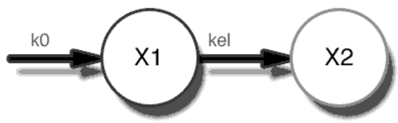
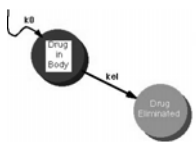
PERFUSÃO DOSE ÚNICA

MODELO
MONOCOMPARTIMENTAL



Equações do Modelo



$$\frac{dM}{dt} = K_0 - K_e.M$$

Entradas da perfusão (+).
Constante de ordem zero

Eliminação (-).
Constante de ordem um

$$\Updownarrow$$

$$\frac{V_d \, . \, dC_P}{dt} = K_0 - V_d K_e . C_P$$

RESOLUÇÃO DA EQUAÇÃO DIFERENCIAL

$$\boxed{V\frac{dC(t)}{dt}=k_0-Vk_E C(t)}$$

É uma equação diferencial linear de primeira ordem que se pode rescrever como

$$\frac{dy}{dx}+k_E y=\frac{k_0}{V}$$

onde $y=C(t)$ e $x=t$

A equação é solúvel pelo método de separação das variáveis.
Genericamente rescreve-se a expressão na forma:

$$M(x)N(y)dx+P(x)Q(y)dy=0$$

Dividindo ambos os termos por $P(x)N(y)$ e integrando-os de seguida virá:

$$\int\frac{M(x)}{P(x)}dx+\int\frac{Q(y)}{N(y)}dy=Const.$$

Aplicando a este caso virá:

$$\left(\frac{k_0}{V}-k_E y\right)dx-dy=0$$

onde $M(x)=1$, $N(y)=\left(\frac{k_0}{V}-k_E y\right)$, $Q(y)=-1$ e $P(x)=1$

$$\int dx-\int\frac{dy}{\left(\frac{k_0}{V}-k_E y\right)}=Const$$

Onde *Const* é uma constante arbitrária.
Virá em seguida:

$$x+\frac{1}{k_E}\ln\left(\frac{k_0}{V}-k_E y\right)=Const$$

$$\ln\left(\frac{k_0}{V}-k_E y\right)=Const2-k_E x$$

Onde Const2 é outra constante arbitrária.
Finalmente obtém-se que:

$$\frac{k_0}{k_E V}-y=\frac{e^{Const2}}{k_E}e^{-k_E x}$$

$$y=\frac{1}{k_E}\left(\frac{k_0}{V}-Const3\cdot e^{-k_E x}\right)$$

Onde *Const3* é outra constante arbitrária.
Esta é a solução geral também dita integral geral. O integral particular (ou solução particular) é a que se obtém com o conhecimento das condições iniciais do problema. Se essa condição inicial for 0, ou seja, $y(0)=0$, como é o caso mais comum de muitos problemas, pode escrever-se o seguinte:

$$0=\frac{1}{k_E}\left(\frac{k_0}{V}-Const3\cdot e^{-k_E 0}\right) \text{ ou seja } \frac{k_0}{V}=Const3$$

Daqui virá a solução particular para aquela condição inicial:

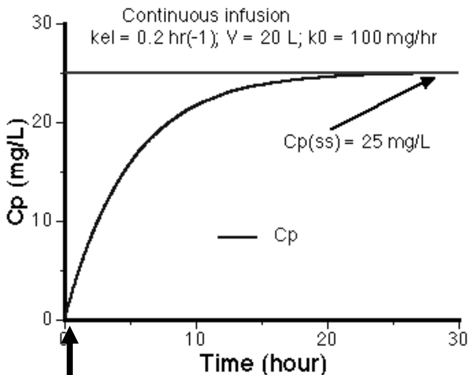
$$y=\frac{k_0}{k_E V}\left(1-e^{-k_E x}\right)$$

