

UNIVERSIDADE FEEVALE

VITOR FILIPE EBERTZ

PKSOFT: SOFTWARE PARA CONTROLE DE REGIMES  
DE DOSAGENS E AJUSTE DE PARÂMETROS  
FARMACOCINÉTICOS

Novo Hamburgo

2017

VITOR FILIPE EBERTZ

PKSOFT: SOFTWARE PARA CONTROLE DE REGIMES  
DE DOSAGENS E AJUSTE DE PARÂMETROS  
FARMACOCINÉTICOS

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

## **AGRADECIMENTOS**

Aos amigos, família e às pessoas que convivem comigo diariamente, minha gratidão, pelo apoio emocional - nos períodos mais difíceis do trabalho.

## RESUMO

O presente trabalho apresenta um levantamento bibliográfico sobre farmacologia e farmacocinética no que diz respeito ao uso em softwares de auxílio à decisão; propõe uma aplicação capaz de prever e registrar regimes de dosagens, simular curvas de concentração e ajustar parâmetros farmacocinéticos de pacientes; e valida a solução desenvolvida utilizando dados de pacientes fornecidos por especialistas na área, coletando o feedback dos mesmos. A farmacocinética é o estudo da ação do corpo sobre a absorção, distribuição e eliminação do fármaco, contendo modelos para prever o comportamento de substâncias ao longo do tempo. Essas substâncias operam dentro de uma janela terapêutica, e o objetivo dos modelos é atingir as concentrações ideais para efeito terapêutico. É possível individualizar os parâmetros de um modelo através do método bayesiano para obter resultados mais precisos, o que é importante dada a necessidade de operar dentro dos limites, por vezes estreitos, em que o fármaco possui efeitos benéficos. O software proposto gerencia dados de pacientes, simula o comportamento farmacocinético de um fármaco em um tratamento e aplica o método bayesiano para individualização das dosagens de fármacos. Após testar a solução desenvolvida com dois especialistas na área e compará-la com outros softwares já adotados por acadêmicos e profissionais da farmacologia, verificou-se que os resultados obtidos foram satisfatórios, porém foi apontado que a interface precisa de melhorias.

Palavras-chave: Farmacocinética. Auxílio à decisão. Regime de Dosagens. Parâmetros farmacocinéticos. Ajuste bayesiano.

## **ABSTRACT**

The present paper presents a bibliographic survey on pharmacology and pharmacokinetics concerning the usage in decision aid softwares; proposes an application capable of predicting and registering dosage regimens, simulating concentration curves and adjusting patient pharmacokinetic parameters; and validates the developed solution using patient data provided by specialists, collecting their feedback afterwards. Pharmacokinetics are the study of the body's action on absorption, distribution and elimination of the drug, with models to predict substance behavior throughout time. These substances operate inside of a therapeutic window, and the objective of these models is to reach the ideal concentrations in order to obtain therapeutic effect. It is possible to individualize the models through the bayesian method in order to obtain more accurate results, which is important due to the necessity of operating inside of the often-narrow limits in which the drug has beneficial effects. The proposed software manages patient data, simulates the pharmacokinetic behavior of a drug in a treatment and applies the bayesian method for the individualization of drug dosages. After testing the developed solution along with two experts in the field and comparing it to other softwares already adopted by pharmacology academics and professionals, it was verified that the obtained results were satisfactory, although it was noted that the interface would need improvement.

Key words: Pharmacokinetics. Decision ad. Dosage Regimens. Pharmacokinetic Parameters. Bayesian fitting.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Absorção, distribuição e eliminação dos fármacos.....	14
Figura 2 - Modelo farmacocinético simplificado .....	17
Figura 3 - Concentração de um fármaco em estado estacionário .....	18
Figura 4 - Fórmula bayesiana .....	19
Figura 5 - Tela inicial MWPharm© .....	21
Figura 6 - Histórico MWPharm©.....	22
Figura 7 - Status MWPharm©.....	22
Figura 8 - Simulação MWPharm©.....	23
Figura 9 - Cadastro de paciente PrecisePK© .....	24
Figura 10 - Tela principal PrecisePK© .....	25
Figura 11 - JPKD.....	26
Figura 12 - DoseMe©.....	27
Figura 13 - Diagrama de Casos de Uso .....	34
Figura 14 - Modelo entidade-relacionamento do software proposto.....	37
Figura 15 - Tela de Pacientes .....	39
Figura 16 - Tela de Cadastro de Pacientes .....	40
Figura 17 - Tela Novo Tratamento .....	41
Figura 18 - Tela de Histórico de Doses e Concentrações Medidas .....	42
Figura 19 - Tela de Simulação.....	43
Figura 20 - Gráfico de Simulação de Concentrações do Software PKSoft.....	44
Figura 21 - Extrato da tela de simulação PKSoft .....	46
Figura 22 - Curva de concentração do paciente AB no PKSoft .....	53
Figura 23 - Gráfico do paciente CD no PKSoft.....	54
Figura 24 - Gráfico do paciente EF no PKSoft .....	55

Figura 25 - Gráfico dos especialistas para o paciente AB.....	55
Figura 26 - Gráfico dos especialistas para o paciente CD.....	56
Figura 27 - Gráfico dos especialistas para o paciente EF.....	57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Funcionalidades e limitações dos softwares analisados .....	27
Tabela 2 - Requisitos funcionais. ....	32
Tabela 3 - Tabela de regras de negócio .....	32
Tabela 4 - Especificação de caso de uso "simular concentração" .....	34
Tabela 5 - Especificação de caso de uso "ajustar parâmetros farmacocinéticos" .....	35
Tabela 6 – Testes funcionais .....	48
Tabela 7 - Resultados do teste funcional do PKSoft .....	50
Tabela 8 - Dados para teste.....	50
Tabela 9 – Resultados da simulação e ajuste PKSoft.....	51
Tabela 10 - Resultados da simulação e ajuste feitos pelos especialistas .....	51
Tabela 11 - Resultados da simulação e ajuste JPKD.....	52
Tabela 12 - Comparativo dos parâmetros farmacocinéticos .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$C_{\min}$	Concentração mínima
$C_{\max}$	Concentração máxima
TDM	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>
K	Constante de taxa de eliminação
Cl	<i>Clearance</i>
V	Volume de distribuição
LD	<i>Loading Dose</i>
UML	<i>Unified Modeling Language</i>
IDE	<i>Integrated Development Environment</i>
ERSw	Especificação de Requisitos de Software

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>1 FARMACOCINÉTICA E ESTIMATIVA DE PARÂMETROS</b>	<b>14</b>
1.1 Parâmetros Farmacocinéticos	15
1.2 Modelos farmacocinéticos	16
1.3 Ajuste de parâmetros	18
<b>2 SOFTWARES PARA MONITORAMENTO DE DROGAS TERAPÊUTICAS</b>	<b>20</b>
2.1 Análise de softwares para farmacocinética	20
2.2 Funcionalidades	28
<b>3 MODELAGEM E DESENVOLVIMENTO</b>	<b>29</b>
3.1 Tecnologia	30
3.1.1 Linguagem de programação	30
3.1.2 Banco de dados	31
3.2 Requisitos	32
3.3 Modelo de casos de uso	33
3.4 Modelo do banco de dados	36
<b>4 PKSOFT</b>	<b>38</b>
4.1 Interface gráfica	38
4.2 Registro de pacientes e histórico	39
4.3 Simulação de concentrações	43
4.3.1 Modelo farmacocinético da vancomicina	43
4.4 Ajuste bayesiano	45
<b>5 VALIDAÇÃO</b>	<b>48</b>
5.1 Teste funcional	49
5.2 Validação da saída do PKSoft	50

5.2.1	Comparação das curvas de concentração	53
5.3	Questionário aos especialistas	57
5.3.1	Respostas do Especialista 1 ao Questionário:	57
5.3.2	Respostas do Especialista 2 ao Questionário:	58
<b>CONCLUSÃO</b>		<b>61</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>		<b>63</b>

## INTRODUÇÃO

De acordo com Proost e Meijer (1992), a concentração de um fármaco no organismo deve ser mantida dentro de uma janela terapêutica para que a aplicação tenha o efeito planejado. Conforme Mehvar (1998), a janela terapêutica é a gama de valores de concentração entre o nível mínimo necessário para que o medicamento cause efeito ( $C_{\min}$ ) e o nível máximo possível antes de apresentar toxicidade ( $C_{\max}$ ).

Segundo Proost e Meijer (1992), o termo “concentração plasmática” pode ser utilizado como equivalente à concentração de uma substância no sangue. Para que a concentração plasmática seja mantida dentro da janela terapêutica, é essencial o estabelecimento de um regime de dosagens, baseado no conhecimento prévio do fármaco e de seu funcionamento farmacocinético. Mehvar (1998) afirma que a projeção do regime de dosagens é realizada a partir de dois tipos de dados: a definição previamente informada da janela terapêutica da substância e os parâmetros farmacocinéticos da mesma.

De acordo com Jelliffe (1994), é necessário o uso de um modelo farmacocinético ou farmacodinâmico que irá descrever ou prever o comportamento do fármaco no organismo do paciente. Os modelos iniciais eram chamados de compartimentais, limitados em sua capacidade de simulação do comportamento de um organismo real. Modelos farmacocinéticos de base fisiológica foram desenvolvidos, e estes são mais próximos do funcionamento do organismo real, sendo limitados, contudo, ao incluir a variação individual dos parâmetros farmacocinéticos. Para suprir essa limitação, o método Bayesiano é um dos mais utilizados (REAL, 2016).

Iliadis, Brown e Huggins (1992) indicam a possibilidade de uma variabilidade interindividual tal na aplicação de fármacos que o efeito de uma droga seja benéfico para um paciente e tóxico para outro, ainda que a mesma dosagem seja utilizada para ambos. A definição de um regime de dosagem deve, portanto, levar em consideração os parâmetros farmacocinéticos individualizados.

Sheiner e Beal (1982) afirmavam que a individualização do regime de dosagem é alcançada por meio de uma estimativa média populacional dos parâmetros farmacocinéticos, além de informações sobre a concentração da substância no paciente em questão. Partindo de uma estimativa inicial, seriam utilizados dados do paciente para adequar o modelo para cada

indivíduo. O modelo inicial pode ser aprimorado pelo método bayesiano para uma aproximação mais precisa de cada caso, e tal método pode ser implementado em software.

Conforme Fuchs et al (2013), o cálculo de regimes de dosagem individualizados requer um conjunto de habilidades e estudos que demanda tempo para os profissionais da área. Torna-se útil, portanto, o uso de programas de computador para o auxílio à decisão sobre dosagens de fármacos. Fuchs et al (2013) avaliam doze soluções disponíveis para uso clínico, todas em idioma estrangeiro, que incluem o software MwPharm, que foi apontado como um dos mais apropriados para diversos casos. Apesar disso, é necessário treinamento para uso da interface do mesmo. O método bayesiano já está implementado em boa parte das soluções estudadas. Proost e Meijer (1992) definem o ajuste bayesiano como um método para aproximar parâmetros farmacocinéticos estimados para um dado indivíduo, considerando os dados populacionais e as concentrações medidas a partir de amostras de sangue do paciente. Tal procedimento pode ser realizado a partir de qualquer quantia de coletas de concentração, e as próximas coletas são usadas para realizar ajustes ulteriores.

A motivação da presente pesquisa é a lacuna existente na gama de soluções disponíveis na área da farmacocinética para cálculo individualizado de dosagens de fármacos: através de pesquisas realizadas na internet, bibliografia especializada e juntamente com o grupo de pesquisa em farmacocinética de antibióticos antigos utilizados na prática atual para o tratamento de bactérias multirresistentes em pacientes críticos, não foram encontrados softwares em português com a função de simular regimes de dosagens de fármacos e realizar os ajustes de parâmetros, apesar de tais programas existirem em idiomas estrangeiros.

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. Após o desenvolvimento, o software deve ser validado por especialistas na área, e comparado com outras soluções já disponíveis no mercado.

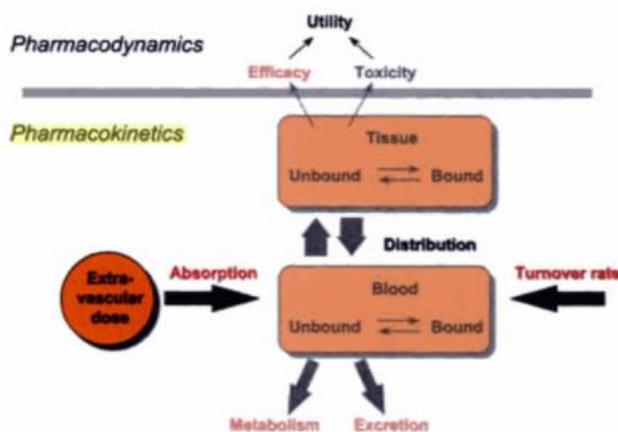
Esse trabalho está dividido em cinco capítulos. O primeiro aborda os conceitos de farmacocinética que fazem parte do escopo da solução proposta. O segundo capítulo apresenta alguns softwares já existentes que implementam o monitoramento de dosagens e concentrações de fármacos. O terceiro capítulo apresenta a modelagem do software PKSoft, e no quarto capítulo o software desenvolvido é detalhado. O quinto capítulo mostra o processo de validação realizado sobre o PKSoft.

# 1 FARMACOCINÉTICA E ESTIMATIVA DE PARÂMETROS

A farmacologia é a ciência que trata do efeito dos fármacos nos seres vivos. Como fármaco, entende-se a substância que fornece ao organismo elementos necessários para sanar disfunções ou doenças. Difere do conceito de droga, sendo esta a substância natural que origina certos componentes que podem ser utilizados de forma terapêutica. Por último, pode ser considerado medicamento o fármaco em sua forma farmacêutica (LARINI, 2008). De acordo com Rang, Dale e Ritter (2001), a farmacologia foi aceita como ciência apenas no século XIX. A ação dos fármacos, conforme descrito por Larini (2008), pode ser dividida em três fases principais: a fase farmacêutica, que diz respeito à formulação em medicamento; a fase farmacocinética, que compreende a ação do organismo sobre o fármaco, e será o foco desta pesquisa; e a fase farmacodinâmica, que corresponde ao efeito do fármaco no organismo.

Bauer (2014) define a farmacocinética como a disciplina que busca otimizar os resultados de um tratamento medicamentoso, sem gerar efeitos colaterais indesejados, através da individualização de regimes de dosagem. De acordo com Smith (1996), o estudo da farmacocinética aborda os processos de entrada, distribuição e saída da droga no organismo. A absorção, segundo Rang et al (2001), é o processo de transferência da substância até o sangue, a partir do local de administração. Não é levada em consideração quando a administração é intravenosa. Já a distribuição diz respeito ao movimento da droga entre os compartimentos. Larini (2008) define o processo de distribuição como a transferência da droga desde o sangue até a espaço intersticial e as células dos tecidos do organismo. Os processos de absorção, distribuição e eliminação estão representados na Figura 1.

**Figura 1 - Absorção, distribuição e eliminação dos fármacos**



Rosenbaum (2017) afirma que a concentração do fármaco no sangue (ou concentração plasmática) é o fator principal utilizado para determinar o efeito de uma droga no corpo, e é comum estabelecer um paralelo entre a concentração plasmática e a concentração no local (ou compartimento) onde se dará a ação efetiva da substância.

Bauer (2014) afirma que, durante a aplicação contínua de um fármaco, a concentração do mesmo na corrente sanguínea aumenta até que as taxas de entrada da substância no organismo e eliminação sejam iguais, caracterizando a entrada no estado estacionário. Em estado estacionário, a curva de concentração por tempo passa a se repetir, atingindo sempre os mesmos níveis máximo e mínimo a cada dosagem.

Os cálculos farmacocinéticos estão classificados, conforme Bauer (2014), em lineares e não-lineares. A farmacocinética linear diz respeito aos fármacos cuja dosagem, quando alterada, causa uma alteração proporcional na concentração em estado estacionário. Já nos fármacos cuja farmacocinética é não-linear, um aumento da dosagem causa um aumento não proporcional na concentração plasmática em estado estacionário.

Segundo Proost (1991), regimes de dosagem são utilizados para manter a concentração de um fármaco dentro dos níveis desejados. A razão entre dose e concentração resultante pode ser inicialmente prevista com base em uma série de cálculos aceitáveis para a média da população, porém existe uma margem de variação entre os indivíduos para tais resultados. No caso de drogas cujos níveis aceitáveis sejam estritos, é necessário manter um controle igualmente estrito, sob risco de ineficácia ou toxicidade da substância. É possível, através da aferição das concentrações do fármaco no sangue após a aplicação, ajustar o regime de dosagem inicialmente calculado para o caso de cada indivíduo. Tal prática é conhecida como *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), ou Monitoramento Terapêutico de Drogas.

## 1.1 Parâmetros Farmacocinéticos

Conforme Bauer (2014), *clearance* ou eliminação, expresso em unidades de volume por unidades de tempo, é a quantidade de sangue de que o corpo consegue eliminar um fármaco em um determinado tempo. Pode ser utilizado para calcular a dose de manutenção necessária para a obtenção de uma determinada concentração em estado estacionário, sendo considerado, portanto, o parâmetro farmacocinético mais importante. O volume de distribuição é o volume necessário para conter todo o fármaco no corpo na concentração em que este se encontra (WINTER, 2004). Bauer (2014) afirma que o volume de distribuição é igual ao volume de

sangue contido no organismo do paciente, e é utilizado para calcular a dose de carga, ou *loading dose* (LD). A dose de carga é a dose necessária para, após uma aplicação, alcançar dada concentração em estado estacionário. Como o volume de distribuição não é conhecido antecipadamente, é necessário estimar o parâmetro com base em dados do paciente, de modo que as primeiras doses não gerem um estado estacionário, podendo este ser atingido somente após a coleta de concentrações do plasma.

