

MODELAGEM MATEMÁTICA COMPARTIMENTAL APLICADA A FARMACOCINÉTICA

COMPARTMENTAL MATHEMATICAL MODELING APPLIED TO PHARMACOKINETICS

Pedro Lucas Coswosk Cosme

Universidade Federal do Espírito Santo, Matemática Industrial

pedrolcc2202@gmail.com

André Luiz Alves

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências Naturais

andre.alves@ufes.br

Sérgio Souza Bento

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Matemática Aplicada

sergio.bento@ufes.br

Handled by R. F. L. Carvalho

Resumo

A farmacocinética é uma subárea da farmacologia dedicada à investigação dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos no organismo. Nesse contexto, a modelagem matemática constitui uma ferramenta essencial para a compreensão quantitativa da dinâmica dos fármacos, possibilitando a otimização de esquemas terapêuticos e a minimização de efeitos adversos. No presente trabalho, foram analisados quatro modelos compartimentais clássicos utilizados em farmacocinética: um modelo monocompartimental e três modelos multicompartimentais. Para cada um deles, foram desenvolvidos os sistemas de equações diferenciais ordinárias que descrevem a evolução temporal das concentrações dos fármacos nos compartimentos considerados, bem como determinadas suas soluções analíticas. Além disso, foram realizadas simulações das soluções com variações nos parâmetros dos modelos, com o intuito de avaliar o impacto dessas alterações sobre a dinâmica do sistema. Os resultados foram apresentados por meio de representações gráficas, permitindo uma análise comparativa entre os diferentes cenários modelados.

Palavras-chave: Modelos compartimentais, Fármaco, Farmacocinética.

Abstract

Pharmacokinetics is a branch of pharmacology concerned with the processes of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body. Mathematical modeling plays a key role in quantitatively describing drug behavior, contributing to the optimization of dosing regimens and the reduction of adverse effects. This study analyzes four classical compartmental models: one single-compartment and three multi-compartment models. For each model, systems of ordinary differential equations were formulated to describe drug concentration over time, and analytical solutions were obtained when feasible. Simulations were performed with varying parameter values to evaluate their influence on system dynamics. The results, presented through graphical analyses, support comparative assessments of the pharmacokinetic behaviors across different modeling scenarios.

Keywords: Compartmental models, Pharmacology, Pharmacokinetics.

1 Introdução

Na tentativa de melhorar a qualidade de vida, a busca pelo conhecimento em relação à manutenção da saúde, bem como o tratamento e prevenção de doenças, impulsionou inúmeras descobertas e ajudou a moldar o que hoje podemos chamar de vida civilizada [1]. Como consequência, o estudo das substâncias que podem ser usadas como medicamentos, no sentido das diferentes atividades relacionadas à seus efeitos e propriedades, é um objeto de pesquisa amplamente analisado há muitos anos. Esse estudo é o que chamamos de farmacologia.

Dentre as subáreas da farmacologia, está a farmacocinética. Interessada na análise dos processos de absorção, transporte, metabolismo e eliminação dos fármacos no corpo, o estudo da farmacocinética pode aumentar a chance de sucesso terapêutico durante o tratamento, além de ajudar a reduzir a probabilidade de efeitos adversos [2].

A relação entre a ingestão de um fármaco e sua concentração no local-alvo, mediada por sua passagem por diversos compartimentos biológicos, é considerada de grande relevância. A dosagem, bem como os processos de entrada e saída do medicamento nesses compartimentos, podem gerar efeitos terapêuticos desejáveis, mas também reações adversas ao organismo. Pesquisadores na área de farmacocinética investigam o comportamento de fármacos ou substâncias químicas administradas, analisando sua dinâmica entre os diferentes compartimentos do corpo humano ao longo do tempo. Esse estudo permite compreender as taxas de absorção, distribuição e eliminação do medicamento, contribuindo para o estabelecimento de respostas terapêuticas mais eficazes e seguras [3].

Por vezes, por exemplo, pode ser de interesse de profissionais da saúde saber a quantidade ou concentração de medicamento em algum órgão em específico. Porém, fazer essa aferição pode não ser possível através dos meios convencionais farmacêuticos. Sendo assim, torna-se necessário utilizar outras formas de fazer essa medição. Dentre as ferramentas que ajudam nesse tipo de situação está a matemática. Por meio de modelos farmacocinéticos, que são modelos matemáticos empregados para interpretar o destino dos fármacos no organismo, é possível fazer diferentes estudos preditivos quanto à distribuição de fármacos no organismo e otimização de dosagens [5].

Tais modelos costumam gerar sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), ou de Equações Diferenciais Parciais (EDPs), com condições iniciais e de contorno. Existem inúmeros estudos sobre esses sistemas que mostram as condições para a existência e unicidade de suas soluções, técnicas para encontrar sua solução de forma analítica e métodos numéricos que aproximam tais soluções. Tendo isso em vista, este trabalho tem como objetivo explorar alguns modelos compartimentais de farmacocinética, bem como encontrar suas soluções de forma analítica.

Embora esses estudos sejam teóricos, a análise dos resultados obtidos por meio desses modelos permite ver graficamente, com razoável grau de precisão, a provável concentração de fármaco distribuído por entre esses compartimentos [6]. Na ausência de experimentos, bons modelos matemáticos e uma boa quantidade de simulações numéricas feitas com eficiência acabam se tornando uma ótima opção [3].

2 Conceitos e definições

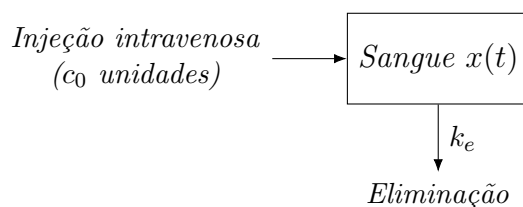
Para ajudar a entender os modelos que serão abordados durante este trabalho, apresentamos alguns conceitos iniciais que auxiliarão na compreensão da construção e resolução desses modelos. Isso posto, um dos conceitos que utilizaremos durante todo o trabalho é o de modelagem compartimental. Essa estratégia consiste em representar visualmente o caminho ou passagem de uma substância através de compartimentos. Esse compartimento geralmente representa recipientes, órgãos, fluidos, máquinas, dentre outros a depender do contexto e é simbolizado graficamente através de uma figura geométrica, mais usualmente um retângulo. A substância é inserida em um desses compartimentos e tem seu caminho desenhado através de flechas que indicam também a taxa de transporte de um compartimento para o outro.

Trazendo para o contexto desse trabalho, usaremos a ideia de modelagem compartimental na farmacocinética, dividindo o corpo humano em compartimentos como estômago, sangue arterial, sangue venoso e tecidos. O fármaco é, de alguma forma, inserido no corpo e tem passagem por esses compartimentos até ser eliminado.

Sendo assim, em um modelo, cada compartimento tem uma concentração de fármaco

ao longo do tempo e a soma dessas concentrações é a concentração do medicamento em todo o corpo. É válido ressaltar ainda que existem compartimentos que podem representar não apenas um tecido em específico, por exemplo, mas sim um grupo de tecidos do corpo. Isso significa que a concentração de fármaco presente naquele compartimento está distribuída entre o grupo de tecidos considerado no modelo. Para a passagem da droga entre compartimentos, considera-se uma taxa de transporte constante, que indica a fração do medicamento deslocada de um compartimento para outro por unidade de tempo. Para visualizar tudo isso, considere o exemplo de um modelo monocompartimental (apenas um compartimento) apresentado na Figura 1.