Voltando agora às variáveis iniciais virá:

$$\boxed{C(t)=\frac{k_0}{k_E V}\left(1-e^{-k_E t}\right)}$$

3

Perfusão contínua - gráfico



$$\frac{dM}{dt}=K_0-V_d K_e.C_P$$

$$C_t=\frac{K_0}{K_e V_d}\times(1-e^{-K_e t})$$

C_{ss}

$$\frac{dM}{dt}=0 \Leftrightarrow K_0=K_e V_d C_P$$

$$C_0=0$$

4

Perfusão contínua – estado estacionário

$$C_t = \frac{K_0}{K_e V_d} \times (1 - e^{-K_e t}) \xrightarrow[C_{ss}]{t = \infty} C^{ss} = \frac{K_0}{K_e V_d} = \frac{K_0}{Cl_P}$$

OU :

$$\frac{dM}{dt} = 0 = K_0 - K_e V_d C^{ss}$$

$$C_t = C^{ss} \times (1 - e^{-K_e t})$$

5

Taxa de perfusão

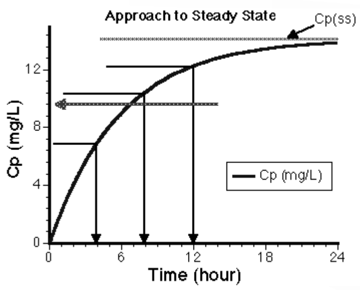
- Dá-nos a velocidade de entrada de fármaco na circulação
- Tem unidades de massa/tempo – cinética de ordem zero
- Não é uma constante de absorção!

$$K_0 = \frac{Dose}{T}$$

Tempo de perfusão

6

Tempo para atingir C^{ss}



- O estado estacionário (C^{ss}) só se atingiria no infinito
- $$\frac{C^{ss}}{2} = C^{ss} \times (1 - e^{-K_e t_{metade}})$$

$$\Downarrow$$

$$t_{1/2} = t_{metade}$$

- A aproximação a estado estacionário só depende da eliminação e não da dose
- O valor de C^{ss} depende da dose (de K_0)

7

Fracção do estado estacionário - F_{ss}

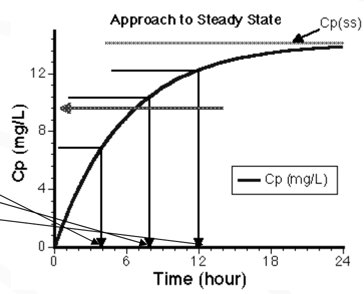
$$F_{ss} = \frac{C_P}{C^{ss}} = 1 - e^{-K_e t_{ss}}$$

$$\Leftrightarrow$$

$$F_{ss} = 1 - e^{-\frac{\ln 2}{t_{1/2}} t_{ss}} = 1 - \frac{1}{2^n}$$

n

F_{ss}	n
50%	1
75%	2
87.5%	3
90%	3.32
94%	4
96,875%	5
99,9%	9,97



8

PERFUSÃO CONTÍNUA ATÉ SS

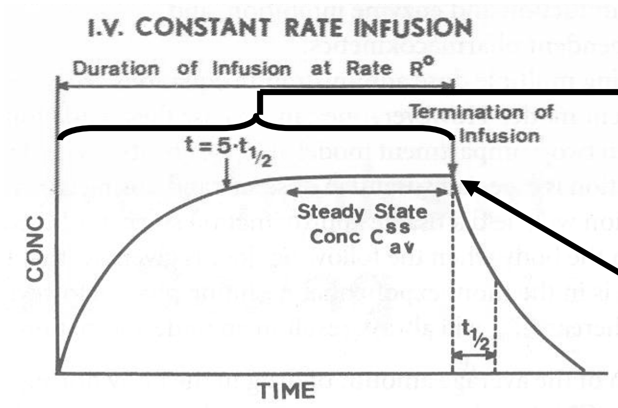


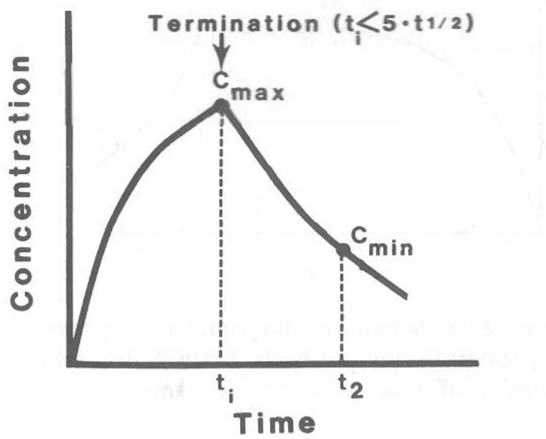
Figure 22-1. Blood concentration versus time curve upon IV infusion at constant rate.
R° = zero-order rate of infusion
$t_{1/2}$ = elimination half-life
t = approaching steady state at 5 · $t_{1/2}$

