

Marina Isabel Mendes Romão

**Simulação de um modelo farmacocinético para a cisplatina**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto 2011/2012



Marina Isabel Mendes Romão

**Simulação de um modelo farmacocinético para a cisplatina**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto 2011/2012

Marina Isabel Mendes Romão

**Simulação de um modelo farmacocinético para a cisplatina**

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

(Marina Romão)

Porto, 2012

## Sumário

A cisplatina é um dos fármacos mais utilizadas para tratar o cancro. A sua farmacocinética tem sido descrita por diversos modelos de compartimentos e de base fisiológica.

Neste trabalho procurou demonstrar-se como o Excel<sup>®</sup> pode ser utilizado para simular o modelo mais utilizado para modelar a farmacocinética da cisplatina. A simulação em Excel<sup>®</sup> permitiu seguir a evolução temporal das concentrações de cisplatina e seus metabolitos em todos os tecidos do modelo, nomeadamente: plasma, fígado, rim, pele, sistema gastrointestinal e músculo.

Os resultados da simulação são concordantes com os obtidos por Evans *et al.* para o mesmo modelo, com desvios da ordem dos 18 % quando se emprega o método de Euler para integrar o sistema de equações diferenciais.

**Palavras-chave:** Cisplatina, modelos farmacocinéticos, simulação, Excel<sup>®</sup>.

## **Abstract**

Cisplatin is widely used drug to treat cancer. Its pharmacokinetics has been described by many different compartment and physiological based models.

In this work we demonstrated how Excel<sup>®</sup> can be used to simulate even the most complex pharmacokinetic models used to study the behavior of cisplatin in the human body. The simulation in Excel<sup>®</sup> allowed the time evolution of cisplatin and its metabolites in all tissues of the model namely: plasma, liver, kidney, skin, muscle and gastrointestinal system, to be followed.

The simulation results are consistent with those obtained by Evans *et al.* for the same model, with deviations inferior to 18 % when employing the Euler method to integrate the system of differential equations.

**Keywords:** Cisplatin, pharmacokinetic models, simulation, Excel<sup>®</sup>.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Professor Doutor Sérgio Barreira pela forma como me orientou, pela motivação, entusiasmo e conhecimentos transmitidos. É importante referir ainda a disponibilidade sempre manifestada, confiança e apoio.

À Doutora Cristiana Pires, pela revisão da tese.

À minha orientadora de estágio, Doutora Eugénia Baptista pela compreensão demonstrada, sempre que tive de me deslocar ao Porto durante o estágio

.

À minha amiga Patrícia Pinto pela ajuda prestada durante este meu percurso.

Aos meus pais, que sempre acreditaram no meu empenho, pela motivação, carinho, apoio, paciência, mas sobretudo pela educação e valores que me ensinaram.

# Índice

1. Capítulo I. Introdução	Pág.1
1.1. Modelos farmacocinéticos compartimentais	Pág.1
1.2. Modelos de base fisiológica	Pág.6
1.2.1. Modelos de fluxo limitado e modelos limitados pela permeabilidade da membrana	Pág.8
1.3. Farmacocinética da cisplatina	Pág.14
1.3.1. Descrição histórica dos modelos farmacocinéticos para a cisplatina	Pág.20
2. Capítulo II. Desenvolvimento	Pág.27
2.1. Método de Euler	Pág.29
2.2. Simulação no Excel	Pág.31
2.3. Resultados	Pág.36
2.4. Discussão	Pág.38
3. Capítulo III. Conclusão	Pág.41
4. Bibliografia	Pág.42

## Índice de figuras

- Figura 1. Representação esquemática do modelo bicompartimental,  $m_i$  representa a massa do fármaco no compartimento  $i$ ,  $v_i$  o volume do compartimento e os  $k$ 's as constantes de transferência de massa. Pág.2
- Figura 2. Curvas de concentração típicas de alguns modelos farmacocinéticos compartimentais. Pág.4
- Figura 3. Estrutura de um modelo PBPK típico. Pág.7
- Figura 4. Esquema de um modelo de fluxo limitado,  $C$  representa a concentração tecidual, venosa e sanguínea;  $V_t$  representa o volume tecidual;  $\phi_t$  o caudal sanguíneo. Pág.8
- Figura 5. Esquema de um modelo limitado pela permeabilidade das membranas.  $C$  representa a concentração no espaço vascular, no espaço intersticial, no espaço celular, venosa e arterial;  $V$  representa o volume no espaço vascular, intersticial e celular;  $\phi_t$ , o caudal. Pág.9
- Figura 6. Esquema simplificado de um modelo limitado pela permeabilidade das membranas,  $C$  representa a concentração de entrada e de saída do fármaco;  $Q_t$  representa o caudal sanguíneo. Pág.10
- Figura 7. Representação esquemática dos órgãos onde ocorre a metabolização e eliminação,  $C$  representa a concentração arterial e venosa e  $Q_t$  o caudal. Pág.10
- Figura 8. Fórmula de estrutura da cisplatina. Pág.15
- Figura 9. Mecanismo de acção da cisplatina. Pág.16
- Figura 10. Derivados da cisplatina. Pág.20

Figura 11. Esquema do modelo fisiológico de fluxo limitado de Bischoff e Dedrick.  $V_{dp}$  representa o volume de distribuição da cisplatina,  $K_0$  representa a taxa de infusão,  $K_m$  a constante de metabolização,  $Cl_{RM}$  representa o clearance para os metabolitos. Pág.22

Figura 12. Esquema de um modelo multicompartmental para a cisplatina proposto por Evans.  $V_{dp}$  representa o volume distribuição plasmático,  $V_{dm}$  o volume de distribuição do metabolito,  $K_0$  a taxa de infusão,  $K_m$  a constante de metabolização,  $K_{12}$  e  $K_{21}$  representam as constantes de distribuição intercompartmentais,  $Cl_{RP}$  o clearance renal da cisplatina e  $Cl_{RM}$  o clearance renal dos metabolitos da cisplatina. Pág.23

Figura 13. Esquema de um modelo multicompartmental modificado.  $V_{dm}$  representa o volume de distribuição médio;  $Ke.m$  representa a constante de eliminação renal para os metabolitos da cisplatina;  $K_m$  representa a constante de metabolização;  $K_e$  representa a constante de eliminação;  $V_d$  é o volume de distribuição;  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$  e  $K_{31}$  são constantes intercompartmentais;  $R_0$  representa a taxa de infusão. Pág.24

Figura 14. Esquema de um modelo bicompartimental para a cisplatina.  $f_m$  representa a fracção de cisplatina ligada às proteínas plasmáticas,  $CL$  o clearance da cisplatina,  $CL_m0$ , o clearance dos metabolitos,  $V_1$  representa o volume no compartimento (1) e (2),  $V_m$  representa o volume do compartimento “metabolito”. Pág.25

Figura 15. Esquema de um modelo compartimental para a cisplatina, carboplatina e oxiplatina.  $C_0$  representa o compartimento em que o fármaco se encontra activo;  $CM$  representa os metabolitos inactivos;  $COC$  corresponde ao fármaco activo no líquido cefalorraquidiano;  $CMC$ , o fármaco activo no líquido cefalorraquidiano;  $K_0$  a taxa de infusão;  $K_0m$  representa a constante de metabolização;  $K_0m$  representa a constante de excreção;  $K_{me}$  representa a constante de eliminação dos metabolitos de platina;  $V_0$  é o volume de distribuição dos fármacos activos;  $V_m$  é o volume de distribuição do Pág.26

metabolito inativo;  $V_{csf}$  representa o volume do fármaco e seus metabolitos no líquido cefalorraquidiano;  $K_{0c}$  e  $C_{mk}$  representam a taxa de transferência do fármaco e metabolitos no Csf;  $K_{oce}$  e  $K_{mce}$  representam a taxa de fluxo do fármaco e metabolitos fora do Csf.

- Figura 16. Simulação em Excel do modelo de Bischoff e Dedrick. Pág.35
- Figura 17. Evolução temporal da concentração de cisplatina no compartimento central. Pág.36
- Figura 18. Evolução da concentração dos metabolitos no plasma. Pág.36
- Figura 19. Variação da concentração dos metabolitos de platina no rim. Pág.37
- Figura 20. Variação da concentração dos metabolitos de platina no fígado. Pág.37
- Figura 21. Variação da concentração dos metabolitos de platina no trato gastrointestinal. Pág.37
- Figura 22. Variação temporal da concentração dos metabolitos de platina na pele. Pág.38
- Figura 23. Variação temporal da concentração dos metabolitos de platina no músculo. Pág.38

## Índice de tabelas

Tabela 1. Exemplos de fármacos com o respectivo modelo farmacocinético compartimental.	Pág.5
Tabela 2. Fármacos/moléculas que seguem um modelo de base fisiológica.	Pág.13
Tabela 3. Exemplos de neoplasias tratadas com cisplatina.	Pág.16
Tabela 4. Fármacos comercializados em Portugal.	Pág.18
Tabela 5. Softwares comerciais usados para a simulação de modelos farmacocinéticos.	Pág.27
Tabela 6. Parâmetros fisiológicos com respectiva fórmula de estimação (quando aplicável)	Pág.31
Tabela 7. Escrita das equações no Excel	Pág.33

## **Abreviaturas**

ADME \_ Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção.

PBPK \_ Modelo farmacocinético de base fisiológica

DNA \_ Ácido desoxirribonucleico

E. Coli \_ Escherichia coli

FDA \_ Food and Drug Administration

## Capítulo I. Introdução

A farmacocinética é uma disciplina no âmbito da farmacologia e tem como principal objectivo esclarecer a acção farmacológica, *in vivo*, de um fármaco em diferentes órgãos e tecidos do organismo tendo em conta a dose administrada (Rang *et al.*, 2007). Tem um papel importante para prever as quantidades dos medicamentos e suas concentrações em função do tempo nos diferentes tecidos do organismo (Gomes e Rois, 2000). Esta disciplina relaciona-se com outras áreas importantes do estudo farmacológico, como a biofarmácia e farmacodinâmica (Rang *et al.*, 2007). Envolve estudos quantitativos dos processos básicos de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME) que um medicamento sofre no organismo e que determinam a quantidade de fármaco e taxa de velocidade a que este circula para dentro e para fora dos tecidos. A acção farmacológica e também toxicológica depende intrinsecamente das concentrações tecidulares de fármaco daí que seja essencial o conhecimento da farmacocinética para definir a posologia mais adequada para um dado medicamento (Gomes e Rois, 2000; Allen Jr *et al.*, 2005).

A metodologia mais rigorosa de que se dispõe hoje em dia para responder às problemáticas da farmacocinética assenta na utilização dos chamados modelos farmacocinéticos. Estes modelos são, como é óbvio, uma simplificação dos processos complexos que ocorrem no organismo, todavia, tornaram-se indispensáveis na farmacocinética uma vez que fornecem, ainda assim, uma descrição mais realista que se consegue ter da ADME do fármaco.

### 1.1. Modelos farmacocinéticos compartimentais

Os modelos farmacocinéticos são classificados em dois grandes grupos: modelos compartimentais e modelos de base fisiológica. Nos modelos compartimentais, o organismo é representado de uma forma simplificada, como sendo composto por uma série de compartimentos que comunicam entre si. Cada compartimento é considerado como um espaço imaginário ou um reservatório, circunscrito por uma membrana não específica onde os fármacos se distribuem homoganeamente num determinado volume e

passam através dessa membrana. Um compartimento pode englobar um conjunto de órgãos ou tecidos, no entanto, partes do corpo muito próximas podem pertencer a diferentes compartimentos (LeBlanc *et al.*, 1997; Gomes e Rois, 2000).

De uma forma geral, um compartimento não representa necessariamente um órgão ou regiões anatómicas, mas sim um grupo de tecidos que devem possuir uma irrigação sanguínea e afinidade pelo fármaco semelhante. Os modelos compartimentais são sempre compostos por um compartimento central e por um, ou mais, compartimentos periféricos a ele ligados (LeBlanc *et al.*, 1997).

O compartimento central é representado pelo plasma e os principais órgãos envolvidos na eliminação do fármaco, como o fígado e rins. Por exemplo, na Figura 1, apresenta-se um modelo bicompartimental típico: o compartimento central que recebe a dose e onde se processa a eliminação do fármaco e outro compartimento que representa os tecidos que entram em contacto com o fármaco (LeBlanc *et al.*, 1997).

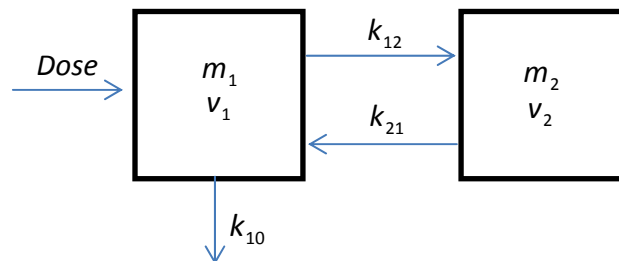


Figura 1 \_ Representação esquemática do modelo bicompartimental,  $m_i$  representa a massa do fármaco no compartimento  $i$ ,  $v_i$  o volume do compartimento e os  $k$ 's as constantes de transferência de massa.

Os modelos farmacocinéticos compartimentais, podem ainda dividir-se em modelos compartimentais lineares e não-lineares. Os modelos compartimentais designam-se lineares se a taxa a que o fármaco é eliminado do compartimento for directamente proporcional à massa existente nele, por outro lado, os modelos compartimentais não-lineares designam-se assim quando deixa de haver uma relação linear entre a dose que se administra e a concentração plasmática (Dart *et al.*, 2005).

Estes modelos são traduzidos matematicamente por sistemas de equações diferenciais ordinárias que se obtêm quando se aplica o princípio de conservação de massa ao fármaco em cada um dos compartimentos que compõem o modelo. Na sua versão mais geral o princípio de conservação da massa diz que a massa que entra num sistema por unidade de tempo é igual à massa que sai do sistema por unidade de tempo mais a massa que se acumula por unidade de tempo, ou em termos de simbologia matemática (Dart *et al.*, 2005; Allen Jr. *et al.*, 2005):

$$\dot{m}_{entrada} = \dot{m}_{saida} + \frac{dm}{dt}$$

Este princípio pode ser aplicado a qualquer espécie de um sistema. No caso de um modelo compartimental, a espécie é o fármaco ou um seu metabolito e cada compartimento pode ser visto como um sistema. Quando ocorrem reacções químicas é ainda necessário considerar termos de produção ou consumo. Assim, a equação de balanço para determinada espécie  $i$  fica:

$$\dot{m}_{entrada,i} + \dot{m}_{produção,i} = \dot{m}_{saida,i} + \dot{m}_{consumo,i} + \frac{dm_i}{dt}$$

Para o modelo apresentado na Figura 1 e no caso de uma administração intravenosa, uma só dose, teríamos o seguinte sistema de duas equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{dm_1}{dt} &= k_{21}m_2 - k_{12}m_1, & m_1(0) &= Dose \\ \frac{dm_2}{dt} &= k_{12}m_1 - k_{21}m_2 \end{aligned}$$

Como se depreende, o número de equações é determinado pelo dos compartimentos que o modelo apresenta. Há medida que aumentam o número de compartimentos, os sistemas tornam-se mais complexos. A Figura 2 ilustra as curvas de concentração típicas em escala semi-logarítmica para alguns modelos compartimentais, no caso de administração intravenosa (I.V.).