Figura 1: Diagrama de um modelo monocompartimental.



Fonte: Produção própria.

Nesse modelo exemplo, o corpo é dividido em apenas um compartimento; nesse caso, o sangue. O fármaco é administrado por meio de uma injeção intravenosa (com c_0 unidades) direta no sangue e logo após é eliminado a uma taxa k_e . Veja que não foi colocado nenhum tipo de taxa na seta da injeção para o sangue. Isso porque a injeção acontece num espaço de tempo muito curto, sendo assim, a taxa de transporte da injeção para o sangue pode ser considerada instantânea.

Por fim, é possível traduzir as informações contidas no diagrama para uma linguagem matemática. Para isso, utilizamos a ideia das leis de conservação, ou leis de balanço. Essas leis expressam o fato de que alguma substância, quantidade, ou concentração de algo, é conservada ou balanceada [4]. A equação de balanço pode ser escrita da seguinte forma:

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa de variação} \\ \text{da substância} \\ \text{no compartimento} \\ \text{ao longo do tempo} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} \text{taxa de entrada} \\ \text{no compartimento} \\ \text{ao longo do tempo} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{taxa de saída} \\ \text{no compartimento} \\ \text{ao longo do tempo} \end{array} \right) \pm \left(\begin{array}{c} \text{taxa de} \\ \text{degradação ou} \\ \text{criação local} \\ \text{ao longo do tempo} \end{array} \right)$$

A substância à qual é referida no diagrama da Figura 1 é o medicamento que foi administrado. Sendo assim, se definirmos uma função $x(t)$ como a concentração do medicamento em relação ao tempo no compartimento que representa o sangue, a taxa

de variação da substância no compartimento ao longo do tempo da equação de balanço é dada pela derivada de $x(t)$ em relação ao tempo, ou seja, $\frac{dx(t)}{dt}$. Considerando ainda que a concentração de medicamento no sangue era nula antes da administração do fármaco e que foi aplicada uma única injeção intravenosa com c_0 unidades, a dose injetada representa a concentração no tempo t em que foi aplicada a injeção. Admitindo esse tempo como sendo o tempo inicial $t_0 = 0$, obtém-se, portanto, que $x(t_0) = x(0) = c_0$.

Observe que não há nenhuma outra entrada de medicamento no compartimento além da injeção, portanto, a taxa de entrada no compartimento ao longo do tempo é 0. Note ainda que não estamos considerando nenhum tipo de produção de fármaco dentro do compartimento, ou seja, uma fonte. Também não estamos considerando nenhum tipo de metabolização do fármaco dentro do compartimento, o que seria um sumidouro. Deste modo, a taxa de degradação ou criação também é 0. Por outro lado, como k_e representa a fração de substância que sai do compartimento por unidade de tempo, a taxa de saída no compartimento ao longo do tempo é dada pelo produto entre a concentração de medicamento no compartimento e a taxa de eliminação k_e . Deste modo, o modelo exemplo da Figura 1 pode ser representado pelo seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -k_e x(t), \\ x(0) = c_0. \end{cases}$$

Esse exemplo nos mostra que é possível expressar as informações contidas no diagrama de modelos por compartimentos através de um sistema de EDOs com condições iniciais, onde cada equação é a representação do que acontece em um compartimento específico. Para generalizar essa ideia, considere os casos de modelos com múltiplos compartimentos. O sistema resultante será um sistema de n equações diferenciais, onde n é o número de compartimentos. É de interesse saber ou aproximar a solução desses sistemas, uma vez que, por meio dessas soluções, é possível projetar como a concentração de fármaco varia em cada compartimento ao longo do tempo.

Neste trabalho, os diagramas apresentados correspondem a sistemas de EDOs lineares de primeira ordem. Sob as condições iniciais especificadas, assegura-se a existência e unicidade da solução, conforme estabelecido pelos teoremas clássicos da teoria de EDOs.

3 Modelos farmacocinéticos

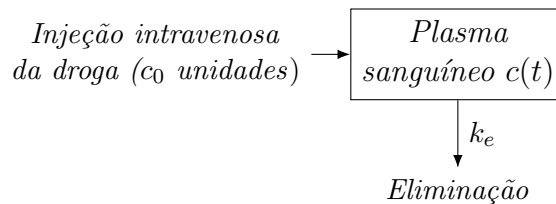
Nesta seção apresentamos quatro modelos compartimentais, alguns discutidos em [3], que tentam descrever a passagem dos fármacos dentro do corpo humano. Para a construção desses modelos, considerou-se as seguintes hipóteses:

- Após uma concentração de medicamento adentrar em um compartimento, essa concentração é distribuída de forma homogênea e instantânea para todos os tecidos, fluidos ou órgãos considerados naquele compartimento;
- Antes do tempo $t_0 = 0$ não há presença de medicamento em nenhum dos compartimentos.

3.1 Modelo I

O primeiro e mais simples é o modelo de um compartimento. Vamos considerar o caso em que a droga foi administrada a partir de uma injeção intravenosa. Sendo assim, o medicamento entra no corpo diretamente na corrente sanguínea e é distribuído e equilibrado para todos os tecidos e fluidos instantaneamente, para que o modelo possa ser de apenas um compartimento. Logo após, ele é eliminado do corpo a uma taxa proporcional à concentração de fármaco no corpo, que nesse caso, é a concentração de fármaco no compartimento. Sendo assim, neste modelo fizemos a análise sobre apenas um compartimento, mais especificamente sobre o plasma sanguíneo. Chamamos, portanto, de $c(t)$ a concentração de fármaco no tempo t no compartimento do plasma sanguíneo. O diagrama de compartimentos que representa esse modelo é o da Figura 2.

Figura 2: Diagrama Modelo I - modelo monocompartimental.



Fonte: Produção própria.

Veja que esse modelo é semelhante ao da Figura 1 diferenciando apenas do objeto de estudo do compartimento do modelo. Como estamos considerando as mesmas condições sobre esses modelos, podemos utilizar a EDO que representa o modelo exemplo para o modelo agora estudado, fazendo as devidas modificações nas variáveis. Sendo assim, utilizando a lei de conservação, a equação que representa o modelo da Figura 2 é descrito por

$$\begin{cases} \frac{dc(t)}{dt} = -k_e c(t), \\ c(0) = c_0. \end{cases} \quad (3.1)$$

É possível utilizar técnicas de resolução de EDOs para encontrar a solução do sistema (3.1). A equação desse sistema é uma EDO amplamente conhecida que pode ser resolvida utilizando separação de variáveis,

$$\begin{aligned}\frac{dc(t)}{dt} = -k_e c(t) &\implies \frac{dc}{c} = -k_e dt \implies \int \frac{1}{c} dc = \int -k_e dt \implies \ln |c| = -k_e t + K \\ &\implies |c| = e^{-k_e t + K} \implies c(t) = e^{-k_e t} e^K, \quad K \in \mathbb{R}.\end{aligned}\quad (3.2)$$

A constante K é definida a partir da condição inicial sobre a função $c(t)$ presente no sistema (3.1). Utilizando-a com a função $c(t)$ calculada em (3.2), obtém-se

$$c(0) = c_0 \implies e^{-k_e 0} e^K = c_0 \implies e^K = c_0 \implies \ln e^K = \ln c_0 \implies K = \ln c_0.$$

Conclui-se, portanto, que a solução do sistema (3.1) é dada por

$$c(t) = c_0 e^{-k_e t}. \quad (3.3)$$

No geral, as constantes de transporte presentes nos modelos farmacocinéticos não são encontradas de forma tão simples. Isso porque elas variam de acordo com o fármaco administrado, além de vários outros fatores particulares relacionados aos sistemas do corpo do paciente. A única informação que geralmente se encontra em bulas para profissionais é o tempo de meia-vida do fármaco, que nada mais é do que o tempo que leva para a concentração de fármaco no plasma sanguíneo decair para metade após sua administração.