A constante da taxa de eliminação, normalmente indicada pela letra K, representa a quantidade do fármaco eliminada em relação ao tempo. Pode ser calculada com base no clearance e volume de distribuição observando-se a fórmula  $K = Cl/V$ . A constante pode ser expressa usando como unidade a meia-vida, que corresponde ao tempo que uma substância no organismo leva para ser eliminada em 50%. Sendo a meia vida representada por  $t^{1/2}$ , pode-se dizer que  $t^{1/2} = 0.693/K$  (WINTER, 2004). Conforme Bauer (2014), esses dois parâmetros são considerados parâmetros dependentes, por serem calculados a partir do volume de distribuição e clearance. Estes últimos são parâmetros independentes, visto que são alterados em função de fatores biológicos e não se afetam mutuamente.

## 1.2 Modelos farmacocinéticos

De acordo com Sheiner et al (1979), os parâmetros farmacocinéticos a serem estimados devem ser organizados em um modelo matemático que contemple absorção, distribuição e eliminação do fármaco em questão. Cada fármaco possui valores que influenciam na relação entre a dose administrada e a concentração plasmática resultante, tais como o peso do paciente, altura e gênero. As relações matemáticas correspondentes advêm de estudos prévios com o fármaco.

Gabrielsson (2001) afirma que os modelos podem ser divididos em lineares e não-lineares. Um modelo linear é aquele cujo resultado é igual à multiplicação da matriz de variáveis independentes pelo vetor de parâmetros. Bauer (2014) diz que, na farmacocinética linear, a alteração da concentração de um fármaco em estado estacionário é proporcional à alteração da dose.

Segundo Sheiner et al (1979), os parâmetros diretamente observáveis do paciente são usados como entrada no modelo do fármaco, que gera como resultado a sugestão de uma primeira dosagem, de modo a atingir a concentração desejada. A partir da resposta apresentada

pelo paciente, ou seja, da concentração aferida após a dosagem, é possível ajustar o valor dos parâmetros farmacocinéticos populacionais.

Conforme Rang, Dale e Ritter (2001), para obter um modelo matemático que permita prever a ação do corpo sobre um fármaco, o corpo humano é dividido em compartimentos, que são locais onde a concentração de um fármaco pode ser considerada uniforme. O tempo e local de permanência dos fármacos são influenciados pelo movimento do fármaco entre os compartimentos a partir do local de administração do medicamento. De acordo com Larini (2008), a farmacocinética diz respeito à forma como os fármacos são absorvidos e excretados pelo organismo. D'Argenio e Schumitzky (1979) afirmam que são utilizados modelos matemáticos com o objetivo de fazer o ajuste individual de dosagens, na intenção de cumprir determinadas metas com o tratamento. Para gerar o resultado desejado, tais modelos requerem parâmetros que são observados na relação entre os dados iniciais do paciente e o retorno do modelo. Estes parâmetros devem então ser ajustados através de estimativa não-linear. Conforme afirmam Sheiner et al (1979), a estimativa precisa dos parâmetros farmacocinéticos individuais é essencial para a recomendação de um regime de dosagens adequado.

Os modelos matemáticos utilizados para a sugestão de dosagens são baseados em parâmetros farmacocinéticos que, por sua vez, são calculados a partir dos parâmetros fisiológicos diretamente obtidos dos pacientes. Contudo, as funções utilizadas para chegar até os parâmetros farmacocinéticos são imprecisas em função da variabilidade existente entre os indivíduos. É por este motivo que devem ser empregados métodos de ajuste que levem em consideração a imprecisão dos cálculos iniciais (SHEINER et al, 1979).

Mould e Upton (2012) demonstram um modelo farmacocinético simplificado com fins didáticos na Figura 2:

**Figura 2 - Modelo farmacocinético simplificado**

$$C(t) = \frac{Dose}{V} e^{-\frac{Cl}{V}t}$$

*Fonte: Mould e Upton (2012)*

No modelo apresentado, C representa a concentração, variável dependente, em função do tempo, variável independente. Dose, V e Cl são as constantes que representam os parâmetros do modelo, a saber, respectivamente, dosagem, volume de distribuição e *clearance*.

Ainda de acordo com Mould e Upton (2012), o resultado da equação acima é uma curva em formato exponencial relacionando a concentração do fármaco ao tempo. Para doses múltiplas, utiliza-se o conceito de sobreposição, em que a curva de concentração gerada por uma nova dose é somada à curva anterior.

### 1.3 Ajuste de parâmetros

Conforme Winter (2004), é possível realizar o ajuste de um dos dois parâmetros: *clearance* ou volume de distribuição, a partir de uma única coleta de plasma para obtenção da concentração de um fármaco. Existem diversas fórmulas utilizadas para o ajuste dos parâmetros após a coleta de concentrações, e podem ser feitas de forma direta, inserindo os valores obtidos em uma função e observando os resultados. Como exemplo, o *clearance* de um fármaco para um determinado paciente pode ser ajustado após a obtenção de um valor real para a constante de eliminação, através da equação na Figura 3, utilizando uma concentração medida no lugar de  $C_{ss1}$ . O novo *clearance* pode então ser calculado através da equação  $Cl = (K)*(V)$ , com K representando a constante de eliminação e V representando o volume de distribuição. Faz-se necessário, contudo, o uso de métodos iterativos para o ajuste de parâmetros, como o *clearance*, quando o resultado não é explícito.

**Figura 3 - Concentração de um fármaco em estado estacionário**

$$C_{ss1} = \frac{(S)*(F)*(Dose)}{V} \frac{e^{-K*t_1}}{1 - e^{-K*\tau}}$$

Fonte: Winter (2004)

Na Figura 3,  $C_{ss1}$  representa a concentração em estado estacionário, (S)\*(F) representa a quantidade de fármaco que atingiu a circulação, V é o volume de distribuição, K é a constante de eliminação e a letra grega tau representa o intervalo entre doses (WINTER, 2004).

A abordagem indicada por Sheiner et al (1979) sinaliza que uma estrutura estatística deve conter o modelo matemático do fármaco. O conceito utilizado por Sheiner et al (1979) para aprimoramento do parâmetro é o de revisão do modelo. Uma vez que os resultados do modelo em uma estrutura estatística são considerados como o valor da moda de uma distribuição normal de probabilidade, a fase de ajuste requer a aplicação do cálculo Bayesiano

para aprimorar a distribuição de frequências dos parâmetros do modelo. Os valores dos parâmetros são então substituídos pelo valor da moda da nova distribuição.

**Figura 4 - Fórmula bayesiana**

$$\sum_{i=1}^n \frac{\bar{P}_i - \hat{P}_i}{\sigma_{P_i}^2} + \sum_{i=1}^m \frac{(CP_i - \widehat{CP}_i)^2}{\sigma_{CP_i}^2}$$

Fonte: Sheiner et al (1979)

Na fórmula apresentada na Figura 4,  $\bar{P}$  representa os parâmetros iniciais estimados, enquanto  $\hat{P}$  são todos os parâmetros do paciente.  $\widehat{CP}$  é o conjunto de concentrações plasmáticas do fármaco obtidas diretamente do paciente, e CP são as concentrações inicialmente previstas pelo modelo. A variância interindividual do parâmetro  $i$  é representada por  $\sigma_{P_i}^2$ , e  $\sigma_{CP_i}^2$  representa a variância do erro residual da concentração  $i$ . O valor da moda da nova distribuição consiste na minimização da fórmula acima (Sheiner et al, 1979).

O uso do método Bayesiano para o ajuste de parâmetros dos modelos farmacocinéticos, de acordo com Iliadis (1992), se deve à dificuldade de obtenção das amostras de sangue utilizadas para a aferição de concentração do fármaco. O método mencionado permite o ajuste utilizando um número reduzido de amostras, sendo que apenas uma concentração mensurada já é suficiente para realizar um ajuste nos parâmetros cinéticos e na curva de concentração.

## 2 SOFTWARES PARA MONITORAMENTO DE DROGAS TERAPÊUTICAS

O processo de individualização das dosagens, também chamado de Monitorização de Drogas Terapêuticas (*Therapeutic Drug Monitoring*, abreviado como TDM), pode ser auxiliado por softwares especializados. O uso de tais softwares torna-se interessante em virtude da complexidade dos procedimentos, que demandam tempo e conhecimento tanto da farmacocinética quanto da matemática necessária para manter um regime de dosagens adequado (FUCHS, 2013).

De acordo com Buffington (1993), o primeiro conjunto de softwares para auxílio à monitorização de drogas terapêuticas surgiu em 1967 na University of South California, com Roger Jelliffe: o USC\*PACK. Posteriormente, segundo Fuchs (2013), foi lançado o MwPharm© pelo Departamento de Farmacologia e Farmacoterapia da Universidade De Groninigen. A partir de 1987, diversos outros programas foram desenvolvidos e disponibilizados para uso clínico (BUFFINGTON, 1993).

Conforme Buffington (1993), existem diversos métodos propostos na literatura especializada para o cálculo de um regime de dosagem. Fórmulas diferentes podem ser aplicadas para a obtenção de valores para os mesmos parâmetros, bem como para o ajuste individual dos mesmos. Sete dos doze programas avaliados por Fuchs (2013) apresentam a funcionalidade de adicionar modelos para novos fármacos, utilizando as fórmulas mais adequadas para cada parâmetro, além da utilização dos modelos disponíveis.

### 2.1 Análise de softwares para farmacocinética

A partir de versões *demo* e *trial* dos softwares de análise farmacocinética e TDM disponíveis na internet, bem como da documentação e literatura especializada, foram extraídas algumas características e funcionalidades desta classe de programas, no intuito de verificar o escopo e possíveis melhorias na área. Os softwares analisados foram o MwPharm©, PrecisePK©, JPKD e DoseMe©.

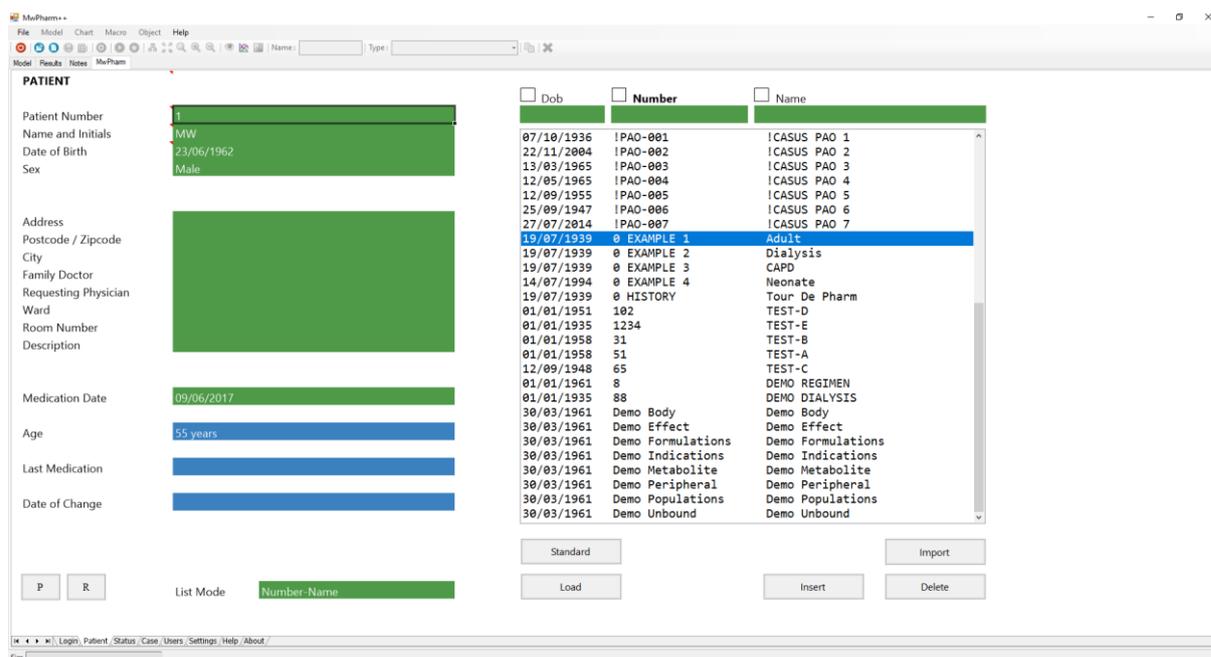
- MwPharm©

Considerado pela análise de Fuchs (2013) como um dos dois softwares mais completos e abrangentes do mercado, ainda que de utilização complexa, o MWPharm©, de acordo com o próprio site da Mediware©, contém uma base com quase 300 medicamentos, sendo possível alterar os parâmetros destes e adicionar novos modelos. O manual do MWPharm©, disponível

no site da empresa Mediware©, demonstra o fluxo do software: tendo início em uma tela para cadastro de pacientes, o usuário pode escolher entre utilizar um paciente já registrado ou cadastrar um novo. Depois disso, pode utilizar a tela de status para atualizar os dados fisiológicos do paciente selecionado. A tela de caso permite atribuir um modelo específico de um fármaco a um paciente. É na tela de histórico que são salvas as informações referentes à utilização e dosagens do fármaco em questão, bem como as concentrações coletadas.

O MWPharm© está disponibilizado em <http://www.mediware.cz/en/mwpharm-downloads> sob uma licença trial. Após a instalação, é possível acessar o software após login, e o usuário é direcionado para uma tela contendo as informações de pacientes, conforme a Figura 5. A partir da tela de pacientes, é possível inserir novos registros ou carregar pacientes já existentes.

**Figura 5 - Tela inicial MWPharm©**



Fonte: MWPharm©

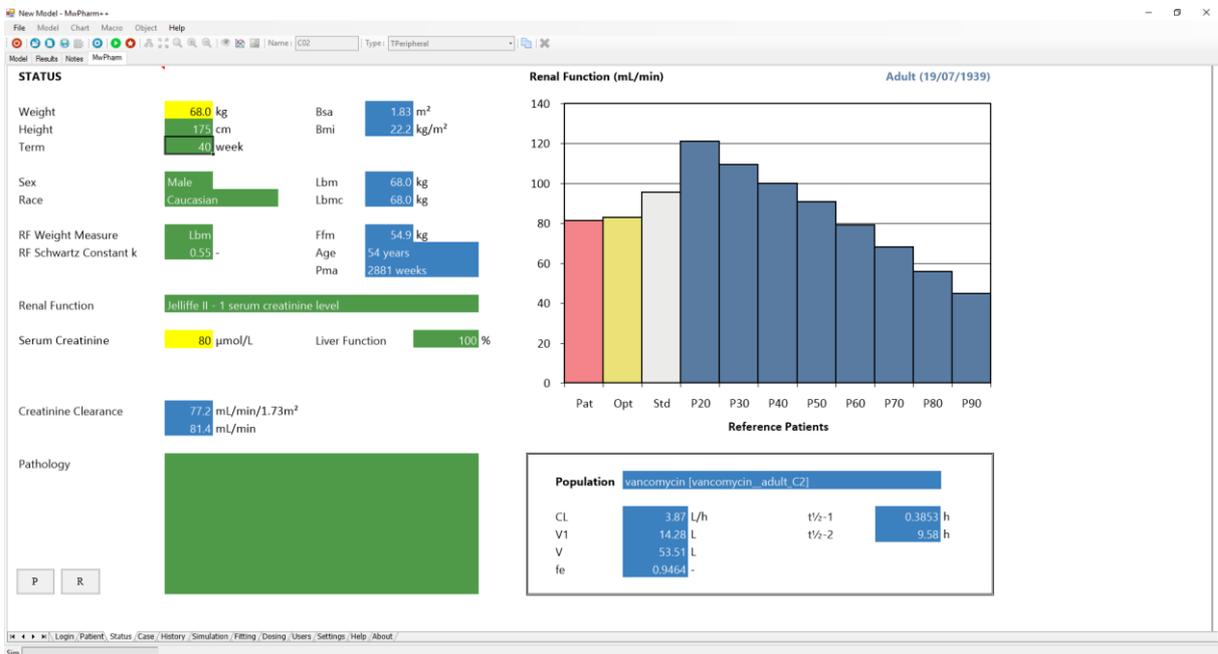
Após carregar o paciente selecionado, o software abre a aba de histórico, contendo as informações de dosagens administradas e concentrações obtidas, associadas ao horário de cada evento. A Figura 6 exibe a tela de histórico de um paciente de exemplo no MWPharm©. Na tela de status, pode-se verificar os dados fisiológicos do paciente carregado, como peso, altura, idade, gênero, entre outros, exibida na Figura 7.

Figura 6 - Histórico MWPharm©



Fonte: MWPharm©

Figura 7 - Status MWPharm©

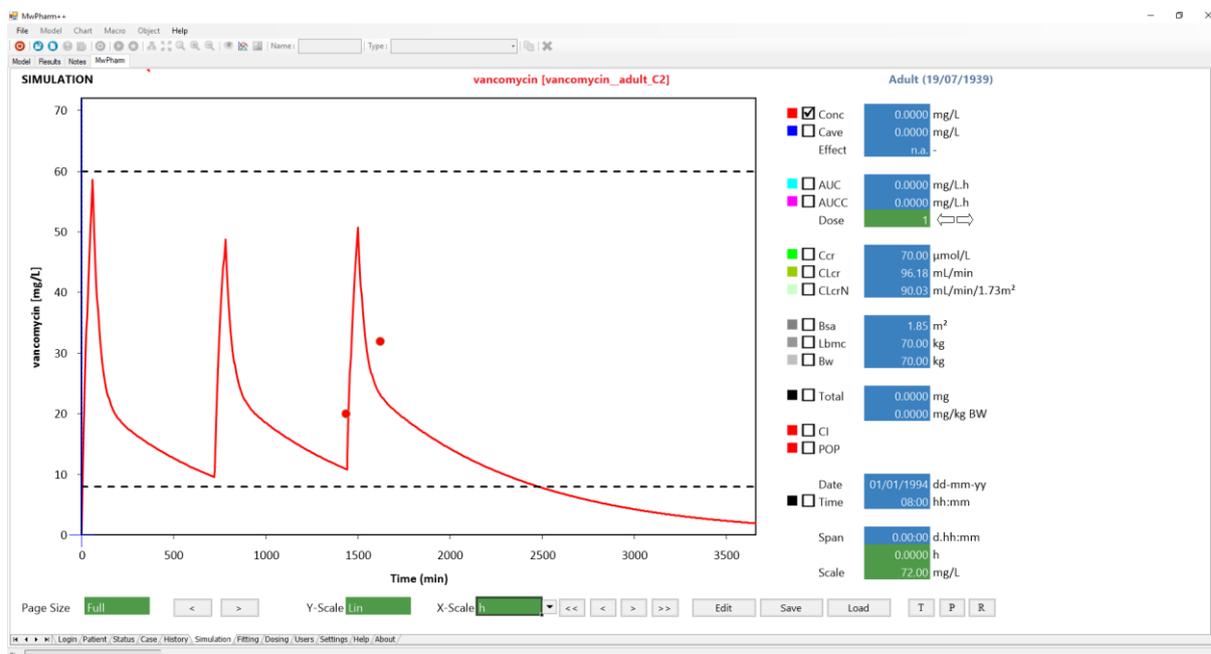


Fonte: MWPharm©

Na tela de caso, pode-se indicar o modelo de fármaco utilizado em um determinado tratamento, a enfermidade e outras variáveis relacionadas. Após a seleção do caso, a tela de simulação exibe os resultados de um regime de dosagem previsto, com as curvas de

concentração e os parâmetros do modelo conforme a Figura 8. A simulação é baseada nas informações do histórico.

