

Modelagem Matemática da Farmacocinética do Tratamento de Leucemia Mieloide Crônica e Implicações para Redução de Dose

Erick Luz Aquino¹ (IC), Artur César Fassoni (PQ)¹
¹Universidade Federal de Itajubá

Palavras-chave: Biomatemática. Equações diferenciais. Modelagem matemática. Farmacodinâmica.

Introdução

Desde os anos 2000, o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é feito com Inibidores de Tirosina-Quinase, que atuam especificamente nas células leucêmicas, e assim resultam em menos efeitos colaterais. Contudo, mesmo após vários anos sob tratamento, aproximadamente metade dos pacientes de LMC que interrompe o uso de ITQs acaba apresentando recidiva. Assim, pesquisas clínicas atuais têm focado em protocolos de tratamento que mantenham a doença sob controle, mas que reduzam a dose de ITQs, aumentando assim a qualidade de vida dos pacientes. Para analisar com maior precisão os efeitos do tratamento sobre a doença, e as consequências da redução de dose de medicamento, é relevante saber os processos envolvidos no corpo do paciente após a ingestão do medicamento, isto é, com respeito ao fármaco, modelar a sua absorção, sua distribuição pelo corpo e sua excreção, e também sua interação e efeito sob as células leucêmicas. Este estudo é conhecido como modelagem farmacocinética e farmacodinâmica. Neste trabalho, estudamos um modelo de tratamento da LMC estabelecido na literatura, buscando aprimorar o mesmo levando em conta aspectos farmacocinéticos. Os resultados terão potencial de auxiliar as pesquisas clínicas, pois não envolvem gastos com testes clínicos e trazem luz para o entendimento dos processos ocorrendo quando há redução de dose de medicamento.

A LMC é um câncer de sangue resultante de uma única alteração genética em células tronco hematopoiéticas, o surgimento do oncogene BCR-ABL1. Nesta apresentação, pretende-se abordar resultados obtidos ao aplicar a modelagem farmacocinética ao modelo de redução de dose no tratamento da LMC [1].

Na farmacocinética, denominamos as partes do corpo com grandes quantidades de sangue como *centro*, e as partes com pequenas quantidades de sangue como *periférico*. Nesta IC estudamos a modelagem farmacocinética, presente na tese de Gilbert Koch [3]. Em particular, analisamos o seguinte sistema de EDOs:

$$x_1'(t) = -k_{10}x_1(t) - k_{12}x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t)$$

$$x_2'(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t)$$

$$x_3'(t) = -k_{31}x_3(t),$$

tal que $x_1(0) = 0 = x_2(0)$ e $x_3(0) > 0$.

Esse sistema modela o problema em que consideramos que o paciente tenha ingerido alguma quantidade de comprimidos de ITQ ($x_3(0)$), e denotamos essa quantidade de fármaco no centro e no periférico, respectivamente, por x_1 e x_2 , já por x_3 , a absorção na digestão. O Teorema 1 abaixo nos permite modelar a cinética desse fármaco no organismo de tal paciente após uma quantidade qualquer de doses e n compartimentos (no sistema acima foi aplicado uma dose, há 3 compartimentos e A é 3×3).

Teorema 1: Considere π_i o tempo que é aplicado uma dosagem δ_i de fármaco, para todo $i \in \{1, \dots, m\}$, e o sistema matricial de EDOs $x'(t) = A \cdot x(t)$. A aplicação que representa a solução neste caso de múltiplas doses é

$$x(t) = 0, \quad 0 \leq t < \pi_1$$

$$x(t) = x_1(t), \quad \pi_1 \leq t < \pi_2$$

$$x(t) = x_2(t), \quad \pi_2 \leq t < \pi_3$$

⋮

$$x(t) = x_m(t), \quad \pi_m \leq t,$$

tal que cada $x_j(t)$, $j \in \{1, \dots, m\}$, é dado por

$$x_j(t) = \sum_{i=1}^j \exp((t - \pi_i)A) \delta_i \in R^n.$$

Adicionando ao Teorema 1, a hipótese de que se os comprimidos de ITQ são ingeridos em intervalos de tempo iguais a τ , e a uma mesma quantidade d , obtemos $x_j(t)$ igual à

$$\exp((t - j\tau + \tau)A)(I - \exp(j\tau A))(I - \exp(\tau A))^{-1}d, \text{ tal que } t \in [j\tau, (j + 1)\tau]. \text{ Além disso, quando } j \rightarrow \infty \text{ obtemos o estado estacionário de } x_j(t), \text{ tomando}$$

$t - (j - 1)\tau = s \in [0, \tau]$, o estado estacionário é $\lim_{j \rightarrow \infty} x_j(t) = \exp(sA)(I - \exp(\tau A))^{-1}d$. Disso segue uma propriedade muito interessante: se é ingerido um único comprimido de ITQ, a concentração é representada por $x(s) = \exp(sA)d$, para $s \in [0, \infty)$, e $\int_0^\infty x(s)\partial s = \int_0^\tau \exp(sA)(I - \exp(\tau A))^{-1}\partial s$, e está propriedade nos diz que a área abaixo da curva (AUC) da concentração de uma única ingestão de comprimido de ITQ, é aproximadamente igual a AUC do j -ésimo período de múltiplas ingestões, e essa aproximação melhora quanto maior for j . Isso é visualizado no exemplo da Figura 1.

