

UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL

DISSERTAÇÃO

MODELAGEM MATEMÁTICA E
COMPUTACIONAL DA FARMACOCINÉTICA DO
PARACETAMOL EM CENÁRIOS DE
INTOXICAÇÃO E DESINTOXICAÇÃO

Larissa Cristine França de Albuquerque

2023



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL**

**MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL DA
FARMACOCINÉTICA DO PARACETAMOL EM CENÁRIOS DE
INTOXICAÇÃO E DESINTOXICAÇÃO**

LARISSA CRISTINE FRANÇA DE ALBUQUERQUE

Sob orientação de
Claudia Mazza Dias

e co-orientação de
Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre** no Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Área de Concentração em Modelagem Matemática e Computacional.

Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Dezembro de 2023

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C345m Cristine França de Albuquerque , Larissa , 1992-
Modelagem Matemática e Computacional da
Farmacocinética do Paracetamol em Cenários de
Intoxicação e Desintoxicação / Larissa Cristine França
de Albuquerque . - Queimados, 2023.
103 f.: il.

Orientadora: Claudia Mazza Dias.
Coorientador: Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna.
Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Pós-Graduação em Modelagem
Matemática e Computacional , 2023.

1. Modelagem Matemática da Farmacocinética do
Paracetamol. 2. Simulações de Cenários de Intoxicação e
Desintoxicação de Paracetamol. I. Mazza Dias, Claudia
, 1969-, orient. II. Maurício Rabello de Sant'Anna,
Carlos , 1965-, coorient. III Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro. Pós-Graduação em Modelagem
Matemática e Computacional . IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL



Seropédica-RJ, 15 de dezembro de 2023.

LARISSA CRISTINE FRANCA DE ALBUQUERQUE

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestra no Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional-PPGMMC, área de concentração em Modelagem Matemática e Computacional

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 15/12/2023

Claudia Mazza Dias Dr^a UFRRJ (Orientadora, Presidente da Banca)

Carlos Andres Reyna Vera Tudela Dr^o UFRRJ (membro interno)

Érito Marques de Souza Filho Dr^o UFRRJ (Externo ao Programa)

Cristiane Oliveira de Faria Dr^a UERJ (Externa à Instituição)



ATA N° ata/2023 - ICE (12.28.01.23)

(N° do Documento: 6520)

(N° do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 21/12/2023 15:31)

CARLOS ANDRES REYNA VERA TUDELA

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptM (12.28.01.00.00.63)

Matrícula: ###336#3

(Assinado digitalmente em 21/12/2023 19:34)

CLAUDIA MAZZA DIAS

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DepiTL/IM (12.28.01.00.00.90)

Matrícula: ###126#2

(Assinado digitalmente em 21/12/2023 13:24)

ERITO MARQUES DE SOUZA FILHO

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptTL/IM (12.28.01.00.00.90)

Matrícula: ###448#3

(Assinado digitalmente em 21/12/2023 18:48)

CRISTIANE OLIVEIRA DE FARIA

ASSINANTE EXTERNO

CPF: ###.###.501-##

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número: 6520, ano: 2023, tipo: ATA, data de emissão: 21/12/2023 e o código de verificação: 4d0dd78520

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

"Descobrir consiste em olhar para o
que todo mundo está vendo e pensar
uma coisa diferente." Roger Von Oech

ALBUQUERQUE, Larissa Cristine França de. **MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL DA FARMACOCINÉTICA DO PARACETAMOL EM CENÁRIOS DE INTOXICAÇÃO E DESINTOXICAÇÃO**. 2023. 103f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática e Computacional). Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2023.

O paracetamol é um analgésico e antipirético vastamente utilizado no mundo inteiro. Devido ao seu baixo custo e à facilidade de aquisição, há uma tendência à automedicação, o que pode gerar a hepatotoxicidade. Após a ingestão de uma dose elevada, ocorre a formação de um metabolito tóxico capaz de gerar um stress oxidativo e levar à necrose dos tecidos, não só no fígado mas também nos rins. Em casos mais graves, a intoxicação pode levar à falência hepática aguda, e até mesmo à morte. O antídoto atualmente utilizado nas intoxicações por paracetamol é a N-acetilcisteína (NAC), atuando no restabelecimento da glutathione no organismo. Como a NAC possui baixa biodisponibilidade, se faz necessário a administração de doses elevadas para realizar a neutralização da intoxicação, o que pode causar reações adversas no paciente. Diante deste cenário, o objetivo deste trabalho é apresentar uma proposta de modelagem matemática da farmacocinética do paracetamol, cujas simulações numéricas foram executadas por meio de um código de Runge Kutta de 4ª ordem desenvolvido no ambiente SCILAB®, visando analisar cenários de intoxicação e desintoxicação por paracetamol.