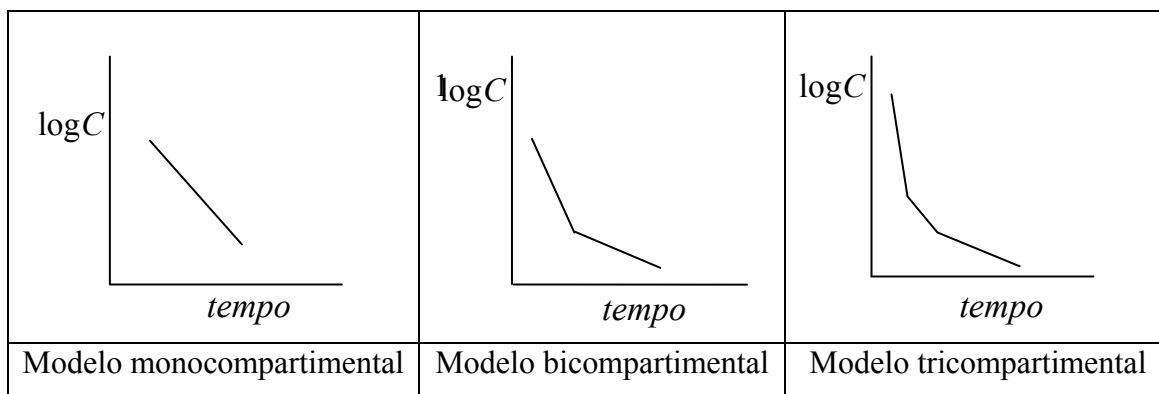


Figura 2\_ Curvas de concentração típicas para alguns modelos farmacocinéticos compartimentais.

Os gráficos permitem verificar que, o modelo monocompartimental apenas representa a fase de eliminação do fármaco, o modelo bicompartimental representa uma fase de distribuição rápida e de eliminação e num modelo tricompartmental, as fases de distribuição rápida e lenta e de eliminação (LeBlanc *et al.*, 1997).

Para descobrir o modelo que melhor descreve a farmacocinética de um dado fármaco utilizavam-se tradicionalmente métodos gráficos, o (método dos residuais) por exemplo, actualmente, usam-se programas comerciais que utilizam as ferramentas da regressão não-linear, como por exemplo o *software* CATIA.

Na Tabela 1, encontram-se alguns exemplos de fármacos cuja farmacocinética tem sido descrita por modelos compartimentais.

Estes modelos farmacocinéticos, devem ser aplicados com algum cuidado, pois não descrevem detalhadamente os processos que o fármaco sofre no organismo; não tem em conta as características anatomofisiológicas dos órgãos e tecidos nem as ligações que se formam entre o fármaco e as proteínas; raramente tem qualquer semelhança com a realidade; os compartimentos não correspondem a entidades anatómicas e fisiológicas exactas;; (Gomes e Rois, 2000; LeBlanc *et al.*, 1997).

Tabela 1\_ Exemplos de fármacos com o respectivo modelo farmacocinético compartimental

<b>Fármaco/Molécula</b>	<b>Modo de administração</b>	<b>Modelo farmacocinético</b>	<b>Bibliografia</b>
Acetaminofeno	Oral	Bicompartmental	Eandi <i>et al.</i> , 1984
Ácido acetilsalicílico	Oral	Bicompartmental	Pang, 1981
Ácido salicílico	Oral	Tetracompartmental	Pang, 1981
Amlodipina	Oral	Monocompartmental	Shashank <i>et al.</i> , 2008
Bivalirudina	Iv	Bicompartmental	www.medicines.org
Budesonida	Inalatória	Tricompartmental	Källén <i>et al.</i> , 2008
Carbaril	-	Tricompartmental	Fernandez <i>et al.</i> , 1982
Diazepam	-	Bicomartimental	Acikgöz <i>et al.</i> , 2009
Digoxina	Oral	Bicompartmental	Dart <i>et al.</i> , 2004
Dopamina	-	Bicompartmental	Há e Kuznetsov, 2011
Enalapril	Oral	Monocompartmental	Donnelly <i>et al.</i> , 1990
Felodipina	-	Bicompartmental	Pop <i>et al.</i> , 2008
Fluoxetina	-	Bicompartmental	Johnson <i>et al.</i> , 2005
Fluticasona	-	Monocompartmental	Källén <i>et al.</i> , 2008
Fluvoxamina	-	Bicompartmental	Johnson <i>et al.</i> , 2005
Hidromorfina	Iv	Bicompartmental	Dart <i>et al.</i> , 2004
Ibuprofeno	Oral	Monocompartmental	Murry <i>et al.</i> , 1999
Insulina	Injectável	Bicompartmental	Grodsky, 1970
Lansoprazol	Oral	Monocompartmental	Litalien <i>et al.</i> , 2005
Lidocaína	Oral	Bicompartmental	Dart <i>et al.</i> , 2004
Lítio	Oral	Bicompartmental	Dart <i>et al.</i> , 2004
Metformina	Oral	Bicompartmental	JD <i>et al.</i> , 1989
Nifedipina	I.V.	Monocompartmental	Michael <i>et al.</i> , 1999
Olmesartan	-	Bicompartmental	Shashank <i>et al.</i> , 2008
Omeprazol	Oral	Monocompartmental	Litalien <i>et al.</i> , 2005
Oxiplatina	Oral	Bicompartmental	Bastian <i>et al.</i> , 2003
Pantoprazol	Oral	Monocompartmental	Litalien <i>et al.</i> , 2005

Tabela 1\_ Exemplos de fármacos com o respectivo modelo farmacocinético compartimental (continuação).

<b>Fármaco/Molécula</b>	<b>Modo de administração</b>	<b>Modelo farmacocinético</b>	<b>Bibliografia</b>
Salbutamol	IV/ nasal	Tricompartimental	Schmidt EW, 1998
Sertralina	Oral	Monocompartimental	Johnson <i>et al.</i> , 2005
Teofilina	Subcutânea	Bicompartimental	Loughnan <i>et al.</i> , 1976
Terbutalina	IV/nasal	Tricompartimental	Schmidt EW, 1998
Timolol	Tópica	Monocompartimental	Ishisaki <i>et al.</i> , 1978
Tobramicina	-	Bicompartimental	Inclan <i>et al.</i> , 2005
Tramadol	Oral	Monocompartimental	Kotb <i>et al.</i> , 2008
Vasopressina	Inalatória	Bicompartimental	Kim e Pannabecker, 2010
Zirconium	-	Tricompartimental	Greiter <i>et al.</i> , 2011

Para ultrapassar algumas destas limitações, os cientistas começaram, a partir da década de 70 do século XX, a utilizar modelos ditos de “base fisiológica”, em alternativa aos modelos compartimentais.

## 1.2. Modelos farmacocinéticos de base fisiológica

Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) foram reportados pela primeira vez na literatura científica, por Teorell em 1937. Estes modelos elaboram-se com base em estruturas anatómicas e fisiológicas reais dos órgãos bem como em características físico-químicas da substância activa. Englobam tantos compartimentos, quantos os órgãos que recebem a substância activa tendo em conta propriedades específicas como, por exemplo, o fluxo sanguíneo e a massa de cada órgão. Cada compartimento recebe o fármaco através de sangue arterial e expõe-o através de sangue venoso (Figura 3) (LeBlanc *et al.*, 1997; Tan *et al.*, 2011; Berropze, 1997). A cada órgão, tecido ou regiões corporais corresponde uma equação diferencial característica.

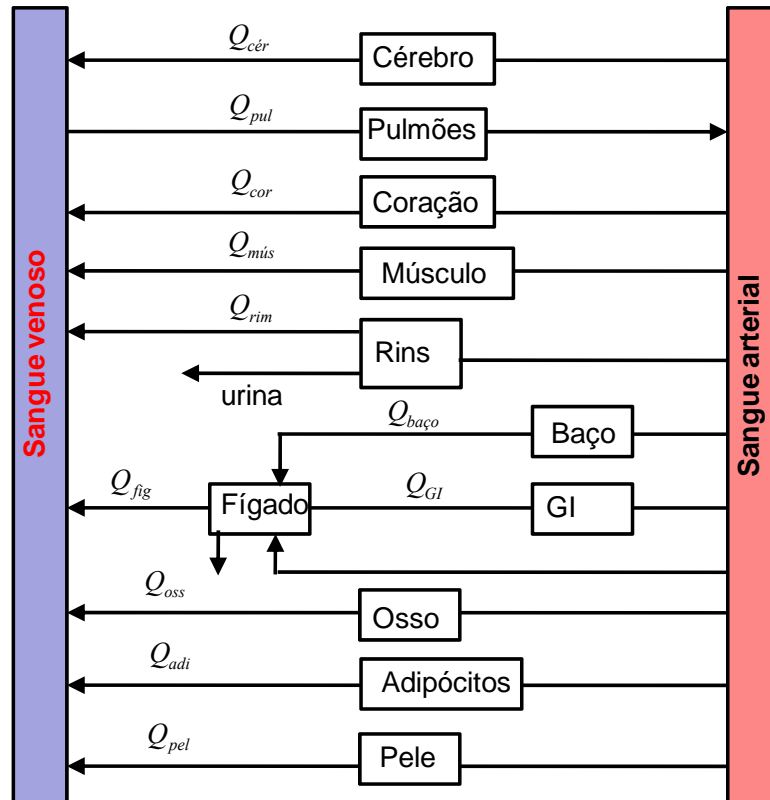


Figura 3\_Estrutura de um modelo PBPK típico.

O uso destes modelos, tanto em farmacologia como em toxicologia, tem aumentado, significativamente, nos últimos anos, para analisar o comportamento das substâncias activas e produtos químicos. A sua “natureza” fisiológica permite determinar as relações de concentração-efeito de um medicamento no organismo, sendo esta mais uma das razões pelas quais são muito usados actualmente.

Tal como no caso dos modelos compartimentais, os modelos PBPK são traduzidos matematicamente através de sistemas de equações diferenciais, resultantes da aplicação do princípio de conservação de massa a cada órgão, tecido ou mesmo regiões corporais para descrever os processos ADME do fármaco tidos em conta. Estas equações são bastante complexas e dependem das características do fármaco, do tipo de órgão e massa molecular, lipofilia por exemplo e da cinética dos processos em que o mesmo intervém (Tan *et al.*, 2011; Berropze, 1997).

### 1.2.1. Modelos de fluxo limitado e modelos limitados pela permeabilidade da membrana

Num modelo de fluxo limitado (Figura 4), a velocidade de difusão do fármaco através da membrana é rápida logo é o fluxo sanguíneo que condiciona a taxa a que o fármaco se acumula num determinado tecido. A distribuição nos tecidos é homogénea (LeBlanc *et al.*,1997).

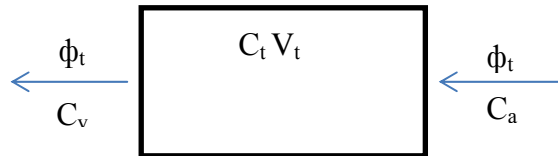


Figura 4\_ Esquema de um modelo de fluxo limitado,  $C$  representa a concentração tecidular, venosa e sanguínea;  $V_t$  representa o volume tecidular;  $\phi_t$  o caudal sanguíneo.

Assim, para um modelo deste tipo tem-se a seguinte equação de balanço:

$$V_t \frac{dC_t}{dt} = \phi_t C_a - \phi_t \frac{C_t}{R_t}$$

No caso particular dos tecidos responsáveis pela eliminação a equação de balanço é diferente:

$$V_t \frac{dC_t}{dt} = \phi_t C_a - \phi_t \frac{C_t}{R_t} - Cl_t C_t$$

Esta equação é válida para qualquer tecido ou órgão, responsável pela eliminação do fármaco no organismo, excepto para o fígado e pulmão. Para estes órgãos, é necessário ter em conta a disposição anatómica dos mesmos e irrigação sanguínea singular.

No caso de um modelo limitado pela permeabilidade das membranas (Figura 5), a taxa de entrada de fármacos no espaço intersticial é lenta, em relação à taxa de velocidade de

fluxo de sangue, num compartimento. Neste caso, existem barreiras de difusão do fármaco nos tecidos, de tal forma que este é distribuído de forma não instantânea no tecido. Qualquer órgão ou tecido é formado por três espaços diferentes, espaço vascular, espaço intersticial e espaço celular, separados por membranas biológicas. As barreiras controlam o fluxo do fármaco, pelo que não existe uma concentração homogênea, mas sim, uma concentração tecidual média que depende da concentração de fármaco em cada espaço

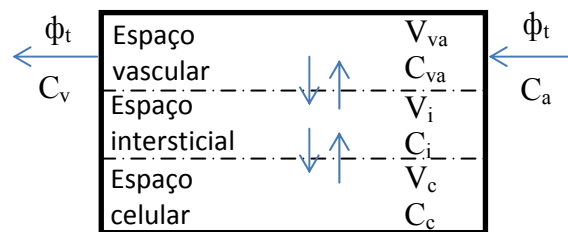


Figura 5\_ Esquema de um modelo limitado pela permeabilidade das membranas.  $C$  representa a concentração no espaço vascular, no espaço intersticial, no espaço celular, venosa e arterial;  $V$  representa o volume no espaço vascular, intersticial e celular;  $\phi_t$ , o caudal.

A separar as membranas biológicas existem duas barreiras, uma barreira vascular e uma barreira celular, que delimitam o espaço intercelular. Estas barreiras limitam e controlam o transporte do fármaco no organismo.

Para cada espaço de um dado órgão, existe uma equação de balanço de massa:

Espaço vascular:

$$V_{va} \frac{dC_{va}}{dt} = \phi_t C_a - \phi_t C_v - F_{va-i}$$

Espaço intersticial:

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = F_{va-i} - F_{i-c}$$

Espaço celular:

$$V_c \frac{dC_c}{dt} = F_{i-c}$$

A equação de balanço que permite calcular a concentração média de um tecido é dada pela seguinte fórmula:

$$\dot{C}_t = \frac{C_{va} V_{va} + C_i V_i + C_c V_c}{V_t}$$

Estes modelos podem simplificar-se em alguns casos como, por exemplo, quando o processo cinético é mais lento e limitante. Assim, cada tecido ou órgão pode ser constituído pelo espaço extracelular (espaço vascular e espaço intersticial) e o espaço celular de acordo com a Figura 6.

