

UNIVERSIDADE FEEVALE

VITOR FILIPE EBERTZ

SOFTWARE PARA ESTIMATIVA INDIVIDUALIZADA DE
PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E ADMINISTRAÇÃO DE
DOSAGENS DE FÁRMACOS

(Título Provisório)

Anteprojeto de Trabalho de Conclusão

Novo Hamburgo
2017

VITOR FILIPE EBERTZ

SOFTWARE PARA ESTIMATIVA INDIVIDUALIZADA DE
PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E ADMINISTRAÇÃO DE
DOSAGENS DE FÁRMACOS

(Título Provisório)

Anteprojeto de Trabalho de Conclusão de
Curso, apresentado como requisito parcial
à obtenção do grau de Bacharel em
Ciência da Computação pela
Universidade Feevale

Orientador: Juliano Varella de Carvalho

Novo Hamburgo
2017

RESUMO

A farmacocinética atua de forma a distribuir e eliminar agentes químicos do corpo humano em taxas variáveis. Cada paciente possui parâmetros farmacocinéticos individuais que influenciam na taxa com que o corpo absorve e elimina cada medicamento. Em função da necessidade de predizer dosagens adequadas de fármacos para cada paciente, é possível utilizar softwares para auxiliar tal decisão. Muitos dos softwares encontrados utilizam ajuste Bayesiano para esta finalidade. O objetivo desta pesquisa é propor um software capaz de simular concentrações de fármacos com base em parâmetros farmacocinéticos individualizados, e sugerir regimes de dosagens de modo a manter as concentrações nos níveis desejados.

Palavras-chave: Farmacocinética, ajuste bayesiano, software, individualização, dosagem.

SUMÁRIO

MOTIVAÇÃO	5
OBJETIVOS	7
METODOLOGIA	8
CRONOGRAMA	9
BIBLIOGRAFIA	11

MOTIVAÇÃO

Rang (2001) define a farmacocinética como a descrição da atuação do organismo sobre a concentração e o tempo de eliminação de um fármaco em função da dose administrada. Fármacos podem ser entendidos como agentes químicos que produzem resultados farmacológicos através de ligação com moléculas nas células do organismo. Concentração plasmática, segundo Proost e Meijer (1991), corresponde à concentração da substância no sangue.

Conforme Proost e Meijer (1991), para que a aplicação clínica de um fármaco apresente o efeito desejado, é necessário que sua concentração seja mantida dentro de uma janela terapêutica. Mehvar (1998) afirma que esta janela terapêutica fica definida entre o nível mínimo necessário para que a droga cause efeito e o nível máximo possível antes de apresentar toxicidade. Tais níveis são chamados de concentração mínima (C_{\min}) e concentração máxima (C_{\max}).

Para que a concentração do fármaco em questão seja mantida dentro dos níveis aceitáveis, é importante que se estabeleça um regime de dosagem, baseado no conhecimento prévio a respeito da droga e de seu funcionamento farmacocinético (PROOST e MEIJER, 1991). De acordo com Mehvar (1998), o regime de dosagem é projetado utilizando dois tipos de dados: a definição previamente informada da janela terapêutica do fármaco e seus parâmetros farmacocinéticos.

Segundo Iliadis, Brown e Huggins (1992), a variabilidade entre indivíduos na aplicação de fármacos pode ser tal que uma droga apresente efeito benéfico em um paciente e tóxico em outro, ainda que aplicada na mesma dosagem. Assim sendo, a definição de um regime de dosagem deve levar em consideração também parâmetros farmacocinéticos individualizados. Conforme Jelliffe (1994), tal processo requer o uso de um modelo farmacocinético ou farmacodinâmico, que irá descrever ou prever o comportamento do fármaco no organismo do paciente.