Palavras-chave: Modelagem Matemática, Paracetamol, Farmacocinética, Automedicação, Intoxicação, Hepatotoxicidade, N-Acetilcisteína.

ABSTRACT

ALBUQUERQUE, Larissa Cristine França de. **MATHEMATICAL AND COMPUTATIONAL MODELING OF PARACETAMOL PHARMACOKINETICS IN INTOXICATION AND DETOXIFICATION SCENARIOS**. 2023. 103p. Dissertation (Master in Mathematical and Computational Modeling). Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2023.

The paracetamol is an analgesic and antipyretic widely used worldwide. Due to its low cost and easy acquisition, there is a tendency to self-medicate, which can lead to hepatotoxicity. After ingesting a high dose, a toxic metabolite is formed capable of generating oxidative stress and leading to tissue necrosis in the liver and the kidneys. In more serious cases, intoxication can lead to acute liver failure and even death. The antidote currently used in cases of paracetamol intoxication is N-acetylcysteine (NAC), which acts to restore glutathione in the body. As NAC has low bioavailability, it is necessary to be administered in high doses to neutralize the intoxication, which can cause adverse reactions in the patients. Considering this scenario, this work aims to present a proposal for mathematical modeling of the pharmacokinetics of paracetamol, in which numerical simulations were performed using a 4th-order Runge Kutta code developed in the SCILAB®environment, aiming to analyze paracetamol intoxication and detoxification scenarios.

Keywords: Mathematical Modeling, Acetaminophen, Pharmacokinetics, Self-medication, Intoxication, Hepatotoxicity, N-Acetylcysteine.

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Revisão Bibliográfica	2
1.1.1 Modelagem Matemática - Sistemas Biológicos	3
1.1.2 Modelos do sistema térmico	3
1.1.3 Modelos do sistema respiratório	3
1.1.4 Modelos Moleculares	4
1.1.5 Modelos de Redes Metabólicas	4
1.1.6 Modelos de Dinâmica de Populações	4
1.1.7 Modelos Epidemiológicos	5
1.1.8 Modelos de Populações Celulares	5
1.1.9 Modelos de Farmacocinética e Farmacodinâmica	5
1.1.9.1 Modelagem da Farmacodinâmica	6
1.1.9.2 Modelagem da Farmacocinética	7
1.2 Objetivo	10
2 METODOLOGIA	11
3 O PARACETAMOL	13
3.1 Farmacodinâmica do Paracetamol	14
3.2 Farmacocinética do Paracetamol	15
3.3 Metabolismo do Paracetamol	16
3.4 Intoxicações por Paracetamol	17
3.5 Tratamento da Intoxicação pelo Paracetamol	18
4 MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL	22
4.1 Formulação Matemática do Modelo	22
4.2 Parâmetros e Constantes do Modelo	23
4.3 Solução Numérica	25
4.4 Sistema de Equações Diferenciais	25
4.5 Modelagem Matemática da Neutralização da Intoxicação por Paracetamol ..	32
4.6 Considerações sobre o Modelo Proposto	32

5	SIMULAÇÕES E RESULTADOS	34
5.1	Cenário 1 - Farmacocinética do Paracetamol	34
5.2	Cenário 2 - Neutralização da intoxicação de paracetamol por dose única de NAC.....	39
5.3	Cenário 3 - Neutralização da Intoxicação de Paracetamol com três doses de NAC: uma dose de ataque de 30 minutos após intoxicação e duas doses de controle de hora em hora	43
5.4	Cenário 4 - Neutralização da Intoxicação de Paracetamol com três doses de NAC: uma dose de ataque 20 minutos após intoxicação e duas doses de controle após 60 e 120 minutos	46
5.5	Cenário 5 - neutralização da intoxicação de paracetamol com três doses de NAC: uma dose de ataque 10 minutos após intoxicação e duas doses de controle após 60 e 120 minutos	50
6	DISCUSSÕES E CONCLUSÕES	55
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