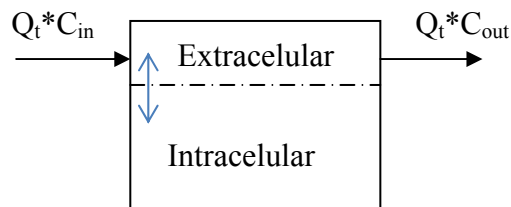


Figura 6\_ Esquema simplificado de um modelo limitado pela permeabilidade das membranas,  $C$  representa a concentração de entrada e de saída do fármaco;  $Q_t$  representa o caudal sanguíneo.

Num modelo PBPK, limitado por difusão e no caso particular dos órgãos responsáveis pela eliminação (fígado e rins) (Figura 7):

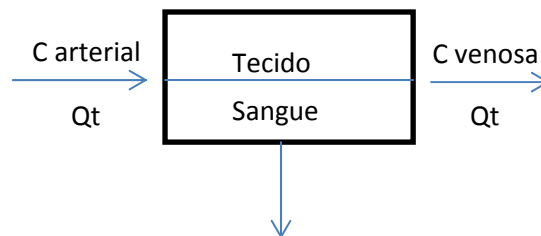


Figura 7\_ Representação esquemática dos órgãos onde ocorre a metabolização e eliminação,  $C$  representa a concentração arterial e venosa e  $Q_t$  o caudal.

Tem-se que, a taxa de eliminação vem dada por:

$$\text{taxa eliminação} = \frac{V_{\text{tecido}} dC_{\text{tecido}}}{dt} = C_{\text{tecido}} * cl_{\text{tecido}}$$

A equação que representa estes órgãos, obtida aplicando o princípio de conservação de massa é:

$$\frac{d(V_{\text{tecido}}C_{\text{tecido}})}{dt} = Qt \left( C_{\text{art}} - \frac{C_{\text{tecido}}}{P_{\text{tecido}}} \right) - C_{\text{tecido}} cl_{\text{tecido}}$$

Ante o exposto, para o caso do modelo genérico apresentado na Figura 3 e assumindo que em cada órgão a transferência de massa é limitada pelo fluxo, temos o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\left. \begin{aligned}
 \frac{d(V_{mús}C_{mús})}{dt} &= Q_{mús} \left( C_{mús} - \frac{C_{mús}}{P_{mús}} \right) \\
 \frac{d(V_{adi}C_{adi})}{dt} &= Q_{adi} \left( C_{adi} - \frac{C_{adi}}{P_{adi}} \right) \\
 \frac{d(V_{pele}C_{pele})}{dt} &= Q_{pele} \left( C_{pele} - \frac{C_{pele}}{P_{pele}} \right) \\
 \frac{d(V_{cér}C_{cér})}{dt} &= Q_{cér} \left( C_{cér} - \frac{C_{cér}}{P_{cér}} \right) \\
 \frac{d(V_{oss}C_{oss})}{dt} &= Q_{oss} \left( C_{oss} - \frac{C_{oss}}{P_{oss}} \right) \\
 \frac{d(V_{cor}C_{cor})}{dt} &= Q_{cor} \left( C_{cor} - \frac{C_{cor}}{P_{cor}} \right) \\
 \frac{d(V_{baço}C_{baço})}{dt} &= Q_{baço} \left( C_{baço} - \frac{C_{baço}}{P_{baço}} \right) \\
 \frac{d(V_{GI}C_{GI})}{dt} &= Q_{GI} \left( C_{GI} - \frac{C_{GI}}{P_{GI}} \right) \\
 \frac{d(V_{fig}C_{fig})}{dt} &= C_{fig} (Q_{fig} - Q_{GI} - Q_{Baço}) + Q_{GI} \left( \frac{C_{GI}}{P_{GI}} \right) + Q_{Baço} \left( \frac{C_{Baço}}{P_{Baço}} \right) - Q_{fig} \left( \frac{C_{fig}}{P_{fig}} \right) - C_{fig} \left( \frac{cl_{fig}}{P_{fig}} \right) \\
 \frac{d(V_{rim}C_{rim})}{dt} &= Q_{rim} \left( C_{rim} - \frac{C_{rim}}{P_{rim}} \right) - C_{rim} \left( \frac{cl_{rim}}{P_{rim}} \right) \\
 \frac{d(V_{pul}C_{pul})}{dt} &= Q_{pul} \left( \frac{C_{pul}}{P_{pul}} \right) \\
 \frac{d(V_{sangue}C_{sangue})}{dt} &= Q_{mús} \left( \frac{C_{mús}}{P_{mús}} \right) + Q_{cér} \left( \frac{C_{cér}}{P_{cér}} \right) + Q_{osso} \left( \frac{C_{osso}}{P_{osso}} \right) + Q_{cor} \left( \frac{C_{cor}}{P_{cor}} \right) + Q_{fig} \left( \frac{C_{fig}}{P_{fig}} \right) + Q_{rim} \left( \frac{C_{rim}}{P_{rim}} \right) + Q_{pele} \left( \frac{C_{pele}}{P_{pele}} \right) + Q_{adi} \left( \frac{C_{adi}}{P_{adi}} \right) + Q_{pul} \left( \frac{C_{pul}}{P_{pul}} \right) - Q_{sangue} C_{sangue}
 \end{aligned} \right\}$$

A solução deste sistema são as concentrações do fármaco em cada órgão, em cada instante.

Já é consensual que os modelos farmacocinéticos fisiológicos são mais vantajosos que os modelos compartimentais clássicos e por vários motivos. Os modelos PBPK permitem correlacionar os efeitos da alteração de parâmetros fisiológicos com as diferentes concentrações nos tecidos; a disposição de medicamentos baseia-se em medições reais de acordo com a concentração, tecidos, fluxo sanguíneo, entre outros e permite prever o volume de distribuição; em suma, estes modelos apresentam uma imagem mais exacta do comportamento do princípio activo ou agente tóxico no organismo (LeBlanc *et al.*, 1997; Gomes e Rois, 2000).

No entanto também tem algumas desvantagens, uma vez que, os parâmetros utilizados na selecção do modelo fisiológico provêm de experiências com animais de laboratório. Daí, que uma das dificuldades da simulação farmacocinética com estes modelos se deva à dificuldade de transpor as variáveis fisiológicas dos animais para o homem (LeBlanc *et al.*, 1997; Klaassen, 2001; Dart *et al.*, 2004). Além disso, o seu tratamento matemático é bem mais complicado.

São muitas as moléculas que seguem modelos farmacocinéticos de base fisiológica. A tabela 2 apresenta alguns exemplos.

Tabela 2\_ Fármacos/moléculas que seguem o modelo de base fisiológica.

<b>Moléculas</b>	<b>Referência</b>
Acetaldeído	Umulis <i>et al.</i> , 2004
Acetona	Mörk <i>et al.</i> , 2009
Ácido glycyrrhizic	Ploeger <i>et al.</i> , 2000
Ácido valpróico	Ichimura <i>et al.</i> , 1985
Acrilamida	Andersen <i>et al.</i> , 2005
Acrilonitrilo	Takano <i>et al.</i> , 2010
Alprazolam	Fenneteau <i>et al.</i> , 2010
Ampicilina	Shin <i>et al.</i> , 2010
Anfotericina B	Kagan <i>et al.</i> , 2011
Benzeno	Bois <i>et al.</i> , 1991
Bifenol A	Kawamoto <i>et al.</i> , 2007
Butadieno	Brochot <i>et al.</i> , 2007

Tabela 2\_ Fármacos/moléculas que seguem o modelo de base fisiológica (continuação).

Moléculas	Referência
Capreomicina	Reisfeld <i>et al.</i> , 2012
Ceftriazone	Fleishaker e McNamara, 1985
Ceforanide	Fleishker e McNamara, 1985
Digoxina	Liu e Pang, 2006
3,3 diindolilmetano	Anderton <i>et al.</i> , 2004
Enalapril	Liu e Pang, 2006
Etanol	Plawecki <i>et al.</i> , 2007
Etileno dibromida	Hissink <i>et al.</i> , 2000
Etoposide	Kersting <i>et al.</i> , 2011
Furosemida	Knutson <i>et al.</i> 2009
Glicidamida	Sweeney <i>et al.</i> , 2009
Lidocaína	Grillo <i>et al.</i> , 2001
Metotrexato	Benrropze <i>et al.</i> , 1997
Midazolam	Ito <i>et al.</i> , 2003
Nicotina	Plowchalk <i>et al.</i> , 1992
Oseltamivir	Neil <i>et al.</i> , 2011
2,3,4,4,5 pentaclorobifenol (PCB 118)	Pu <i>et al.</i> , 2005
2,3,7,8 tetracloro p-dioxina	Hon-wing <i>et al.</i> , 1988
Sinvastatina	Fenneteau <i>et al.</i> , 2010
Timolol	Francoeur <i>et al.</i> , 1985
Topotecan	Shah e Balthasar, 2010
Triazolam	Fenneteau <i>et al.</i> , 2010
Tricloroetileno	Hissink <i>et al.</i> , 2002
Tulatromicina*	TL <i>et al.</i> , 2011

\*Não comercializado em Portugal

### 1.3. Farmacocinética da cisplatina

A cis-diaminodichloroplatina (II) (Figura 8), também conhecida como platinol, CDDP, neoplatin entre outros e mais vulgarmente por cisplatina, foi sintetizada pela primeira vez por Michele Peyrone, no entanto, só mais tarde, em experiências realizadas por Rosenberg que estudava o efeito da corrente eléctrica no crescimento bacteriano da *E. Coli*, é que se descobriu, por serendipismo, que a replicação do DNA e a divisão celular das bactérias era inibida na sua presença (Arnesano e Natile, 2009). Assim, no início dos anos 70, a cisplatina foi testada em ensaios clínicos, para o tratamento de tumores

do trato genitourinário e desde então tem sido amplamente usada como antineoplásico (Page *et al.*, 1999; Brunton *et al.*, 2006).

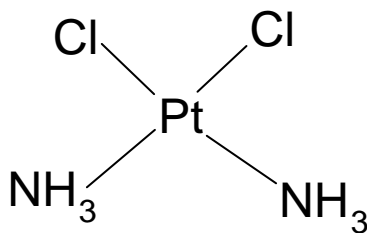


Figura 8\_ Fórmula de estrutura da cisplatina.

A cisplatina é um complexo metálico inorgânico divalente e hidrossolúvel que tem na sua constituição platina. O complexo apresentado na Figura 8 possui um isómero trans, contudo, apenas o isómero cis é citotóxico e tem actividade anticarcinogénica (Page *et al.*, 1999; DeLucia e Oliveira-Filho, 2004; Carmona *et al.*, 2009). Este complexo metálico actua como alquilante do DNA, matando as células durante todas as fases do ciclo celular, inibindo a síntese de DNA (Korokovas e Burckhalter, 1988; Katzung, 2001).

Resumidamente, a cisplatina actua entrando nas células por um processo de difusão, havendo substituição dos átomos de cloro por moléculas de água, devido a reacções de hidrólise, formando-se um complexo com carga positiva (Figura 9). Estes reagem com o DNA levando à formação de ligações cruzadas inter e intra filamentosas. Assim, asseguram a inibição da replicação e transcrição do DNA (DeLucia e Oliveira-Filho, 2004; Brunton *et al.*, 2006; Page *et al.*, 1999; Katzung, 2001).

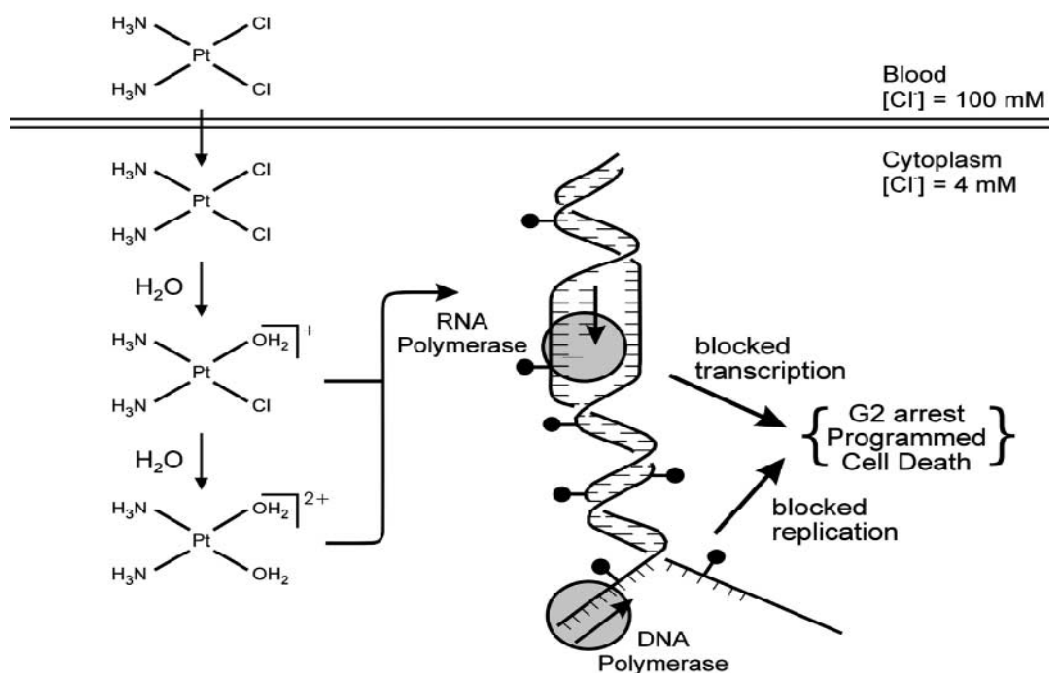


Figura 9 \_ Mecanismo de acção da cisplatina (Kartalou e Essigmann, 2001).

Actualmente, a cisplatina é largamente usada como antineoplásico, sendo incluída no grupo de medicamentos designados por citostáticos. Alguns exemplos de cancros, em que o tratamento com cisplatina é eficaz são apresentados na Tabela 3. Este fármaco pode ser utilizado isoladamente, por exemplo no tratamento do cancro da bexiga mas normalmente é usado em associação com outros citostáticos (Brunton *et al.*, 2006; Katzung, 2001). Por exemplo, no cancro do testículo, pode ser usado em monoterapia ou em associação com outros fármacos como a bleomicina, vimblastina e etoposida. No cancro do ovário o tratamento faz-se com cisplatina e ciclofosfamida.

Tabela 3\_ Exemplos de neoplasias tratadas com cisplatina.