$$C_t = C^{ss} \times (1 - e^{-K_e t})$$

$$C_T = C^{ss}$$

9

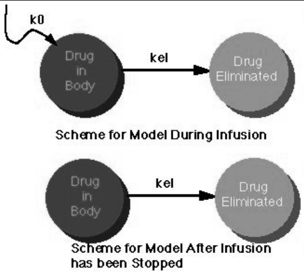
PERFUSÃO CURTA
SS NÃO ALCANÇADO

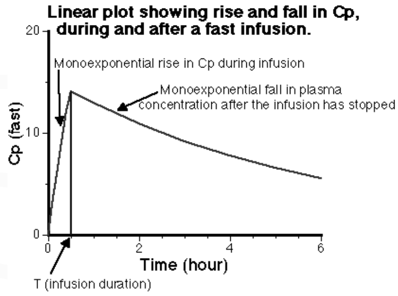


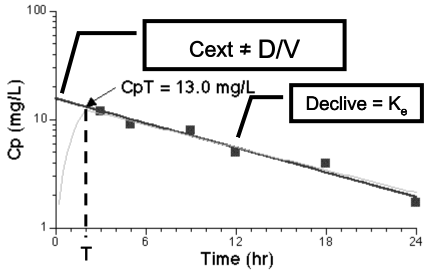
$$C_{Max} = C^{ss} \times (1 - e^{-K_e t_i})$$

10

Pós - Perfusão







$$\ln C_P^t = \ln C_{ext} - K_e t$$

$$\ln C_P^t = \ln C_P^T - K_e (t - T)$$

Atenção à ordenada na origem!

A origem passou a ser T e não ZERO!

11

Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos

Volume de Distribuição

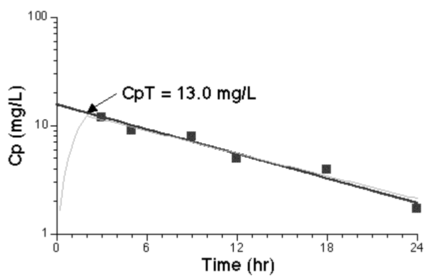
$$\ln C_P^t = \ln C_{ext} - K_e t$$

$$C_{ext} = C_T \times e^{K_e T}$$

$$C_{ext} = \frac{K_0}{K_e V_d}(1 - e^{-K_e T}) \times e^{K_e T}$$

$$V_d = \frac{K_0}{K_e C_{ext}}(e^{K_e T} - 1)$$

Tempo de meia-vida

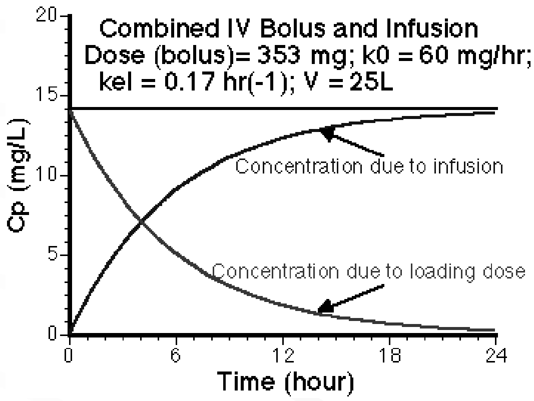


Declive da recta pós-perfusão

12

Dose de carga - por bólus IV

$$C^{ss} = \frac{D_{Bolus}}{V_d}$$



13

Dose de carga - por perfusão rápida

- A C^{ss} pretendida é de 14,1 mg/L
- A taxa de perfusão de manutenção que lhe dará origem é 60 mg/h
- Que taxa de perfusão temos de dar para encurtar o tempo de espera até atingir 14,1 mg/L (de 5 semi-vidas para 0,5 h)?