Por outro lado, particularmente para o Modelo I, que é um modelo monocompartimental, a constante de eliminação k_e pode ser encontrada utilizando essa informação do tempo de meia-vida. Deste modo, para encontrarmos a expressão que define o valor de k_e em relação ao tempo de meia-vida, vamos aplicar o logaritmo natural na equação (3.3)

$$c(t) = c_0 e^{-k_e t} \implies \ln c(t) = \ln c_0 e^{-k_e t} \implies \ln c(t) = -k_e t + \ln c_0. \quad (3.4)$$

Note que o resultado obtido é uma equação linear onde a variável dependente $y = \ln c(t)$ está na escala logarítmica. Ao compararmos com uma equação geral polinomial de primeiro grau $y = mx + b$, observa-se que:

- $y = \ln c(t)$;

- $m = -k_e$;
- $x = t$;
- $b = \ln c_0$.

Por definição, m é o coeficiente angular da reta. Uma vez que $m = -k_e$ e $k_e > 0$, então essa reta é decrescente. Na posse de dois pontos dessa reta, (x_1, y_1) e (x_2, y_2) , m é dado por

$$m = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1}.$$

Aplicando essa ideia na equação (3.4), obtém-se que:

$$-k_e = \frac{\ln c(t_2) - \ln c(t_1)}{t_2 - t_1} = \frac{\ln c_2 - \ln c_1}{t_2 - t_1}. \quad (3.5)$$

Vamos considerar $t_1 = 0$ e $t_2 = t_m$, onde t_m é o tempo de meia-vida do fármaco. Sabemos pela condição inicial que $\ln c(t_1) = \ln c(0) = \ln c_0$. Além disso, como t_m é o tempo de meia-vida, segue que $c(t_m) = \frac{c_0}{2}$ e portanto, $\ln c(t_2) = \ln c(t_m) = \ln \frac{c_0}{2} = \ln c_0 - \ln 2$. Sendo assim, a equação (3.5) resulta em

$$-k_e = \frac{\ln c_0 - \ln 2 - \ln c_0}{t_m - 0} \implies k_e = \frac{\ln 2}{t_m}. \quad (3.6)$$

Sendo assim, com o tempo de meia-vida de um fármaco, é possível encontrar a constante de eliminação k_e desse modelo monocompartimental. É possível ainda formular uma outra versão da solução desse modelo substituindo k_e por (3.6), resultando em

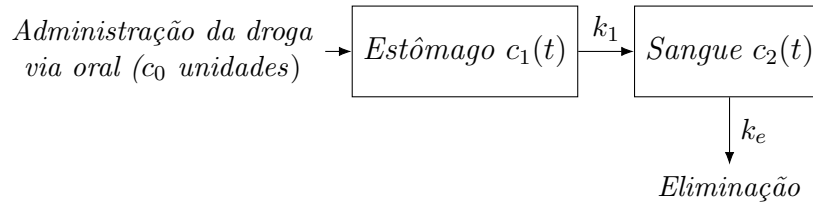
$$c(t) = c_0 2^{-\frac{t}{t_m}}. \quad (3.7)$$

3.2 Modelo II

Para o segundo modelo, considere o caso em que uma pessoa fez uso de c_0 unidades de um medicamento via oral. Repartindo o corpo em dois compartimentos, estômago e sangue, e chamando de $c_1(t)$ e $c_2(t)$ a concentração de droga no tempo t presente nesses respectivos compartimentos, o fármaco tem o caminho representado pelo diagrama da Figura 3.

Seja k_1 e k_e constantes positivas que representam a taxa de transporte do estômago para o sangue e a taxa em que a droga é eliminada do sangue, respectivamente. Por hipótese, não há presença de medicamento em nenhum dos compartimentos antes do

Figura 3: Diagrama Modelo II.



Fonte: Produção própria.

tempo $t_0 = 0$. Como a pessoa ingeriu apenas uma dose com c_0 unidades do fármaco e essa dose é administrada apenas no compartimento do estômago, isso implica que a concentração de medicamento no estômago no tempo $t = t_0 = 0$ é igual a c_0 , ou seja, $c_1(t_0) = c_1(0) = c_0$, além de que a concentração no sangue nesse mesmo tempo é 0, ou seja, $c_2(t_0) = c_2(0) = 0$. Deste modo, utilizando a lei de conservação, um sistema de equações que representa esse modelo é descrito como

$$\begin{cases} \frac{dc_1(t)}{dt} = -k_1 c_1(t), & c_1(0) = c_0, \\ \frac{dc_2(t)}{dt} = k_1 c_1(t) - k_e c_2(t), & c_2(0) = 0. \end{cases} \quad (3.8)$$

A primeira equação desse sistema é similar à do Modelo I, a diferir apenas da notação da constante e função. Sua condição inicial também é a mesma. Sendo assim, podemos utilizar a solução dessa equação para o modelo em que estamos analisando. Ao fazer isso, encontramos que a solução da primeira EDO do sistema (3.8) é dada por

$$c_1(t) = c_0 e^{-k_1 t}. \quad (3.9)$$

Por outro lado, para encontrar a solução de $c_2(t)$ é possível usar algumas manipulações e formar uma solução a partir de $c_1(t)$. Para isso, multiplicamos a segunda equação do sistema (3.8) por $e^{k_e t}$, resultando em

$$e^{k_e t} \frac{dc_2(t)}{dt} = e^{k_e t} k_1 c_1(t) - e^{k_e t} k_e c_2(t) \implies e^{k_e t} \frac{dc_2(t)}{dt} + e^{k_e t} k_e c_2(t) = e^{k_e t} k_1 c_1(t).$$

Note que,

$$e^{k_e t} \frac{dc_2(t)}{dt} + e^{k_e t} k_e c_2(t) = \frac{d(e^{k_e t} c_2(t))}{dt}.$$

Utilizando essa identidade juntamente com o resultado (3.9) obtemos

$$\begin{aligned}
e^{k_e t} \frac{dc_2(t)}{dt} + e^{k_e t} k_e c_2(t) &= e^{k_e t} k_1 c_1(t) \implies \frac{d(e^{k_e t} c_2(t))}{dt} = k_1 c_0 e^{(k_e - k_1)t} \\
\implies \int \frac{d(e^{k_e t} c_2(t))}{dt} dt &= \int k_1 c_0 e^{(k_e - k_1)t} dt \implies e^{k_e t} c_2(t) = \frac{k_1 c_0 e^{(k_e - k_1)t}}{k_e - k_1} + C \\
\implies c_2(t) &= \frac{k_1 c_0 e^{-k_1 t}}{k_e - k_1} + C e^{-k_e t}, \quad C \in \mathbb{R}.
\end{aligned} \tag{3.10}$$