Tratamento de primeira linha	Outros usos
Tumor do testículo	Melanoma
Cancro do ovário	Cancro adenocortical
Cancro da bexiga	Cancro da mama
Cancro da cabeça e pescoço	Cancro do fígado
Cancro do pulmão	Cancro do rim

Tabela 3\_ Exemplos de neoplasias tratadas com cisplatina (continuação)

<b>Tratamento de primeira linha</b>	<b>Outros usos</b>
Tumor do cérebro	Cancro da tiróide
Osteossarcoma	
Cancro da próstata	
Linfoma Hodgkin	
Cancro do esófago	

A cisplatina é administrada lentamente pelas vias intravenosa, intra-arterial ou intraperitoneal e até ao momento não é eficaz por via oral (DeLucia e Oliveira-Filho, 2004). Não se pode utilizar equipamento e agulhas que tenham na sua composição alumínio, uma vez que, sendo a cisplatina incompatível com o alumínio ocorre a formação de um precipitado de platina alterando assim as características e potência da cisplatina. Deve por isso administrar-se usando de agulhas de aço inoxidável. Pacientes que fazem tratamento com este antineoplásico, devem ser hidratados com soro fisiológico e sujeitos a diurese com manitol, antes do início do tratamento para prevenir a ototoxicidade e toxicidade renal, uma vez que a cisplatina é eliminada na urina por filtração glomerular e secreção tubular (Brunton *et al*, 2006; Miller *et al.*, 2010). A aminofostina é um agente citoprotetor desenvolvido para a redução de toxicidade renal associada à administração repartida de cisplatina.

Sendo a administração destes fármacos complexa, é necessário calcular a dose de acordo com a superfície corporal, peso e altura de cada doente. Em casos de insuficiência hepática ou renal deve-se diminuir a dose.

A cisplatina é o fármaco que aparece na maior parte dos protocolos que são usados de acordo com Systemic Therapy Program em cada centro regional de cancro, como por exemplo, BRAVGEMP, CNCCV, GIAVPG, GICPART, GIEFUPRT, GIFUC entre outros. Nestes protocolos encontra-se detalhado o tratamento, as doses a administrar e casos em que se devem modificar bem como alguns cuidados a ter. No tratamento, o médico que utiliza um protocolo é o único responsável por verificar as doses, administrando os medicamentos descritos nos resumos dos protocolos. Por exemplo, o protocolo GIAVPG é o resumo de cuidados paliativos em quimioterapia de primeira linha para o cancro da vesícula biliar avançada e colangiosarcoma com gentamicina e cisplatina.

O tempo de semi-vida da cisplatina no organismo varia com o tipo de estudo e com as características do doente, podendo em indivíduos normais variar entre 2 a 72h e em doentes em fase final de doença renal de 1 a 240 h. Tendo em conta que a eliminação de cisplatina é feita através dos rins, em casos de doença renal grave é possível fazer hemodiálise, mas só ao fim de 3h e em determinadas condições. Existem estudos que revelaram que na circunstância de haver alteração da função renal há aumento das proteínas plasmáticas.

Na tabela seguinte, encontram-se os medicamentos tendo como substância activa a cisplatina.

Tabela 4\_ Fármacos comercializados em Portugal.

<b>DCI</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Dose</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Autorização (ano)</b>
Cisplatina	Cisplatina Accord	1,0 mg/ml	Solução para perfusão	2010
Cisplatina	Cisplatina Farma-APS	0,5 mg/ml	Solução para perfusão	1997
Cisplatina	Cisplatina Farma-APS	1,0 mg/ml	Solução para perfusão	2001
Cisplatina	Cisplatina Teva	1,0 mg/ml	Solução para perfusão	2009
Cisplatina	Cisplatina Generis	1,0 mg/ml	Solução para perfusão	2001

Não obstante, o tratamento com cisplatina nem sempre é eficaz, porque as células tumorais tornam-se resistentes à cisplatina, sendo esta uma limitação relativamente a outros fármacos antineoplásicos (Kartalou e Essigmann, 2001). Existem mecanismos de resistência que envolvem vários factores e são extremamente complexos. Os dois tipos de resistência são, resistência intrínseca e resistência adquirida. Na resistência intrínseca, o fármaco administrado nunca vai ser eficaz no tratamento, por outro lado,

em casos de resistência adquirida o fármaco tem actividade quando administrado no organismo, mas depois perde-a. Na presença de resistências, é necessário aumentar a dose do fármaco o que pode resultar em toxicidade em diferentes órgãos (Wu *et al.*, 2010). Alguns dos efeitos secundários mais reportados são náuseas e vômitos em quase todos os pacientes que podem ser controlados com antagonistas da 5-hidroxi-triptamina (5-HT<sub>3</sub>), depressão da medula óssea com leucopenia e trombocitopenia, nefrotoxicidade com lesões renais tubulares e necrose que pode levar a perdas de magnésio, redução do fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular, bem como, eliminação de proteínas de elevado peso molecular (DeLucia e Oliveira-Filho, 2004; Page *et al.*, 1999). A anemia pode tornar-se proeminente após vários ciclos de tratamento. Podem surgir também efeitos de ototoxicidade, neurotoxicidade, citotoxicidade e reacções de hipersensibilidade, que podem ocorrer logo após a toma do fármaco e uma neuropatia sensorial distal em doses altas ou após repetição do tratamento (Berg *et al.*, 2006). A toxicidade manifesta-se através de zumbido e perda auditiva (Brunton *et al.*, 2006; Klaassen, 2001; Fisch e Burton, 2007; Katzung, 2001; Florea *et al.*, 2011). A cisplatina é classificada, segundo a FDA como risco de categoria D, isto é, risco de teratogénese.

Após administração de cisplatina, podem ocorrer reacções anafilácticas, caracterizadas por edema facial, broncoconstrição, taquicardia e hipotensão que devem ser tratados com injeção intravenosa de epinefrina ou com corticóides.

Face a alguns efeitos secundários e resistências à cisplatina, foram desenvolvidos análogos para este fármaco, com o intuito de melhorar a eficácia, reduzir a toxicidade e o número de resistências na terapêutica. Assim, foram sintetizados novos complexos derivados da cisplatina, como por exemplo a carboplatina, (Figura 10) que foi testada e aprovada para uso clínico, em 1989. Este derivado apresenta menor toxicidade a nível gástrico e também ausência de toxicidade nos rins. As modificações, para obter novas moléculas, continuaram desde então, tendo surgido uma nova classe denominada por complexos de terceira geração, onde se incluem a oxiplatina (Figura 10) que foi aprovada em 2002 para uso clínico, em associação com outros fármacos, para o tratamento de alguns cancros (Desoize e Madoulet, 2002; Galea e Murray, 2002).

Outro análogo da cisplatina, que ainda esta em fase de estudo, uma vez que o seu mecanismo de acção não esta completamente definido, é a lobaplatina (Figura 10). Ainda não existem muitos estudos que comprovem a sua utilidade clínica, este

antineoplásico de terceira geração mantem-se ainda em ensaios clínicos de fase II (Dai *et al.*, 2011). Existem ainda outros análogos da cisplatina, mas não foi provada a sua eficácia clínica pelo que a mais utilizada é a carboplatina.

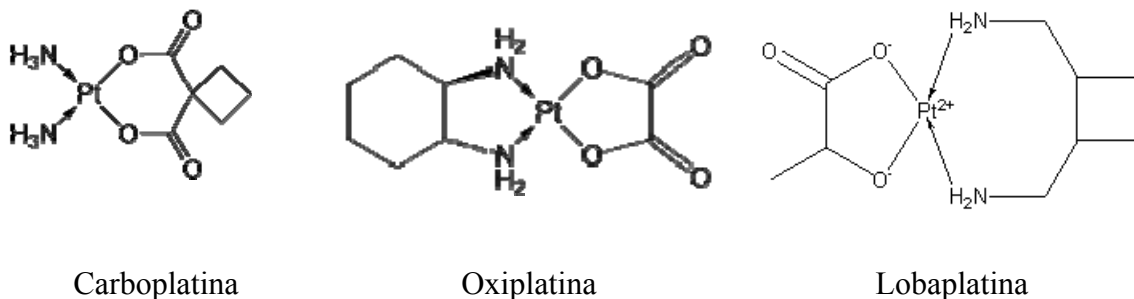


Figura 10\_Derivados da cisplatina.

O desenvolvimento de novos compostos de platina continua a crescer, com finalidade de obter moléculas com melhores características, no futuro. O que é inegável, é que os compostos de platina contribuíram de forma significativa para o sucesso da quimioterapia e actualmente a cisplatina é largamente utilizada em monoterapia mas, principalmente, em associação com outros fármacos, daí a importância que reveste o estudo da sua farmacocinética.

Importa ainda referir, que de forma a melhorar e tornar o tratamento mais confortável, têm vindo a desenvolver-se novas abordagens terapêuticas. Estudos recentes, mostram como as novas abordagens à terapêutica podem melhorar e ultrapassar algumas barreiras. Desta forma, a cisplatina lisossomal, a eletroquimioterapia, a administração de cisplatina utilizando nanoesferas e a incorporação de cisplatina em micelas podem ser potenciais técnicas para um tratamento mais seguro e eficaz.

### 1.3.1. Descrição histórica dos modelos farmacocinéticos para a cisplatina

A cisplatina, como já foi referido, é usada em quimioterapia para tratar numerosos tumores sólidos. Desde a sua descoberta, a sua administração tem vindo a ser estudada, através de modelos farmacocinéticos, visando descrever como este antineoplásico se

comporta no organismo e estabelecer uma relação dose/resposta que permita minorar os problemas de ototoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade e mielossupressão. Estudos demonstram que a fracção de cisplatina ligada às proteínas é inactiva, pelo que, apenas a espécie de platina livre tem actividade citotóxica daí que, a administração por infusão contínua seja aquela que apresenta melhores resultados (Evans *et al.*, 1988).

O primeiro modelo farmacocinético foi proposto por Bischoff e Dedrick, em 1971. Estes autores desenvolveram um modelo farmacocinético de base fisiológica de fluxo limitado (Figura 11). De acordo com este modelo, a cisplatina, administrada intravenosamente é, em parte, transformada nos seus metabolitos, sendo a restante eliminada. Aquela que é metabolizada distribui-se pelos diversos órgãos, sendo eliminada através dos rins. Neste estudo, concluiu-se que o modelo fisiológico simula com precisão as concentrações para a cisplatina e para a platina total até às 48h pós-perfusão.

Em 1982, Evans e colaboradores (Evans *et al.*, 1988) propuseram um modelo multicompartmental (Figura 12) para modelar a administração de cisplatina em crianças e adolescentes com cancro. Este modelo foi, em certa medida, apresentado, como alternativa ao modelo fisiológico, como forma de suplantar a falta de dados experimentais, para avaliar alguns parâmetros fisiológicos. O modelo multicompartmental combina todos os tecidos num único compartimento e recorre a constantes intercompartimentais ( $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ). Neste modelo, a cisplatina é administrada, distribui-se num compartimento central, transforma-se nos seus metabolitos que se distribuem pelos tecidos englobados num único compartimento.

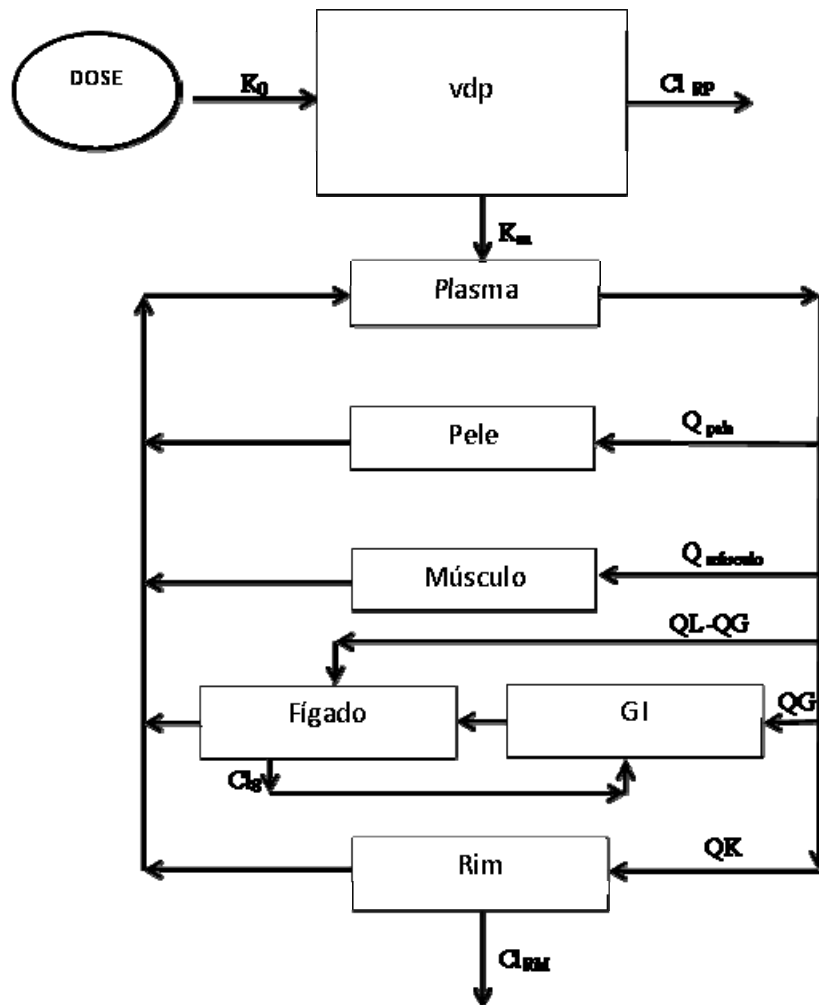


Figura 11\_ Esquema do modelo fisiológico de fluxo limitado de Bischoff e Dedrick.  $Vdp$  representa o volume de distribuição da cisplatina,  $K_0$  representa a taxa de infusão,  $K_m$  a constante de metabolização,  $Cl_{RM}$  representa o clearance para os metabolitos.

Do estudo precedente, Evans *et al.* concluíram que o modelo farmacocinético multicompartimental é menos preciso que o modelo de base fisiológica. O modelo multicompartimental não permite a simulação de cisplatina em tecidos extravasculares, nem é sensível, a possíveis alterações na disposição de cisplatina, devido à obstrução biliar e à diminuição da massa muscular.

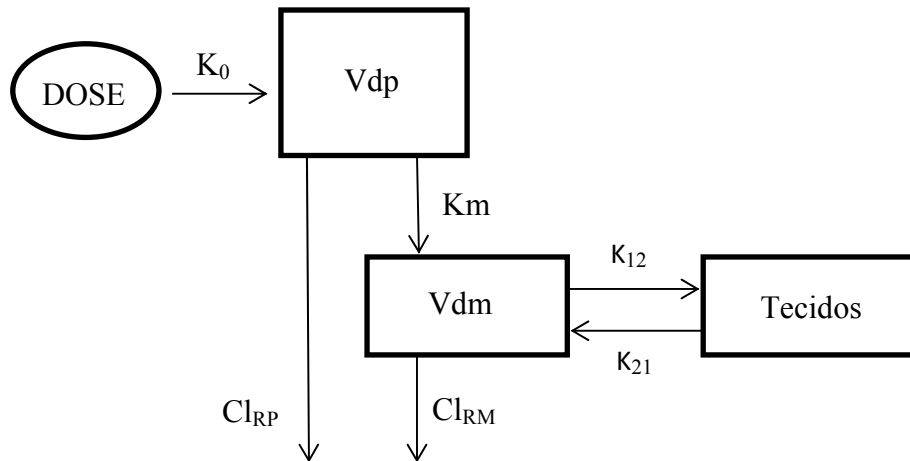


Figura 12\_ Esquema de um modelo multicompartmental para a cisplatina proposto por Evans.  $V_{dp}$  representa o volume distribuição plasmático,  $V_{dm}$  o volume de distribuição do metabolito,  $K_0$  a taxa de infusão,  $K_m$  a constante de metabolização,  $K_{12}$  e  $K_{21}$  representam as constantes de distribuição intercompartimentais,  $Cl_{RP}$  o clearance renal da cisplatina e  $Cl_{RM}$  o clearance renal dos metabolitos da cisplatina.