**Figura 8 - Simulação MWPharm©**



Fonte: MWPharm©

Além das funções descritas acima, há a tela de ajuste. Nela, pode-se escolher entre os algoritmos de regressão e realizar o ajuste bayesiano dos parâmetros do paciente. Após o ajuste, é possível verificar na tela de Status os valores novos, além de voltar aos valores populacionais anteriores.

- **PrecisePK©**

O software PrecisePK© está disponível para download no site da empresa, <http://precisepk.com/download>, sob uma licença de demonstração. Como a versão demo não permite a opção de interação com um banco de dados, o cadastro do cliente é feito no momento da execução. Dados gerais do paciente, como peso, altura e nascimento, são solicitados, e logo após o fármaco e a creatinina sérica, ou *clearance*. A Figura 9 mostra a tela inicial para cadastro de pacientes.

**Figura 9 - Cadastro de paciente PrecisePK©**

The screenshot shows a software window titled "Patient & Case Data" with a close button (X) in the top right corner. The window is divided into two main sections: "Patient" on the left and "Case" on the right. At the top center, it says "Precise PK DEMO" and on the top right, the date "2017/06/09" is displayed.

**Patient Section:**

- Last: Patient
- First: Demo
- Hosp ID: 01
- Sex:  Male  Female
- Birthdate: 1994 / 11 / 03
- Weight: 69  lb  kg
- Height: 175  in  cm
- Body Mass Index: 22.53 kg/m<sup>2</sup>
- Body Surface Area: 1.83 m<sup>2</sup>
- Lean Body Mass: 55.40 kg
- Ideal Body Weight: 70.46 kg

**Case Section:**

- Drug: Vancomycin
- Drug Factors: [button]
- Crs: Stable Renal Function - 1 Crs value
- Cr1: 1 mg/dL
- Cr2 Earlier: [input] mg/dL
- Time Interval: [input] hr
- CLcr: [input] mL/min

At the bottom of each section are "Patient Note" and "Case Note" text areas. At the bottom of the window are "v17.04.19", "Cancel", and "Continue" buttons.

Fonte: PrecisePK©

Após o cadastro dos dados do paciente, deve-se visualizar os parâmetros farmacocinéticos calculados através dos métodos populacionais no lado esquerdo da tela principal. No menu central, é possível alterar os valores populacionais para adequação à realidade do ambiente clínico, e à direita estão os parâmetros bayesianos.

No menu do topo, estão as opções para iniciar um regime de dosagem, editar ou visualizar o histórico do paciente, simular as curvas de concentração e executar o ajuste das mesmas. A Figura 10 exibe a tela principal do PrecisePK©.

**Figura 10 - Tela principal PrecisePK©**

Fonte: PrecisePK©

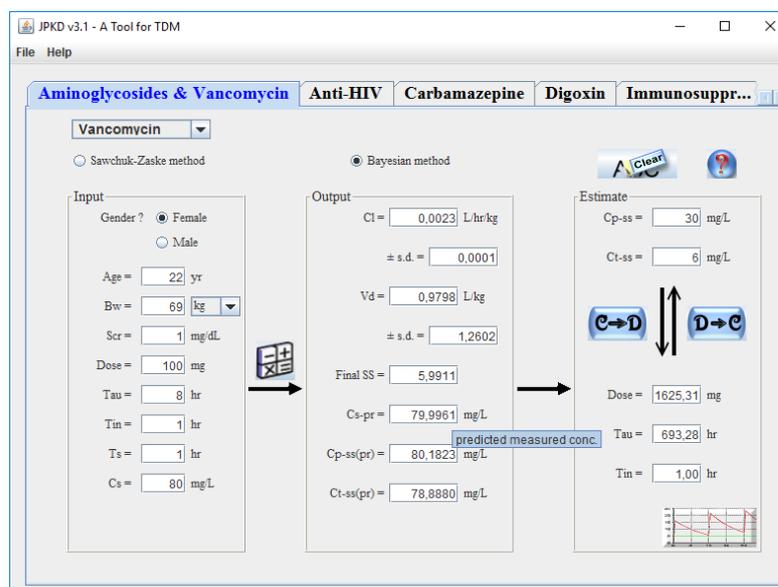
A seção de simulação apresenta menos elementos em comparação ao MWPharm©. É solicitado o *input* da dose desejada, intervalo entre as doses e tempo de infusão, após o que o software gera as curvas de concentração do fármaco. Além da tela de simulação, o software apresenta uma tela de previsão do regime de dosagem, sendo que as duas apresentam formato similar.

Além destas, o PrecisePK© apresenta uma tela de histórico de dosagem diferente da exibida pelo MWPharm©: neste, a tabela de dosagens contém dosagens previstas/administradas juntamente com concentrações obtidas. Já no primeiro as duas informações encontram-se em tabelas separadas.

- JPKD

O JPKD é um *freeware* disponibilizado sob o endereço <http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd/downloadJPKD.htm>, consistindo de um arquivo *jar* que prescinde de instalação. O software é apresentado em uma única tela, contendo uma aba para cada opção de modelo. É possível, através dessa tela inicial, obter uma previsão simplificada, sem curvas de concentração, porém permite calcular uma concentração média em estado estacionário a partir de uma dose inicial, bem como fazer o caminho inverso e calcular a dose necessária para chegar a uma concentração-alvo. O JPKD é exibido na Figura 11.

Figura 11 - JPKD



Fonte: JPKD

- DoseMe

O software DoseMe© é disponibilizado em forma de aplicativo para smartphones e como uma plataforma web, acessível através do site <https://tdi.doseme.com.au>. A aplicação é mantida pelo The Dosing Institute©. O acesso requer um login a partir de uma instituição de ensino, bem como um cadastro através da instituição.

As funcionalidades do software estão acessíveis a partir de uma tabela de pacientes registrados. É possível, a partir daí, registrar um novo paciente, editar pacientes existentes, ou selecionar um caso e seguir para as próximas funções. Ao selecionar um paciente, suas informações são exibidas antes de prosseguir. Seleciona-se, então, um fármaco para gerar um “curso”, ou tratamento.

O software exibe, então, uma série de abas para gerenciamento da situação do paciente. Pode-se acessar os gráficos de doses, previsões, histórico de doses e concentrações, inserir dosagens e resultados. O histórico de doses é exibido na Figura 12.

Figura 12 - DoseMe©

Historical Plot **Doses** Lab Results Patient Information Drug Information

+ Add Dose Add Multiple Doses Delete Selected Search:

	Dose Time	Amount	Clinician
<input type="button" value="Edit"/> <input type="button" value="Delete"/>	14 Jun 2013 08:00	100 mg	Mr Vitor Ebertz
<input type="button" value="Edit"/> <input type="button" value="Delete"/>	13 Jun 2013 20:00	100 mg	Mr Vitor Ebertz
<input type="button" value="Edit"/> <input type="button" value="Delete"/>	13 Jun 2013 08:00	100 mg	Mr Vitor Ebertz
<input type="button" value="Edit"/> <input type="button" value="Delete"/>	12 Jun 2013 20:00	200 mg	Mr Vitor Ebertz

Showing 1 to 4 of 4 entries Previous **1** Next

## Calculate Dose

Simulate Dose(s) **Peak only** Trough only Range

**Note:** Please complete the form below to draw the simulated dose plot. i

**Tip:** Hover the mouse over data to see the value, or drag to select an area to zoom, and double-click to reset the zoom.

Dose Simulation Options

Dose  mg

Dosing Interval  hours

Number of Doses  doses

Generate historical / retrospective dose recommendation

Fonte: The Dosing Institute©

A Tabela 1 expõe as funcionalidades e limitações encontradas em cada programa:

Tabela 1 - Funcionalidades e limitações dos softwares analisados

	Licença	Exibe parâmetros farmacocinéticos iniciais	Banco de dados de pacientes	Implementa ajuste bayesiano
DoseMe	Comercial	Não	Sim	Sim
JPKD	Freeware	Não	Não	Sim
PrecisePK	Comercial	Sim	Sim	Sim
MWPharm	Comercial	Sim	Sim	Sim

## 2.2 Funcionalidades

Com base nos softwares testados, na literatura especializada e no apoio do Grupo de Pesquisa em Farmacocinética da Universidade Feevale, foi possível extrair algumas funcionalidades e características desejadas para o software que a presente pesquisa propõe:

- Cadastro de pacientes e suas informações fisiológicas
- Cálculo de parâmetros farmacocinéticos a partir das informações fisiológicas
- Simulação de curvas de concentração do fármaco
- Histórico de dosagens
- Histórico de concentrações
- Ajuste bayesiano dos parâmetros farmacocinéticos

Todas as funcionalidades encontradas serão consideradas no momento da modelagem do software. O objetivo é proporcionar uma ferramenta útil para manter as informações dos pacientes, com a possibilidade de apresentar um histórico de casos já aplicados e acompanhamento, não restringindo a aplicação do software a uma simulação por si só. No capítulo seguinte, as funcionalidades acima listadas serão desenvolvidas em especificações de requisitos e casos de uso, propondo um modelo de software a ser desenvolvido.

### 3 MODELAGEM E DESENVOLVIMENTO

O objetivo final da presente pesquisa é a elaboração de um software capaz de executar as funções de cálculo de regime de dosagens, simulação de curvas de concentração e ajuste individualizado de parâmetros farmacocinéticos. A definição de software de acordo com Pressmann (2016) segue:

Software consiste em (1) instruções (programas de computador) que, quando executadas, fornecem características, funções e desempenho desejados; (2) estruturas de dados que possibilitam aos programas manipular informações adequadamente; e (3) informação descritiva, tanto na forma impressa quanto na virtual, descrevendo a operação e o uso dos programas.

Conforme a classificação de Pressmann (2016), avalia-se que um software para análise farmacocinética pertence à categoria de Software Científico, visto que a utilização é voltada para a geração de modelos a partir de estudos populacionais. Contudo, não faz parte do escopo deste trabalho a obtenção de modelos farmacocinéticos, mas a aplicação de modelos já existentes em casos individuais. Portanto, a categoria de Software de Aplicação é mais adequada ao programa em questão, sendo voltada à solução de um problema técnico. Pode-se também entender esta solução como uma Aplicação Web, dado o meio escolhido para a interface com o usuário.

Segundo Booch, Rumbaugh e Jacobson (2005), quanto mais complexo um sistema de software, maior a necessidade de modelagem, com o intuito de prevenir erros e permitir a elaboração dessa complexidade em problemas menores. É possível, através da modelagem, descrever a organização do software e planejar o seu desenvolvimento.

Ainda conforme Booch, Rumbaugh e Jacobson (2005), a linguagem UML é um padrão para o projeto de sistemas, utilizada para gerar os artefatos que representarão o modelo do software. Elementos da UML serão utilizadas para realizar a modelagem do software proposto pela presente pesquisa. A UML propõe o uso de itens (classes, interfaces, casos de uso, etc.), relacionamentos e diagramas para a modelagem.

Neste capítulo, serão apresentados os requisitos e casos de uso aplicados neste projeto, bem como uma descrição das tecnologias envolvidas, desde o banco de dados até a interface da aplicação.

### 3.1 Tecnologia

Este subcapítulo trata da tecnologia escolhida para o desenvolvimento da aplicação. Serão indicados e brevemente introduzidos a linguagem de programação escolhida, o servidor de banco de dados, a interface e a estrutura em que o software será organizado. Serão apresentados também os passos para a configuração do ambiente.

#### 3.1.1 Linguagem de programação

A linguagem de programação escolhida para a implementação do software é o R, em virtude do seu enfoque em estatística e pesquisa científica (BEELEY, 2013). De acordo com a definição da linguagem, o R é voltado para a estatística e provê ferramentas para a geração de gráficos. Beeley (2013) afirma que o R é uma linguagem *open-source* e gratuita, contendo diversas extensões desenvolvidas por usuários.

O acesso à memória é feito através de objetos, que são estruturas de dados acessados por variáveis e símbolos. O R contém 16 tipos de objetos, entre eles vetores, listas, símbolos e funções. Até os símbolos que apontam para os objetos são considerados objetos. O comando “typeof” pode ser utilizado para verificar o tipo de um objeto específico. Com exceção do tipo de objeto nulo, todos os objetos no R possuem atributos como nome e dimensão (R Team).

Conforme Ihaka (1996), a computação em R ocorre através de funções. As funções também são objetos, e utilizam-se de acesso a um ambiente. O ambiente é definido como uma lista dos nomes dos objetos e seus valores, e as funções interagem com este ambiente.

Para utilizar o R, é necessário instalar o compilador disponível em <http://www.cran.r-project.org>. Juntamente com o interpretador, pode-se instalar um IDE (*Integrated Development Environment*, ou Ambiente Integrado de Desenvolvimento) alternativo (BEELEY, 2013). Neste caso, foi utilizado o RStudio, disponível em <http://www.rstudio.com>.

Um dos pacotes disponíveis para R é o Shiny, cuja funcionalidade é possibilitar o desenvolvimento de interfaces gráficas de maneira simples e direta. Para instalação do Shiny, pode ser utilizado o método padrão de instalação de pacotes: o comando “install.packages()”. Neste caso, “install.packages(“Shiny”)”. Após a instalação, é necessário carregar a biblioteca, com o uso do comando “library(Shiny)” (BEELEY, 2013).

Para o propósito deste projeto, foi feita a instalação do RStudio e da biblioteca Shiny em um servidor Ubuntu, acessível através de [ceted.feevale.br:8787](http://ceted.feevale.br:8787). Através do RStudio

acessado desta forma, é possível editar o código-fonte e executar a aplicação em um navegador. Já a versão final do software foi publicada em um servidor *shiny*, instalado no mesmo servidor Ubuntu. Nesse servidor, a aplicação foi disponibilizada através do seguinte endereço: <http://ceted.feevale.br:3838/PKSoft/Shiny/>.

### 3.1.2 Banco de dados

Conforme Heuser (2009), um banco de dados pode ser definido como um conjunto de arquivos integrados contendo dados que atendem a uma determinada aplicação ou conjunto de aplicações. Um Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados (SGBD), por outro lado, é considerado um software ou sistema capaz de inserir, pesquisar e alterar as informações contidas no banco. Suehring (2002) afirma que o uso de banco de dados favorece o desenvolvimento de software em virtude da velocidade de armazenamento e consulta, uso e análise dos dados, precisão e integridade.

Para a presente proposta, o servidor de banco de dados e SGBD utilizado será o MySQL, em virtude da sua estabilidade e suporte (SUEHRING, 2002), combinados com a disponibilidade sem custos. Ainda conforme Suehring (2002), o MySQL oferece a melhor relação custo-benefício entre os principais bancos, e apresenta compatibilidade com uma grande variedade de ambientes, incluindo o Linux, sistema utilizado no servidor da aplicação proposta. Possui ainda especial afinidade para aplicações Web, justamente a apresentação escolhida para este sistema.

O software foi projetado para execução em um servidor Ubuntu, acessado através de uma interface web provida pela biblioteca Shiny. O servidor em questão executa o interpretador R, bem como a IDE RStudio, e é acessível pela internet através do endereço <http://ceted.feevale.br:8787>, sendo necessária autenticação para acesso ao código-fonte.

Para persistência dos dados dos pacientes, será utilizado o servidor MySQL, instalado no mesmo servidor e acessível através de [ceted.feevale.br:3306](http://ceted.feevale.br:3306). Para integração com o banco, será utilizada a biblioteca RMySQL, que atua como uma ODBC (*Open Database Connectivity*, ou Conectividade Aberta de Banco de Dados), entregando as queries da aplicação ao banco e devolvendo os resultados para a aplicação. Para instalação da biblioteca RMySQL, pode-se utilizar o comando padrão de instalação de pacotes: `install.packages("RMySQL")`, sendo carregada no código-fonte do software através do comando `package(RMySQL)`.

### 3.2 Requisitos

De acordo com Filho (2003), os responsáveis pelo desenvolvimento de um software devem atuar junto a seus usuários, clientes ou seus representantes para efetuar o levantamento dos requisitos. Os requisitos são características a que o software deve atender para ser considerado aceitável. O resultado é a Especificação de Requisitos de Software (ERSw), que deve conter a definição da funcionalidade do software, suas interações com hardware, usuários e outros sistemas, o desempenho esperado e restrições da aplicação. Os requisitos estão divididos em funcionais e não-funcionais, sendo os primeiros as definições de comportamentos dos sistemas em determinados casos e os últimos características adjacentes a estes comportamentos.

Ao longo do desenvolvimento desta pesquisa, durante reuniões com a equipe do Grupo de Pesquisa em Farmacocinética; investigação de softwares similares; e com o apoio da literatura especializada, foram obtidos os requisitos pertinentes ao software proposto, sendo exibidos na Tabela 2. As regras de negócio estão listadas na Tabela 3.

Tabela 2 - Requisitos funcionais.