A constante C é definida a partir da condição inicial sobre a função $c_2(t)$ presente no sistema (3.8). Utilizando-a na função $c_2(t)$ calculada em (3.10), obtemos

$$c_2(0) = 0 \implies \frac{k_1 c_0 e^{-k_1 0}}{k_e - k_1} + C e^{-k_e 0} = 0 \implies \frac{k_1 c_0}{k_e - k_1} + C = 0 \implies C = -\frac{k_1 c_0}{k_e - k_1}.$$

Deste modo, a função $c_2(t)$ é dada por

$$c_2(t) = \frac{k_1 c_0}{k_e - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_e t}). \tag{3.11}$$

Conclui-se, portanto, que a solução do sistema (3.8) é dada por

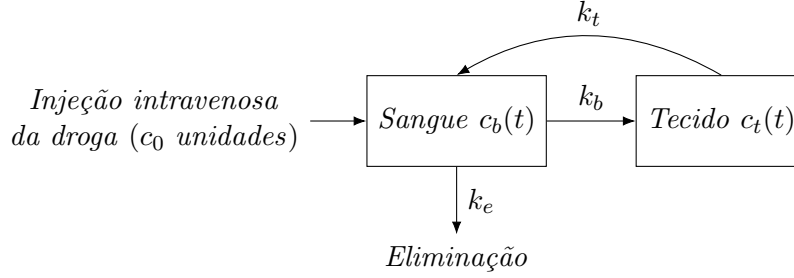
$$\begin{cases} c_1(t) = c_0 e^{-k_1 t}, \\ c_2(t) = \frac{k_1 c_0}{k_e - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_e t}). \end{cases} \tag{3.12}$$

3.3 Modelo III

No terceiro modelo, consideramos o caso em que a droga foi administrada a partir de uma injeção intravenosa. Deste modo, o medicamento vai diretamente para a corrente sanguínea sem ter que passar pelo estômago. Dividimos o caminho do medicamento pelo corpo em dois compartimentos, o sangue e o tecido, onde chamaremos de $c_b(t)$ e $c_t(t)$ a concentração de fármaco no tempo t nesses respectivos compartimentos. Sendo assim, o medicamento é injetado direto na corrente sanguínea, passa para o tecido, retorna para o sangue e é eliminado do corpo, conforme mostrado no diagrama da Figura 4.

Sejam k_b , k_t e k_e constantes positivas que representam a taxa em que a droga é transportada do sangue para o tecido, a taxa em que a droga é transportada do tecido para o sangue e a taxa em que a droga é eliminada do sangue, respectivamente. Neste

Figura 4: Diagrama Modelo III.



Fonte: Produção própria.

trabalho, consideraremos o caso em que $k_e < k_t < k_b$. Por hipótese, não há presença de medicamento em nenhum dos compartimentos antes do tempo $t_0 = 0$. Como foi injetada apenas uma dose com c_0 unidades do fármaco e essa dose é administrada apenas no compartimento do sangue, isso implica que a concentração de medicamento no sangue no tempo $t = t_0 = 0$ é igual a c_0 , ou seja, $c_b(t_0) = c_b(0) = c_0$, além de que a concentração no tecido nesse mesmo tempo é 0, ou seja, $c_t(t_0) = c_t(0) = 0$. Portanto, utilizando a lei de conservação, um sistema de equações que representa esse modelo é descrito como

$$\begin{cases} \frac{dc_b(t)}{dt} = -(k_b + k_e)c_b(t) + k_t c_t(t), & c_b(0) = c_0, \\ \frac{dc_t(t)}{dt} = k_b c_b(t) - k_t c_t(t), & c_t(0) = 0. \end{cases} \quad (3.13)$$

Utilizando a transformada de Laplace, sejam $C_b(s) = \mathcal{L}\{c_b(t)\}$ e $C_t(s) = \mathcal{L}\{c_t(t)\}$. Ao aplicar a transformada no sistema (3.13), obtemos

$$\begin{cases} \mathcal{L}\left\{\frac{dc_b(t)}{dt}\right\} = -(k_b + k_e)\mathcal{L}\{c_b(t)\} + k_t\mathcal{L}\{c_t(t)\}, \\ \mathcal{L}\left\{\frac{dc_t(t)}{dt}\right\} = k_b\mathcal{L}\{c_b(t)\} - k_t\mathcal{L}\{c_t(t)\}, \end{cases}$$

Considerando a propriedade

$$\mathcal{L}\{f'(t)\} = s\mathcal{L}\{f(t)\} - f(0), \quad (3.14)$$

segue que

$$\begin{cases} (s + k_b + k_e)C_b(s) - k_t C_t(s) = c_b(0), \\ -k_b C_b(s) + (s + k_t)C_t(s) = c_t(0). \end{cases}$$

Reescrevendo o sistema de forma matricial,

$$\begin{bmatrix} s + k_b + k_e & -k_t \\ -k_b & s + k_t \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_b(s) \\ C_t(s) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c_0 \\ 0 \end{bmatrix} \iff BC = F. \quad (3.15)$$

Para que esse sistema tenha solução única, vamos considerar que $\det B \neq 0$. Sendo assim, utilizando a regra de Cramer, as soluções de $C_b(s)$ e $C_t(s)$ são dadas por

$$C_b(s) = \frac{\det M_1}{\det B} \text{ e } C_t(s) = \frac{\det M_2}{\det B},$$

onde

$$M_1 = \begin{bmatrix} c_0 & -k_t \\ 0 & s + k_t \end{bmatrix} \text{ e } M_2 = \begin{bmatrix} s + k_b + k_e & c_0 \\ -k_b & 0 \end{bmatrix}.$$

Deste modo, as soluções são dadas em função do cálculo dos determinantes de B , M_1 e M_2 . Calculando o determinante da matriz B , obtém-se

$$\det B = (s + k_b + k_t)(s + k_t) - k_b k_t.$$

Escrevendo $\det B$ na forma fatorada, $\det B = (s + \xi_1)(s + \xi_2)$ onde

$$\xi_i = \frac{1}{2} \left((k_t + k_b + k_e) \pm \sqrt{(k_t + k_b + k_e)^2 - 4k_e k_t} \right).$$

Note que $\xi_i \in \mathbb{R}$ uma vez que

$$(k_t + k_b + k_e)^2 - 4k_e k_t = (k_e - k_t)^2 + k_b^2 + 2k_t k_b + 2k_e k_b > 0,$$

pois todas as constantes são maiores que zero. Portanto, as raízes são reais. Já $\det M_1 = c_0(s + k_t)$ e $\det M_2 = c_0 k_b$. Sendo assim,

$$C_b(s) = \frac{c_0(s + k_t)}{(s + \xi_1)(s + \xi_2)} \text{ e } C_t(s) = \frac{c_0 k_b}{(s + \xi_1)(s + \xi_2)}.$$

Por fim, devemos voltar à variável t aplicando a transformada inversa de Laplace. Assim, utilizando frações parciais,

$$C_b(s) = \frac{c_0(s + k_t)}{(s + \xi_1)(s + \xi_2)} = \frac{A_1}{s + \xi_1} + \frac{A_2}{s + \xi_2}$$

com

$$A_1 = \frac{c_0(k_t - \xi_1)}{\xi_2 - \xi_1} \text{ e } A_2 = \frac{c_0(k_t - \xi_2)}{\xi_1 - \xi_2}.$$