Griffiths *et al.*, em 1987 (Griffiths *et al.*, 1987) propuseram um modelo farmacocinético multicompartmental para a cisplatina em pacientes com cancro do ovário (Figura 13). Este modelo resultou da modificação do modelo farmacocinético descrito por Evans *et al.* tratando-se de um modelo tricompartimental para os metabolitos.

Os resultados do estudo de Griffiths permitiram concluir que a fracção de proteína ligada a platina foi de 0,54 bastante diferente do valor previsto por Evans *et al.*, 0,36. Todavia deve ter-se o cuidado ao comparar os resultados obtidos neste estudo com os resultados obtidos por Evans *et al.*, uma vez que, durante as primeiras quatro horas de infusão, as concentrações são diferentes. Griffiths e colaboradores observaram ainda que quando se administra cisplatina para o tratamento do cancro do ovário surgem alguns efeitos secundários como ascites e edemas.

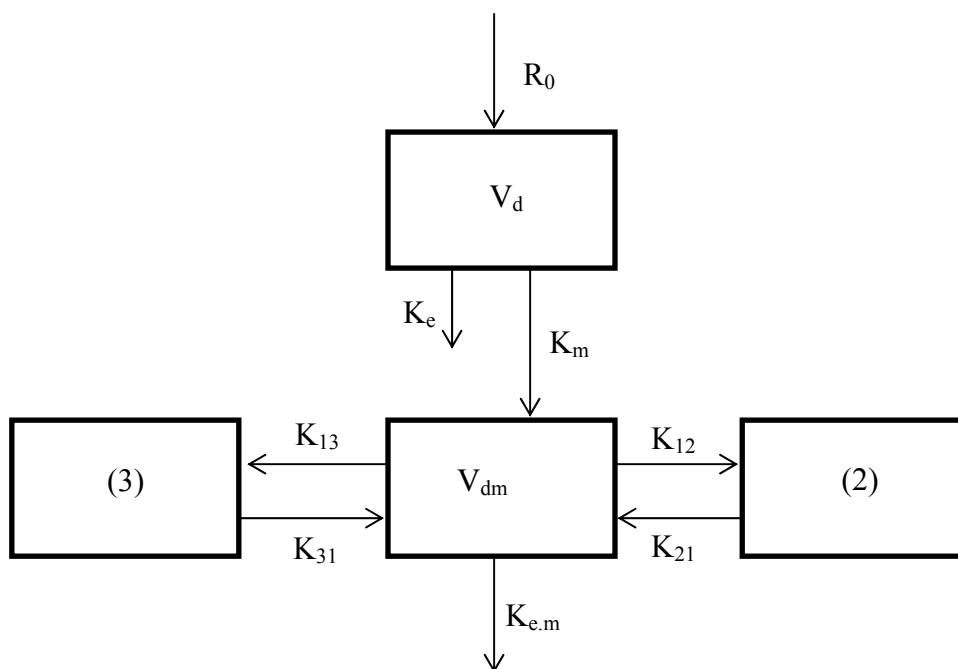


Figura 13\_ Esquema de um modelo multicompartmental modificado.  $V_{dm}$  representa o volume de distribuição médio;  $K_{e,m}$  representa a constante de eliminação renal para os metabolitos da cisplatina;  $K_m$  representa a constante de metabolização;  $K_e$  representa a constante de eliminação;  $V_d$  é o volume de distribuição;  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$  e  $K_{31}$  são constantes intercompartimentais;  $R_0$  representa a taxa de infusão.

Em 2004, Urien e Lokiec propuseram um modelo bicompartimental para a cisplatina (Figura 14). Estes autores, procuraram avaliar a influência da ligação às proteínas plasmáticas na farmacocinética da cisplatina e também identificar a possíveis características que mais determinam a resposta individual ao tratamento.

Os resultados deste estudo levaram os autores a concluir que, a fracção da cisplatina que é inactivada por via da ligação às proteínas do plasma está directamente relacionada com a concentração das referidas proteínas e inversamente relacionada com a dose/m<sup>2</sup>. Para doses elevadas, o efeito negativo da ligação às proteínas plasmáticas pode ser minorado. O tempo de semi-vida da cisplatina ligada pode, segundo estes autores, chegar às 50 h. O estudo permitiu também, concluir que deve haver um ajustamento da

dose de acordo com a área corporal (BSA) e no caso particular dos doentes com insuficiência renal, a dose deve ser menor relativamente aos doentes com função renal normal (Urien e lokiec, 2004).

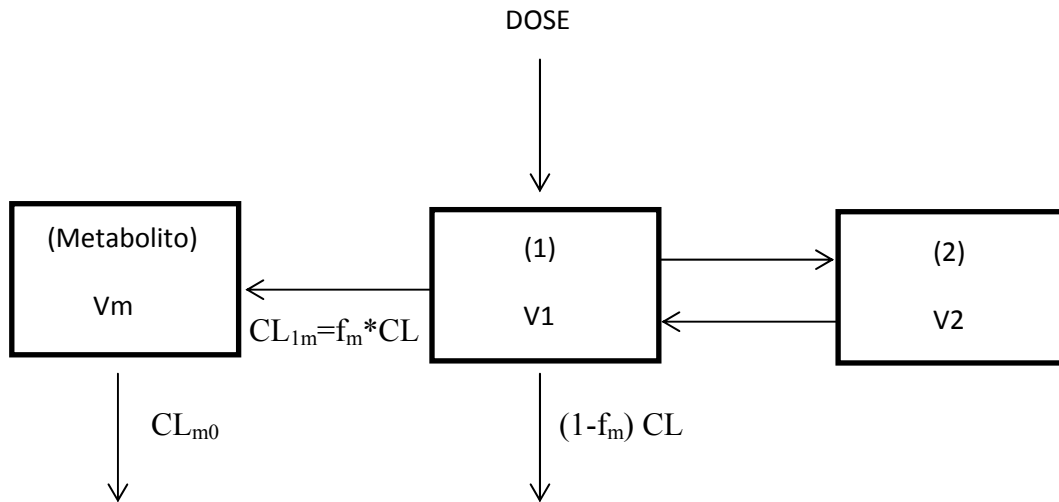


Figura 14\_ Esquema de um modelo bicompartimental para a cisplatina,  $f_m$  representa a fracção de cisplatina ligada às proteínas plasmáticas,  $CL$  o clearance da cisplatina,  $CL_{m0}$ , o clearance dos metabolitos,  $V_i$  representa o volume no compartimento (1) e (2),  $V_m$  representa o volume do compartimento “metabolito”.

Em 2005, Jacobs *et al.* estudaram a farmacocinética no plasma e líquido cefalorraquidiano de alguns análogos de platina, nomeadamente, cisplatina, oxiplatina e carboplatina administrados por via intravenosa a primatas. Estes autores recorreram a um modelo apresentado na Figura 15.

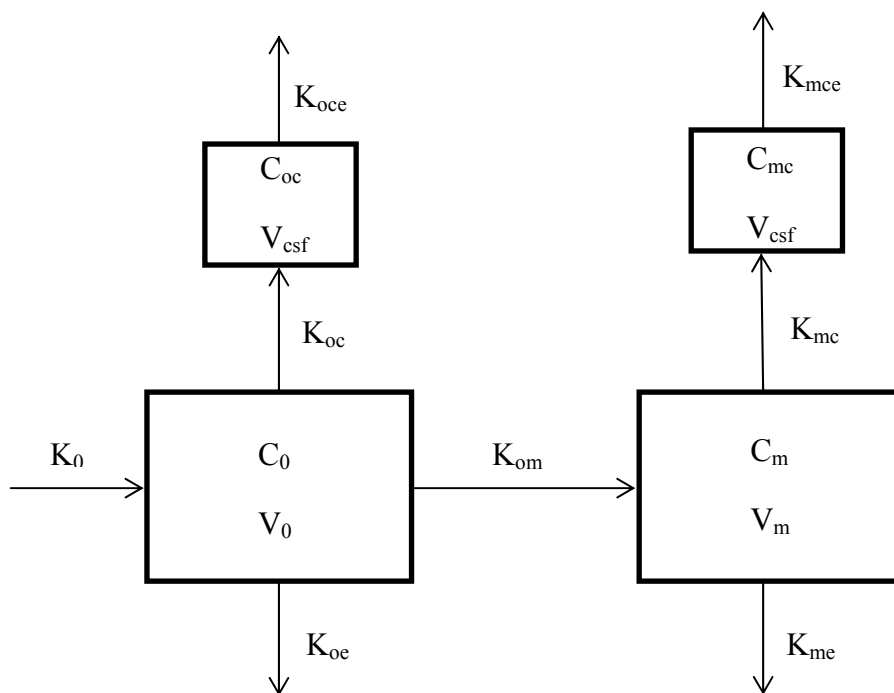


Figura 15\_ Esquema de um modelo compartimental para a cisplatina, carboplatina e oxiplatina.  $C_0$  representa o compartimento em que o fármaco se encontra activo;  $C_m$  representa os metabolitos inactivos;  $C_{oc}$  corresponde ao fármaco activo no líquido cefalorraquidiano;  $C_{mc}$ , o fármaco activo no líquido cefalorraquidiano;  $K_0$  a taxa de infusão;  $K_{0m}$  representa a constante de metabolização;  $K_{0e}$  representa a constante de excreção;  $K_{me}$  representa a constante de eliminação dos metabolitos de platina;  $V_0$  é o volume de distribuição dos fármacos activos;  $V_m$  é o volume de distribuição do metabolito inactivo;  $V_{csf}$  representa o volume do fármaco e seus metabolitos no líquido cefalorraquidiano;  $K_{0c}$  e  $K_{mc}$  representam a taxa de transferência do fármaco e metabolitos no Csf;  $K_{oc}$  e  $K_{mce}$  representam a taxa de fluxo do fármaco e metabolitos fora do Csf.

Este modelo, concebido para estudar a farmacocinética de análogos de platina, permitiu concluir que a oxiplatina é o seu derivado mais reactivo e que tal facto está relacionado com a extensão da ligação às proteínas plasmáticas (Jacobs *et al.*, 2005).

## Capítulo II. Desenvolvimento

Da secção anterior, fica patente a existência de vários modelos para descrever a farmacocinética da cisplatina. Por norma, a validação de qualquer modelo é feita comparando os resultados de uma simulação utilizando um *software* comercial dedicado, com resultados experimentais. Na Tabela 5 apresenta-se uma relação dos programas comerciais mais utilização em simulação farmacocinética.

Tabela 5\_ Softwares comerciais usados para a simulação de modelos farmacocinéticos.

Software	Descrição
PKPD Software Server	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Software Server Site
Berkeley Madonna	Modeling and Analysis of Dynamic Systems
DataKinetics	Pharmacokinetics Dosing Program
SAAM II	Compartmental,(differential equations) and numerical (algebraic equations), modeling program which can be used in the analyses of pharmacokinetic, pharmacodynamics and enzyme kinetic studies.
AcslXtreme	Software for modeling and simulation of dynamic systems and processes. PK/PD Toolkit.
PottersWheel	Mathematical modeling of dynamical systems.
PK Solutions	Easy pharmacokinetic analysis software

Neste trabalho pretende-se mostrar como, através de uma abordagem simples e utilizando um *software* disponibilizado com o Microsoft Office: o Excel<sup>®</sup> se pode simular um modelo farmacocinético de base fisiológica. O modelo escolhido para este fim foi o modelo inicialmente proposto por Bishcoff e Dedrick, cuja representação esquemática já foi apresentada na Figura 8, visto tratar-se de um modelo aceite pela

comunidade científica e que apresenta um razoável grau de complexidade prefigurando-se assim como um bom teste às capacidades do Excel.

Aplicando o princípio de conservação da massa a cada compartimento, conclui-se que o modelo é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais, cuja solução são as concentrações de cisplatina e dos seus metabolitos nos órgãos onde estes compostos se distribuem.

### Cisplatina

Plasma:

$$\frac{dC_{pp}}{dt} = \frac{K_0(t) - (Cl_{rp} \times C_{pp}) - (k_m \times V_{dp} \times C_{pp})}{V_{dp}}$$

### Metabolitos da cisplatina

Plasma:

$$\frac{dC_{pm}}{dt} = \frac{K_m \times V_{dp} \times C_{pp} + Q_l \times \frac{C_l}{R_l} + Q_k \times \frac{C_k}{R_k} + Q_m \times \frac{C_m}{R_m} + Q_{sk} \times \frac{C_{sk}}{R_{sk}} - (Q_l + Q_k + Q_{sk} \times C_{pm})}{V_p}$$

Rim:

$$\frac{dC_{rim}}{dt} = \frac{Q_{rim} \times (C_{pm} - \frac{C_{rim}}{R_{rim}}) - Cl_{rm} \times \frac{C_{rim}}{R_{rim}}}{V_{rim}}$$

Fígado:

$$\frac{dC_{fig}}{dt} = \frac{(Q_l - Q_{gi}) \times (C_{pm} - \frac{C_l}{R_l}) + Q_g \times (\frac{C_g}{R_g} - \frac{C_l}{R_l}) - Cl_b \times \frac{C_l}{R_l}}{V_{fig}}$$

Sistema gastrointestinal (GI):

$$\frac{dCg}{dt} = \frac{Qgi \times (Cpm - \frac{Cg}{Rg}) + Clb \times \frac{Cl}{Rl}}{Vg}$$

Pele:

$$\frac{dCpele}{dt} = \frac{Qpele \times (Cpm - \frac{Cpele}{Rpele})}{Vpele}$$

Músculo:

$$\frac{dCm}{dt} = \frac{Qm \times (Cpm - \frac{Cm}{Rm})}{Vm}$$

A integração das equações diferenciais do sistema vai ser feita numericamente através do método de Euler que se passa a descrever sucintamente.

## 2.1. Método de Euler

Estando uma equação diferencial escrita na forma  $\frac{dy}{dx} = f(x, y)$  e conhecendo-se a condição inicial  $y(0)$ , o método de Euler permite calcular os valores da função desconhecida  $y(x)$  através da seguinte formula de recorrência:

$$y_{i+1} \cong y_i + \left(\frac{dy}{dx}\right)_i * h$$

Esta fórmula resulta da definição matemática de derivada:

$$\left(\frac{dy}{dx}\right)_i \cong \frac{y_{i+1} - y_i}{x_{i+1} - x_i}$$

e vai fornecer resultados tanto melhores quanto menor for o passo  $h = x_{i+1} - x_i$ .

