

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelagem Matemática da Farmacodinâmica de Antibióticos em Pacientes Nefropatas

Maria Eduarda S. C. Quirino¹

Instituto Federal de São Paulo - IFSP, São José dos Campos, SP

Michael M. Diniz²

Instituto Federal de São Paulo - IFSP, São José dos Campos, SP

O objetivo deste trabalho é propor um modelo para o ajuste contínuo da prescrição de antibióticos para pacientes nefropatas.

Pacientes nefropatas são aqueles que possuem alguma patologia renal. Segundo [1], no Brasil o número de pacientes nessa condição tem aumentado significativamente nos últimos anos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia [2], cerca de 10 milhões de brasileiros têm alguma disfunção renal sendo que 100 mil estão diálise, com uma taxa de internação hospitalar de 4,6% ao mês e uma taxa de mortalidade 17% ao ano.

De acordo com o guia *Kidney Disease Improving Global Outcome* (2017), os estágios de gravidade da doença renal são definidos a partir da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Ainda segundo o guia, o paciente é considerado Insuficiente Renal Crônico (IRC) se possuir $TFG < 60ml/min/1,73m^2$, a partir desse valor, se faz necessário o ajuste na prescrição de certos medicamentos a estes pacientes.

Pacientes nessas condições frequentemente fazem uso de antibióticos pois estão de forma recorrente em hospitais. Tais medicamentos tem sua eficiência diretamente relacionada a concentração de seu principio ativo no organismo, por isso é importante adequar a dosagem desses fármacos ao grau de IRC de um paciente nefropata.

A adequação pode ser feita de três formas: redução de dose; prolongamento do intervalo de administração da dosagem e combinação das duas formas anteriores.

Na prática, os ajustes são feitos com base em informações tabeladas e disponibilizadas pela ANVISA, *Handbook of Commonly Prescribed Geriatric Drugs, Uptodate, Drug Information* e também na bula do medicamento. As literaturas apresentam comuns divergências nas instruções [1].

Por exemplo, de acordo com sua bula [3], a Norflaxina é ministrada de 12/12h em doses de 400mg em pacientes saudáveis, já em pacientes com TFG inferior a $30mL/min/1,73m^2$ recomenda-se uma única dosagem diária de 400mg. Este ajuste é muito abrupto, buscamos através deste trabalho propor um ajuste contínuo, em função da TFG de cada paciente.

A meia-vida biológica é o tempo necessário para que metade de uma substância seja eliminada do organismo. No caso da insuficiência renal o tempo de meia-vida aumenta

¹meo-deos@outlook.com

²michael.diniz@ifsp.edu.br

uma vez que a eliminação do mesmo é mais lenta. Segundo [4], a concentração $C(t)$ de um certo medicamento após t unidades de tempo é modelada pela Equação (1).

$$C(t) = D_0 (0.5)^{\frac{t}{MV}} \quad (1)$$

onde D_0 é a dosagem e MV é a meia-vida do fármaco, dada na mesma unidade de tempo de t . Ainda segundo [4], a concentração C_n do medicamento após n administrações é dada pela Equação (2).

$$C_n = D_0 \left(\frac{1 - (0.5)^{\frac{n+1}{2}}}{1 - (0.5)^{\frac{I}{MV}}} \right) \quad (2)$$

onde I é o intervalo de tempo entre duas administrações.

Quando $n \rightarrow \infty$, a concentração de equilíbrio Ce é dada pela Equação 3:

$$Ce = \frac{D_0}{1 - (0.5)^{\frac{I}{MV}}} \quad (3)$$

Em pacientes nefropatas, o parâmetro MV é alterado, logo, Ce também se modifica. Se Ce for muito maior do que o esperado, o paciente pode sofrer uma *overdose*, por outro lado, se Ce estiver muito abaixo do esperado, os efeitos benéficos do medicamento serão atenuados. Utilizando a Equação (3), podemos calcular a dosagem D_0 e o intervalo de administração do medicamento I que leve Ce à um valor esperado, sendo conhecida a alteração na meia-vida (MV) causada pela nefropatologia.

Por exemplo, em um paciente saudável a Ce da Norflaxina é de 441mg. Supondo que a IRC de um paciente tenha levado a meia-vida da Norflaxina a 8h, Neste caso, segundo a Equação (3), Ce será de 618mg numa administração usual. Isolando I ou D_0 em (3) encontramos uma recomendação de ajuste para este paciente de $I = 27,42h$ ou $D_0 = 285mg$. Simulações considerando outros casos foram feitas para ilustrar a aplicabilidade do modelo.

Referências

- [1] E. R. Cotrim, J. M. Costa, M. D. G. Silva, and A. Mourão, Análise de prescrições de Antimicrobianos para pacientes com Acometimento renal. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.4, n.2, 19-23, 2013.
- [2] SBN - Sociedade Brasileira de nefrologia. Dia Mundial do Rim, 2013. [online] Disponível na internet via WWW. URL: <http://arquivos.sbn.org.br/pdf/release.pdf>. Arquivo capturado em 10 novembro de 2017.
- [3] EMS. Norfloxacin. Disponível em. [online] Disponível na internet via WWW. URL: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_norfloxacin_11036_1200.pdf. Arquivo capturado em 09 março de 2018
- [4] J.A. Paiva, Modelagem Matemática e o Uso de um Antidepressivo. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do ABC, Santo André, (2013).