RF01	Cadastrar novos pacientes
RF02	Alterar dados pessoais dos pacientes
RF03	Criar regime de dosagens
RF04	Alterar regime de dosagens
RF05	Acessar histórico do paciente
RF06	Cadastrar dosagem de fármaco
RF07	Simular curvas de concentração
RF08	Cadastrar concentração medida
RF09	Ajustar parâmetros farmacocinéticos do paciente

Tabela 3 - Tabela de regras de negócio

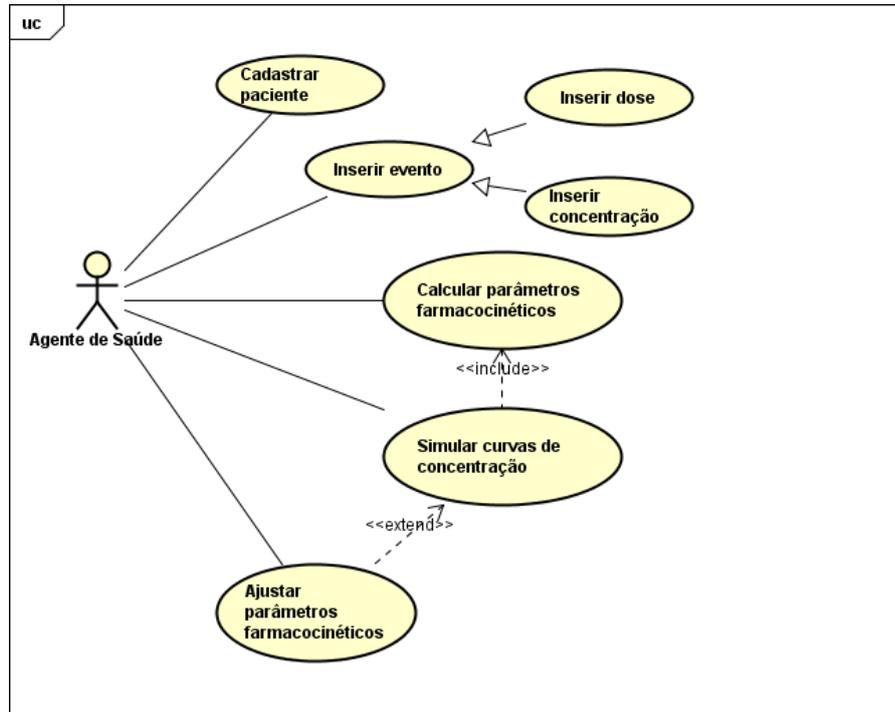
Requisito	RN	Descrição
RF01	RN01	O cadastro de pacientes deve abranger fatores modificadores
RF01	RN02	Os pacientes devem ser únicos
RF02	RN03	As alterações de dados fisiológicos devem ser registradas em histórico
RF03	RN04	O regime de dosagem corresponde a um medicamento para um paciente

RF04	RN05	As doses possíveis no regime sugerido devem corresponder às dosagens disponíveis no local de tratamento
RF04	RN06	O regime de dosagem deve ser ajustável por dose individual
RF04	RN07	Doses individuais devem apresentar alterações de horário de início, dosagem e intervalo entre as doses
RF05	RN08	O histórico do paciente deve conter dados dos regimes de dosagens e alterações dos dados pessoais
RF05	RN09	Deve ser possível filtrar o regime de dosagem por fármaco, ainda exibindo as alterações de dados fisiológicos
RF06	RN10	O sistema deve registrar que a dosagem foi efetivamente administrada
RF06	RN11	Deve ser obrigatório informar horário e dosagem
RF07	RN12	As curvas de concentração devem ser ajustadas automaticamente quando os parâmetros farmacocinéticos forem modificados
RF07	RN13	O sistema deve utilizar os dados fisiológicos já registrados no cadastro de paciente
RF08	RN14	As concentrações devem ser incluídas no histórico do paciente
RF09	RN15	O ajuste de parâmetros só pode ser realizado após a obtenção de concentrações

### 3.3 Modelo de casos de uso

Conforme Castro, Cruz e Oddone (2013, apud Guedes, 2011, p. 30) afirmam que o diagrama de casos de uso é um diagrama geral da UML, utilizado na fase inicial, para análise dos requisitos. O objetivo é informar quem irá interagir com o sistema e quais são as funcionalidades que este irá oferecer. Os casos de uso, por sua vez, descrevem as interações entre os atores e o sistema, com a finalidade de informar os comportamentos do software, sem abordar suas características não-funcionais. Conforme essa definição, a Figura 13 exibe o diagrama de casos de uso para o software proposto pela presente pesquisa.

Figura 13 - Diagrama de Casos de Uso



O diagrama acima representa os casos de uso das funções que o programa deve executar, sendo as principais a simulação de curvas de concentração e o ajuste dos parâmetros. A partir do diagrama, pode-se identificar que o cadastro de pacientes é um evento isolado, sem ligação com os outros casos. Novos eventos cadastrados podem ser concentrações obtidas em laboratório ou doses administradas. O cálculo dos parâmetros farmacocinéticos pode ser feito isoladamente, mas é necessário para a simulação de curvas de concentração. A simulação, por sua vez, pode servir de partida para o ajuste de parâmetros, porém este pode ser acessado sem que necessariamente o usuário esteja visualizando a simulação. A especificação desses casos de uso, respectivamente, está demonstrada na Tabela 4 e na Tabela 5.

Tabela 4 - Especificação de caso de uso "simular concentração"

Especificação de Caso de Uso	
<b>Caso de Uso:</b>	Simular concentração
<b>Atores</b>	
Primário	Agente de saúde
Secundário	Paciente
<b>Pré-condições</b>	
<b>Fluxo Básico</b>	
1	Caso de uso inicia quando o agente de saúde clica no botão Simular na tela Pacientes

2	Sistema exibe a tela de simulação
3	Caso agente de saúde clique em Carregar simulação, desvio para o Fluxo Alternativo 1
4	Agente de saúde clica em Calcular Parâmetros
5	Sistema exibe os dados do paciente e os parâmetros farmacocinéticos populacionais
6	Agente de saúde seleciona o valor da dose, intervalo e data inicial e clica em Simular
7	Sistema exibe as curvas de concentração
8	Caso agente de saúde clique em Ajustar parâmetros, desvio para o Fluxo Alternativo 2
9	Fim do caso de uso
<b>Fluxo Alternativo 1</b>	
1	Fluxo inicia quando o agente de saúde clica em Carregar simulação
2	Sistema exibe nos campos de entrada como valor padrão os valores inseridos na última simulação registrada no histórico referente ao tratamento
3	Retorna ao fluxo básico, passo 4

O caso de uso exibido na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, referente à simulação de curvas de concentração, pode ser acessado quando já existem pacientes cadastrados. O paciente e o fármaco são selecionados, e então é necessário inserir uma dose inicial e intervalo entre doses. A partir desse ponto, o sistema gera um gráfico contendo as curvas de concentração do fármaco. A utilidade principal da simulação é permitir ao usuário a visualização de alterações na dosagem e intervalo. O sistema gera valores de dose com precisão decimal, e por vezes é mais útil para o usuário obter um arredondamento. A tela de simulação permite verificar se o arredondamento do usuário permanece dentro da janela terapêutica, e procurar os valores mais adequados para uso com os recursos disponíveis.

Tabela 5 - Especificação de caso de uso "ajustar parâmetros farmacocinéticos"

<b>Especificação de Caso de Uso</b>	
Caso de Uso: Ajustar parâmetros farmacocinéticos	
<b>Atores</b>	
Primário	Agente de Saúde
Secundário	Paciente
<b>Pré-Condições</b>	
1	Paciente está cadastrado no banco de dados
2	Existe ao menos uma informação de concentração no histórico do paciente

3	Existe uma sequência de doses no histórico do paciente
4	Agente de saúde selecionou um paciente na tela Pacientes
5	Agente de saúde selecionou um tratamento na tela Pacientes
<b>Fluxo Básico</b>	
1	Caso de uso inicia quando o Agente de Saúde clica em Simular na tela Pacientes.
2	Sistema exibe a tela de simulação
3	Agente de saúde seleciona os dados do regime de dosagem, clica em Calcular parâmetros
4	Sistema exibe os parâmetros populacionais
5	Agente de saúde clica em Simular
6	Sistema exibe a curva de simulação inicial
7	Agente de saúde clica em Ajustar parâmetros
8	Sistema exibe os parâmetros ajustados e a curva ajustada
9	Fim do caso de uso
<b>Fluxo de Exceção 1</b>	
1	Fluxo ocorre quando o usuário não inseriu nenhuma concentração para o tratamento selecionado
2	Sistema retorna o valor da estimativa inicial para os parâmetros ajustados
3	Fim do fluxo de exceção

O ajuste de dosagens requer pouca interação com o usuário, ficando a maior parte da carga concentrada no algoritmo de mínimos quadrados para ajuste de parâmetros, daí a simplicidade do fluxo do caso de uso. Fica a cargo do usuário, após ajustados os parâmetros, manter a informação nova ou descartá-la, voltando para os parâmetros populacionais. Os novos parâmetros podem ser utilizados, então, para uma simulação mais precisa.

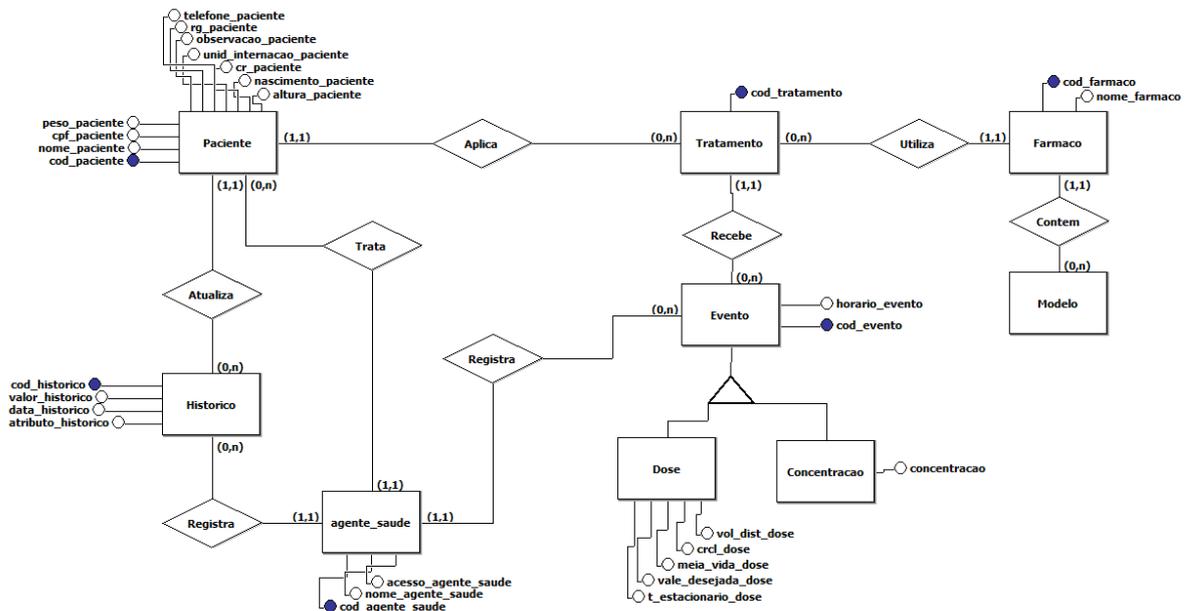
### 3.4 Modelo do banco de dados

A Figura 14 apresenta o modelo conceitual do banco de dados do software proposto. O modelo conceitual, segundo Heuser (2009), é uma descrição da estrutura que o banco irá adquirir, sem levar em conta aspectos da ferramenta utilizada.

No modelo conceitual, a tabela Paciente está relacionada com Histórico, que contém as alterações dos parâmetros fisiológicos e farmacocinéticos, sendo registrada por um Agente de Saúde, que não terá diferenças de acessos no software proposto por esta pesquisa, mas foi implementado no banco para incrementos futuros. A tabela Tratamento relaciona Paciente e

Fármaco, contendo cada tratamento realizado para um dado paciente. O Evento, podendo ser uma dosagem ou concentração, está associado não ao paciente, mas ao tratamento, visto que a dose ou concentração diz respeito a um fármaco específico para aquele paciente. Através de um relacionamento 1 para n, a tabela Fármaco está relacionada à tabela Modelo, que não será utilizada no escopo deste trabalho, porém é importante para conter outros modelos de fármacos além do implementado no software proposto.

Figura 14 - Modelo entidade-relacionamento do software proposto



O modelo proposto neste capítulo, desenvolvido a partir da pesquisa bibliográfica, da análise dos softwares já consagrados, reuniões com os especialistas em farmacocinética, será utilizado na implementação do software PKSoft, a ferramenta que este trabalho propõe com o objetivo de gerenciar e simular regimes de dosagens, com ajuste individualizado dos parâmetros farmacocinéticos dos pacientes. No próximo capítulo, o PKSoft é detalhado e são pontuados aspectos importantes do seu desenvolvimento.

## 4 PKSOFT

Neste capítulo, será descrito o software PKSoft, com um maior detalhamento para as funcionalidades de simulação de concentrações e ajuste bayesiano. Também serão discutidas as soluções adotadas durante o processo de desenvolvimento, juntamente com as dificuldades encontradas. O desenvolvimento do software será dividido em interface gráfica, registro de pacientes e histórico, simulação de concentrações e ajuste bayesiano.

### 4.1 Interface gráfica

A interface gráfica, conforme detalhado no capítulo Modelagem e Desenvolvimento, foi desenvolvida utilizando a biblioteca Shiny, em função da visualização limpa que é proporcionada pela aparência padrão da biblioteca. As telas do programa são acessadas a partir de um menu superior, e no próprio fluxo do programa o usuário é direcionado para a tela seguinte através de botões. A tela inicial, Pacientes, contém as informações de todos os pacientes cadastrados e dos tratamentos em andamento para estes. A partir dela, o usuário pode ser direcionado para as demais conforme a ação desejada.

De acordo com Beeley (2013), a plataforma *Shiny* para R interage com o *back-end* através do *ID* de *input* e *output*, sendo possível coletar ou definir o valor de um determinado campo através das variáveis globais *input\$* e *output\$* mais o identificador único de cada campo, definido na sua inicialização. Dessa forma, no código do servidor, pode-se enviar para um campo de texto “id\_do\_campo” na interface gráfica uma informação obtida do banco de dados através da variável *output\$id\_do\_campo*. Da mesma maneira, pode-se recuperar uma informação obtida de uma caixa de seleção “id\_da\_caixa” através da variável *input\$id\_da\_caixa*.

Para a exibição das tabelas, foi utilizada a biblioteca *datatable*. Através dela, é possível exibir tabelas geradas a partir de *data frames*, outro recurso comum na linguagem R, e obter como entrada uma ou mais linhas selecionadas pelo usuário. O código da linha selecionada pode ser, então, utilizado para recuperar a linha do *data frame* que originou a tabela. O uso de tabelas responsivas, através do parâmetro ‘responsive’ na renderização do *datatable*, faz com que o conteúdo da tela se ajuste às dimensões da janela, o que é útil para os casos como a tela de Pacientes, que contém duas tabelas sendo exibidas lado a lado.

## 4.2 Registro de pacientes e histórico

O registro de tratamentos e pacientes é exibido a partir da tela de Pacientes, exibida na Figura 15, onde são implementadas as funções de inserir novos pacientes, novos tratamentos, exibir o histórico de um tratamento e proceder à tela de simulação após carregar os dados de um tratamento.

Todas as telas do programa possuem um botão para acesso na tela de Pacientes: o botão Inserir abaixo da tabela Pacientes direciona para a tela Novo Paciente, e o mesmo ocorre com o botão Inserir abaixo da tabela Tratamentos, levando à tela Novo Tratamento. O botão Histórico abaixo da tabela Tratamentos carrega os dados do paciente e exibe a tela Histórico. O botão Simular, abaixo da tabela Tratamentos, leva à tela de Simulação de Concentrações.

Figura 15 - Tela de Pacientes

The screenshot shows the PKSoft web application interface. At the top, there are navigation tabs: Pacientes (selected), Histórico, Novo Paciente, Novo Tratamento, and Simulação de Concentrações. Below the tabs, there are two main sections: 'Pacientes' and 'Tratamentos'.

**Pacientes Section:**

- Search:
- Table with columns: Cod. Paciente, Nome, CPF, Data de Nascimento, Unidade de Internação.
- Table content:
 

Cod. Paciente	Nome	CPF	Data de Nascimento	Unidade de Internação
1	Vitor	123	1994-11-03	1
2	Paulo	123	2017-10-11	1
3	João	123	1991-11-21	1
- Showing 1 to 3 of 3 entries. Navigation: Previous, 1, Next.
- Buttons: Inserir, Alterar, Remover, Selecionar.

**Tratamentos Section:**

- Search:
- Table with columns: Paciente, Fármaco, Cod. Tratamento.
- Table content:
 

Paciente	Fármaco	Cod. Tratamento
1	Vancomicina	40
- Showing 1 to 1 of 1 entries. Navigation: Previous, 1, Next.
- Buttons: Inserir, Alterar, Remover, Histórico, Simular.

O registro de pacientes é efetuado através de uma tela específica – Novo Paciente –, e é nesse momento que o agente de saúde insere os dados fisiológicos iniciais, que serão posteriormente utilizados para o cálculo dos parâmetros subsequentes. São armazenados o nome, data de nascimento, peso, altura, nível de creatinina sérica e informações de contato e identificação, preenchidos pelo agente de saúde responsável. Após a confirmação, o usuário é direcionado para a tela Pacientes, podendo verificar na tabela atualizada que o novo paciente foi inserido. A Figura 16 exibe a tela de cadastro de pacientes.

Figura 16 - Tela de Cadastro de Pacientes

PKSoft

Pacientes Histórico Novo Paciente Novo Tratamento Simulação de Concentrações

### Novo Paciente

Nome	Altura	Observação
<input type="text" value="Vitor"/>	<input type="text" value="178"/>	<input type="text" value="Teste"/>
CPF	Gênero	RG
<input type="text" value="000"/>	<input type="text" value="Masculino"/>	<input type="text" value="000"/>
Data de Nascimento	Creatinina sérica	Telefone
<input type="text" value="1999-06-16"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="000"/>
Peso	Unidade de Internação	Agente de Saúde
<input type="text" value="89"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="Fernando"/>

A tela Novo Paciente contém todos os campos necessários para a inserção das características fisiológicas observáveis (idade, peso, altura, gênero, creatinina sérica) que serão utilizadas no cálculo dos parâmetros fisiológicos e farmacocinéticos. Também nessa tela estão os campos de informações para contato: CPF, telefone, RG, Unidade de Internação, Agente de Saúde, bem como um campo Observação para comentários gerais.