No caso concreto do sistema correspondente ao modelo de base fisiológica, as fórmulas de recorrência são:

Cisplatina:

$$C_{p_{pi+1}} = C_{p_{pi}} + \left( \frac{K_0 - (Cl_{rp} \times C_{p_{pi}}) - (k_m \times V_{dp} \times C_{p_{pi}})}{V_{dp}} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

Metabólitos da cisplatina:

Plasma:

$$C_{p_{mi+1}} = C_{p_{mi}} + \left( \frac{K_m \times V_{dp} \times C_{p_{pi}} + Q_f \times \frac{C_f}{R_f} + Q_r \times \frac{C_r}{R_r} + Q_m \times \frac{C_m}{R_m} + Q_{pe} \times \frac{C_{pe}}{R_{pe}} - (Q_f + Q_r + Q_{pe}) \times C_{p_m}}{V_p} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

Rim:

$$C_{r_{i+1}} = C_{r_i} + \left( \frac{Q_r \times (C_{p_m} - \frac{C_{ri}}{R_r}) - Cl_{rm} \times \frac{C_{ri}}{R_r}}{V_r} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

Fígado:

$$C_{f_{i+1}} = C_{f_i} + \left( \frac{(Q_f - Q_{gi}) \times (C_{p_m} - \frac{C_{fi}}{R_f}) + Q_g \times (\frac{C_{gi}}{R_{gi}} - \frac{C_{fi}}{R_f}) - Cl_b \times \frac{C_{fi}}{R_f}}{V_f} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

Sistema gastrointestinal:

$$C_{GI_{i+1}} = C_{GI_i} + \left( \frac{Q_{GI} \times (C_{p_m} - \frac{C_{GI_i}}{R_{GI}}) + Cl_b \times \frac{C_f}{R_f}}{V_{GI}} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

Pele:

$$C_{pele_{i+1}} = C_{pele_i} + \left( \frac{Q_{pele} \times (C_{p_m} - \frac{C_{pele_i}}{R_{pele}})}{V_{pele}} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

Músculo:

$$C_{mi+1} = C_{mi} + \left( \frac{Q_m \times (C_{p_m} - \frac{C_m}{R_m})}{V_m} \right) (t_{i+1} - t_i)$$

## 2.2. Simulação no Excel

Os valores dos parâmetros fisiológicos utilizados na simulação são apresentados na Tabela 6 e foram calculados com base nas indicações fornecidas por Evans *et al.* para um indivíduo do sexo masculino com 1,74m, 68 kg e uma BSA de 1,9 m<sup>2</sup>. Para implementar o método de Euler no Excel as equações anteriores tiveram de ser escritas numa folha de cálculo. A Tabela 7 mostra como tal foi feito.

Na Figura 16 apresenta-se a folha de cálculo com as equações introduzidas e parte da simulação.

Tabela 6\_ Parâmetros fisiológicos com respectiva fórmula de estimação (quando aplicável).

<b>Parâmetro fisiológico</b>	<b>Abreviatura</b>	<b>Fórmula de estimação</b>	<b>Valor dos parâmetros</b>
Volume plasma	$V_p$	$V_p=44*Wt^{0,99}$	$V_p=2868,379$ ml
Volume rim	$V_r$	$V_r=7,5*Wt^{0,85}$	$V_r=270,8282$ ml
Volume fígado	$V_f$	$V_f=34*Wt^{0,87}$	$V_f=1335,862$ ml
Volume tracto gastrointestinal	$V_{GI}$	$V_g=49*Wt^{0,94}$	$V_{gi}=2586,75$ ml
Volume pele	$V_{pele}$	$V_p=1640*BSA(m^2)$	$V_p=3116$ ml
Volume músculo	$V_m$	Valor fornecido no artigo	$V_m=0,7$ ml
Fluxo sanguíneo rim	$Q_r$	$Q_r=24,5*Wt^{0,792}$	$Q_r=692,6489$
Fluxo sanguíneo tracto gastrointestinal	$Q_g$	$Q_g=0,82*Q_f$	$Q_{gi}=625,0144$
Fluxo sanguíneo pele	$Q_p$	$Q_p=32,8*BSA(m^2)$	$Q_p=62,32$
Fluxo sanguíneo músculo	$Q_m$	$Q_m=18,17*Wt^{0,738}$	$Q_m=409,0218$
Coefficiente de partição do rim	$R_r$	—	$R_r=8$
Coefficiente de partição do fígado	$R_f$	—	$R_f=6$
Coefficiente de partição tracto gastrointestinal	$R_{gi}$	—	$R_{gi}=1$

Simulação de um modelo farmacocinético para a cisplatina

Coeficiente de partição pele	Rp	–	Rp=3,5
Coeficiente de partição músculo	Rm	–	Rm=0,4
Taxa de infusão	K0	–	K0=0,25 mg/min/m <sup>2</sup>
Constante de metabolização	Km	–	Km=0,006 min <sup>-1</sup>
Volume de distribuição	Vdp	–	Vdp=14833 ml/m <sup>2</sup>
Clearance renal de cisplatina	Clrp	–	Clrp=43 ml/min/m <sup>2</sup>
Clearance biliar dos metabolitos	Clbm	–	Clbm=0,238 ml/min/kg
Clearance renal dos metabolitos	Clrm	–	Clrm=4 ml/min/m <sup>2</sup>

Tabela 7\_ Escrita das equações no Excel.

Equação	Célula	Equação no Excel
$f_{pp} = \frac{K_0 - (Clr_p \times C_{pp,i}) - (k_m \times V_{dp} \times C_{pp,i})}{Vd_p}$	M14	=(B\$14-(B\$19*F14)-(B\$15*B\$18*F14))/B18*\$F\$11
$C_{pp,i+1} = C_{pp,i} + \left( \frac{K_0 - (Clr_p \times C_{pp,i}) - (k_m \times V_{dp} \times C_{pp,i})}{Vd_p} \right) (t_{i+1} - t_i)$	F15	=F14+M14*\$F\$11
$f_{pm} = \frac{K_m \times V_{dp} \times C_{pp} + Q_f \times \frac{C_f}{R_f} + Q_r \times \frac{C_r}{R_r} + Q_m \times \frac{C_m}{R_m} + Q_{pe} \times \frac{C_{pe}}{R_{pe}} - (Q_f + Q_r + Q_{pe}) \times C_{pm}}{V_p}$	J14	=I14+(B\$15*B\$18*F14+B\$30*O14/B\$7+B\$29*L14/B\$6+B\$33*X14/B\$10+B\$32*U14/B\$9-(B\$30+B\$29+B\$32)*I14)/B\$22
$C_{pm,i+1} = C_{pm,i} + \left( \frac{K_m \times V_{dp} \times C_{pp} + Q_f \times \frac{C_f}{R_f} + Q_r \times \frac{C_r}{R_r} + Q_m \times \frac{C_m}{R_m} + Q_{pe} \times \frac{C_{pe}}{R_{pe}} - (Q_f + Q_r + Q_{pe}) \times C_{pm}}{V_p} \right) (t_{i+1} - t_i)$	G15	=G14+N14*\$F\$11
$f_r = \frac{Q_r \times (C_{pm} - \frac{C_{ri}}{R_r}) - Clr_m \times \frac{C_{ri}}{R_r}}{V_r}$	O14	=(B29*(I14-L14/B\$6)-B\$21*L14/B\$6)/B\$23
$C_{ri,i+1} = C_{ri,i} + \left( \frac{Q_r \times (C_{pm} - \frac{C_{ri}}{R_r}) - Clr_m \times \frac{C_{ri}}{R_r}}{V_r} \right) (t_{i+1} - t_i)$	H15	=H14+O14*\$F\$11
$f_f = \frac{(Q_f - Q_{gi}) \times (C_{pm} - \frac{C_{fi}}{R_f}) + Q_g \times (\frac{C_{gi}}{R_{gi}} - \frac{C_{fi}}{R_f}) - Cl_b \times \frac{C_{fi}}{R_f}}{V_f}$	P14	=(B\$30-B\$31)*(I14-O14/B\$7)+B\$31*(R14/B\$8-O14/B\$7)-B\$20*O14/B\$7)/B\$24

Tabela 7\_ Escrita das equações no Excel (continuação).

Equação	Célula	Equação no Excel
$C_{fi+1} = C_{fi} + \left( \frac{(Q_f - Q_{gi}) \times (C_{pm} - \frac{C_{fi}}{R_f}) + Q_g \times (\frac{C_{gi}}{R_{gi}} - \frac{C_{fi}}{R_f}) - Cl_b \times \frac{C_{fi}}{R_f}}{V_f} \right) (t_{i+1} - t_i)$	I15	=I14+P14*\$F\$11
$f_{gi} = \frac{Q_{gi} \times (C_{pm} - \frac{C_g}{R_g}) + Cl_b \times \frac{Cl}{R_l}}{V_g}$	S14	=(B\$31*(I14-R14/\$B\$8)+\$B\$20*O14/\$B\$7)/\$B\$25
$C_{Gii+1} = C_{Gii} + \left( \frac{Q_{Gi} \times (C_{pm} - \frac{C_{Gii}}{R_{Gi}}) + Cl_b \times \frac{C_f}{R_f}}{V_{Gi}} \right) (t_{i+1} - t_i)$	J15	=J14+Q14*\$F\$11
$f_p = \frac{Q_{pele} \times (C_{pm} - \frac{C_{pele}}{R_{pele}})}{V_{pele}}$	V14	=(B\$32*I14-U14/\$B\$9)/\$B\$26
$C_{pelei+1} = C_{pelei} + \left( \frac{Q_{pele} \times (C_{pm} - \frac{C_{pelei}}{R_{pele}})}{V_{pele}} \right) (t_{i+1} - t_i)$	K15	=K14+R14*\$F\$11
$f_m = \frac{Q_m \times (C_{pm} - \frac{C_m}{R_m})}{V_m}$	Y14	=(B\$33*(I14-X14/\$B\$10))/B\$27
$C_{mi+1} = C_{mi} + \left( \frac{Q_m \times (C_{pm} - \frac{C_m}{R_m})}{V_m} \right) (t_{i+1} - t_i)$	L15	=L14+S14*\$F\$11

Simulação de um modelo farmacocinético para a cisplatina

The screenshot shows an Excel spreadsheet titled "simulacao\_15\_05\_12 ... - Microsoft Excel utilização não comercial". The formula bar displays the formula: 
$$M14 = \frac{(\$B\$14 - (\$B\$19 * F14) - (\$B\$15 * \$B\$18 * F14))}{\$B\$18}$$

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
12																			
13				t	Cppi	Cpmi	Cri	Cfi	Cgi	Cpi	Cmi	fpp	fpm	fr	ff	fg	fp	fm	
14	K0	0,475 mg/min	(até às 3h)	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	1,685E-05	0	0	0	0	0	0
15	Km	0,006 min-1		0,01	1,685E-07	0	0	0	0	0	0	0	1,685E-05	9,93593E-09	0	0	0	0	0
16	Krp	0,0029		0,02	3,371E-07	9,94E-11	0	0	0	0	0	0	1,685E-05	1,98042E-08	2,54E-10	1,02E-11	2,4E-11	1,99E-12	1,49E-09
17				0,03	5,056E-07	2,97E-10	2,54E-12	1,02E-13	2,4E-13	1,99E-14	1,49E-11	0	1,685E-05	2,96108E-08	7,6E-10	3,06E-11	7,18E-11	5,95E-12	3,91E-09
18	Vdp	28182,7 ml		0,04	6,741E-07	5,94E-10	1,01E-11	4,09E-13	9,58E-13	7,94E-14	5,4E-11	0	1,685E-05	3,93594E-08	1,51E-09	6,14E-11	1,43E-10	1,19E-11	6,89E-09
19	Clrp	81,7 ml/min		0,05	8,426E-07	9,87E-10	2,53E-11	1,02E-12	2,39E-12	1,98E-13	1,23E-10	0	1,685E-05	4,90526E-08	2,52E-09	1,02E-10	2,38E-10	1,97E-11	1,02E-08
20	Clbm	0,238 ml/min		0,06	1,011E-06	1,48E-09	5,04E-11	2,05E-12	4,77E-12	3,95E-13	2,25E-10	0	1,685E-05	5,86919E-08	3,76E-09	1,54E-10	3,56E-10	2,96E-11	1,38E-08
21	Clrm	7,6 ml/min		0,07	1,179E-06	2,06E-09	8,81E-11	3,58E-12	8,33E-12	6,91E-13	3,63E-10	0	1,684E-05	6,82786E-08	5,25E-09	2,16E-10	4,97E-10	4,13E-11	1,74E-08
22	Vp	2868,379 ml		0,08	1,348E-06	2,75E-09	1,41E-10	5,74E-12	1,33E-11	1,1E-12	5,37E-10	0	1,684E-05	7,78136E-08	6,98E-09	2,88E-10	6,61E-10	5,49E-11	2,11E-08
23	Vr	270,8282 ml		0,09	1,516E-06	3,53E-09	2,1E-10	8,62E-12	1,99E-11	1,65E-12	7,48E-10	0	1,684E-05	8,72975E-08	8,95E-09	3,71E-10	8,47E-10	7,05E-11	2,49E-08
24	Vf	1335,862 ml		0,10	1,685E-06	4,4E-09	3E-10	1,23E-11	2,84E-11	2,36E-12	9,97E-10	0	1,684E-05	9,67308E-08	1,12E-08	4,64E-10	1,06E-09	8,8E-11	2,87E-08
25	Vgi	2586,75 ml		0,11	1,853E-06	5,37E-09	4,11E-10	1,7E-11	3,89E-11	3,24E-12	1,28E-09	0	1,684E-05	1,06114E-07	1,36E-08	5,68E-10	1,29E-09	1,07E-10	3,24E-08
26	Vpele	3116 ml		0,12	2,022E-06	6,43E-09	5,47E-10	2,26E-11	5,18E-11	4,31E-12	1,61E-09	0	1,684E-05	1,15448E-07	1,63E-08	6,82E-10	1,54E-09	1,29E-10	3,62E-08
27	Vm	27,2 ml		0,13	2,190E-06	7,58E-09	7,1E-10	2,95E-11	6,72E-11	5,6E-12	1,97E-09	0	1,683E-05	1,24732E-07	1,92E-08	8,07E-10	1,82E-09	1,52E-10	3,99E-08
28				0,14	2,358E-06	8,83E-09	9,02E-10	3,75E-11	8,54E-11	7,11E-12	2,37E-09	0	1,683E-05	1,33967E-07	2,23E-08	9,43E-10	2,11E-09	1,77E-10	4,37E-08
29	Qr	692,6489		0,15	2,527E-06	1,02E-08	1,12E-09	4,7E-11	1,06E-10	8,88E-12	2,81E-09	0	1,683E-05	1,43154E-07	2,56E-08	1,09E-09	2,43E-09	2,03E-10	4,74E-08
30	Qf	762,2126		0,16	2,695E-06	1,16E-08	1,38E-09	5,79E-11	1,31E-10	1,09E-11	3,28E-09	0	1,683E-05	1,52293E-07	2,92E-08	1,25E-09	2,77E-09	2,32E-10	5,11E-08
31	Qgi	625,0144		0,17	2,863E-06	1,31E-08	1,67E-09	7,03E-11	1,59E-10	1,32E-11	3,79E-09	0	1,683E-05	1,61383E-07	3,3E-08	1,42E-09	3,13E-09	2,62E-10	5,48E-08
32	Qpele	62,32		0,18	3,031E-06	1,47E-08	2E-09	8,45E-11	1,9E-10	1,59E-11	4,34E-09	0	1,683E-05	1,70427E-07	3,7E-08	1,59E-09	3,51E-09	2,95E-10	5,85E-08
33	Qm	409,0218		0,19	3,200E-06	1,64E-08	2,37E-09	1E-10	2,25E-10	1,88E-11	4,92E-09	0	1,683E-05	1,79423E-07	4,13E-08	1,78E-09	3,92E-09	3,29E-10	6,21E-08
34				0,20	3,368E-06	1,82E-08	2,79E-09	1,18E-10	2,64E-10	2,21E-11	5,55E-09	0	1,682E-05	1,88371E-07	4,57E-08	1,99E-09	4,34E-09	3,65E-10	6,57E-08
35				0,21	3,536E-06	2,01E-08	3,24E-09	1,38E-10	3,08E-10	2,57E-11	6,2E-09	0	1,682E-05	1,97274E-07	5,04E-08	2,2E-09	4,79E-09	4,02E-10	6,94E-08
36				0,22	3,704E-06	2,21E-08	3,75E-09	1,6E-10	3,55E-10	2,98E-11	6,9E-09	0	1,682E-05	2,0613E-07	5,53E-08	2,42E-09	5,25E-09	4,42E-10	7,29E-08
37				0,23	3,873E-06	2,42E-08	4,3E-09	1,84E-10	4,08E-10	3,42E-11	7,63E-09	0	1,682E-05	2,1494E-07	6,04E-08	2,65E-09	5,74E-09	4,83E-10	7,65E-08
38				0,24	4,041E-06	2,63E-08	4,9E-09	2,11E-10	4,65E-10	3,9E-11	8,39E-09	0	1,682E-05	2,23704E-07	6,57E-08	2,9E-09	6,24E-09	5,26E-10	8,01E-08

