvo controladas, abrangendo populações CAS e podendo ser dimensionado para populações específicas, como CAH.

Palavras-Chave: Anestésicos, Farmacometria, Modelagem.

Instituição de Fomento: UFLA, CAPES e CNPq

Link do pitch: <https://youtu.be/7i7ou4lbUTM>