Lista de Figuras

Figura 3.1 – Fórmula Química do paracetamol (N-acetil-p-aminofenol). Fonte: da autora, desenvolvida no ChemSketch® [1].	13
Figura 3.2 – Esquema do metabolismo e toxicidade do paracetamol. O intermediário tóxico NAPQI é N-acetil-p-benzoquinoneimina. Fonte: [2].	17
Figura 3.3 – Nomograma de Rumack-Matthew ou nomograma do paracetamol. Fonte: [3].	19
Figura 4.1 – Modelagem Matemática da Farmacocinética do Paracetamol. Fonte: [4].	23
Figura 5.1 – Cenário 1 - Dinâmica do paracetamol inalterado após dose tóxica.	36
Figura 5.2 – Cenário 1 - Dinâmica do sulfato de paracetamol após dose tóxica.	37
Figura 5.3 – Cenário 1 - Dinâmica do glucuronido de paracetamol após dose tóxica.	38
Figura 5.4 – Cenário 2 - paracetamol inalterado neutralizado com 49 mg de NAC administrada 60 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol.	40
Figura 5.5 – Cenário 2 - sulfato de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 60 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol.	41
Figura 5.6 – Cenário 2 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 49mg de NAC administrada 60 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol.	42
Figura 5.7 – Cenário 3 - paracetamol inalterado neutralizado com 70 mg de NAC administrada 30 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e doses de controle de 17,5mg de hora em hora.	44
Figura 5.8 – Cenário 3 - sulfato de paracetamol neutralizado com 70 mg de NAC administrada 30 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e doses de controle de 17,5mg de hora em hora.	45
Figura 5.9 – Cenário 3 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 70 mg de NAC administrada 30 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e doses de controle de 17,5mg de hora em hora.	46
Figura 5.10 – Cenário 4 - paracetamol inalterado neutralizado com 49 mg de NAC administrada 20 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.	47
Figura 5.11 – Cenário 4 - sulfato de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 20 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.	48

Figura 5.12 – Cenário 4 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 20 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.	49
Figura 5.13 – Cenário 5 - paracetamol inalterado neutralizado com 49 mg de NAC administrada 10 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.	51
Figura 5.14 – Cenário 5 - sulfato de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 10 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.	52
Figura 5.15 – Cenário 5 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 10 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.	53

Lista de Tabelas

Tabela 4.1 – Variáveis presentes nas equações diferenciais do modelo. Fonte [5, 4].	24
Tabela 4.2 – Constantes presentes nas equações diferenciais do modelo. Fonte [5, 4].	24
Tabela 5.1 – Descrição dos Cenários e Resultados	34
Tabela 5.2 – Parâmetros usados nas simulações computacionais. Fonte [5, 4].	54
Tabela 5.3 – Valores iniciais usados nas simulações computacionais. Concentrações em $\mu\text{Mol/L}$ e quantidades em μMol . Fonte [5, 4].	54

Lista de Abreviações e Siglas

ABIFARMA	Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas
ACP	Analgesia Controlada pelo Paciente
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAP	Paracetamol
APP	American Academy of Pediatrics
CEC	Circulação Extracorpórea
CIATs	Centros de Informação e Assistência Toxicológica
CoQ10	Coenzima Q10
COXs	Ciclooxigenases
COX-1	Ciclooxigenase 1
COX-2	Ciclooxigenase 2
CYP450	Citocromo P-450
CYP2E1	Citocromo P-450 2E1
FDA	Food and Drug Administration
GSH	Glutathione
MIP	Medicamentos Isentos de Prescrição
NAC	N-acetilcisteína
NACA	N-acetilcisteína Amida
NAPQI	N-acetil-p-benzoquinoneimina
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTC Drug	Over-The-counter Drug
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic modelling
PK/PD	Pharmacokinetics/ pharmacodynamics

RENACIAT	Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica
RK-4	Runge Kutta de Quarta Ordem
SDIR	Susceptíveis-Desinfectados-Infectedos-Recuperados
SEIR	Susceptíveis-Expostos-Infectedos-Recuperados
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SIR	Susceptíveis-Infectedos-Recuperados
SIRS	Susceptíveis-Infectedos-Recuperados-Susceptíveis
THC	Tetra-hidrocarbinol
UGTs	UDP-glicuroniltransferase
URM	Uso Racional de Medicamento
VCR	Voriconazol