Todas as interações do histórico e da simulação fazem referência não ao paciente, mas sim ao tratamento, que é a ligação entre um paciente e um fármaco. Dessa forma, a simulação de concentrações é feita para doses administradas de um fármaco específico para um dado paciente. Paciente e tratamento devem ser selecionados através das tabelas na tela Pacientes, exibida na Figura 15, antes de proceder às telas de Histórico ou Simulação. A Figura 17 exibe a tela de cadastro de tratamento.

Através da tabela na tela Novo Tratamento (Figura 17), seleciona-se o paciente, devidamente cadastrado no banco de dados da aplicação. Logo abaixo, fica uma caixa de seleção para o modelo do fármaco. Como no presente trabalho foi implementado apenas um modelo (para o fármaco Vancomicina), com o intuito de testar e comparar a ferramenta, ainda não existem outras opções para seleção.

Figura 17 - Tela Novo Tratamento

The screenshot shows the PKSoft web application interface. At the top, there is a navigation menu with the following items: Pacientes, Histórico, Novo Paciente, Novo Tratamento (highlighted), and Simulação de Concentrações. Below the navigation menu, the main heading is 'Novo Tratamento'. Underneath, there is a 'Show 10 entries' dropdown and a 'Search:' input field. A table displays patient information with the following columns: Cod. Paciente, Nome, CPF, Data de Nascimento, and Unidade de Internação. The table contains three rows of data:

Cod. Paciente	Nome	CPF	Data de Nascimento	Unidade de Internação
1	Vitor	123	1994-11-03	1
2	Paulo	123	2017-10-11	1
3	João	123	1991-11-21	1

Below the table, it says 'Showing 1 to 3 of 3 entries' and includes 'Previous' and 'Next' navigation buttons. Underneath the table, there is a 'Fármaco' dropdown menu currently set to 'Vancomicina' and a 'Confirmar' button.

Depois de cadastrado o tratamento, indicando que um dado paciente está sendo tratado com um determinado fármaco, o usuário pode proceder à tela “Histórico” (Figura 18), para verificar as ações já realizadas em relação àquele paciente, ou à tela “Simulação” (Figura 19). Na tela “Histórico”, o usuário pode optar por registrar um novo evento, seja ele uma dose prevista ou administrada para o paciente ou uma concentração mensurada. O nome do paciente é exibido no campo de texto na parte superior da tela, enquanto o código do tratamento é exibido como um campo da tabela. As concentrações adicionadas ao histórico são utilizadas para a simulação de concentrações. A Figura 18 mostra a tela de histórico, à qual o usuário é direcionado após selecionar, na tela Pacientes, um paciente e um tratamento, e clicar no botão Histórico. A partir da tela Histórico, é possível adicionar uma dose única, o que pode ser utilizado para alteração de uma dose incorreta inserida anteriormente. Também é possível, através do botão Inserir, registrar uma concentração medida. A caixa de seleção sobre o botão Inserir modifica o tipo de evento que será cadastrado. A inserção de ao menos uma concentração é necessária antes de fazer o ajuste bayesiano de parâmetros.

Figura 18 - Tela de Histórico de Doses e Concentrações Medidas

PKSoft

Pacientes Histórico Novo Paciente Novo Tratamento Simulação de Concentrações

## Histórico

Paciente

Vitor

Show 10 entries Search:

	Evento	Atributo	Valor	Horário	Tratamento
1	191	Dose	1000	2017-10-11 09:00:00	40
6	198	Concentração	8	2017-10-11 14:00:00	40
2	192	Dose	1000	2017-10-11 17:00:00	40
3	193	Dose	1000	2017-10-12 01:00:00	40
4	194	Dose	1000	2017-10-12 09:00:00	40
5	195	Dose	1000	2017-10-12 17:00:00	40

Showing 1 to 6 of 6 entries Previous 1 Next

Tipo de evento Valor (mg) Data Horário

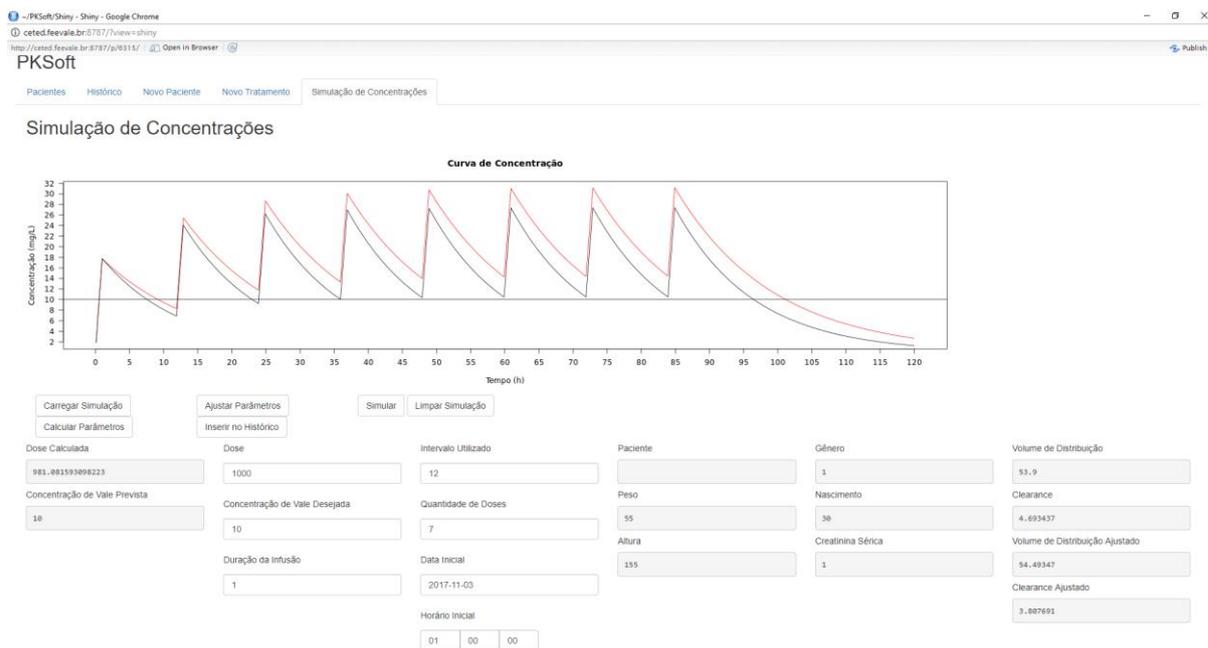
Dose 1000 2017-10-13 00 00 00

Inserir Remover

As telas exibidas nas Figura 15, Figura 16, Figura 17 e Figura 18 fazem parte da seção de registro e controle dos pacientes e tratamentos dentro do sistema proposto. As informações gerenciadas através dessas interfaces são utilizadas para os cálculos subsequentes. A Figura 19 representa a tela de simulação e ajuste de dosagens.

A tela de Simulação, representada na Figura 19, foi disposta da seguinte maneira: o gráfico contendo as curvas de simulação logo abaixo do título da página; os botões de ação logo abaixo; os campos exibindo a dose calculada e a concentração de vale prevista mais à esquerda, para referência; no centro, estão os campos editáveis contendo a dose utilizada, a concentração de vale, a duração da infusão do medicamento, o intervalo entre doses, a quantidade de doses administradas e a data e hora de início do regime de dosagens; e à direita, os dados dos pacientes juntamente com os parâmetros farmacocinéticos, estes na última coluna divididos entre estimativas iniciais e parâmetros ajustados.

Figura 19 - Tela de Simulação



### 4.3 Simulação de concentrações

A simulação de concentrações foi implementada na forma de um conjunto de pequenas funções, cada uma responsável pelo cálculo de algum parâmetro intermediário. Os dados observáveis (peso, altura, nascimento, creatinina sérica) são inseridos pelo agente de saúde no momento do cadastro do paciente, e, a partir destes, são calculados os parâmetros fisiológicos iniciais (*clearance* de creatinina, peso corporal ideal, peso ajustado). O próximo passo é gerar os parâmetros farmacocinéticos (*clearance* e volume de distribuição). Todos esses valores são gerados conforme as fórmulas propostas em modelos farmacocinéticos do fármaco desejado, podendo existir mais de um modelo por fármaco.

#### 4.3.1 Modelo farmacocinético da vancomicina

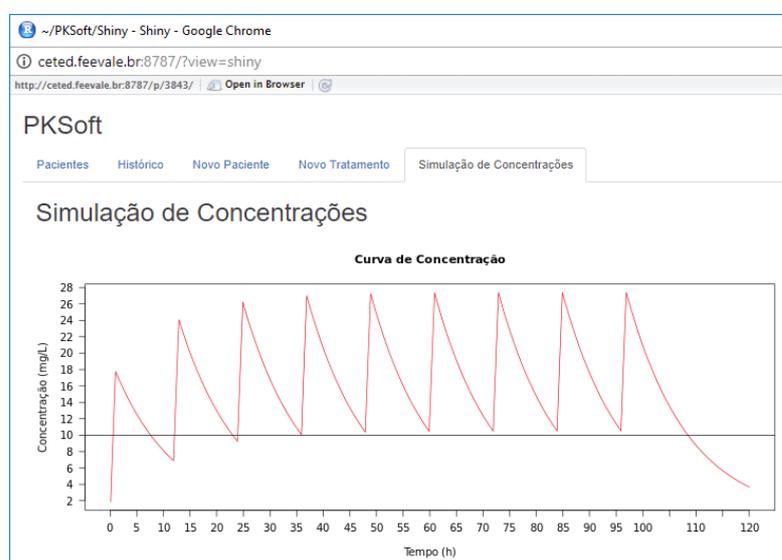
O modelo de fármaco implementado no PKSoft é referente à vancomicina, antibiótico aplicado em casos de algumas infecções resistentes a outros fármacos. (BAUER, 2014). A literatura propõe uma diversidade de equações para a estimativa inicial dos parâmetros farmacocinéticos deste medicamento. Bauer (2014) afirma que o volume de distribuição do fármaco obedece à equação  $V \text{ (L/kg)} = 0.7 \text{ (L/kg)} * \text{peso (kg)}$ , enquanto o *clearance* de vancomicina é estimado pela equação  $Cl \text{ (mL/min/kg)} = 0.695 * CrCl \text{ (mL/min)}/\text{peso (kg)} + 0.05$ .

O modelo utilizado, conforme indicação do Grupo de Pesquisa em Farmacocinética, é o proposto por Buelga (2005), com o *clearance* de vancomicina sendo calculado através da equação  $CL (L/h) = 1.08 * Cl_{Cr} (L/h)$ , e o volume de distribuição  $V = 0.98 * \text{peso}$ . O *clearance* é exibido na tela de Simulação, Figura 19, no campo Clearance. O volume de distribuição é exibido logo acima do clearance. O PKSoft mostra esses parâmetros na tela de Simulação de Concentrações (Figura 19) após a ação Calcular Parâmetros.

A concentração foi calculada utilizando a seguinte fórmula:  $C_{tss} (mg/L) = \text{Dose} (mg) / Cl (mg/L/h) * [(1 - e^{-k}) * (1 / (1 - e^{-k*t})) * (e^{-k * (t - 1)})]$ .  $C_{tss}$  é a concentração resultante, Dose representa a dose inicial,  $Cl$  representa o *clearance* de vancomicina,  $k$  representa o parâmetro  $K$ , que é o resultado da divisão do *clearance* pelo volume de distribuição, e  $t$  representa o tempo em horas. O resultado da fórmula para cada ponto no tempo é armazenado em um vetor que representa a curva de concentração para uma dose.

Após o cálculo inicial dos parâmetros farmacocinéticos, é aplicada a fórmula para obter a curva de concentrações ao longo do tempo, que leva em consideração a quantidade e valor de cada dosagem, o intervalo entre doses e o tempo de infusão, que são inseridos manualmente pelo agente de saúde na tela de simulação. O resultado é exibido por meio de um gráfico demonstrando a curva de concentração contra a concentração de vale e pico desejadas, em forma de linhas retas que delimitam a concentração máxima e mínima que se pretende alcançar. Essa sobreposição permite verificar rapidamente se os valores do fármaco, administrado conforme a dosagem e intervalos selecionados, permanecerão dentro da janela terapêutica.

Figura 20 - Gráfico de Simulação de Concentrações do Software PKSoft



O gráfico da simulação, conforme visto na Figura 20, representa uma sucessão de doses ao longo do tempo, em relação a uma linha reta que representa a concentração de vale desejada, ou seja, a menor concentração que se deseja atingir, informação fornecida pelo agente de saúde no campo “Concentração de Vale Desejada” da tela “Simulação” (Figura 19). A concentração do fármaco no organismo do paciente inicia no valor 0 para a sua concentração máxima após a administração, e volta a decair até que nova dose seja administrada, o que ocorre após o intervalo definido no campo “Intervalo” da tela “Simulação” (Figura 19). Dessa forma, quando a segunda dose é aplicada, a concentração do fármaco ainda não atingiu o valor de 0 mg/L. Portanto, no momento da aplicação da segunda dose, a concentração final é a soma do restante da concentração da dose anterior com a concentração alcançada pela nova dose. Assim, faz-se necessário gerar um vetor contendo a soma das doses sobrepostas ao longo do tempo.

Após a etapa de simulação, o usuário tem a opção de inserir os dados no histórico. Caso essa opção seja selecionada, o programa armazena no banco de dados a quantidade de doses escolhida pelo usuário, partindo do horário de início selecionado na tela de simulação. Junto com essas informações, o programa também armazena os valores da simulação, como horário, intervalo e duração da infusão, para que os ajustes posteriores sejam feitos utilizando os mesmos dados da simulação inserida no histórico.

#### 4.4 Ajuste bayesiano

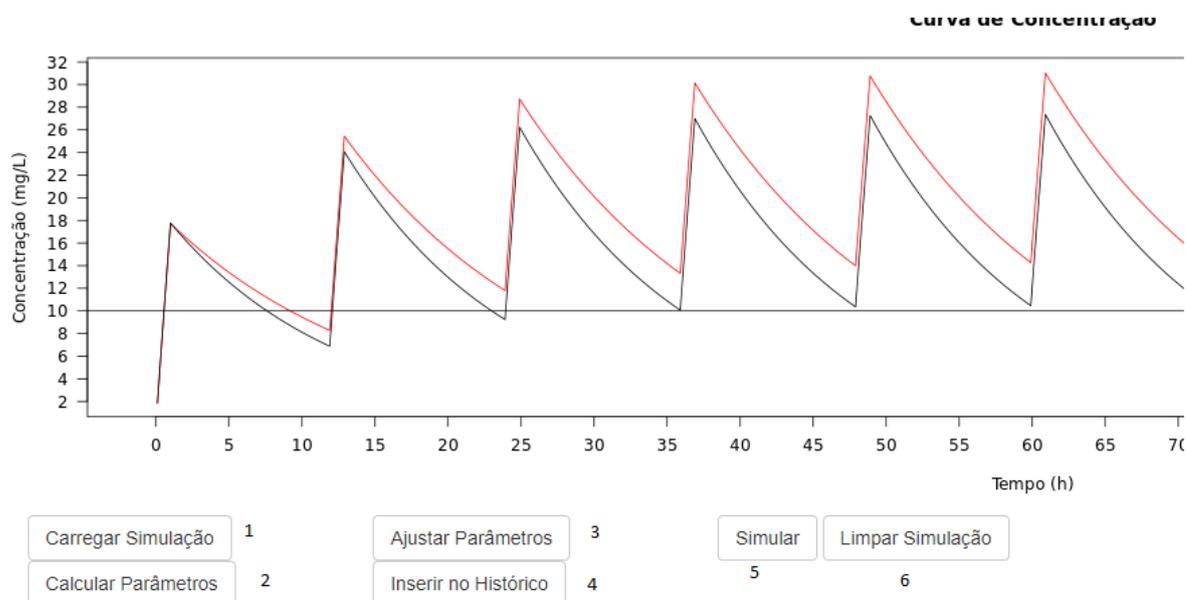
Conforme descrito no primeiro capítulo, o ajuste bayesiano de parâmetros farmacocinéticos pode ser realizado a partir de uma ou mais concentrações obtidas em laboratório. A equação da soma de quadrados exposta na Figura 4 é preenchida utilizando as concentrações obtidas subtraídas pelas concentrações que foram previstas para o mesmo ponto no tempo, os desvios padrão fornecidos pelo modelo farmacocinético, as estimativas iniciais para os parâmetros e os valores atualizados dos mesmos parâmetros.

A linguagem R dispõe de uma função para otimização de parâmetros, executada a partir do comando *optim()*. A entrada da função é composta da equação cujo resultado se pretende minimizar (neste caso, a soma de quadrados do método bayesiano), as estimativas iniciais dos parâmetros a ajustar (neste caso, os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir das fórmulas populacionais), o desvio padrão dos parâmetros e a massa de dados contendo os resultados do modelo e os resultados concretos. A função de ajuste bayesiano utiliza os dados de uma simulação já cadastrada para o paciente especificado, portanto é necessário pressionar o botão “Carregar simulação” (botão 1 na Figura 21), antes de fazer o ajuste. Dessa forma, o

programa carrega para a memória a última simulação cadastrada através da função “Inserir no histórico” (botão 4 na Figura 21), que armazena no banco de dados a quantidade de doses, data, horário, dosagem, intervalo e duração da infusão do tratamento desejado.

Na Figura 21, a curva mais acima representa as concentrações calculadas com base nos parâmetros farmacocinéticos ajustados pelo método bayesiano. Para o agente de saúde, essa informação representa uma previsão de concentração mais próxima da realidade, gerando impacto na decisão da dosagem a ser prescrita. Caso o agente de saúde identifique, através do gráfico, que a dosagem testada no software é alta demais ou baixa demais, tem a possibilidade de alterar o valor da dosagem desejada e conferir no gráfico se a concentração resultante será satisfatória.