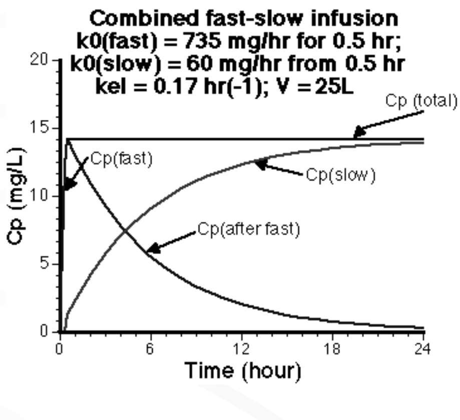
$$14{,}1 = \frac{K_{01}}{K_e V_d}(1 - e^{-K_e 0{,}5})$$

$$14{,}1 = \frac{K_{01}}{0{,}17 \times 25}(1 - e^{-K_e 0{,}5})$$

$$K_{01} = 735 mg/h$$

Mudar ao fim de 0,5 h para K_{02}= 60 mg/h

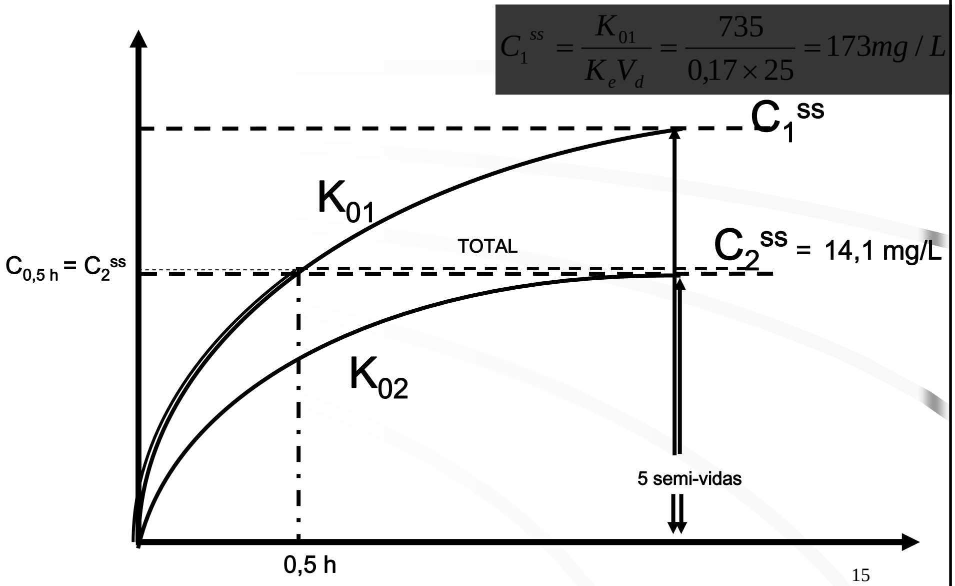
$$K_{02} = 60 mg/h$$



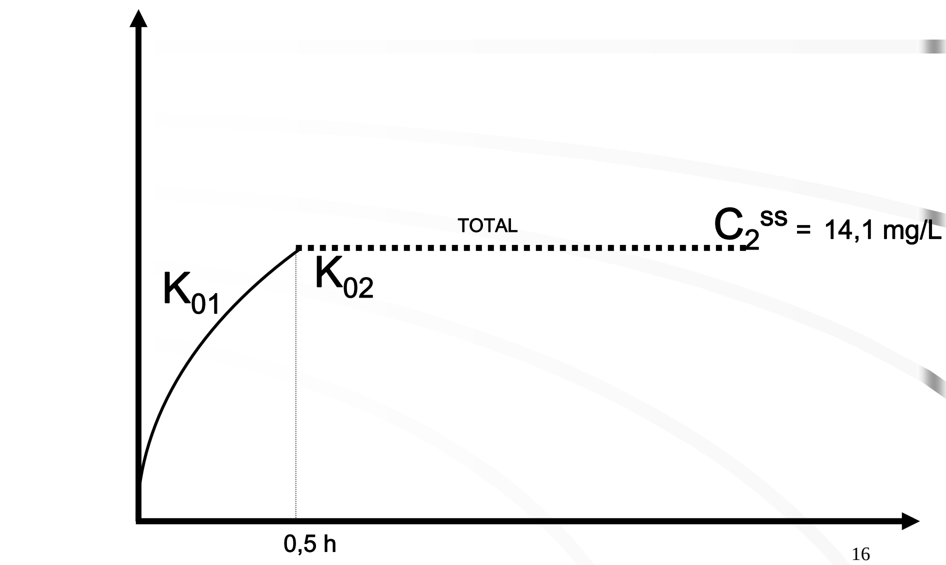
14

Dose de carga por perfusão rápida, não interrompida

$$C_1^{ss} = \frac{K_{01}}{K_e V_d} = \frac{735}{0{,}17 \times 25} = 173 mg / L$$



Dose de carga por perfusão rápida



Relação entre Perfusão de Carga e de Manutenção

$$C_2^{ss} = \frac{K_{02}}{K_e V_d} \Leftrightarrow K_{02} = C_2^{ss} K_e V_d$$

$$C_2^{ss} = \frac{K_{01}}{K_e \times V_d}(1 - e^{-K_e T})$$

$$K_{01} = K_e \times V_d \times C_2^{ss} = K_{02} \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e T}}$$