Introdução

Conforme constam os dados apontados pela Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas (ABIFARMA), cerca de 20 mil pessoas morrem anualmente no Brasil por automedicação [6]. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aponta que em média 18% das mortes por envenenamento no Brasil são decorrentes de automedicação [7]. Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) mostram que, só no ano de 2017, dos casos considerados graves, houveram 54.769 óbitos, sendo que 36.174 eram preveníveis [6]. Esses números se mostram alarmantes desde os anos 80, e por isso levaram, em 1985, a Organização Mundial da Saúde (OMS) a adotar medidas de conscientização do uso racional de medicamentos [8]. No Brasil, a data de 5 de maio celebra o Dia Nacional do Uso Racional de Medicamentos, onde são realizadas campanhas para disseminar a conscientização e alertar a população sobre os riscos que podem ser causados à saúde pela automedicação e ingestão inadequada de fármacos. Além disso, em 2005, foi criada a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT), e seus respectivos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs), que buscam orientar a população e os profissionais de saúde sobre os procedimentos corretos em casos de intoxicação [9]. Atualmente, existem CIATs em todas as regiões brasileiras [6].

Segundo a Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (Abrafarma) o Brasil deve entrar para o Top 5 dos maiores mercados da indústria farmacêutica mundial, até o fim de 2023 [10]. Dados do Conselho Federal de Medicina indicam que 77% dos brasileiros fazem o uso de medicamentos sem qualquer orientação médica [7]. O hábito de automedicação vem se tornando cada vez mais corriqueiro, ao redor do mundo inteiro. Entretanto, o que muitos indivíduos não levam em consideração, é que há grande probabilidade de ocorrer complicações devido à administração incorreta de um medicamento, além do risco do uso de doses elevadas, que pode originar uma verdadeira intoxicação. Esta falta de literacia e negligência por parte da população tem desencadeado um grave problema de saúde pública [11]. Dentre os casos de automedicação de maior recorrência, destaca-se o paracetamol, que é um medicamento vastamente utilizado, e considerado o analgésico e antipirético de maior adesão no mundo inteiro [12]. Devido ao seu baixo custo e à facilidade de aquisição, já que consiste em um Medicamento Isento de Prescrição, conhecido internacionalmente como *over-the-counter Drug* - OTC Drug (MIP). Ou seja, trata-se de fármaco de venda livre, o que facilita a automedicação. O fácil acesso a este medicamento e o desconhecimento das consequências do abuso de seu consumo, podem gerar graves danos aos pacientes [13].

Anualmente, nos Estados Unidos, são vendidas 49 mil toneladas de paracetamol, o que totaliza 298 comprimidos por americano, já no Reino Unido, essa média anual gira em torno de 70 comprimidos por pessoa [14]. No Brasil, este fármaco também apresenta alto índice de vendas, e pode ser encontrado na forma sólida, como: comprimidos, drágeas, cápsulas, pós e pastilhas, ou ainda na forma líquida: injetável (intravenoso), gotas, soluções e xaropes [15]. O paracetamol pode ser administrado sozinho ou em associação a outro composto. Trata-se de um medicamento altamente consumido por crianças, adultos e idosos, e por esta razão o seu índice de intoxicação tem chamado bastante atenção [16]. Em 2021, ocorreram 227 mortes na Inglaterra e no País de Gales por envenenamento por paracetamol. No Reino Unido, o Serviço Nacional de Informação sobre Venenos identificou três tipos de overdose de paracetamol: overdose aguda – ingerir grande quantidade do fármaco dentro de uma hora, possivelmente em circunstâncias de automutilação; overdose escalonada – tomar uma grande quantidade, mas durante um período superior a uma hora, também relacionada com automutilação; e excesso terapêutico que ocorre na tentativa de tratar a dor e sem intenção de se machucar. Em 2019, mais de 4.400 pessoas morreram de intoxicação por drogas na Inglaterra e no País de Gales. O risco de sobredosagem é duas vezes mais elevado nos homens do que nas mulheres. Além disso, a maioria das mortes relacionadas com o paracetamol resultam de envenenamento acidental [17].