Figura 21 - Extrato da tela de simulação PKSoft



A função *optim* é uma função de ajuste genérica, que testa valores de parâmetros variáveis para encontrar os parâmetros que, quando inseridos na equação da soma de quadrados descrita no primeiro capítulo deste trabalho, geram o menor valor possível. É possível determinar um algoritmo específico para realizar essas iterações, porém no caso do PKSoft o algoritmo padrão da função demonstrou resultados satisfatórios.

Os parâmetros farmacocinéticos ajustados através do método Bayesiano serão o Volume de Distribuição e o *Clearance*. Ambos os parâmetros são retornados como a saída da função *optim*. Após o ajuste dos parâmetros, o PKSoft utiliza a função do cálculo das curvas de concentração, utilizando os novos parâmetros como entrada. Caso o usuário não tenha

cadastrado nenhuma concentração para o paciente, ao utilizar a função de ajuste bayesiano esta retornará a mesma curva da simulação inicial.

## 5 VALIDAÇÃO

O processo de validação do software foi dividido em três etapas: 1) Teste funcional; 2) Comparação com softwares similares; 3) Questionário respondido por especialistas. O processo de validação do software foi realizado com o auxílio de dois *experts* da área da farmacologia, com experiência no uso de soluções similares. Para os fins da presente pesquisa, os *experts* são referidos como Especialista 1 e Especialista 2.

Inicialmente, foi feito um teste funcional baseado na especificação funcional do programa. Conforme Pezzè e Young (2008), o planejamento dos testes é feito através da informação contida na especificação funcional do software. A partir da especificação funcional do software PKSoft, foi elaborada a Tabela 6, que contém as funcionalidades a serem validadas.

Tabela 6 – Testes funcionais

Ação	Resultado
Inserir paciente	
Inserir tratamento	
Selecionar paciente	
Selecionar tratamento	
Exibir histórico	
Inserir dose	
Inserir concentração	
Simular concentração	
Inserir simulação no histórico	
Ajustar parâmetros farmacocinéticos	
Remover concentração	
Remover dose	
Remover tratamento	
Remover paciente	

Esses testes abrangem o fluxo do software desde o cadastro de um novo paciente até o ajuste bayesiano. Neste momento do teste, não foram validados ou comparados os resultados em si, mas se a ação está gerando um *output* aceitável. O teste foi realizado por ambos os especialistas, recebendo como *feedback* a sinalização do resultado (aceito ou não aceito). Após o teste funcional conforme elaborado na Tabela 6, foi realizada uma comparação de resultados entre os softwares selecionados.

O segundo capítulo deste trabalho explora quatro softwares de cálculos farmacocinéticos: PrecisePK, MWPharm, DoseMe e JPKD. Destes, foi obtido acesso ao JPKD para efetuar todo o processo de simulação e ajuste bayesiano. Esses softwares foram utilizados

para gerar curvas de concentração e posteriormente ajustar os parâmetros farmacocinéticos individuais dos pacientes, para efeito de comparação dos resultados com os mesmos procedimentos (ou equivalentes) efetuados no software desenvolvido neste trabalho. Além dos softwares citados, também foi testado o modelo criado pelos especialistas para cálculo de um paciente com uma dose, desenvolvido em uma planilha Excel.

Por último, foi enviado um questionário aos especialistas para uma avaliação qualitativa do PKSoft, com o objetivo de obter um *feedback* mais completo, incluindo sugestões para trabalhos futuros. O questionário se encontra no Anexo B.

## 5.1 Teste funcional

Inicialmente, foi efetuado um teste funcional com o Especialista 1, com resultado negativo para a função de simulação/ajuste. O software apresentou comportamento imprevisto, não exibindo os valores dos parâmetros farmacocinéticos e fechando após a seleção da função de simulação. Ao investigar o motivo do ocorrido, foi constatado que um *update* no paciente inserido estava causando o problema ao tornar nulo um valor que seria utilizado para o cálculo do *clearance*.

O *update* em questão alterava o valor da creatinina sérica para nulo após a alteração de qualquer informação de um dado paciente. Dessa forma, a estimativa inicial do *clearance* e do volume de distribuição também resultava nula. Ao realizar o cálculo das concentrações e exibir o gráfico na tela, o vetor de concentrações possuía comprimento 0 (dada a falta de parâmetros para o cálculo de cada concentração em função do tempo), enquanto o vetor responsável por armazenar os dados do eixo X, referente ao tempo em horas a partir da primeira dose, possuía comprimento de 1200 posições. Como a função para exibir um gráfico não consegue exibir um par ordenado a partir de dois vetores de tamanhos diferentes, um erro era retornado e o software fechava automaticamente.

A correção aplicada foi a alteração no comando de *update* enviado para o sistema de banco de dados para alteração dos dados do paciente. O valor da creatinina sérica que o *update* incorreto inseria era de um tipo de dado diferente daquele que o banco estava preparado para aceitar. Ao alterar o tipo para um inteiro, o *update* passou a funcionar corretamente.

Após a correção no *update*, foi efetuado um novo teste funcional, dessa vez acompanhado por ambos os especialistas, com resultado positivo para todas as funções,

conforme a Tabela 7. Dessa forma, foi constatado que o software apresenta um comportamento aceitável em todas as funções implementadas.

Tabela 7 - Resultados do teste funcional do PKSoft

<b>Ação</b>	<b>Resultado</b>
Inserir paciente	Aceito
Inserir tratamento	Aceito
Selecionar paciente	Aceito
Selecionar tratamento	Aceito
Exibir histórico	Aceito
Inserir dose	Aceito
Inserir concentração	Aceito
Simular concentração	Aceito
Inserir simulação no histórico	Aceito
Ajustar parâmetros farmacocinéticos	Aceito
Remover concentração	Aceito
Remover dose	Aceito
Remover tratamento	Aceito
Remover paciente	Aceito

## 5.2 Validação da saída do PKSoft

Uma vez demonstrado que as funções implementadas apresentam o comportamento esperado, o próximo passo foi demonstrar que os resultados do modelo estão corretos, ou ao menos apresentam uma saída similar à obtida pelos especialistas e através do uso dos softwares já adotados pelos acadêmicos e pelo mercado. Dentre os softwares avaliados, foi obtido acesso completo apenas ao JPKD, para realizar a simulação e ajuste bayesiano. Foram comparados os gráficos de simulação iniciais e ajustados, o volume de distribuição, valor de *clearance* e ambos os parâmetros após ajuste bayesiano. O software JPKD não gera o gráfico da concentração do fármaco, nem exibe os valores iniciais dos parâmetros antes do ajuste bayesiano, sendo exibidos apenas os valores ajustados. Os dados de pacientes utilizados na validação estão na Tabela 8.

Tabela 8 - Dados para teste

<b>Paciente</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>Sexo</b>	<b>Cr sérica (mg/dL)</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Intervalo (h)</b>	<b>Concentração (mg/L)</b>
AB	30	55	155	Feminino	1	1000	12	8.5
CD	45	85	180	Masculino	1.3	1000	12	18
EF	72	75	170	Masculino	2.5	1000	12	45

Os dados informados são fictícios, contendo valores aceitáveis para cada item. O valor da dosagem corresponde à dosagem padrão administrada em unidades de saúde, assim como o intervalo entre doses. Estes valores são decididos pelo agente de saúde responsável, com base na dose ideal calculada pelo software.

A coluna “concentração” corresponde à concentração obtida no organismo 10h e 30min após a administração do fármaco. Essa concentração é inserida através da tela de histórico e posteriormente utilizada para realizar o ajuste bayesiano dos parâmetros farmacocinéticos. O objetivo é utilizar o valor mensurado para ajustar os parâmetros de modo que a curva de concentração calculada seja mais próxima da realidade observada.

A Tabela 9 exibe os resultados obtidos ao simular as concentrações e realizar o ajuste bayesiano para os três pacientes no PKSoft.

Tabela 9 – Resultados da simulação e ajuste PKSoft

<b>Paciente</b>	<b>Cl</b>	<b>V</b>	<b>Cl Ajustado</b>	<b>V Ajustado</b>
AB	4.63	53.9	5.2	47
CD	5.6	83.3	3.73	89.5
EF	1.84	73.5	1.65	74.8

Conforme a Tabela 9, o *clearance* do paciente AB foi ajustado para um valor próximo, de 4.63 L/h para 5.2 L/h, assim como o volume de distribuição, de 53.9 L para 47 L. O *clearance* do paciente CD foi ajustado de 5.6 L/h para 3.73 L/h, e o volume de distribuição de 83.3 L para 89.5 L. Já o paciente EF teve o *clearance* ajustado de 1.84 L/h para 1.65 L/h, e o volume de distribuição de 73.5 L para 74.8 L.

A Tabela 10 exibe os resultados da simulação feita pelos especialistas. Os resultados são similares, como o valor do *clearance* e do volume de distribuição populacional calculado, com a diferença na ordem decimal para os três pacientes. Os valores ajustados do *clearance* e do volume de distribuição também possuem diferenças na ordem decimal.

Tabela 10 - Resultados da simulação e ajuste feitos pelos especialistas

<b>Paciente</b>	<b>Cl</b>	<b>V</b>	<b>Cl Ajustado</b>	<b>V Ajustado</b>
AB	4.63	53.9	5.23	47.47
CD	5.59	83.3	3.73	88.97
EF	1.84	73.5	1.66	74.67

Além dos cálculos feitos pelos especialistas, os mesmos dados de pacientes foram inseridos no JPKD. O software JPKD exibe apenas os parâmetros farmacocinéticos ajustados

pelo método bayesiano, sem a estimativa inicial, portanto apenas os valores finais poderão ser comparados. Outra particularidade do JPKD é que o software exibe o *clearance* de vancomicina em L/h/kg e o volume de distribuição em L/kg, enquanto o PKSoft exibe o *clearance* de vancomicina em L/h e o volume de distribuição em L, sendo necessário multiplicar o *output* gerado no JPKD pelo peso do paciente para uma comparação nas mesmas unidades de medida. A Tabela 11 exibe as saídas do JPKD para os três pacientes observados.

Tabela 11 - Resultados da simulação e ajuste JPKD

<b>Paciente</b>	<b>Cl</b>	<b>V</b>	<b>Cl Ajustado</b>	<b>V Ajustado</b>
AB	-	-	5.21	47.74
CD	-	-	3.72	87.72
EF	-	-	1.65	72.68

Comparando os dados da Tabela 11 com os resultados do PKSoft (Tabela 9), pode-se observar uma discrepância na ordem das casas decimais, com exceção do volume de distribuição no paciente CD. Porém, ainda ficou próximo do valor obtido pelos especialistas. Essa diferença fica clara quando observado que o modelo farmacocinético utilizado pelos especialistas é conhecido e documentado, enquanto o modelo utilizado pelo PKSoft não. Por esse motivo, não é possível verificar se todos os cálculos foram implementados da mesma forma, podendo algum parâmetro específico ser calculado de maneira diferente.

A partir dos parâmetros calculados pelos três softwares analisados, pode-se perceber que a estimativa inicial possui uma variabilidade baixa, na ordem das casas decimais, enquanto o ajuste bayesiano apresenta uma variação a nível de unidades entre as diferentes soluções testadas. Foi apontado pelos especialistas, no entanto, que essa diferença ainda é clinicamente aceitável.

A Tabela 12 exibe uma comparação direta entre a tabela dos especialistas, o software JPKD e o PKSoft. A partir dela, é possível identificar que os parâmetros farmacocinéticos iniciais calculados pelo PKSoft são altamente similares àqueles gerados pelos especialistas (não é possível comparar com o JPKD). Após o ajuste bayesiano, os parâmetros calculados pelo PKSoft diferem em um nível considerado aceitável pelos especialistas em relação aos outros softwares.

Tabela 12 - Comparativo dos parâmetros farmacocinéticos

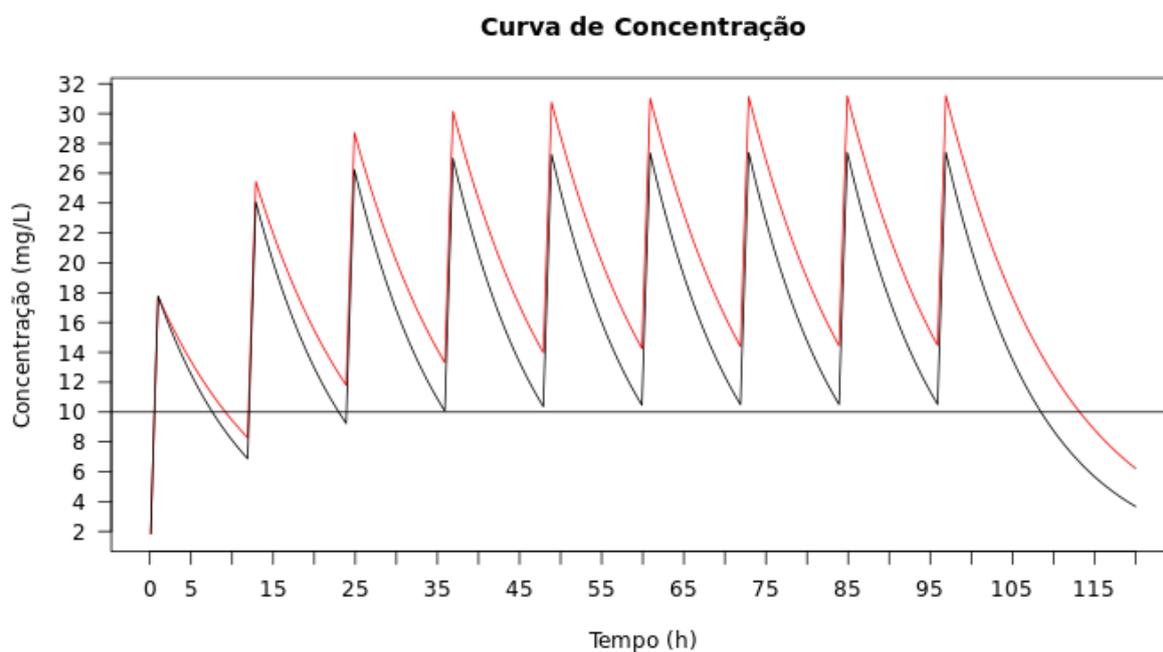
Método	Paciente AB				Paciente CD				Paciente EF			
	Cl	Cl Bayes	V	V Bayes	Cl	Cl Bayes	V	V Bayes	Cl	Cl Bayes	V	V Bayes
PKSoft	4.7	5.23	53.9	47.47	5.6	3.73	83.3	89.5	1.84	1.65	73.5	74.8
Modelo Esp.	4.63	5.23	53.9	47.47	5.59	3.73	83.3	88.97	1.84	1.66	73.5	74.67
JPKD	-	5.21	-	47.74	-	3.72	-	87.72	-	1.65	-	72.68

### 5.2.1 Comparação das curvas de concentração

Quanto à curva de concentração, que diz respeito à simulação de fato das concentrações que o fármaco atinge no organismo do paciente, foi feita uma comparação entre as curvas exibidas pelo modelo criado pelos especialistas e pelo software PKSoft. O JPKD não exibe o gráfico de concentração, e os programas com acesso gratuito não realiza o ajuste bayesiano.

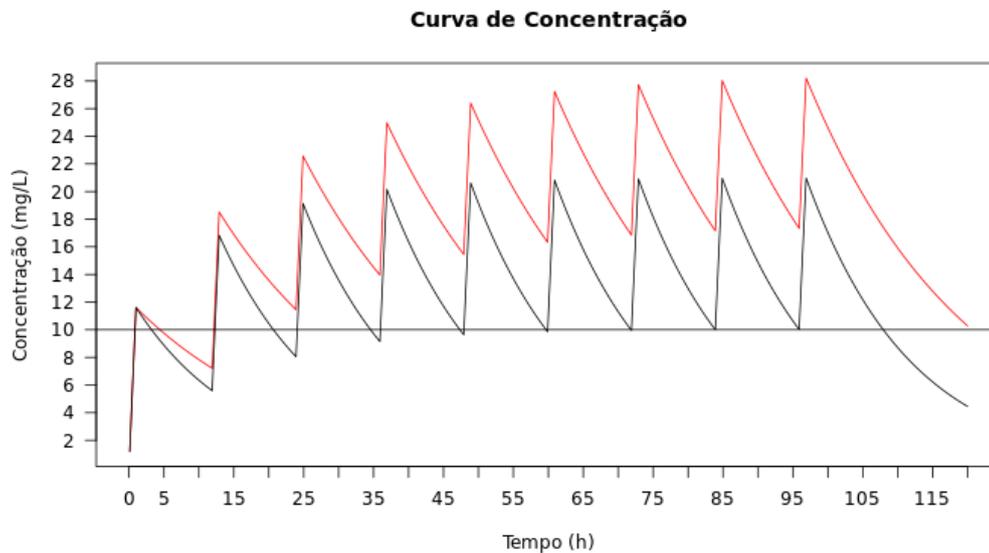
A Figura 22 exibe a curva de concentração gerada pelo PKSoft para o paciente AB. A linha mais acima representa a curva após o ajuste bayesiano, enquanto a curva mais abaixo foi gerada com base na estimativa populacional dos parâmetros farmacocinéticos. Nesse primeiro caso, o gráfico para os dois pacientes apresenta um comportamento semelhante entre a curva estimada e a ajustada, porém com essa última exibindo concentrações de pico e vale mais altas.