Logo,

$$C_b(s) = \frac{c_0(k_t - \xi_1)}{\xi_2 - \xi_1} \frac{1}{s + \xi_1} + \frac{c_0(k_t - \xi_2)}{\xi_1 - \xi_2} \frac{1}{s + \xi_2},$$

ou seja,

$$C_b(s) = \frac{c_0(k_t - \xi_1)}{\xi_2 - \xi_1} \mathcal{L}\{e^{-\xi_1 t}\} - \frac{c_0(k_t - \xi_2)}{\xi_2 - \xi_1} \mathcal{L}\{e^{-\xi_2 t}\}.$$

Para aplicar a transformada inversa, consideramos que $s > \xi_1$ e $s > \xi_2$. Note que isso garante que $\det B \neq 0$. Portanto, aplicando a transformada inversa, obtém-se

$$c_b(t) = \frac{c_0}{\xi_2 - \xi_1} [(k_t - \xi_1)e^{-\xi_1 t} - (k_t - \xi_2)e^{-\xi_2 t}]. \quad (3.16)$$

Por outro lado,

$$C_t(s) = \frac{c_0 k_b}{(s + \xi_1)(s + \xi_2)} = \frac{A_1}{s + \xi_1} + \frac{A_2}{s + \xi_2},$$

onde

$$A_1 = \frac{c_0 k_b}{\xi_2 - \xi_1} \quad \text{e} \quad A_2 = \frac{-c_0 k_b}{\xi_2 - \xi_1}.$$

Deste modo,

$$C_t(s) = \frac{c_0 k_b}{\xi_2 - \xi_1} \frac{1}{s + \xi_1} + \frac{(-c_0 k_b)}{\xi_2 - \xi_1} \frac{1}{s + \xi_2},$$

ou seja,

$$C_t(s) = \frac{c_0 k_b}{\xi_2 - \xi_1} \mathcal{L}\{e^{-\xi_1 t}\} - \frac{c_0 k_b}{\xi_2 - \xi_1} \mathcal{L}\{e^{-\xi_2 t}\}.$$

Para aplicar a transformada inversa, novamente devemos considerar que $s > \xi_1$ e $s > \xi_2$. Assim, aplicando a transformada inversa, obtém-se

$$c_t(t) = \frac{c_0 k_b}{\xi_2 - \xi_1} (e^{-\xi_1 t} - e^{-\xi_2 t}). \quad (3.17)$$

Conclui-se, portanto, que a solução do sistema (3.13) é dada por

$$\begin{cases} c_b(t) = \frac{c_0}{\xi_2 - \xi_1} [(k_t - \xi_1)e^{-\xi_1 t} - (k_t - \xi_2)e^{-\xi_2 t}], \\ c_t(t) = \frac{c_0 k_b}{\xi_2 - \xi_1} (e^{-\xi_1 t} - e^{-\xi_2 t}). \end{cases} \quad (3.18)$$

É importante destacar que o resultado (3.18), obtido para o Modelo III, difere da solução apresentada por [3]. No referido trabalho, os autores apresentaram a seguinte solução

$$\begin{cases} c_b(t) = \frac{c_0}{\xi_2 - \xi_1} [(k_t - \xi_1)e^{-\xi_1 t} - (k_t - \xi_2)e^{-\xi_2 t}] , \\ c_t(t) = \frac{c_0 k_b}{\xi_1 - \xi_2} (e^{-\xi_1 t} - e^{-\xi_2 t}) , \end{cases}$$

diferenciando de (3.18) na função $c_t(t)$. Note que, para $\xi_1 > \xi_2$,

$$\xi_1 > \xi_2 \implies \xi_1 - \xi_2 > 0 \implies \frac{1}{\xi_1 - \xi_2} > 0 \implies \frac{c_0 k_b}{\xi_1 - \xi_2} > 0, \quad (3.19)$$

pois $c_0 > 0$ e $k_b > 0$. Por outro lado,

$$\xi_1 > \xi_2 \implies -\xi_1 < -\xi_2 \implies -\xi_1 t < -\xi_2 t \implies e^{-\xi_1 t} < e^{-\xi_2 t} \implies e^{-\xi_1 t} - e^{-\xi_2 t} < 0, \quad (3.20)$$

para valores de $t > 0$. Isso pode ser aplicado ao Modelo III, uma vez que todos os modelos evoluem no tempo. Deste modo, não estamos interessados em resultados para $t < 0$. Efetuando a multiplicação entre (3.19) e (3.20), verifica-se que

$$\frac{c_0 k_b}{\xi_1 - \xi_2} (e^{-\xi_1 t} - e^{-\xi_2 t}) < 0.$$

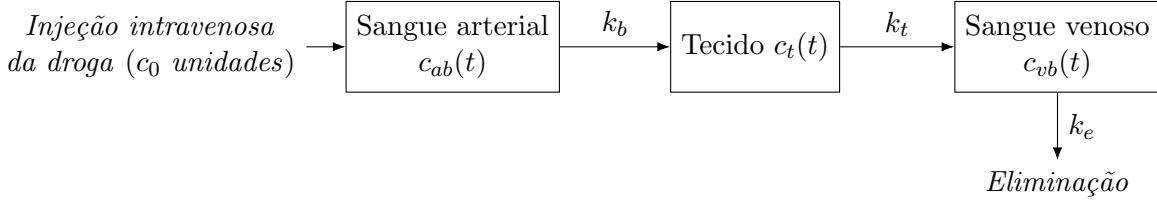
Essa última inequação indica que a função $c_t(t)$ encontrada por [3] atinge valores negativos para o caso em que $\xi_1 > \xi_2$, o que é biologicamente impossível, uma vez que valores negativos para a concentração de fármaco não fazem sentido para esse modelo. A mesma análise pode ser realizada para verificar que a solução de $c_t(t)$ encontrada em (3.18) não atinge valores negativos.

3.4 Modelo IV

O quarto e último modelo considera um sistema parecido com o do Modelo III. Neste caso, porém, o sangue é dividido em dois compartimentos: o sangue arterial e o sangue venoso. O fármaco é injetado via intravenosa diretamente para o sangue arterial, passa para o tecido, vai para o sangue venoso e é eliminado do corpo. Esse sistema é ilustrado na Figura 5.

Chamaremos a concentração de medicamento no sangue arterial no tempo t de $c_{ab}(t)$, no tecido de $c_t(t)$ e no sangue venoso de $c_{vb}(t)$. Considere ainda k_b , k_t e k_e constantes positivas que representam a taxa em que a droga é transportada do sangue arterial para o tecido, do tecido para o sangue venoso e a taxa em que a droga é eliminada do sangue

Figura 5: Diagrama Modelo IV.