A partir desta situação, a farmacocinética do paracetamol será avaliada neste estudo, através de um modelo matemático, para proporcionar condições de descrever os processos envolvidos na metabolização deste medicamento no organismo, visando assim, contribuir para o avanço do tratamento de intoxicação pelo paracetamol. No Capítulo 2 há informações importantes sobre a metodologia adotada neste estudo, no Capítulo 3 há um levantamento bibliográfico sobre o paracetamol, sua composição, e dinâmica, apresentando algumas definições e considerações de sua farmacocinética, metabolismo, intoxicação e tratamento. O Capítulo 4 detalha um modelo matemático que retrata a farmacocinética do paracetamol considerando a admissão de um medicamento antídoto no caso da ingestão de doses tóxicas. O Capítulo 5 apresenta resultados das simulações numéricas realizadas no software científico para computação numérica, SCILAB®[18], a partir de adaptações do modelo apresentado, incluindo a inserção do agente neutralizador para a superdosagem de paracetamol, possibilitando a análise das concentrações do fármacos e seus compostos desde o momento da ingestão do medicamento até o tratamento da intoxicação. Em seguida, o Capítulo 6 traz as principais conclusões e análises dos resultados obtidos com base nas simulações realizadas.

1.1 Revisão Bibliográfica

Para o melhor entendimento da dinâmica disposta no modelo proposto nesta análise, é de suma importância compreender no que consiste os modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, bem como suas aplicações e desenvolvimento ao longo dos anos. Sendo assim, uma breve revisão da literatura será apresentada, com o objetivo de reunir os modelos matemáticos de sistemas biológicos mais significantes, destacando suas respectivas contribuições para a evolução de pesquisas científicas de diversas áreas.

1.1.1 Modelagem Matemática - Sistemas Biológicos

A modelagem de sistemas biológicos abrange uma ampla gama de abordagens e modelos, que variam de acordo com os aspectos específicos sendo estudados. Os modelos de sistemas biológicos começaram a ser desenvolvidos com o objetivo de complementar experimentos realizados com seres vivos e reduzir custos. Afinal, simulações computacionais podem abranger condições adversas, sem comprometer os indivíduos analisados. Uma vez um modelo validado, pode-se obter novos resultados independente de novos ensaios. Dentre os principais modelos de sistemas biológicos podemos citar: Modelos do sistema térmico, Modelos do sistema respiratório, Modelos Moleculares, Modelos de Redes Metabólicas, Modelos de Dinâmica de Populações, Modelos Epidemiológicos, Modelos de Populações Celulares, Modelos de Farmacocinética e Farmacodinâmica, conforme detalhados a seguir.

1.1.2 Modelos do sistema térmico

Pennes, em 1948, foi considerado o primeiro a propor um modelo de transferência de calor na pele humana, ele mostrou, através de mensurações de temperatura tanto na superfície como no interior do antebraço, que as mudanças de temperatura em relação à distância são maiores na direção do centro do que nas outras direções, ao longo do comprimento do antebraço e da sua superfície. O modelo considerava a condução de calor apenas na direção radial, desprezando o fluxo de calor nas outras direções. Este modelo foi amplamente admitido por apresentar dados consistentes com resultados experimentais, embora ainda não tivesse sido testado. A confirmação deste modelo ocorreu em 1998, quando Wissler publicou uma revisão do trabalho de Pennes apoiando o seu modelo [19]. Consequentemente, esse modelo trespassou a ser mais adotado por pesquisadores da área [20]. No modelo de Pennes, o modo de condução da transferência de calor é avaliado usando clássica lei de Fourier [21].

Gordon, Roemer e Horvath propuseram um modelo mais complexo em 1976, que consistia em múltiplas esferas e cilindros representando o corpo humano. Já Ferreira e Yanagihara propuseram, em 2009, um modelo que considerava o corpo humano como uma coleção de elipses excêntricas [22, 23].