Figura 22 - Curva de concentração do paciente AB no PKSoft



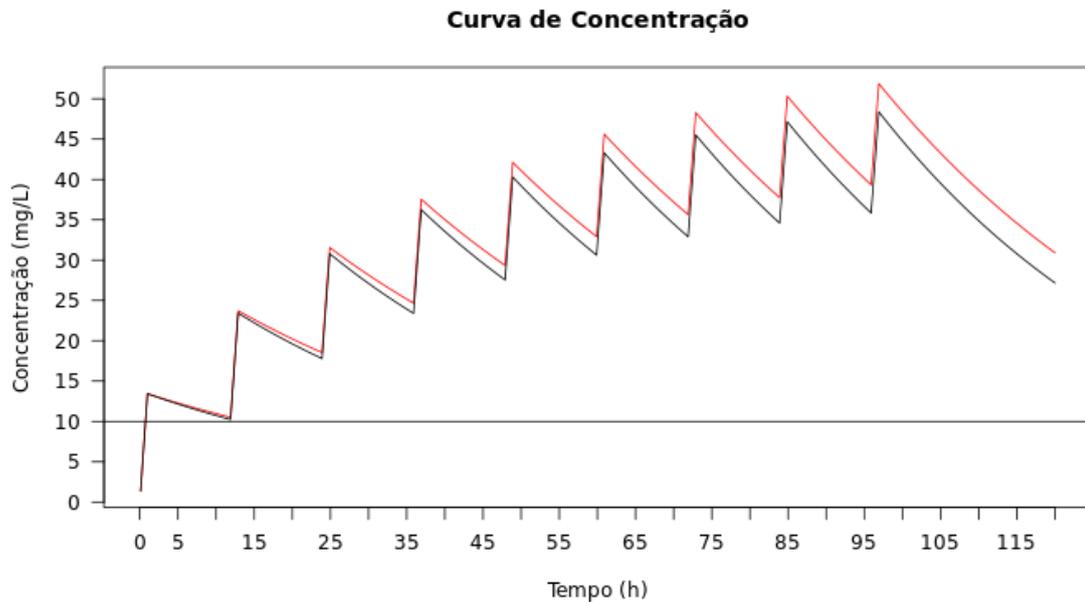
A Figura 23 detalha a curva de concentração gerada pelo PKSoft para o paciente CD. Nela, pode-se observar que o gráfico das concentrações sofre uma alteração considerável, com a concentração de vale pós-ajuste quase equivalente ao pico da concentração populacional. Novamente a curva mais acima representa as concentrações após o ajuste bayesiano. Sendo assim, pode-se considerar que o ajuste bayesiano pode representar uma alteração significativa na simulação.

Figura 23 - Gráfico do paciente CD no PKSoft



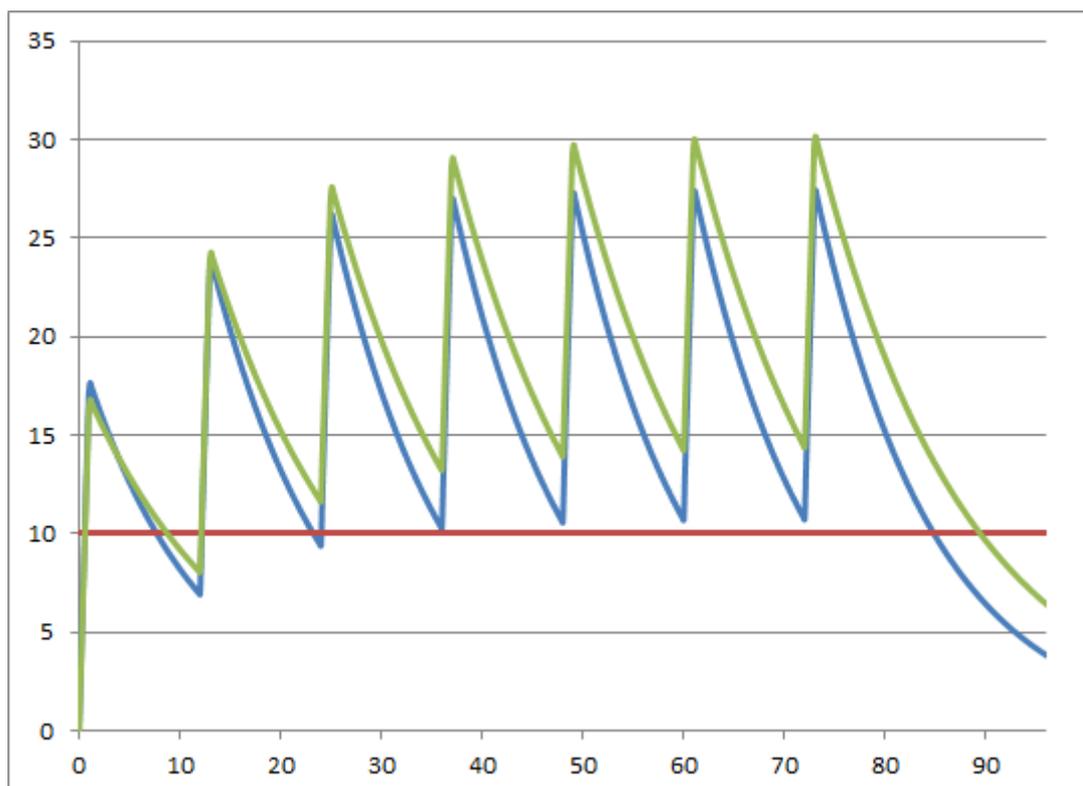
A Figura 24, referente ao paciente EF, não exibe uma diferença muito significativa entre as curvas antes e depois do ajuste bayesiano. O gráfico para esse paciente é visualmente diferente do padrão observado até agora, com as concentrações crescendo constantemente, e todas muito acima da concentração de vale desejada, representada pela linha reta horizontal na parte inferior do gráfico.

Figura 24 - Gráfico do paciente EF no PKSoft



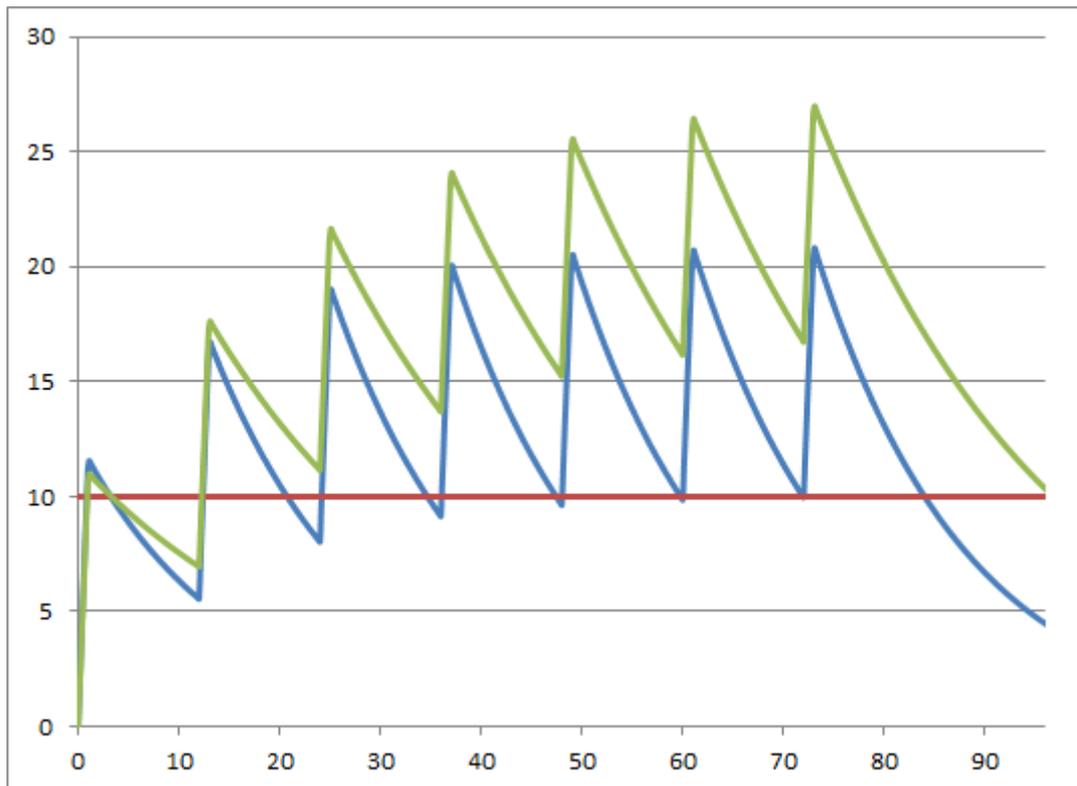
A Figura 25 representa o gráfico do primeiro paciente, gerado pelo modelo dos especialistas. Visualmente, pode-se identificar que o resultado é semelhante ao obtido pelo PKSoft para o mesmo paciente, indicando que o software está em conformidade com o modelo dos especialistas.

Figura 25 - Gráfico dos especialistas para o paciente AB



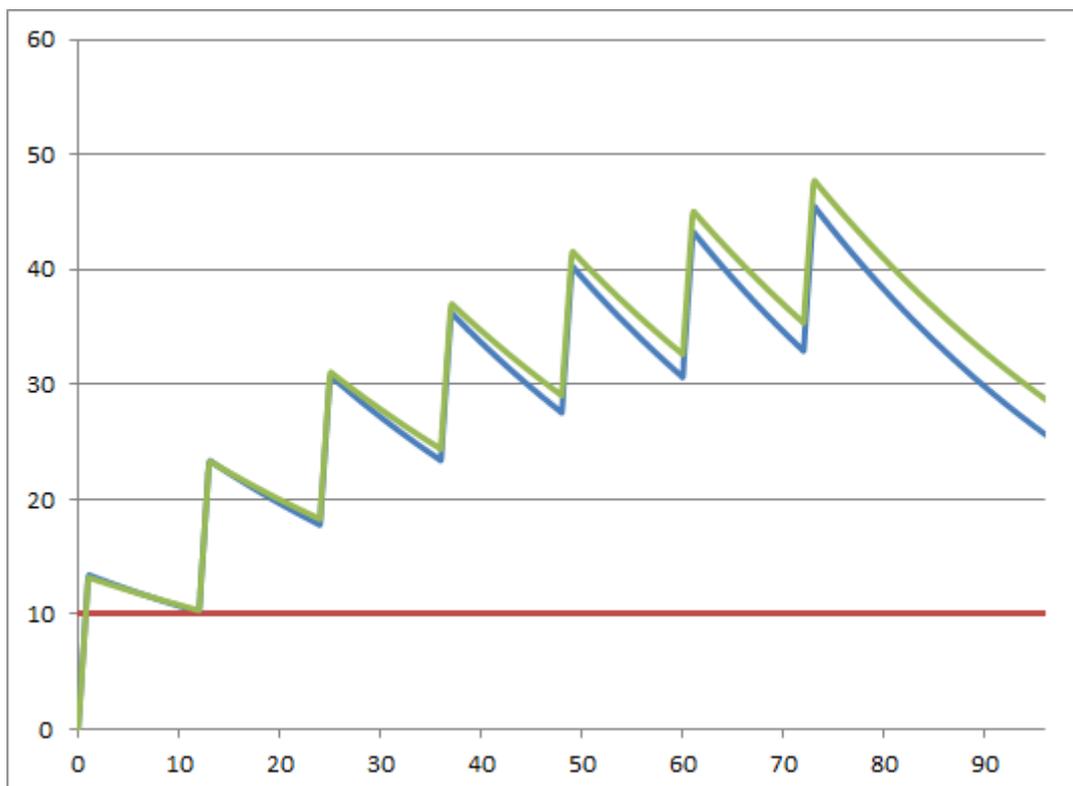
O mesmo ocorre com o gráfico exibido na Figura 26, demonstrando uma discrepância maior entre a curva estimada inicial (mais abaixo) e a curva ajustada (mais acima). Após a primeira dose, todas as subsequentes apresentam concentrações acima da concentração de vale desejada, tanto na curva ajustada quanto na estimativa inicial. Novamente, o PKSoft e o modelo utilizado pelos especialistas demonstram estar de acordo nos resultados.

Figura 26 - Gráfico dos especialistas para o paciente CD



A Figura 27 apresenta o gráfico das curvas de concentração para o paciente EF. A concentração da vancomicina para esse paciente apresenta valores mais altos em relação aos pacientes anteriores, com as curvas chegando na sétima dose ainda sem estabilizar a concentração de pico. Esse mesmo comportamento foi exibido em todos os softwares observados.

Figura 27 - Gráfico dos especialistas para o paciente EF



### 5.3 Questionário aos especialistas

Após os testes descritos, foi aplicado um questionário aos dois especialistas a respeito de seis aspectos do PKSoft: usabilidade, desempenho, intuitividade, validade das saídas, funcionalidades implementadas e futuras melhorias. O questionário se encontra no Anexo B.

#### 5.3.1 Respostas do Especialista 1 ao Questionário:

1. Como você classificaria a usabilidade (facilidade de uso) do software PKSoft em relação às ferramentas já existentes no mercado?

Resposta: Acredito que a interface ainda requer maior desenvolvimento, frente às características dos usuários (não são técnicos de TI).

2. Como você classificaria o desempenho do software PKSoft em relação às ferramentas já existentes no mercado?

Resposta: A funcionalidade implementada apresentou, em avaliação preliminar, resultados semelhantes às ferramentas já consagradas.

3. Pode-se dizer que o uso do PKSoft é intuitivo, considerando-se os conhecimentos básicos necessários para o uso da ferramenta?

Resposta: Acredito que a interface ainda requer desenvolvimento para maior intuitividade no uso da ferramenta, um aspecto que é melhor desenvolvido em sistemas comerciais.

4. A saída gerada pela simulação corresponde aos valores esperados para os casos de teste utilizados?

Resposta: Sim, os valores foram compatíveis com aqueles obtidos por planilhas de cálculo e programas semelhantes já existentes.

5. As funcionalidades implementadas no PKSoft correspondem ao que era esperado do software no início do projeto?

Resposta: Acredito que sim, uma vez que a funcionalidade de simulação e estimativa de parâmetros farmacocinéticos individuais com base em uma função bayesiana foram implementados.

6. Quais funcionalidades poderiam ser implementadas para futuro desenvolvimento do PKSoft?

Resposta: Acredito que novos modelos farmacocinéticos, de maior complexidade, e funcionalidades de cálculo de doses futuras.

### **5.3.2 Respostas do Especialista 2 ao Questionário:**

1. Como você classificaria a usabilidade (facilidade de uso) do software PKSoft em relação às ferramentas já existentes no mercado?

Resposta: Caracterizado como uma versão inicial, o PKSoft apresenta usabilidade satisfatória. No entanto, o aprimoramento do *layout* visando uma “linha do tempo quanto as etapas do processo se faz necessário.

2. Como você classificaria o desempenho do software PKSoft em relação às ferramentas já existentes no mercado?

Resposta: A aplicabilidade do programa expressa interessante grau de confiança ao PKSoft mediante comparação de resultados provenientes de simulações frente a distintos softwares de farmacocinética.

3. Pode-se dizer que o uso do PKSoft é intuitivo, considerando-se os conhecimentos básicos necessários para o uso da ferramenta?

Resposta: Sim. Todavia, proporcionar ao usuário final um maior direcionamento quanto às etapas do processo seriam importantes no âmbito de compreensão da simulação; fato intimamente ligado ao *layout* e à distribuição dos dados.

4. A saída gerada pela simulação corresponde aos valores esperados para os casos de teste utilizados?

Resposta: Os testes realizados foram muito semelhantes (iguais) aos confrontados com outras fontes, indicando a eficiência do algoritmo utilizado.

5. As funcionalidades implementadas no PKSoft correspondem ao que era esperado do software no início do projeto?

Resposta: Corresponde perfeitamente. O planejamento estratégico fundamentado nas características farmacocinéticas populacionais e associado à inferência bayesiana foi capaz de promover o conhecimento dos parâmetros individuais, objetivo inicial do projeto.

6. Quais funcionalidades poderiam ser implementadas para futuro desenvolvimento do PKSoft?

Resposta: A implementação de modelos compartimentais adicionais e parâmetros para situações específicas como, por exemplo, em populações especiais (Neonatos, Obesos,

Idosos e Patologias) possibilitariam ao PKSoft ampliar sua aplicabilidade na prática clínica frente ao monitoramento terapêutico de fármacos.

#### 5.4 Discussão dos resultados

Em uma análise inicial, pode-se identificar que todos os resultados apresentados pelo PKSoft são muito próximos, quando não iguais àqueles obtidos pelos outros métodos comparados. O *feedback* do Especialista 1 evidencia a preocupação com o desenvolvimento do software, sugerindo ideias para o aprimoramento, que podem ser aplicadas em trabalhos futuros. A resposta à questão 1, sugerindo a simplificação da interface do *software*, deixa claro que ainda é necessário revisar o fluxo dos processos e otimizar a comunicação com o usuário, de maneira a abranger agentes de saúde com todos os níveis de familiaridade com a informática. A questão 2, a respeito do desempenho do software, foi respondida de maneira a comparar com as outras soluções testadas, e o *feedback* foi positivo. Já na questão 3, fica evidente a necessidade de desenvolvimento da ferramenta no sentido de deixá-la mais intuitiva.

Quanto às questões 4 e 5, existe um *feedback* positivo quanto à implementação e ao funcionamento das operações propostas, de cálculo de parâmetros, simulação de concentrações e ajuste bayesiano. A última questão cita as melhorias para maior flexibilidade e complexidade do programa, de modo a abranger uma gama maior de fármacos.

O *feedback* do Especialista 2 também exhibe um interesse em maior intuitividade na interface gráfica, no sentido de manter uma linha do tempo guiando o fluxo das telas. As questões 1 e 3 evidenciam essa preocupação. As respostas às questões 2, 4 e 5 avaliam positivamente os resultados numéricos expressos pelo programa e a eficácia das funcionalidades implementadas. A maior sugestão vem no sentido de novas funcionalidades, como a implementação de novos modelos cálculos diferenciados para situações específicas.

Com base nas respostas do Especialista 1 ao questionário, pode-se concluir que, ainda que o programa proposto seja capaz de realizar os cálculos necessários para a simulação de maneira satisfatória, a interface requer uma atenção diferenciada no que diz respeito à interação com o usuário, característica demonstrada pelos softwares comerciais. A mesma preocupação é expressa, em menor intensidade, pelo Especialista 2, que direciona suas respostas à questão da precisão dos parâmetros estimados e ajustados.