Fonte: Produção própria.

venoso, respectivamente. Por hipótese, não há presença de medicamento em nenhum dos compartimentos antes do tempo $t_0 = 0$. Como foi injetada apenas uma dose com c_0 unidades do fármaco e essa dose é administrada apenas no compartimento do sangue arterial, isso implica que a concentração de medicamento no sangue arterial no tempo $t = t_0 = 0$ é igual a c_0 , ou seja, $c_{ab}(t_0) = c_{ab}(0) = c_0$, além de que a concentração no tecido e no sangue venoso nesse mesmo tempo é 0, ou seja, $c_t(t_0) = c_t(0) = 0$ e $c_{vb}(t_0) = c_{vb}(0) = 0$. Portanto, utilizando a lei de conservação, um sistema de equações que representa esse modelo é dado por

$$\begin{cases} \frac{dc_{ab}(t)}{dt} = -k_b c_{ab}(t), & c_{ab}(0) = c_0, \\ \frac{dc_t(t)}{dt} = k_b c_{ab}(t) - k_t c_t(t), & c_t(0) = 0, \\ \frac{dc_{vb}(t)}{dt} = k_t c_t(t) - k_e c_{vb}(t), & c_{vb}(0) = 0. \end{cases} \quad (3.21)$$

O processo para resolver esse sistema é similar ao processo utilizado para resolver o Modelo II. Note também que a primeira e a segunda EDOs do sistema são similares ao do Modelo II, a diferir apenas da notação das constantes e funções. Daí, encontramos que a solução da primeira e segunda EDOs do sistema (3.21) são, respectivamente

$$c_{ab}(t) = c_0 e^{-k_b t} \quad \text{e} \quad c_t(t) = \frac{k_b c_0}{k_t - k_b} (e^{-k_b t} - e^{-k_t t}). \quad (3.22)$$

Por fim, a partir da solução de $c_t(t)$, é possível encontrar a solução de $c_{vb}(t)$ utilizando a mesma estratégia, apresentada anteriormente no Modelo II, sobre a terceira equação do sistema (3.21). Sendo assim, ao multiplicá-la por $e^{k_e t}$, obtém-se

$$e^{k_e t} \frac{dc_{vb}(t)}{dt} = e^{k_e t} k_t c_t(t) - e^{k_e t} k_e c_{vb}(t) \implies e^{k_e t} \frac{dc_{vb}(t)}{dt} + e^{k_e t} k_e c_{vb}(t) = e^{k_e t} k_t c_t(t).$$

Utilizando a identidade da derivada do produto e a solução encontrada de $c_t(t)$,

$$\begin{aligned}
 e^{k_e t} \frac{dc_{vb}(t)}{dt} + e^{k_e t} k_e c_{vb}(t) &= e^{k_e t} k_t c_t(t) \implies \frac{d(e^{k_e t} c_{vb}(t))}{dt} = \frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} (e^{(k_e - k_t)t} - e^{(k_e - k_b)t}) \\
 &\implies \int \frac{d(e^{k_e t} c_{vb}(t))}{dt} dt = \int \frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} (e^{(k_e - k_t)t} - e^{(k_e - k_b)t}) dt \\
 &\implies e^{k_e t} c_{vb}(t) = \frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} \left(\frac{e^{(k_e - k_t)t}}{k_e - k_t} - \frac{e^{(k_e - k_b)t}}{k_e - k_b} \right) + C, \quad C \in \mathbb{R} \\
 &\implies c_{vb}(t) = \frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} \left(\frac{e^{-k_t t}}{k_e - k_t} - \frac{e^{-k_b t}}{k_e - k_b} \right) + C e^{-k_e t}, \quad C \in \mathbb{R}. \quad (3.23)
 \end{aligned}$$

Utilizando a condição inicial presente no sistema (3.21) sobre a função $c_{vb}(t)$ calculada em (3.23), obtém-se:

$$\begin{aligned}
 c_{vb}(0) = 0 &\implies \frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} \left(\frac{e^{-k_t 0}}{k_e - k_t} - \frac{e^{-k_b 0}}{k_e - k_b} \right) + C e^{-k_e 0} = 0 \\
 &\implies \frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} \left(\frac{1}{k_e - k_t} - \frac{1}{k_e - k_b} \right) + C = 0 \implies C = -\frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} \left(\frac{1}{k_e - k_t} - \frac{1}{k_e - k_b} \right) \\
 &\implies C = -\frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} \left(\frac{1}{k_e - k_t} - \frac{1}{k_e - k_b} \right) \implies C = \frac{k_b c_0 k_t}{k_b - k_t} \left(\frac{k_b - k_t}{(k_e - k_t)(k_e - k_b)} \right).
 \end{aligned}$$

Portanto, a função $c_{vb}(t)$ é dada por

$$c_{vb}(t) = k_b c_0 k_t \left(\frac{e^{-k_t t}}{(k_e - k_t)(k_b - k_t)} - \frac{e^{-k_b t}}{(k_e - k_b)(k_b - k_t)} + \frac{e^{-k_e t}}{(k_e - k_t)(k_e - k_b)} \right). \quad (3.24)$$

Conclui-se, portanto, que a solução do sistema (3.13) é dada por

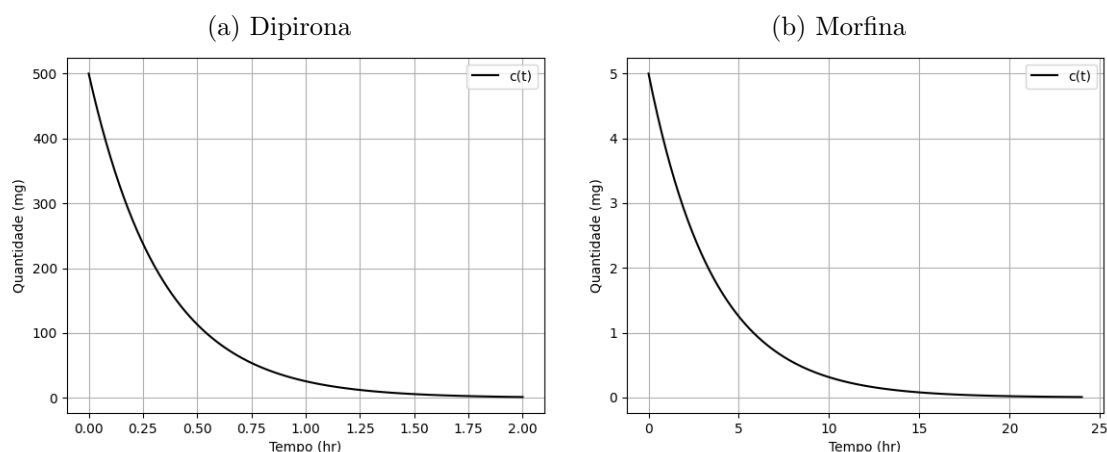
$$\begin{cases} c_{ab}(t) = c_0 e^{-k_b t}, \\ c_t(t) = \frac{k_b c_0}{k_t - k_b} (e^{-k_b t} - e^{-k_t t}), \\ c_{vb}(t) = k_b c_0 k_t \left(\frac{e^{-k_t t}}{(k_e - k_t)(k_b - k_t)} - \frac{e^{-k_b t}}{(k_e - k_b)(k_b - k_t)} + \frac{e^{-k_e t}}{(k_e - k_t)(k_e - k_b)} \right). \end{cases}$$

4 Resultados e discussões

Para a realização dos testes e obtenção dos gráficos associados aos modelos analisados, é fundamental o conhecimento dos valores dos parâmetros farmacocinéticos. No entanto, ao examinar bulas destinadas a profissionais de saúde, observa-se que tais informações geralmente não são disponibilizadas de forma completa, com exceção do tempo de meia-vida, que, por sua vez, só pode ser diretamente aplicado ao modelo monocompartimental. Deste modo, utilizamos alguns conjuntos de valores que foram usados por [3] e por [7] para realizar as simulações numéricas.