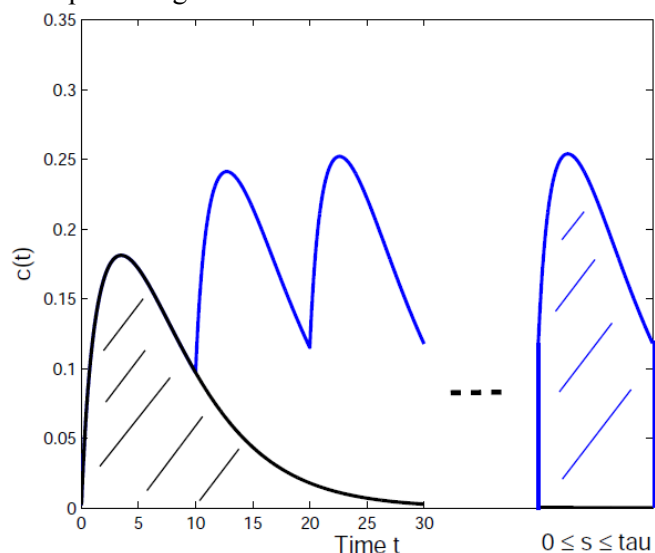


Figura 1 – A AUC de $x(s)$ (preto) em $[0, \infty)$ é igual à AUC do estado estacionário (azul) no intervalo $[0, \tau]$.

Metodologia

A principal ferramenta matemática empregada nesta IC foi a Transformada de Laplace, para determinar a solução dos sistemas de equações diferenciais. Também foi importante utilizar o Teorema do Ponto Fixo das Contrações (Teorema A, ver abaixo), para obter expressões dos parâmetros envolvidos nas soluções estacionárias, e o Teorema do Valor Final (Teorema B), para demonstrar a convergência das soluções para as soluções estacionárias construídas. Quanto à ferramenta computacional, utilizamos muito o software Wolfram Mathematica para simulação, obter aproximações numéricas, facilitar interpretação de resultados e representar graficamente as soluções dos modelos estudados.

Teorema A: Sejam $f: X \rightarrow X$ diferenciável e X

subconjunto fechado dos reais. Se existe $k \in [0, 1)$ tal que $f'(x) < k \leq 1$ para todo $x \in X$, então fixado $x_0 \in X$, a sequência x_n definida por $x_1 = f(x_0)$, $x_2 = f(x_1)$, ..., $x_{n+1} = f(x_n)$ converge para o único ponto x^* que satisfaz $f(x^*) = x^*$.

Teorema B: Seja $f: [0, \infty) \rightarrow R$ função contínua por partes, limitada e de ordem exponencial. Se $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t)$ existe, então $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t) = \lim_{s \rightarrow 0} sF(s)$, onde $F(s)$ é a Transformada de Laplace de $f(t)$.

Resultados e discussão

Através dos dados da literatura, apresentamos um modelo para descrever a farmacocinética de ITQs no tratamento de LMC (um esquema consta Figura 1). No modelo, $u(t)$ representa a concentração de ITQ no estômago e $v(t)$ a concentração de ITQ no sangue. O parâmetro γ é a taxa com a qual o ITQ é processado na digestão e passa para corrente sanguínea, enquanto ξ e μ são as taxas de perda do medicamento na digestão e no sangue, respectivamente. Por último, $i(t)$ é a quantidade de medicamento ingerido pelo paciente, dada por $i(t) = \rho \sum_{i=0}^{\infty} \delta(t - Ti)$, sendo T o intervalo de tempo entre as doses (período), ρ é a dose de medicamento em miligramas (consideramos que o paciente toma sempre a mesma dose) e $\delta(t - Ti)$ é o *Delta de Dirac*, que aqui representa cada ingestão de comprimido no tempo $t = Ti$.