Os modelos iniciais para esta finalidade eram chamados de compartimentais, e eram limitados em sua capacidade de simular o comportamento de um organismo real. Com o tempo, foram desenvolvidos os modelos farmacocinéticos de base fisiológica, mais próximos do funcionamento real. Apesar disso, sua limitação era em incluir a variação entre indivíduos

que os parâmetros farmacocinéticos podem apresentar. O método Bayesiano é um dos mais utilizados a suprir esta limitação (REAL, 2016).

Scheiner e Beal (1982) já afirmavam que a individualização do regime de dosagem é obtida através de uma estimativa média populacional dos parâmetros farmacocinéticos, juntamente com informações sobre a concentração da droga no paciente em questão. A partir de uma estimativa inicial, dados do paciente seriam utilizados para tornar o modelo mais adequado para cada indivíduo. O método Bayesiano consegue aprimorar o modelo inicial para uma aproximação mais precisa de cada caso, e pode ser implementado através de software.

Segundo Fuchs et al (2012), o processo de calcular regimes individualizados de dosagens requer um conjunto de habilidades e estudos que demanda tempo para o profissional da área. Por esse motivo, torna-se útil o uso de softwares para o auxílio à decisão no que diz respeito às dosagens de fármacos. Fuchs et al (2012) avaliam doze soluções disponíveis para uso clínico (todas em idioma estrangeiro), das quais, entre outras, o software MwPharm foi apontado como um dos mais adequados para diversos casos. Contudo, para o uso de sua interface é necessário treinamento. Boa parte das soluções estudadas já implementa o método Bayesiano para individualização das dosagens.

Conforme descrito por Proost e Meijer (1992), o ajuste Bayesiano é um método para aproximar parâmetros farmacocinéticos estimados para um dado indivíduo, levando em consideração os dados populacionais e as concentrações medidas diretamente no paciente. Esse procedimento é passível de ser realizado com qualquer quantia de coletas de concentração. As próximas coletas podem ser utilizadas para ajustes ulteriores.

Através de pesquisas realizadas na internet, na bibliografia especializada e em conjunto com o grupo de pesquisa em “Farmacocinética de Antibióticos Antigos utilizados na prática atual para o tratamento de bactérias multirresistentes em pacientes críticos”, da Universidade Feevale, não foi possível encontrar softwares em português com a função de simular regimes de dosagens de fármacos, apesar de tais programas existirem em outros idiomas. A presente pesquisa tem como motivação, portanto, a lacuna existente na gama de soluções disponíveis na área da farmacocinética, especificamente para o cálculo individualizado de dosagens de fármacos.

Nesses termos, o foco da pesquisa é o desenvolvimento de um software com a função de auxiliar agentes de saúde na administração de fármacos, individualizando regimes de dosagem dos medicamentos conforme dados dos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Desenvolver uma solução em software baseada na literatura especializada para auxiliar o agente de saúde na administração de fármacos, a partir de regimes de dosagens individualizados, conforme dados dos pacientes.

Objetivos específicos

- Coletar e aprimorar requisitos para o ajuste de parâmetros farmacocinéticos de fármacos em conjunto com o grupo de pesquisa “Farmacocinética de Antibióticos Antigos utilizados na prática atual para o tratamento de bactérias multirresistentes em pacientes críticos”;
- Modelar um software com a funcionalidade de sugerir e administrar um regime de dosagens individualizadas de fármacos;
- Implementar simulações de curvas de concentração do fármaco no organismo dos pacientes;
- Gerenciar os regimes de dosagens propostos;
- Validar a solução proposta junto aos pesquisadores e profissionais da área.

METODOLOGIA

O presente trabalho pode ser classificado, conforme Prodanov (2009), como uma pesquisa aplicada, visto que se dedica a gerar um produto, neste caso um software, que atende a uma necessidade imediata do grupo de pesquisa “Farmacocinética de Antibióticos Antigos utilizados na prática atual para o tratamento de bactérias multirresistentes em pacientes críticos”. Quanto ao procedimento, trata-se de uma pesquisa experimental, pois reproduz as condições em que o grupo de pesquisa mencionado encontra o problema que a presente pesquisa se propõe a resolver.