1.1.3 Modelos do sistema respiratório

Em 1954, Grodins desenvolveu o primeiro modelo dinâmico do sistema respiratório. Este modelo incluía a interação entre os pulmões, o sangue e os tecidos corporais e foi um marco importante no estudo da fisiologia respiratória. Este modelo dinâmico permitiu uma abordagem mais completa e realista para entender como o sistema respiratório funciona em diferentes circunstâncias. O sistema respiratório modelado consistia em dois compartimentos interconectados: um representando os tecidos e o outro os pulmões, ligados pela circulação sanguínea arterial e venosa. Foram utilizadas equações para descrever a variação da concentração de CO₂ presente nos compartimentos. Apesar da simplicidade do modelo, comparando-se os resultados obtidos com os dados experimentais, o mesmo foi considerado satisfatório. Modelar o corpo humano dividido em seções ainda é o principal método para modelagem do sistema respiratório. Esta estratégia organizacional é conhecida como modelagem multicompartmental, e consiste em um modelo comumente utilizado para representar sistemas biológicos [24].

No estudo de Albuquerque-Neto, Yanagihara e Turri, em 2008, o corpo humano foi separado em cinco compartimentos, além daqueles que representam os capilares pulmonares. As proporções dos gases em cada compartimento foram descritas por equações diferenciais ordinárias que representam a mudança ao longo do tempo. Essas equações foram formuladas individualmente para cada compartimento e para cada gás [25].

1.1.4 Modelos Moleculares

Emil Fischer, em 1894, propôs o conceito de encaixe chave-fechadura, descrevendo interações entre moléculas, como modelos de ligação de fármacos a receptores ou modelos de interação entre proteínas. De acordo com Fischer, uma enzima e seu substrato se encaixam perfeitamente. As enzimas possuem um local específico (sítio ativo) onde o substrato se encaixa. Este encaixe é resultado das interações estabelecidas entre o substrato e as cadeias laterais dos aminoácidos no local ativo. Cada substrato se encaixa perfeitamente em uma enzima, como uma chave que abre uma fechadura específica [26]. Cabe a ressalva de que o referido modelo foi melhorado por Daniel Koshland, que incluiu o conceito de flexibilidade da proteína, na década de 50. Este modelo, é chamado modelo do ajuste induzido, e propõe que uma enzima, ao se ligar ao seu substrato, sofre mudanças na sua conformação de modo a otimizar as interações com o substrato para formar a estrutura do complexo enzima-substrato. Para Fischer, a proteína era rígida como uma fechadura e Koshland corrigiu isso no seu modelo [27].

1.1.5 Modelos de Redes Metabólicas

Consistem em modelos que representam as vias metabólicas dentro de uma célula, descrevendo as inter-relações entre substratos e produtos. O Ciclo de Krebs ou ciclo do ácido cítrico, é um modelo de rede metabólica que descreve as reações químicas envolvidas na produção de energia nas células. Sir Hans Krebs e Fritz Albert Lipmann foram fundamentais para a compreensão do ciclo de Krebs [28].

1.1.6 Modelos de Dinâmica de Populações

Os modelos de Dinâmica de Populações analisam mudanças na abundância de diferentes espécies em ecossistemas, considerando fatores como predação, competição e migração. O primeiro modelo de dinâmica populacional é atribuído a Thomas Malthus, devido ao seu trabalho proposto em 1798 [29], no entanto, o modelo logístico, que descreve o crescimento populacional limitado por recursos, incorporando capacidade de suporte e taxa de reprodução, foi desenvolvido por Pierre François Verhulst em 1838, e é utilizado para descrever o crescimento populacional [30].

1.1.7 Modelos Epidemiológicos

Modelos epidemiológicos foram desenvolvidos para entender e enfrentar surtos de doenças que assolavam populações. A história destes modelos inicia-se com o modelo Suscetíveis-Infetados-Recuperados (SIR), que descreve a propagação de uma doença infecciosa em uma população. Este modelo foi desenvolvido por Kermack e McKendrick em 1927 [31]. A partir deste modelo, e com o auxílio do avanço tecnológico, outros modelos foram surgindo, ao longo do tempo, através de adaptações para estudos mais complexos. O modelo SIR, SIRS (Suscetíveis-Infetados-Recuperados-Suscetíveis), SEIR (Suscetíveis-Expostos-Infetados-Recuperados), SDIR (Suscetíveis-Desinfetados-Infetados-Recuperados), dentre outras variações, são amplamente utilizados para compreensão e gestão de doenças e epidemias, como HIV/AIDS, influenza, câncer, COVID-19, dentre outras [32].