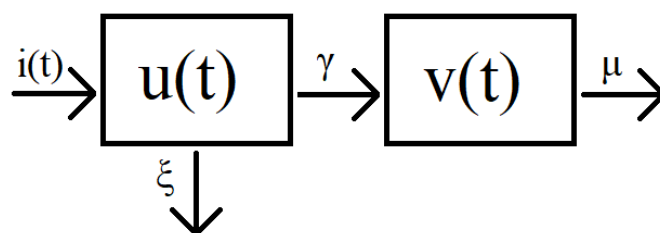


Figura 2 – Esquematização do modelo farmacocinético de LMC, com dois compartimentos.

Segundo a Farmacocinética, o efeito do medicamento é uma função, em geral linear, ou pelo menos crescente, da AUC. Em geral, assume-se que haja um limiar mínimo L , tal que o medicamento somente faz efeito quando atinge uma concentração maior que L . Há três hipóteses sobre a AUC: a AUC_1 quando o limiar não existe ou é muito baixo, e portanto todo o medicamento faz efeito (Figura 3); a AUC_2 quando ao ultrapassar L ,

todo a concentração do medicamento acima e abaixo de L faz efeito (Figura 4); a AUC_3 quando ao ultrapassar L , apenas a concentração do medicamento acima de L faz efeito (Figura 5).

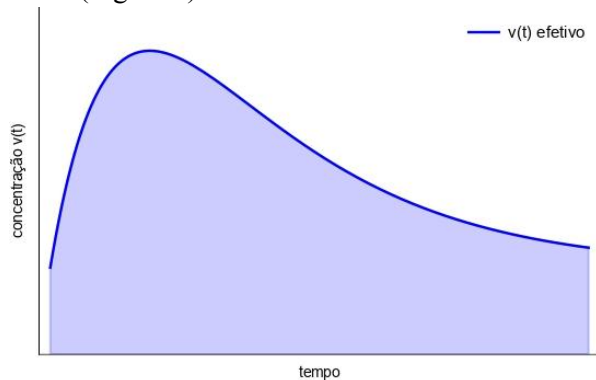


Figura 3

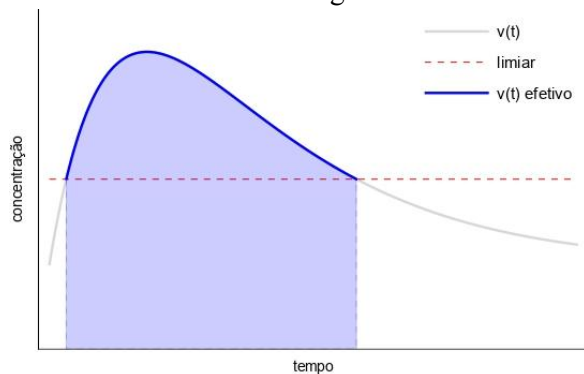


Figura 4

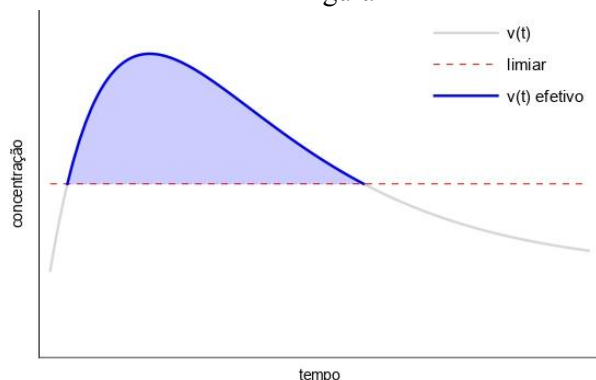


Figura 5

Usando transformada de Laplace obtemos a solução do modelo:

$$u(t) = \sum_{i=0}^{\infty} e^{-k(t-Ti)} H(t - Ti) \quad e$$

$$v(t) = \sum_{i=0}^{\infty} (e^{-k(t-Ti)} - e^{-\mu(t-Ti)}) H(t - Ti),$$

onde H é função degrau unitário e $k = \gamma + \xi$.

Por fim, para determinar as AUCs foi necessário antes

determinar as soluções estacionárias do modelo da Figura 2.

Os valores de $u(t)$ e $v(t)$ nos tempos $t \rightarrow nT^-$ formam seqüências que convergem para um ponto fixo. Os mesmos foram encontrados para então encontrarmos as soluções estacionárias $u_{ss}(t)$ e $v_{ss}(t)$. Para ilustrar, vejamos com $u(t)$. Considerando a seqüência $b_n = u(nT^-)$, temos $b_0 = 0$ e $b_{n+1} = (b_n + \rho) \exp(-kT)$ (ρ é a dose e $\exp(-kT)$ o decaimento da quantidade anterior). Definindo $f(x) = (x + \rho) \exp(-kT)$, obtemos que $f(x) \leq k < 1$, e segue do Teorema A que existe único $b^* = f(b^*)$ e (b_n) converge para b^* . Assim, uma candidata a ser a solução de estado estacionário $u_{ss}(t)$ é a função periódica de período T e função janela $u_T(t) = (b^* + \rho) \exp(-kT)$, isto é

$$u_{ss}(t) = \sum_{i=0}^{\infty} u_T(t - Ti) \Delta_{H,i}$$

onde $\Delta_{H,i} = H(t - Ti) - H(t - T(i + 1))$.