Será efetuado um levantamento bibliográfico inicial a fim de melhor compreender a área da farmacocinética, que constitui o domínio do problema apresentado. Durante o desenvolvimento da pesquisa, serão realizadas reuniões com o grupo “Farmacocinética de Antibióticos Antigos utilizados na prática atual para o tratamento de bactérias multirresistentes em pacientes críticos” para efetuar a coleta de requisitos para a modelagem do software que será proposto.

Em relação à tecnologia, o software final será desenvolvido na linguagem de programação R, tendo em vista o direcionamento da linguagem para o campo da estatística aplicada à pesquisa científica. A escolha da linguagem se deve à necessidade do ajuste Bayesiano dos parâmetros individualizados dos pacientes para cada fármaco. A solução será no formato de uma aplicação web, com um banco de dados MySQL para persistência dos dados de consultas e tratamentos realizados.

Para validação da solução proposta, serão efetuadas comparações com ferramentas já existentes no mercado, bem como avaliações pelo próprio grupo de pesquisa e profissionais da área.

CRONOGRAMA

Trabalho de Conclusão I

Etapa	Meses			
	Mar	Abr	Mai	Jun
Levantamento bibliográfico	X	X		
Levantamento de requisitos	X	X	X	X
Estudo da linguagem R	X	X	X	X
Modelagem e configuração do banco de dados	X	X		
Desenvolvimento da função de simulação		X	X	
Desenvolvimento do registro de regimes de dosagem		X	X	
Reuniões com o grupo de pesquisa	X	X	X	X
Entrega da monografia TCI				X

Trabalho de Conclusão II

Etapa	Meses			
	Ago	Set	Out	Nov
Desenvolvimento do registro de regimes de		X	X	

dosagens				
Modificações e ajustes no software	X	X	X	
Reuniões com o grupo de pesquisa	X	X	X	X
Validação da solução proposta			X	X
Entrega da monografia TC2				X

BIBLIOGRAFIA

FUCHS, Aline et al. **Benchmarking therapeutic drug monitoring software: A review of available computer tools.** Lausana: Springer International Publishing Switzerland, 2002.

ILLIADIS, Athanassios; BROWN, Allan C.; HUGGINS, Mary L. **APIS: A software for model identification, simulation and dosage regimen calculations in clinical and experimental pharmacokinetics.** Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1992.

JELLIFFE, Roger W. **Adaptive control of drug dosage regimens: basic foundations, relevant issues, and clinical examples.** Shannon: Elsevier Science Ireland LTD., 1994.

MEHVAR, Reza. **Pharmacokinetic-based design and modification of dosage regimens.** Des Moines, IA: American Journal of Pharmaceutical Education, 1998. Disponível em: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.572.5866&rep=rep1&type=pdf>> em: 03 abril 2017.

PRODANOV, Cleber Cristiano; FREITAS, Ernani Cesar de. **Metodologia do trabalho científico: Métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico.** 6. ed. Novo Hamburgo, RS: Feevale, 2009.

PROOST, Johannes H., MEIJER, Dirk K. F. **MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring.** Oxford: Pergamon Press LTD., 1992.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia.** 4. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan S.A., 2001.

REAL, Ivan Manuel Reis Souza. **A importância dos parâmetros farmacocinéticos na terapêutica individualizada.** [sine loco]: Egas Moniz, 2016.

Disponível em:

<http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17606/1/Real_Ivan_Manuel_Reis_Sousa.pdf>

em: 03 abril 2017.

SHEINER, Lewis B.; BEAL, Stuart L. **Bayesian individualization of pharmacokinetics: Simple implementation and comparison with non-Bayesian methods.** San Francisco, CA: University of California, 1981.

TOUTAIN, P. L.; CASTILLO, J. R. E. del; BOUSQUET-MÉLOU, A. **The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics.** Toulouse: Elsevier Science Ltd., 2002.