17

Dose de carga- por perfusão rápida - Exemplo

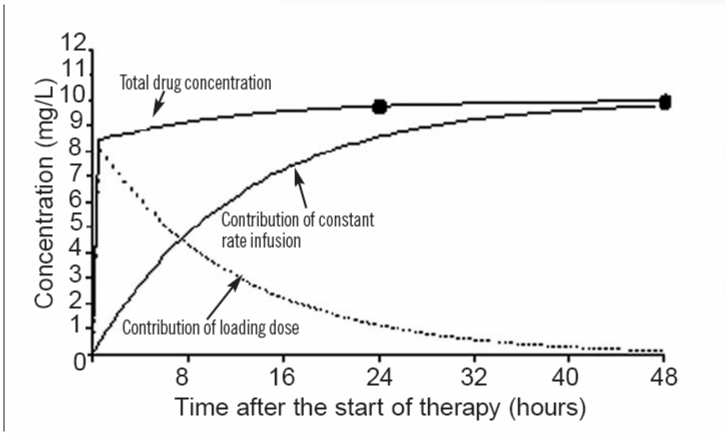
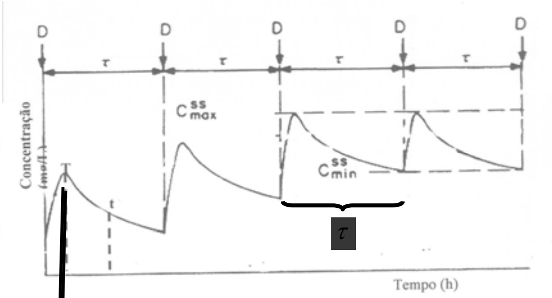


Figure 2: Profile of theophylline concentrations vs time in Ms M following a loading infusion of 5mg/kg followed by a constant rate infusion of 500µg/kg/h

18

PERFUSÃO MÚLTIPLA

$$\cancel{Cp^{ss} = \frac{K0}{kel \cdot V}}$$



$$\boxed{C_T^{1Dose} = \frac{K_{01}}{K_e \times V_d}(1 - e^{-K_e T})} \Rightarrow C_{Max}^{ss} = C_T^{1Dose} \times \frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}}$$

- T é o tempo que dura cada perfusão antes de ser interrompida
- τ é o tempo que passa entre o início de duas perfusões consecutivas
- O TAU inclui o T (tempo de perfusão) e o tempo pós perfusão

19