Medicina

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA BASEADA EM FISIOLOGIA PARA PREDIÇÃO DE DOSES DE DOXICICLINA EM HUMANOS

Mirely de Fátima Almeida Costa - 5 módulo de Medicina, UFLA, iniciação científica voluntária.

Larissa Rocha Rugani - 5 módulo de Medicina, UFLA, iniciação científica voluntária.

Kevellyn Silveira Gomes Martins - Mestrando do programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias, UFLA - DMV

Lucas Wamser Fonseca Gonzaga - Mestrando do programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias, UFLA - DMV

Glaucia Fransnelli Mian - Orientador DMV, UFLA - Orientador(a)

Aline Carvalho Pereira - Coorientador DME, UFLA

Resumo

O modelamento farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK) é uma ferramenta muito utilizada para determinar protocolos terapêuticos de forma individualizada e otimizada, levando em consideração características fisiopatológicas de diferentes subpopulações, bem como parâmetros ADME (administração, distribuição, metabolização e excreção) de um fármaco. A doxiciclina é um antibiótico da classe das tetraciclinas utilizado no tratamento de diferentes infecções bacterianas em humanos e na politerapia medicamentosa, no entanto seu uso tem diminuído, principalmente devido à alta taxa de ocorrência de cepas de bactérias resistentes a medicamentos. Objetivou-se a criação de um modelo PBPK para a doxiciclina em humanos saudáveis, como primeira etapa de um projeto maior que vise à otimização de doses deste fármaco a subpopulações frágeis e de risco. Para o desenvolvimento do modelo, inicialmente, foi realizado uma pesquisa na literatura de artigos que relataram uso de doxiciclina por via intravenosa em adultos saudáveis, contendo gráfico ou tabela de concentração versus tempo do fármaco. Foram encontrados quatro artigos com base nos critérios supracitados, dos quais foram extraídos os dados dos gráficos, por meio do software GetData Graph Digitizer 2.26 e, posteriormente, os dados foram inseridos no PK-SIM® (OPEN SYSTEMS PHARMACOLOGY), software de modelagem PBPK. Os dados extraídos de dois artigos foram utilizados para confecção do modelo, juntamente com os dados de físico-química do fármaco e os protocolos de administração, os quais foram adicionados ao programa para realizar a simulação e verificar o ajuste do modelo. Os outros dois artigos foram utilizados na etapa de validação do modelo, o qual apresentou um resultado positivo. Ainda para validação, foi calculado o erro geométrico médio dobrado (GMFE) no software RStudio, comparando os valores de área sob a curva (ASC) dos dados preditos e observados dos gráficos obtidos. O modelo simulado apresentou um resultado de GMFE igual a 1,15, atendendo ao critério de erro duplo, demonstrando que o modelo está adequado para predizer concentrações de doxiciclina em diferentes doses. Dessa forma, com um modelo otimizado para população adulta saudável, é possível seguir com a pesquisa a fim de construir novos modelos para populações com condições clínicas relevantes, além da individualização e otimização de doses para outras vias de administração.

Palavras-Chave: Modelagem PBPK, Doxiciclina, Validação do modelo.
Link do pitch: https://youtu.be/aizRQieRE5E