Como o Modelo I é o único que possui a taxa de eliminação em função do tempo de meia-vida do fármaco, utilizaremos, portanto, dados dos fármacos presentes em bulas para profissionais. Os fármacos simulados serão o Diprin (dipirona monoidratada), com os dados obtidos em [8] e o Dimorf (sulfato de morfina pentaidratado) com os dados obtidos em [9]. Fazendo as simulações utilizando dados referentes a um indivíduo adulto saudável comum, o resultado obtido é apresentado na Figura 6.

Figura 6: Gráficos da concentração do fármaco no plasma sanguíneo de acordo com o Modelo I - malha de 100 nós.



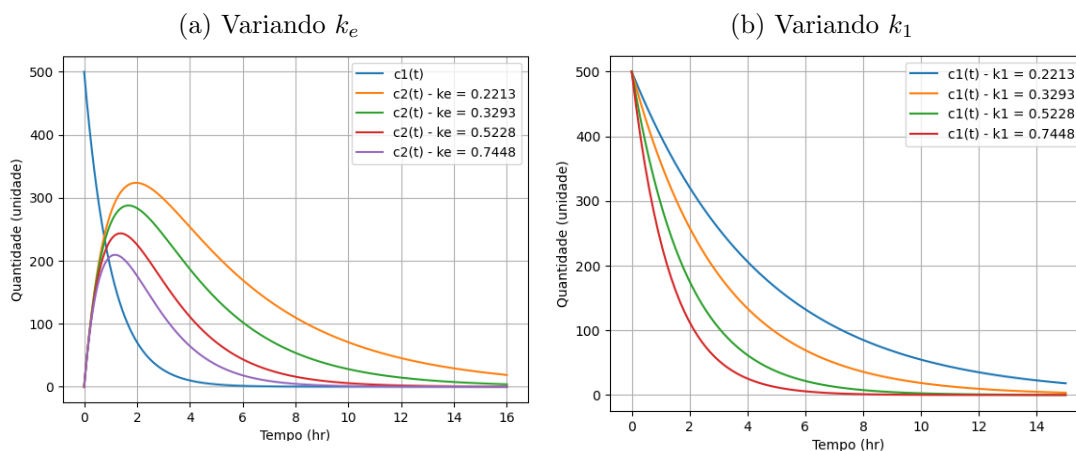
Fonte: Produção própria.

É possível observar pelos gráficos presentes na Figura 6 funções semelhantes, mas em escalas bem diferentes. Para o dipirona, que possui taxa de meia-vida igual a 14 minutos após a injeção intravenosa, após 2 horas de injeção de 500 mg, a concentração do fármaco no plasma sanguíneo é praticamente nula, possuindo aproximadamente 1,3144 mg no tempo $t = 2$. Por outro lado, temos a morfina que possui taxa de meia-vida entre 2 a 3 horas (no teste utilizou-se 2 horas e meia) após a injeção intravenosa.

Sua concentração no plasma sanguíneo praticamente se anula após em média 20 a 24 horas, possuindo aproximadamente 0,0064 mg no tempo $t = 24$. Em ambos os casos, há o decaimento exponencial esperado de acordo com a solução analítica do Modelo I apresentada em (3.3). O que podemos destacar dessas simulações é o quão rápido a dipirona se espalha pelo corpo e é eliminada.

Para o Modelo II, consideramos o caso em que $c_0 = 500$ unidades. Variando os parâmetros k_1 e k_e do modelo, obtemos os resultados mostrados na Figura 7. Podemos observar no gráfico (a) da Figura 7 que quanto menor é a taxa k_e , maior é o pico de concentração de fármaco no sangue. Por outro lado, essa concentração demora mais para decair do que para as outras constantes, o que acaba resultando em uma “concentração residual” no sangue. Nesse gráfico também é possível ver claramente o que alguns livros chamam de fase de distribuição e fase de eliminação. A fase de distribuição, considerando os parâmetros utilizados, ocorre desde o início da administração até aproximadamente 1 hora e 30 minutos a 2 horas. Em seguida, tem início a fase de eliminação, que sucede diretamente a fase de distribuição.

Figura 7: Gráficos do Modelo II variando os parâmetros k_e e k_1 .



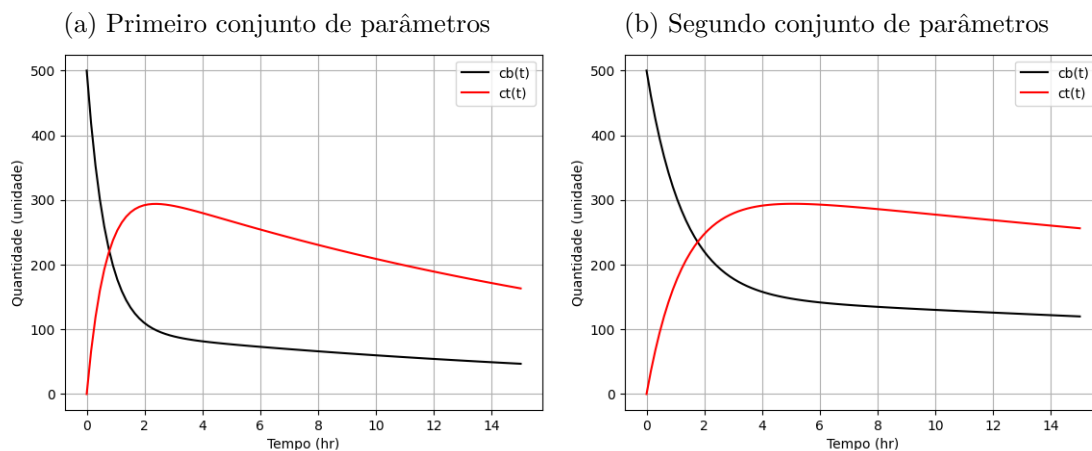
Fonte: Produção própria.

Em contrapartida, o gráfico apresentado em (b) da Figura 7 nos mostra a variação da concentração de fármaco no estômago para diferentes valores de k_1 . Note que, quanto menor o valor de k_1 , mais devagar o fármaco é transferido para o sangue e, portanto, acaba ficando também uma “concentração residual” no estômago. Essas quantidades que restam no estômago e no sangue para os valores baixos de k_e e k_1 podem causar efeitos colaterais no corpo a depender do medicamento e da concentração. O que reforça a importância na hora da escolha do medicamento e da dose em que irá tomar.

Para os modelos III e IV, utilizou-se dois conjuntos parâmetros, sendo o primeiro com $k_b = 0.9976 \text{ h}^{-1}$, $k_t = 0.3293 \text{ h}^{-1}$ e $k_e = 0.2213 \text{ h}^{-1}$. Já a segunda combinação foi com $k_b = 0.5 \text{ h}^{-1}$, $k_t = 0.25 \text{ h}^{-1}$ e $k_e = 0.05 \text{ h}^{-1}$. Os gráficos obtidos para o Modelo III são apresentados na Figura 8, enquanto os do Modelo IV são apresentados na Figura 9.