## CONCLUSÃO

Tendo em vista o conteúdo revisado nos dois primeiros capítulos, pode-se dizer que a gama de aplicações disponíveis no mercado para a administração de regimes de dosagem contendo ajuste de parâmetros farmacocinéticos consegue cobrir as necessidades dos farmacêuticos, e o problema é abordado tanto por empresas privadas quanto por desenvolvedores independentes que oferecem soluções gratuitas e livres. Nota-se, contudo, que tais iniciativas inexistem no Brasil, ou não recebem divulgação ou destaque científico. Por esse motivo, existe esta lacuna para softwares produzidos no Brasil, adaptados à realidade clínica e acadêmica local, tratando das necessidades de estudantes e profissionais da área em âmbito nacional. Além disso, a modelagem de uma aplicação para esta área requer uma pesquisa aplicada e específica, com auxílio constante de profissionais ou acadêmicos envolvidos com o tema, tendo em vista os riscos associados a eventuais imprecisões ou resultados incorretos. A avaliação do produto final deve ser criteriosa e realizada por *experts*.

Os desafios encontrados durante o desenvolvimento do software demonstram a necessidade de exploração das áreas de farmacologia e farmacocinética, bem como a importância de um levantamento bibliográfico inicial, visto que a compreensão dos requisitos funcionais representou grande parte da barreira inicial encontrada no projeto. A área da farmacocinética apresenta um grande potencial para exploração no que diz respeito ao desenvolvimento de aplicações e soluções de T.I. para auxílio à decisão, sendo crescente a importância da informática nesse mercado. Este projeto representa uma fração do que pode ser desenvolvido na área.

Os objetivos propostos no anteprojeto foram atingidos, com a demonstração de um software capaz de realizar os cálculos de dosagem mantendo um registro de pacientes e ajustando individualmente as curvas de simulação. Questões secundárias, como a interface gráfica, também foram observadas, com a usabilidade tendo sido abordada no questionário aos especialistas. As discussões frequentes com os dois especialistas possibilitaram tanto a modelagem inicial do software quanto os testes e ajustes posteriores, com o apoio de um sólido conhecimento na área e experiência no uso de softwares de auxílio no cálculo de dosagens.

A contribuição deste trabalho é a iniciativa de disseminar o conhecimento necessário para a produção de softwares relacionados à área da farmacologia, com base científica e auxílio de especialistas. Softwares semelhantes já existem no mercado, porém as soluções que foram testadas para o desenvolvimento deste trabalho são todas estrangeiras, de uso complexo para

usuários iniciantes e são divididas entre soluções comerciais, com capacidade de manter um banco de dados de pacientes, exibir simulações fidedignas e realizar os ajustes utilizando algoritmos variados, e soluções gratuitas, porém extremamente simplificadas, sem exibição de gráficos ou banco de dados de pacientes.

O processo de validação do software foi dividido em um teste funcional, uma comparação entre as ferramentas disponíveis e um questionário aos especialistas na área. Foi feito de forma a demonstrar que os cálculos de dosagem são aplicados corretamente, sem pretensão de garantir que o PKSoft já pode ser utilizado clinicamente. Ainda é um software que precisa de desenvolvimento e melhorias, inclusão de novas funções, e testes em maior escala.

As possibilidades de desenvolvimento futuro são amplas, a principal delas sendo a inclusão de outros modelos de fármacos na aplicação, possibilidade de editar e adicionar modelos novos, controle de acesso. Existe um projeto em andamento do Grupo de Pesquisa em Farmacocinética para automatizar diversas operações em uma unidade de saúde. Esse projeto utilizará o software PKSoft para realizar os cálculos de dosagem, com a ideia de ser integrado com outras soluções para automatizar a administração dos fármacos e registrar o momento exato da administração dos fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUER, Larry A. **Applied Clinical Pharmacokinetics**. [Nova Iorque]: McGraw-Hill Education, 2014. 3 ed.

BEELEY, Chris. **Web Application Development with R Using Shiny**. Birmingham: Packt Publishing, 2013. 2 ed.

BOOCH, Grady; RUMBAUGH, James; JACOBSON, Ivar. **UML: guia do usuário**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 6 ed.

BUELGA, Dolores Santos et al. **Population Pharmacokinetic Analysis of Vancomycin in Patients with Hematological Malignancies**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 9, p. 4934-4941, 2005.

CASTRO, Fernanda Regebe; CRUZ, Fábio Marques; ODDONE, Nanci Elizabeth. **O paradigma da orientação a objetos, a linguagem unificada de modelagem (UML) e a organização e representação do conhecimento: um estudo de caso de um sistema para bibliotecas**. Londrina: Informação & Informação, v.18, n. 1, p. 82-105, jan/abr 2013.

D'ARGENIO, David Z.; SCHUMITZKY, Alan. A program package for simulation and parameter estimation in pharmacokinetic systems. **Computer Programs in Biomedicine**, Amsterdam, vol. 9, n. 3, p. 115-134, 1979.

FILHO, Wilson de Pádua Paula. **Engenharia de software: Fundamentos, Métodos e Padrões**. Rio de Janeiro, RJ: LTC, 2003. 2 ed.

FUCHS, Aline; CSAJKA, Chantal; THOMA, Yann; BUCLIN, Thierry; WIDMER, Nicolas. Benchmarking Therapeutic Drug Monitoring Software: A Review of Available Computer Tools, **Clinical Pharmacokinetics**, v. 52, n. 1, p. 9-22, jan. 2013.

GABRIELSSON, Johan; WEINER, Daniel. **Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications**. Estocolmo, SWE: Apotekarsocieteten, 2001.

HEUSER, Carlos Alberto. **Projeto de Banco de Dados**. São Paulo, SP: Artmed, 2009.

IHAKA, Ross; GENTLEMAN, Robert. R: A Language for Data Analysis and Graphics. **Journal of Computational and Graphical Statistics**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 299-314, 1996.

ILIADIS, Athanassios; BROWN, Allan C.; HUGGINS, Mary L. APIS: A software for model identification, simulation and dosage regimen calculations in clinical and experimental pharmacokinetics, **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, Amsterdam, v. 38, n. 4, p. 227-239, ago. 1992.

JELLIFFE, Roger W. Adaptive control of drug dosage regimens: basic foundations, relevant issues, and clinical examples, **International Journal of Bio-Medical Computing**, Amsterdam, v. 36, n. 1-2, p. 1.23, jun. 1994.

LARINI, Lourival. **Fármacos e medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2008. 408p.

MEDIWARE. **MWPHARM++ User Manual**. [S.l.]: [s.n.], [20-]. Disponível em: <[http://www.mediware.cz/user\\_manual.pdf](http://www.mediware.cz/user_manual.pdf)>, acesso mai. 2017.

MEHVAR, Reza. Pharmacokinetic-based design and modification of dosage regimens. **American Journal of Pharmaceutical Education**, Des Moines, v. 63, n. 2, p. 189-195, 1998.

MOULD, Dr.; UPTON, Rn. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development, **CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v.1, n. 9, ed. 6, 2012.

PEZZÈ, Mauro; YOUNG, Michal. **Teste e Análise de Software**: processos, princípios e técnicas. Porto Alegre, RS: Bookman, 2008.

PRESSMANN, Roger; MAXIM, Bruce. **Engenharia de Software**: uma abordagem profissional. [S.l.]: AMGH, 2016. 8 ed.

PROOST, Johannes H.; MEIJER, Dirk K. F. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. **Computers in Biology and Medicine**, v. 22, n. 3, p. 155-163, mai. 1992.

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

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

ROSENBAUM, Sara E. Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics: an integrated textbook and computer simulations. New Jersey: John Wiley & Sons, 2017. 2 ed.

SHEINER, Lewis B.; BEAL, Stuart; ROSENBERG, Barr; MARATHE, Vinay V. Forecasting individual pharmacokinetics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 3, p. 294-305, set. 1979.

SHEINER, Lewis B.; BEAL, Stuart L. Bayesian individualization of pharmacokinetics: Simple implementation and comparison with non-Bayesian methods, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Nova Iorque, v. 17, n. 12, p. 1344-1348, dez. 1982.

SMITH, DA; JONES, BC; WALKER, DK. Design of drugs involving the concepts and theories of drug metabolism and pharmacokinetics. **Medicinal Research Reviews**, Nova Iorque, v 16, n. 3, p. 243-266, mai. 1996.

SUEHRING, Steve. **MySQL, a Bíblia**. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2002.

TOUTAIN, P. L.; CASTILLO, J. R. E. del; BOUSQUET-MÉLOU, A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics, **Research in veterinary science**, Londres, v. 73, n. 2, p. 105-114, out. 2002.

WINTER, Michael E. **Basic Clinical Pharmacokinetics**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 4 ed.

## APÊNDICE A – Especificação de Casos de Uso

<b>Especificação de Caso de Uso</b>	
<b>Caso de Uso:</b>	Cadastrar paciente
<b>Atores</b>	
Primário	Agente de saúde
Secundário	Paciente
<b>Pré-condições</b>	
<b>Fluxo Básico</b>	
	Caso de uso inicia quando o agente de saúde clica no botão Inserir, na tela
1	Pacientes
2	Sistema exibe a tela de cadastro de paciente
3	Agente de saúde insere os dados do paciente, clica em Confirmar
	Sistema insere o paciente no banco de dados, exibe a tela de pacientes com o
4	novo registro na tabela
<b>Fluxo Alternativo</b>	
<b>Pós-Condições</b>	
1	Paciente está cadastrado no banco de dados

<b>Especificação de Caso de Uso</b>	
<b>Caso de Uso:</b>	Cadastrar tratamento
<b>Atores</b>	
Primário	Agente de saúde
Secundário	Paciente
<b>Pré-condições</b>	
1	Paciente está cadastrado no banco de dados
<b>Fluxo Básico</b>	
	Caso de uso inicia quando o agente de saúde seleciona a opção Inserir na
1	tabela de tratamentos
2	Sistema exibe a tela de cadastro de tratamento
3	Agente de saúde seleciona o paciente e o fármaco, clica em Confirmar
4	Sistema insere o tratamento no banco, exibe a tela Pacientes
<b>Fluxo Alternativo</b>	
<b>Pós-Condições</b>	
1	Tratamento está cadastrado no banco de dados

<b>Especificação de Caso de Uso</b>	
<b>Caso de Uso:</b>	Cadastrar dosagem única
<b>Atores</b>	
Primário	Agente de saúde
Secundário	Paciente
<b>Pré-condições</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Paciente e tratamento devem estar cadastrados no banco</li> <li>2 Paciente e tratamento devem estar selecionados na tela Pacientes</li> </ol>
<b>Fluxo Básico</b>	
	<p>Caso de uso inicia quando o agente de saúde seleciona a opção Histórico na</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 tela de pacientes</li> <li>Sistema exibe o histórico de doses e concentrações do paciente, com</li> <li>2 campo para inserir novo evento</li> <li>Agente de saúde seleciona o tipo de evento = dose, insere o valor e o</li> <li>3 horário do evento e clica em Inserir</li> <li>Sistema insere o registro da dosagem no banco de dados e atualiza a tabela</li> <li>4 do histórico</li> </ol>
<b>Fluxo Alternativo</b>	
<b>Pós-Condições</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Dosagem cadastrada no banco de dados</li> </ol>

<b>Especificação de Caso de Uso</b>	
<b>Caso de Uso:</b>	Cadastrar concentração
<b>Atores</b>	
Primário	
Secundário	
<b>Pré-condições</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Paciente e tratamento devem estar cadastrados no banco</li> <li>2 Paciente e tratamento devem estar selecionados na tela Pacientes</li> </ol>
<b>Fluxo Básico</b>	
	<p>Caso de uso inicia quando o agente de saúde seleciona a opção Histórico na tela de pacientes</p> <p>Sistema exibe o histórico de doses e concentrações do paciente, com campo para inserir novo evento</p> <p>Agente de saúde seleciona o tipo de evento = concentração, insere o valor e o horário do evento e clica em Inserir</p> <p>Sistema insere o registro da concentração no banco de dados e atualiza a tabela do histórico</p>
<b>Fluxo Alternativo</b>	

**Pós-Condições**

- 1 Concentração cadastrada no banco de dados

**Especificação de Caso de Uso****Caso de Uso:**

Simular concentração

**Atores**

Primário

Agente de saúde

Secundário

Paciente

**Pré-condições****Fluxo Básico**

- Caso de uso inicia quando o agente de saúde clica no botão Simular na
- 1 tela Pacientes
  - 2 Sistema exibe a tela de simulação
- Caso agente de saúde clique em Carregar simulação, desvio para o Fluxo
- 3 Alternativo 1
  - 4 Agente de saúde clica em Calcular Parâmetros
- Sistema exibe os dados do paciente e os parâmetros farmacocinéticos
- 5 populacionais
  - 6 Agente de saúde seleciona o valor da dose, intervalo e data inicial e clica em Simular
  - 7 Sistema exibe as curvas de concentração
- Caso agente de saúde clique em Ajustar parâmetros, desvio para o Fluxo
- 8 Alternativo 2
  - 9 Fim do caso de uso

**Fluxo Alternativo 1**

- 1 Fluxo inicia quando o agente de saúde clica em Carregar simulação
- Sistema exibe nos campos de entrada como valor padrão os valores inseridos na última simulação registrada no histórico referente ao
- 2 tratamento
  - 3 Retorna ao fluxo básico, passo 4

**Fluxo Alternativo 2**

- 1 Fluxo inicia quando o agente de saúde clica em Ajustar parâmetros
- Sistema calcula os parâmetros farmacocinéticos ajustados conforme
- 2 concentração no histórico, exibe nova curva de concentração
  - 3 Fim do fluxo alternativo

**Especificação de Caso de Uso**

Caso de Uso: Ajustar parâmetros farmacocinéticos

**Atores**

Primário	Agente de Saúde
Secundário	Paciente
<b>Pré-Condições</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Paciente está cadastrado no banco de dados Existe ao menos uma informação de concentração no histórico do paciente</li> <li>2</li> <li>3 Existe uma sequência de doses no histórico do paciente</li> <li>4 Agente de saúde selecionou um paciente na tela Pacientes</li> <li>5 Agente de saúde selecionou um tratamento na tela Pacientes</li> </ol>
<b>Fluxo Básico</b>	<p>Caso de uso inicia quando o Agente de Saúde clica em Simular na tela</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Pacientes.</li> <li>2 Sistema exibe a tela de simulação Agente de saúde seleciona os dados do regime de dosagem, clica em</li> <li>3 Calcular parâmetros</li> <li>4 Sistema exibe os parâmetros populacionais</li> <li>5 Agente de saúde clica em Simular</li> <li>6 Sistema exibe a curva de simulação inicial</li> <li>7 Agente de saúde clica em Ajustar parâmetros</li> <li>8 Sistema exibe os parâmetros ajustados e a curva ajustada</li> <li>9 Fim do caso de uso</li> </ol>
<b>Fluxo de Exceção 1</b>	<p>Fluxo ocorre quando o usuário não inseriu nenhuma concentração para o</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 tratamento selecionado Sistema retorna o valor da estimativa inicial para os parâmetros</li> <li>2 ajustados</li> <li>3 Fim do fluxo de exceção</li> </ol>

**APÊNDICE B** – Questionário para avaliação da saída do software PKSoft

7. Como você classificaria a usabilidade (facilidade de uso) do software PKSoft em relação às ferramentas já existentes no mercado?
8. Como você classificaria o desempenho do software PKSoft em relação às ferramentas já existentes no mercado?
9. Pode-se dizer que o uso do PKSoft é intuitivo, considerando-se os conhecimentos básicos necessários para o uso da ferramenta?
10. A saída gerada pela simulação corresponde aos valores esperados para os casos de teste utilizados?
11. As funcionalidades implementadas no PKSoft correspondem ao que era esperado do software no início do projeto?
12. Quais funcionalidades poderiam ser implementadas para futuro desenvolvimento do PKSoft?

## APÊNDICE C - Protótipos de tela PKSoft

### Cadastro de Paciente

Nome 
 Unidade de internação

Nascimento 
 Creatinina sérica

Peso

Altura 
 Gênero  Masculino  Feminino

### Histórico

Paciente: Vitor      Fármaco: Vancomicina

▼ Evento	▼ Dose	▼ Concentração	▼ Horário	▼ Administrada
Dose	1000	0	01/04/2017 18:30	<input checked="" type="checkbox"/>
Concentração	0	15	01/04/2017 18:30	<input checked="" type="checkbox"/>
Dose	1000	0	01/04/2017 18:30	<input type="checkbox"/>
Dose	1000	0	01/04/2017 18:30	<input type="checkbox"/>
Altura	175	0	01/04/2017 18:30	<input checked="" type="checkbox"/>

Nome  Valor

Tipo

## Pacientes

▼ Código	▼ Nome	▼ CPF	▼ Nascimento
01	Cell 2	Cell 3	<input type="checkbox"/>
02	Cell 5	Cell 6	<input checked="" type="checkbox"/>
03	Cell 8	Cell 9	<input type="radio"/>
04	Cell 11	Cell 12	<input checked="" type="radio"/>

Adicionar paciente

Editar

Remover

Selecionar

## Tratamentos

Novo paciente   Tratamentos   Histórico   Simulação   Novo modelo

▼ Paciente	▼ Condição	▼ Fármaco	▼ Data de início	▼ Ativo
Vitor	Febre	Vancomicina	01/04/2017	<input checked="" type="checkbox"/>
Bruno	Febre	Vancomicina	01/04/2017	<input checked="" type="checkbox"/>
Amanda	Febre	Vancomicina	01/04/2017	<input type="checkbox"/>
Cláudia	Febre	Vancomicina	01/04/2017	<input checked="" type="checkbox"/>

## Simulação

Novo paciente   Tratamentos   Histórico   Simulação   Novo modelo

### Paciente

Paciente

Fármaco

### Idade

Idade

### Altura

Altura

### Peso

Peso

### Creatinina sérica

Creatinina sérica

### Gênero

Masculino  Feminino

### Dose inicial

Dose inicial

### Concentração de vale desejada

Concentração de vale

### Duração da infusão

Duração da infusão

### Volume de distribuição

Volume de distribuição

### Clearance de creatinina

Clearance de creatinina

### Dose inicial

Dose inicial

### Concentração de vale ajustada

Concentração de vale

### Duração da infusão ajustada

Duração da infusão

### Volume de distribuição ajustado

Volume de distribuição

### Clearance de creatinina ajustado

Clearance de creatinina

Simular concentração

Ajuste Bayesiano

Calcular parâmetros

Adicionar ao histórico