Figura 16\_ Simulação em Excel do modelo de Bischoff e Dedrick.

### 2.3. Resultados

Os resultados da simulação em Excel foram utilizados para construir os gráficos apresentados nas figuras abaixo (Figuras 17 a 23).

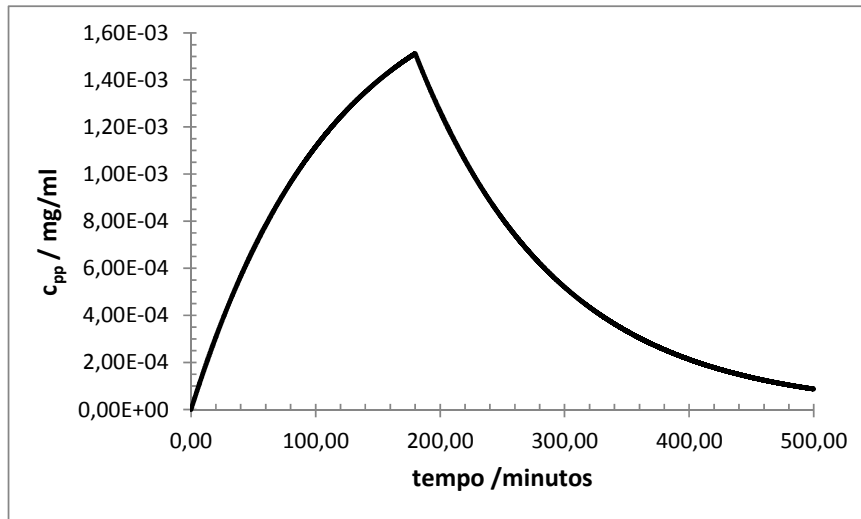


Figura 17\_ Evolução temporal da concentração de cisplatina no compartimento central.

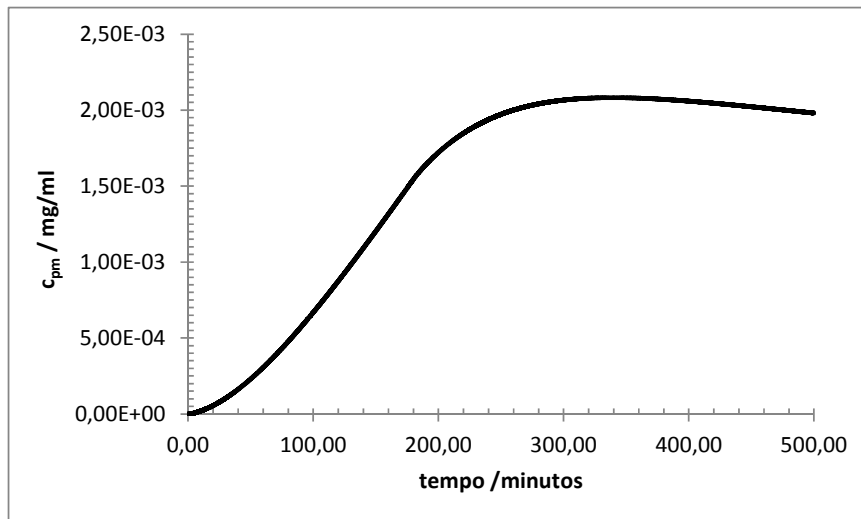


Figura 18\_ Evolução da concentração dos metabolitos no plasma.

Simulação de um modelo farmacocinético para a cisplatina

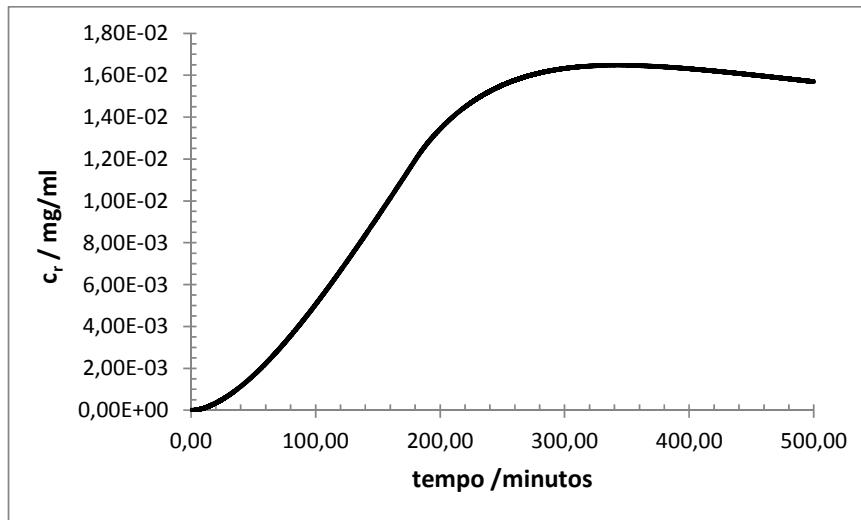


Figura 19\_ Variação da concentração dos metabolitos de platina no rim.

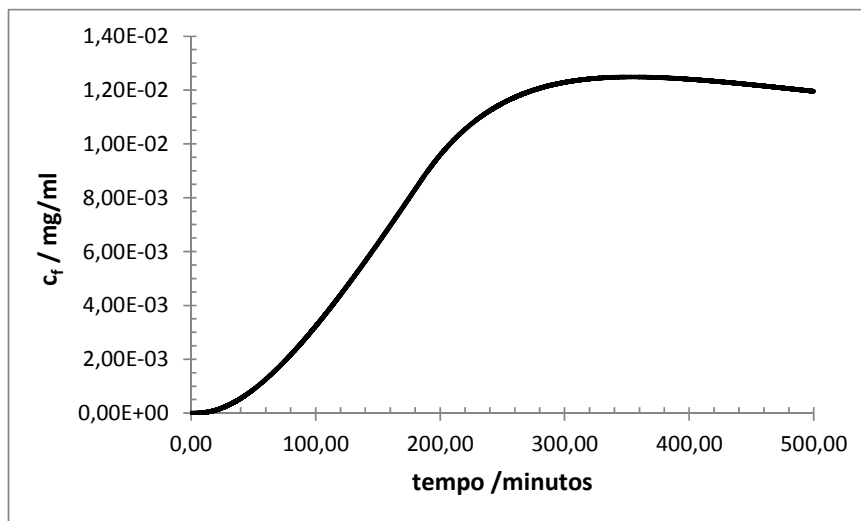


Figura 20\_ Variação da concentração dos metabolitos de platina no fígado.

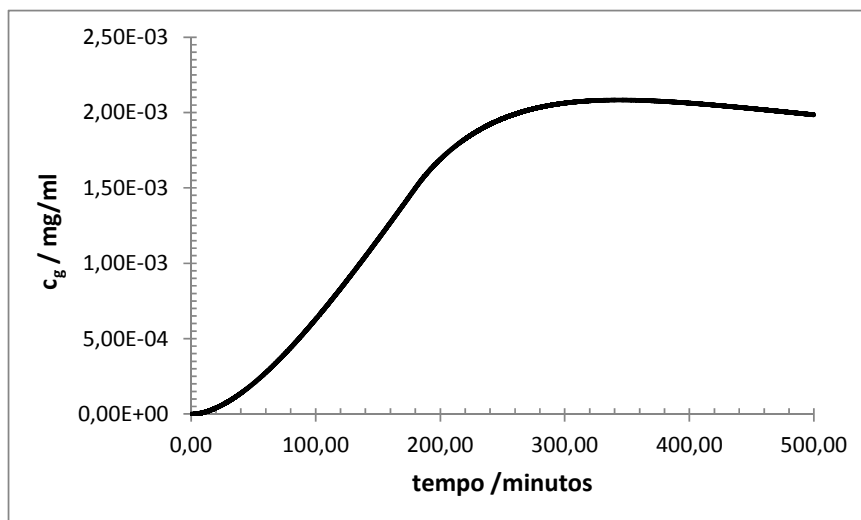


Figura 21\_ Variação da concentração dos metabolitos de platina no trato gastrointestinal.

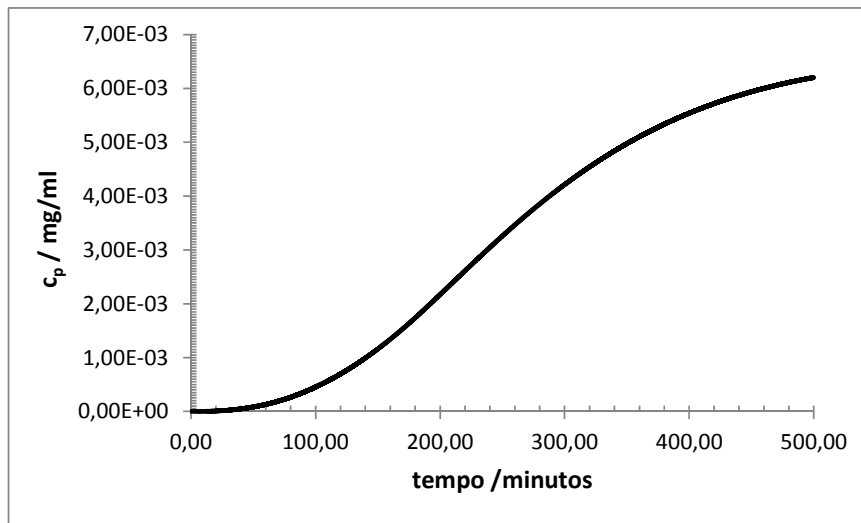


Figura 22\_ Variação temporal da concentração dos metabolitos de platina na pele.

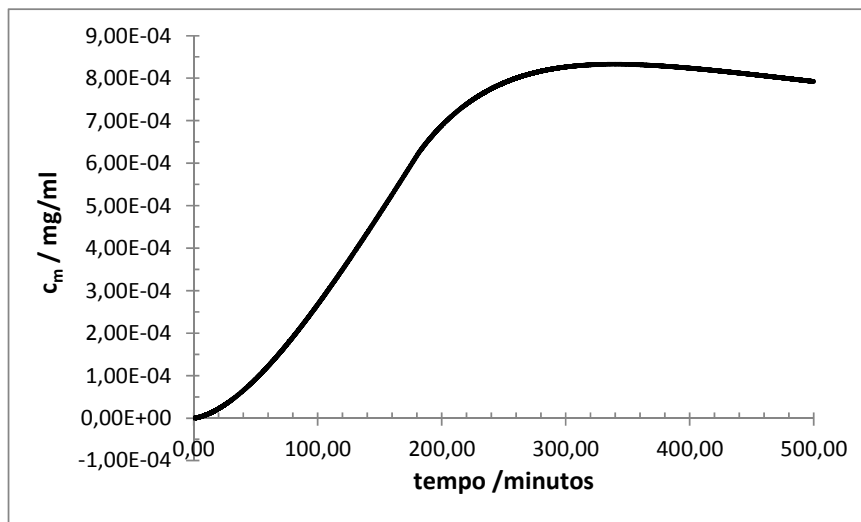


Figura 23\_ Variação temporal da concentração dos metabolitos de platina no músculo.

## 2.4. Discussão

Actualmente, o cancro é uma das grandes causas de morte em todo o mundo, tornando-se por isso alvo de persistente e inovadora investigação. Cada vez mais, tem-se

efectuado pesquisas de forma a desenvolver novas formas de tratamento e esclarecer o mecanismo de acção dos tratamentos já existentes.

A cisplatina é um dos antineoplásicos que mais se tem utilizado para o tratamento de diversos cancros, todavia, a sua citotoxicidade, bem como as resistências aos tratamentos são uma grande limitação, além disso o seu mecanismo de acção ainda não está completamente esclarecido.

Neste trabalho, procurou investigar-se a farmacocinética da cisplatina num jovem através da simulação em Excel de um modelo de base fisiológica. Os resultados da simulação permitem concluir que no compartimento central (Figura 17), após uma taxa de infusão de  $0,25 \text{ mg/min/m}^2$  durante 3 horas, a cisplatina atinge um pico máximo de concentração de aproximadamente  $1,50 \times 10^{-3} \text{ mg/ml}$ . A concentração máxima é atingida ao fim de 180 minutos, momento em que termina a perfusão. A partir deste instante a concentração de cisplatina no plasma diminui exponencialmente devido à transformação da cisplatina em metabolitos que se distribuem posteriormente para os tecidos, como, por exemplo, fígado, rim e músculo e também ao facto da cisplatina ser eliminada a uma taxa de clearance dada por  $Cl_{rp}$ .

Estudos anteriores (Brunton, 2005) reportaram um tempo de semi-vida para a cisplatina de 25 a 50 minutos, os resultados da simulação conduzem a um valor de 77 minutos.

