

Medicina Veterinária

Construção de um modelo farmacocinético computacional baseado na fisiologia de dexmedetomidina em cães

Lucas Ribeiro de Jesus - Lucas Ribeiro de Jesus - Graduando do 10º período de Medicina Veterinária.

Lucas Isaac Silveira Barreto - Lucas Isaac Silveira Barreto - Graduando do 10º período de Medicina Veterinária.

Beatriz Monte Egito - Beatriz Monte Egito - Graduanda do 10º período de Medicina Veterinária. Bolsista PIBIC/CNPq.

Kevellyn Silveira Gomes Martins - Kevellyn Silveira Gomes Martins - Pós-Graduanda em Ciências Veterinárias. Bolsista CAPES.

Lucas Wamser Fonseca Gonzaga - Lucas Wamser Fonseca Gonzaga - Pós-Graduando em Ciências Veterinárias. Bolsista CAPES.

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

Resumo

Através da combinação de informações físico-químicas dos fármacos com dados anatômicos e fisiológicos do organismo - como dimensão dos órgãos, débito sanguíneo, permeabilidade de membranas, afinidade a tecidos etc - os modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK) se baseiam em dados experimentais para construir um sistema integrado de órgãos e tecidos. Com isso, diferente dos modelos compartimentais tradicionais, definidos apenas por modelos matemáticos, modelos PBPK são capazes de prever o comportamento dos fármacos em diversos compartimentos, evidenciando como alterações em um podem ter efeitos em outros. Além disso, por considerar variáveis individuais dos processos de absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade (ADMET), permitem determinar as concentrações do fármaco em qualquer organismo. O objetivo deste trabalho foi construir um modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK) para predição de doses de dexmedetomidina em cães. O modelo foi construído no software PK-sim a partir de dados de farmacocinética obtidos da literatura e dados de físico-química da dexmedetomidina obtidos no banco de dados drugbunk. Os dados foram divididos em um grupo de construção, que foi utilizado para otimizar parâmetros do modelo, e um grupo de validação, utilizado para avaliar seu desempenho preditivo. Para a validação do modelo foi calculado o erro geométrico médio de dobra (GMFE), cujo valor deve estar entre 0.5 e 2 para o desempenho ser considerado aceitável. Foi feita uma análise de sensibilidade para avaliar o impacto de variáveis do modelo sobre parâmetros farmacocinéticos da dexmedetomidina. O modelo foi construído e validado com 8 estudos de farmacocinética, apresentando um GMFE = 1.51, indicando um bom desempenho preditivo do modelo com dados de bolus e infusão contínua. A análise de sensibilidade evidenciou que parâmetros farmacocinéticos como AUC_{t-end}, C_{max} e meia vida apresentam alta sensibilidade a alterações do volume do compartimento muscular e gorduroso. No compartimento muscular, os valores observados foram: 0,56 para o AUC_{t-end}, C_{max} de 0,27 e meia-vida de 0,14. Já no compartimento gorduroso, os valores de C_{max} e meia vida foram de 0,10 e 0,45, respectivamente.

Palavras-Chave: farmacometria, PBPK, sedação.

Link do pitch: https://www.youtube.com/watch?v=YZm3_ywGz5Q