Procedemos da mesma forma para $v(t)$, e encontramos c^* o ponto fixo de $c_{n+1} = c_n \exp(-\mu T)$, tal que σ e A são constantes que dependem dos parâmetros do modelo. Logo, a candidata a ser a solução de estado estacionário $v_{ss}(t)$ é a função periódica de período T e função janela

$$v_T(t) = A(e^{-kT} - e^{-\mu T}) + c^* e^{-\mu T}$$

Em seguida, mostramos, via Transformada de Laplace, que u_{ss} e v_{ss} são de fato soluções do modelo. Por fim, demonstramos que u e v convergem para as estacionárias encontradas. Para ilustrar, vejamos com $u(t)$. Considerando $f(t) = (u - u_{ss})(t)$ e $F(s) = L[f(t)](s)$, concluímos que f satisfaz as hipóteses do Teorema B, logo, como provamos que $\lim_{s \rightarrow 0} sF(s) = 0$, então segue do Teorema B que

$u(t) \rightarrow u_{ss}(t)$ quando $t \rightarrow \infty$. Analogamente concluiu-se que $v(t) \rightarrow v_{ss}(t)$ se $t \rightarrow \infty$.

O cálculo das AUCs foi feito com a função janela de cada solução estacionária. Para $u_{ss}(t)$, foram determinadas todas as expressões para as AUCs. Para $v_{ss}(t)$, foi determinado a solução da AUC_1 , já as demais, somente para $k = 2\mu$. As AUCs de u são dadas por:

$$AUC_1 = \rho/k, \quad AUC_2 = \frac{\rho}{k} \frac{\exp(kT)}{\exp(kT)-1} - \frac{L}{k} \quad e$$

$AUC_3 = AUC_2 - Ll$, tal que $u(l) = L$.

Aas AUCs de v são dadas por $AUC_1 = \frac{\rho v}{k\mu}$, porém as outras foram obtidas somente para $k = 2\mu$, sendo $AUC_2 = \rho \frac{v}{2\mu^2} \sqrt{\Delta} (\exp(-\mu T) + 1)$ e $AUC_3 = AUC_2 - L(l_2 - l_1)$, onde $v(l_1) = L = v(l_2)$ e Δ é uma constante em função dos parâmetros do modelo.

Com esses resultados, podemos concluir algo muito importante para nosso estudo e que será aplicado nas reduções de dose [1]: para u e v , a AUC_1 depende linearmente de ρ . Isso mostra que a concentração de medicamento no estômago e no sangue não depende do tempo entre as doses (período T). Portanto, neste caso, não há diferença entre 200 mg por dia ou 400 mg a cada 2 dias, por exemplo.

Conclusões

Os resultados preliminares obtidos aqui serão aplicados à modelagem do tratamento da LMC com o objetivo de investigar melhores estratégias de redução de dose. Por exemplo, sabe-se que reduzir a dose pela metade é seguro para muitos pacientes com boa resposta [1], mas através deste trabalho, conseguimos concluir matematicamente que, no caso da hipótese mais plausível ser o efeito do medicamento corresponder a área sob a curva da AUC_1 (figura 2), não há diferença entre a administração de 400 mg de ITQ a cada dois dias, ou 200 mg de ITQ a cada dia (observe que no total é consumido 400 mg em dois dias). A partir desse resultado (graças à modelagem farmacocinética) poderão ser desenvolvidos melhores modelos para o tratamento da LMC com comprimidos de ITQs, e determinar melhores formas de reduzir a dose.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por toda a inspiração e motivação, à UNIFEI por todo o suporte, à FAPEMIG pela bolsa de Iniciação Científica, ao professor Artur César Fassoni pela excelente orientação e a DAE pelas bolsas auxílio financeiro e alimentação, prestados de 2021 até 2023.1.

Referências

[1] Fassoni, A. C., Baldow, C., Roeder, I., & Glauche, I. (2018). **Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: a simulation study based on phase III trial data.**

Haematologica, 103(11), 1825.

[2] Fassoni, Artur César, Ingo Roeder, and Ingmar Glauche. **To cure or not to cure: consequences of immunological interactions in CML treatment.** Bulletin of mathematical biology 81.7 (2019): 2345-2395.

[3] Gilbert Koch. **Modeling of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Application to Cancer and Arthritis.** University of Konstanz. May, 2012.