Quanto aos metabolitos de cisplatina, verifica-se que é no rim (Figura 19) e no fígado (Figura 20), órgãos responsáveis pela eliminação e biotransformação (fígado), onde ocorrem os valores máximos de concentração, cerca de  $1,60 \times 10^{-2} \text{ mg/ml}$  e  $1,25 \times 10^{-2}$ , respectivamente. Estes resultados coincidem com o que é observado experimentalmente. O elevado caudal de irrigação, leva a que concentrações mais altas se encontrem nestes órgãos, fígado e rim. Sendo também nestes órgãos, especialmente no rim, que se observam maiores níveis de toxicidade em doentes tratados com cisplatina. Por outro lado como a cisplatina é uma molécula grande ocorre pouca penetração do fármaco no SNC (Brunton, 2005).

A percentagem de ligação às proteínas, como a albumina, a  $\alpha$ -glicoproteína e outras, pode afectar a disposição dos fármacos no organismo bem como o seu efeito farmacológico, sendo esta mais uma razão que justifica a concentração elevada que se observa no fígado.

De acordo com os gráficos das Figuras 19 e 20, após atingir-se o pico máximo de concentração, esta diminui ligeiramente, atingindo-se um patamar. Importa referir que a função renal e hepática são parâmetros que variam de pessoa para pessoa de modo que no cálculo das doses de cisplatina tenha que ser tida em conta esta variabilidade.

A pele, como se pode observar no gráfico (Figura 22), é o órgão em que o aumento dos níveis de cisplatina se dá mais lentamente. Os resultados da simulação mostram que enquanto a perfusão decorre, as concentrações permanecem baixas. Quando aquela termina, a concentração continua a aumentar, não estabilizando durante o tempo de simulação, 500 minutos. Os resultados mostram ainda que a pele é o tecido onde há maior acumulação de fármaco. Experimentalmente sabe-se que a pele funciona como reservatório, acumulando fármaco por um longo período de tempo, sendo que somente quando as concentrações de fármaco nos outros órgãos se encontram muito baixas é que começa a diminuir a concentração dos metabolitos de cisplatina, como forma de equilibrar o fármaco no organismo.

A velocidade de distribuição depende da taxa de perfusão tecidular, assim, os fármacos distribuem-se mais rapidamente em tecidos muito perfundidos, como por exemplo pulmão, rim e fígado. No entanto em tecidos pouco perfundidos, como o caso do músculo, os fármacos não se distribuem rapidamente nem grande quantidade, como é possível verificar na Figura 23. A concentração máxima atingida no tecido muscular é de  $8,50 \times 10^{-4}$ mg/ml muito inferior àquela que se atinge nos restantes tecidos.

Relativamente ao trato gastrointestinal (Figura 21) a concentração máxima atingida neste órgão é de  $2,10 \times 10^{-3}$ mg/ml, o fármaco atinge o estado estacionário algum tempo depois de terminar a perfusão. Notar que se trata de um órgão com uma ampla superfície. Grande parte dos fármacos é absorvida no intestino, uma vez que, é onde permanecem mais tempo em relação ao estômago. O aumento da motilidade intestinal pode diminuir a absorção do fármaco.

Globalmente, os resultados obtidos estão de acordo com os simulados por Evans *et al.*. Os desvios face aos resultados destes autores não ultrapassam os 18 %. Importa referir que a precisão da simulação pode ser consideravelmente aumentada se em vez do método de Euler se utilizar o método de Runge-Kutta para integrar o sistema de equações diferenciais.

### Capítulo III. Conclusão

A farmacocinética da cisplatina tem sido descrita por diversos modelos de compartimentos e de base fisiológica. O modelo proposto inicialmente por Bischoff e Dedrick foi adoptado por Evans *et al* para simular com sucesso o comportamento da cisplatina e dos seus metabolitos em crianças e adolescentes. Por este motivo e como se pretendia demonstrar a viabilidade do Excel na simulação de modelos farmacocinéticos complexos, foi este o escolhido neste trabalho.

Foi possível simular a evolução temporal da concentração de cisplatina e seus metabolitos nos principais órgãos em que ela se distribui.

Os resultados obtidos através da simulação em Excel, utilizando o método de Euler para integrar o sistema de equações diferenciais que traduz o modelo PBPK, são concordantes com os de Evans *et al*. A evolução temporal das concentrações de cisplatina e seus metabolitos seguem as tendências reportadas por esses autores com erros da ordem dos 18%. Estes erros podem ser minorados se se utilizar o método de Runge-Kutta na integração das equações diferenciais.

Este trabalho permite assim comprovar como de uma forma simples, económica e acessível se podem obter resultados viáveis e representativos mesmo para modelos farmacocinéticos complexos.

**Bibliografia:**

Acikgöz, A., Karim, N. e Giri, S. (2009). Two compartment modelo f diazepam biotransformation in organotypical culture of primay human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 234, pp.179-191.

Allen Jr, L., Popovich, N. e Ansel, H. (2007). *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. Porto alegre, Artmed.

Andersen, M., Scimeca, J. e Olin, S. (2005). Kinetic and Mechanistic Data Needs for a Human Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for Acrylamide. *Chemistry and Safety of Acrylamide in Food*, pp 117-125.

Anderton et al. (2004). Physiological modeling of formulated and crystalline 3,3-diindolylmethane pharmacokinetics following oral administration in mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 32, pp 632-638.

Bastian *et al.* (2003). Population pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with metastatic cancer. *Anticancer drugs*, 14, pp 817-824.

Berropze, J., Lanao, J. e Delfina, J. (1997). *Biofarmácia y Farmacocinética*. Madrid, Editorial Sintesis.

Berg, J. *et al.* (2006). Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treatment Reviews*, pp 390-397.

Bois, F., Smith, M. e Spear, R. (1991). Mechanisms of benzene carcinogenesis: Application of a physiological model of benzene pharmacokinetics and metabolism. *Toxicology letters*, 56, pp 283-298

Brochot, C., Smith, T. e Bois, F. (2007). Development of a physiologically based toxicokinetic model for butadiene and four major metabolites in humans: Global

sensitivity analysis for experimental design issues. *Chemico-Biological Interactions*, 167, pp 168-183.

Brunton, L. (2005). *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. New York, McGraw-Hill.

Carmona *et al.* (2009). *Prontuário terapêutico 8*. Infarmed.

Dart, R. (2004). *Medical Toxicology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1914-2004.

Delúcia, R. e Oliveira-Filho, R. (2004). *Farmacologia Integrada*. Rio de Janeiro, Revinter.

Donnelly *et al.* (1990). Kinetic-dynamic relations and individual responses to enalapril. *Journal of the American Heart Association*, 15, pp 301-309.

Evans, W. *et al.* (1982). Pharmacokinetic modeling of cisplatin disposition in children and adolescents with cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, pp 22-26.

Fenneteau *et al.* (2010). Physiologically based predictions of the impact of inhibition of intestinal and hepatic metabolism human pharmacokinetics of CYP3A substrates. *Journal of Pharma Sci*, 99, pp 486-514.

Francoeur *et al.* (1985). Kinetic disposition and distribution of timolol in the rabbit eye. A physiologically based ocular model. *International Journal of Pharmaceutics*, 25, pp 275-292.

Gomes, M. e Reis, A. (2000). *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem hospitalar*. São Paulo, Atheneu.

Greiter *et al.* (2011). Human biokinetic data and a new compartmental model of zirconium – A tracer study with enriched stable isotopes. *Science of the total environment*, 409, pp 3701-3710.

Griffiths, H. *et al.* (1987). A modified pharmacokinetic model for platinum disposition in ovarian cancer patients receiving cisplatin. *European Journal of clinical Pharmacology*, Cardiff, pp 67-72.

Grillo, J., Venitz, J. e Ornato, J. (2001). Prediction of lidocaine tissue concentrations following diferente dose regimes during cardiac arrest using a physiologically based pharmacokinetic model. *Resuscitation*, 50, pp 331-340.

Grodsky *et al.* (1970). A two-compartmental model for insulin secretion. 1, pp 45-50.

Ha, J. e Kuznetsov, A. (2011). Frequency switching a two-compartmental modelo f the dopaminergic neuron. *Journal comput Neurosci*.30, pp.241-254.

Hissink *et al.* (2000). A physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model for ethylene dibromide: relevance of extrahepatic metabolism. *Food and Chemical Toxicology*, 38, pp 706-716.

Hissink *et al.* (2002). The use of in vitro metabolic parameters and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to explore the risk assessment of trichloroethylene. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 11, pp 259-271.

Hon-Wing *et al.* (1988). A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Toxicology Letters*, 42, pp 15-28.

Ito *et al.* (2003). Prediction of the in vivo interaction between midazolam and macrolodes based on in vitro studies using human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 31, pp 945-954.

Jacobs *et al.* (2005). Plasma and Cerebrospinal fluid Pharmacokinetics of intravenous oxaliplatin, cisplatin and carboplatin in nonhuman primates. *Clin Cancer Res*, pp 1669-1674.

JD *et al.* (1989). Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 27, pp285-288.

Johnson *et al.* (2005). Exposure assessment and microcosm fate of selected selective serotonin reuptake inhibitors. *Regul Toxicol Pharmacol*, 42, pp 313-323.

Kagan *et al.* (2011). Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Amphotericin B Disposition in Rats Following Administration of Deoxycholate Formulation (Fungizone®): Pooled Analysis of Published Data. *The AAPS Journal*, 13, pp 255-264.

Kartalou, M. e Essigmann, J. (2001). Mechanisms of resistance to cisplatin. *Fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*. Cambridge, pp 23-43.

Katzung, B. (2001). *Basic of Clinical Pharmacology*. International Edition. Nova York, pp 1217-2001.

Kawamoto *et al.* (2007). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A in pregnant mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 224, pp182-191.

Kersting *et al.* (2012). Physiologically based pharmacokinetic modeling of high- and low-dose etoposide: from adults to children. *Cancer Chemother Pharmacol*, 69, pp 397-405.

Kim, J. e Pannabecker, L. (2010). Two-compartment model of inner medullary vasculature supports dual modes of vasopressin-regulated inner medullary blood flow. *Journal Physiol Renal Physiol*, 299, pp. 272-279.

Klaassen, C. (2001). *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. New York, McGraw-Hill.

Knutson *et al.* (2009). Increased understanding of intestinal drug permeability determined by the LOC-I-GUT approach using multislice computed tomography. *Mol Pharm*, 6, pp 2-10.

Korolkovas e Burckhalter. (1998). *Química Farmacêutica*. Editora Guanabara Koogan.

Kotb *et al.* (2008). Pharmacokinetics of oral tramadol in patients with liver cancer. *Journal Opioid Manag*, 4, pp 99-104.

LeBlanc *et al.* (1997). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Lisboa, Editorial Minerva.

Litalien *et al.* (2005). Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet*, 44, pp 441-166.

Liu, L. e Pang, k. (2006). An integrated approach to model hepatic drug clearance. *European journal of pharmaceutical sciences*, 29, pp 215-230.

Loughnan *et al.* (1976). Pharmacokinetic analysis of the disposition of intravenous theophylline in young children. *The Journal of Pediatrics*, 88, pp 874-879.

Mörk, A.k., Jansson, F. e Johanson, G. (2009). Bayesian population analysis of washin-washout physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 240, pp 423-432.

Murry *et al.* (1999). Pharmacokinetics of ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*, 19, pp 340-345.

Neil *et al.* (2011). Development of a Physiologically Based Model for Oseltamivir and Simulation of Pharmacokinetics in Neonates and Infants. *Clinical Pharmacokinetics*, 50, pp 613-623.

Page *et al.* (1999). *Farmacologia Integrada*. São Paulo, Manole, pp 606-1999.

Pang, K.S. (1981). Metabolite Pharmacokinetics: The Area Under the Curve of Metabolite and the Fractional rate of Metabolism of a Drug After Different Routes of Administration for Renally and Hepatically Cleared Drugs and Metabolites. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 9, pp.477-487.

Plawecki *et al.* (2007). Improved transformation of morphometric measurements for a priori parameter estimation in a physiologically-based pharmacokinetic model of ethanol. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2, pp 97-110.

Ploeger *et al.* (2000). A Human Physiologically-Based Model for Glycyrrhizic Acid, A compound Subject to Presystemic Metabolism and Enterohepatic Cycling. *Pharmaceutical Research*, 17, pp 1516-1525.

Plowchalk, DR., Andersen, ME. e deBethizy, JD. (1992). A physiologically based pharmacokinetic model for nicotine disposition in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 116, pp 177-188.

Pua *et al.* (2006). Bioavailability of 2,3,4,4,5-pentachlorobiphenyl (PCB118) and 2,2,5,5-tetrachlorobiphenyl (PCB52) from soils using a rat model and a physiologically based extraction test. *Toxicology*, 217, pp 14-21.

Rang *et al.* (2007). *Rang & Dale Farmacologia*. Rio de Janeiro, Elsevier.

Reisfeld *et al.* (2012). A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Capreomycin. *Antimicrob. Agents Chemother*, 56, pp 926-934.

Schmidt EW. (1998). Pharmacokinetics of beta2-sympathomimetics at the example of fenoterol and conclusion for the administration. *Klinik für lungenkrankheiten und tuberkulose*, pp 6-10.

Shin *et al.* (2011). Prediction of human pharmacokinetics and tissue distribution of apicidin, a potent histone deacetylase inhibitor, by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Cancer Chemother Pharmacol*, 68, pp 465-475.

Shah, D. e Balthasar, J. (2011). Physiologically based pharmacokinetic model for topotecan in mice. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 38, pp 121-142.

Shashank *et al.* (2008). Evaluation of population pharmacokinetics and exposure-response relationship with coadministration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil. *Journal Clin Pharmacol*, 48, pp 823-836.

Sweeney *et al.* (2010). Development of a physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats and humans. *Food and Chemical Toxicology*, 48, pp 668-685.

s.n.(s.a.). bivalirudina. [Em linha]. Disponível em <<http://www.medicines.org>>. [consultado em 05-06-2012].

s.n.(2006). Systemic therapy update. [Em linha]. Disponível em <<http://www.bccancer.bc>>. [consultado em 25-06-2012].

Takano *et al.* (2010). Blood concentrations of acrylonitrile in humans after oral administration extrapolated from in vivo rat pharmacokinetics, in vitro human metabolism, and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58, pp 252-258.

Tan, Y.M. *et al.* (2011). Evaluating Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions with Computational Models in Supporting Cumulative Risk Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, pp 1619.

TL *et al.*, (2011). Development of a physiologically based pharmacokinetic model to predict tulathromycin distribution in goats. *J Vet Pharmacol Ther*, 10, pp 1365-2885

Umulis, D., Gürmen, N., Singh, P. e Fogler, H. (2005). A physiologically based model for ethanol and acetaldehyde metabolism in human beings. *Alcohol*, 35, pp 3-12

Urien, S. e Lokiec, F. (2004). Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Paris, Laboratoire de Pharmacologie, pp 1-8.