No Modelo III, é possível observar pela Figura 8 que a concentração de medicamento do sangue cai bruscamente no início e depois tem um caimento moderado. Isso ocorre porque o tecido devolve parte do medicamento para o sangue e neste modelo não diz se esse medicamento que já passou pelo tecido tem que ser eliminado logo após ter passado pelo tecido. Sendo assim, parte desse medicamento fica indo e voltando entre os compartimentos do sangue e do tecido até em algum momento ser eliminado, o que causa esse decaimento de forma lenta em ambos os compartimentos. Já a concentração de medicamento nos tecidos atinge um pico e decai lentamente juntamente com a concentração no sangue. Outro ponto a se observar é o quanto a diminuição do valor dos parâmetros faz com que a concentração de medicamento permaneça mais nos compartimentos. A taxa de eliminação k_e , por exemplo, foi reduzida de 0.2213 h^{-1} para 0.05 h^{-1} , o que dificulta a saída do medicamento do corpo.

Figura 8: Gráficos do Modelo III para diferentes conjuntos de parâmetros.

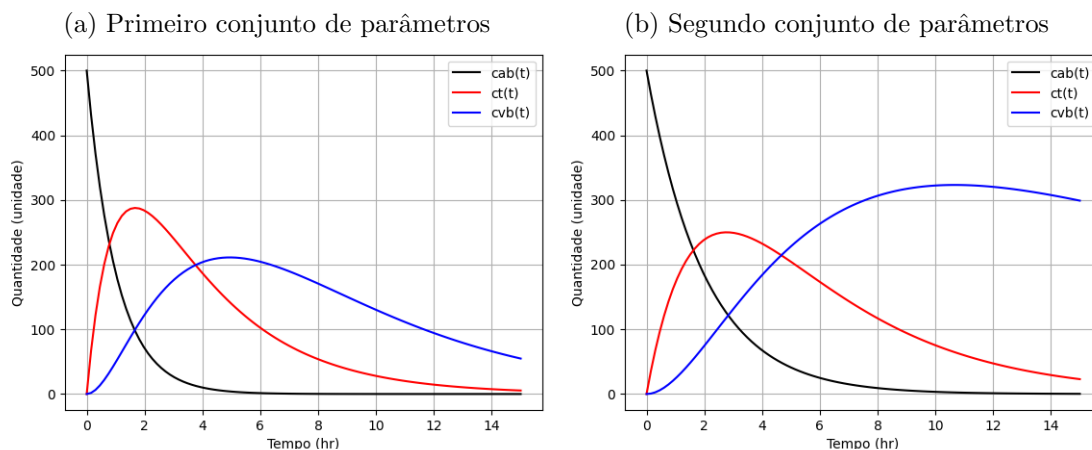


Fonte: Produção do próprio autor.

Já para o Modelo IV, o decaimento da concentração de medicamento no tecido é mais rápido do que no Modelo III. Isso acontece devido à separação do sangue em dois compartimentos, o sangue arterial e o sangue venoso. Assim, o fármaco que sai do tecido e vai para o sangue (nesse caso, o sangue venoso) tem apenas o caminho de eliminação. Em contrapartida, no teste com o segundo conjunto de parâmetros, a concentração

de medicamento no sangue venoso acaba se acumulando e tendo dificuldade para ser eliminada. Isso pode ser explicado pelo decaimento drástico do valor de k_e , onde no segundo teste possui valor igual a 0.05 h^{-1} .

Figura 9: Gráficos do Modelo IV para diferentes conjuntos de parâmetros.



Fonte: Produção do próprio autor.

5 Considerações finais

Neste trabalho foi apresentado um estudo de modelos compartimentais de farmacocinética. Discutiu-se quatro modelos, variando desde o monocompartimental até os com múltiplos compartimentos. Além disso, foi realizada uma análise da construção dos sistemas de EDOs que descrevem a dinâmica proposta pelos modelos, além das soluções analíticas desses sistemas. Destaca-se, ainda, o resultado analítico obtido no Modelo III, que diverge daquele apresentado na literatura [3] e, diferentemente deste, não apresenta valores negativos de concentração.

Os aspectos abordados neste trabalho contribuem para uma compreensão mais aprofundada da dinâmica dos fármacos no organismo. Destaca-se a relevância da modelagem matemática como uma ferramenta fundamental na formulação de soluções mais robustas para problemas relacionados à farmacocinética – área de grande importância, com impacto direto na eficácia terapêutica e no sucesso de diversos tratamentos clínicos. O desenvolvimento de pesquisas nessa área permite uma compreensão quantitativa mais precisa da interação dos fármacos com o organismo, viabilizando a otimização de esquemas terapêuticos, a maximização dos efeitos desejados e a redução de reações adversas.

Contribuições dos autores

Primeiro autor: Foi responsável pela coleta e tratamento dos dados, além de contribuir ativamente para a análise dos resultados e a elaboração dos gráficos vinculados à pesquisa. Participou da redação de diferentes seções do artigo e, em conjunto com seu orientador, realizou a revisão crítica das versões preliminares, culminando na aprovação final do manuscrito. Ambos concordaram com a versão final submetida à revista.

Segundo autor: Contribuiu com a coleta de dados, escrita, leitura crítica do manuscrito e a interpretação dos resultados. Assim como os demais autores, concordou com a versão final submetida à revista.

Terceiro autor: Foi responsável pela concepção da ideia original da pesquisa, bem como pela definição dos objetivos específicos, das metodologias e dos procedimentos adotados para atingi-los. Atuou na interpretação dos dados e das análises gráficas, validando os resultados obtidos. Conduziu análises detalhadas dos resultados e contribuiu para a elaboração da versão final do manuscrito e sua submissão à revista.

Referências

- [1] Gusmão, Sebastião: História da medicina: evolução e importância. JBNC-Jornal Brasileiro de Neurocirurgia **15** (2004), no. 1, 5–10.
- [2] Hilal-Dandan, Randa; Brunton, Laurence. *Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman*. AMGH Editora, 2015.
- [3] Khanday, M. A.; Rafiq, Aasma; Nazir, Khalid: Mathematical models for drug diffusion through the compartments of blood and tissue medium. Alexandria J. Med. **53** (2017), no. 3, 245–249.
- [4] Edelstein-Keshet, Leah. *Mathematical models in biology*. SIAM, 2005.
- [5] Storpirtis, Sílvia; Gai, María Nella; Campos, Daniel Rossi de; Gonçalves, José Eduardo. *Farmacocinética básica e aplicada*. Guanabara Koogan, 2011.
- [6] Lara, P. F.: Modelos Farmacocinéticos. In: *Farmacologia Integrada* (ed. R. DeLucia, R. M. Oliveira-Filho), 2nd ed., chap. 10, pp. 81–90, Revinter, Rio de Janeiro, 2004.
- [7] Bhattar, S.; Jangid, Kamlesh; Purohit, S. D. et al.: Fractionalized mathematical models for drug diffusion. Chaos Solitons Fractals **165** (2022), 112810.

- [8] Geolab Indústria Farmacêutica. *Bula do medicamento Diprin*. 2021. Disponível em: <https://www.geolab.com.br/wp-content/uploads/2021/05/Diprin-P.pdf>. Acessado em: 23 fev. 2025.
- [9] Cristália Indústria Farmacêutica. *Bula profissional da Morfina*. 2025. Disponível em: <https://www.cristalia.com.br/produto/81/bula-profissional>. Acessado em: 23 fev. 2025.

Recebido em 13 de Junho de 2025
Revisado em 29 de Janeiro de 2026
Aceito em 31 de Agosto de 2026