1.1.8 Modelos de Populações Celulares

Esses modelos investigam como populações de células se comportam, incluindo como crescem e como respondem a estímulos externos. O primeiro modelo matemático de populações celulares significativo, foi o Modelo de Lotka-Volterra. Embora tenha sido desenvolvido para o sistema ecológico presa-predador, o modelo também pode ser adaptado para dinâmica populacional celular. Consiste em um par de equações diferenciais que descrevem as taxas de variação das populações ao longo do tempo [33]. Diversos modelos mais complexos e específicos foram desenvolvidos para abordagens celulares mais precisas, mas o Lotka-Volterra é considerado um marco na modelagem matemática de sistemas biológicos. O crescimento populacional das células em cultura pode ser descrito usando o modelo de crescimento logístico, desenvolvido por Raymond Pearl [34].

1.1.9 Modelos de Farmacocinética e Farmacodinâmica

Essas modelagens explicam como os medicamentos são absorvidos, distribuídos, metabolizados e eliminados pelo corpo, além de suas interações com alvos biológicos. A evolução da farmacologia e a busca por um entendimento mais abrangente da interação entre medicamentos e organismos estão diretamente ligadas à história dos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Sabe-se que a modelagem farmacocinética avalia a variação da concentração de substâncias no organismo de um indivíduo em função do tempo. Os parâmetros farmacocinéticos são considerados baseados em diversos fatores, como por exemplo: como a substância bioativa foi administrada (de forma intravenosa, intramuscular, subcutânea, por inalação, via oral, entre outros), como ela vai para o plasma sanguíneo e é distribuída no corpo através dos tecidos e demais órgãos, a velocidade de propagação e eliminação do fármaco [35].

A modelagem farmacodinâmica, por sua vez, não usa procedimento experimental. Pode até ser baseada em dados experimentais, mas é um modelo teórico, utilizado para estabelecer uma correlação entre a concentração do fármaco e a sua ação no organismo. Ambos modelos juntos são chamados de modelagem Pharmacokinetics/ pharmacodynamics (PK/PD), ou farmacocinética/ farmacodinâmica, através dos quais confirma-se a relação entre concentração, tempo, e a ação provocada nos indivíduos. Logo, conclui-se que aspectos farmacocinéticos representam a velocidade e a extensão da penetração e eliminação do fármaco, enquanto os pa-

râmetros farmacodinâmicos definem a relação entre a concentração do fármaco e seus efeitos [36].

Pode-se citar algumas modelagens PK/PD, como o Modelo de Tasso por exemplo, que consiste em um modelo farmacocinético-farmacodinâmico criado em 2008, para analisar a forma como atuavam os antibióticos levofloxacino e gatifloxacino no combate ao *Streptococcus pneumoniae*. De acordo com o autor, a análise tem como objetivo principal estabelecer uma ligação entre a concentração do medicamento e o efeito farmacológico alcançado por essas concentrações. A combinação da análise farmacocinética e farmacodinâmica possibilitou uma abordagem mais próxima do que acontece na atividade *in vivo* [37].

Outro exemplo seria o Modelo de Santos, por sua vez, foi desenvolvido para examinar como a administração de morfina na coluna vertebral, em conjunto com a circulação extracorpórea (CEC), impacta o consumo de morfina em um método específico chamado Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP). Este método, eficaz para tratar a dor após cirurgias, envolve a administração de morfina por meio de uma bomba de infusão controlada pelo próprio paciente. O modelo investiga detalhes como a área sob a curva, representando a concentração ao longo do tempo, e os níveis de dor no pós-operatório. A CEC é crucial para analisar como os fármacos se comportam durante a cirurgia, especialmente em situações de perda de sangue, mantendo o fluxo sanguíneo e a irrigação dos tecidos de maneira contínua devido à interrupção das funções cardíacas. [38].

Em 2008 Araújo desenvolveu um modelo PK/PD para explicar a atividade do antifúngico voriconazol (VCR) contra espécies de *Candida*. O modelo foi desenvolvido através de simulações usando um modelo de infecção experimental *in vitro* para prever o perfil de concentração de piperacilina no tecido muscular humano após administração intravenosa [39]. Dershwitz e co-autores, em 2000, também criaram modelo PK/PD cujo objetivo foi comparar os efeitos da morfina administrada de forma intravenosa e inalada, realizando análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas simultaneamente. O modelo matemático multicompartmental empregado para descrever a atividade da injeção intravenosa foi caracterizado por três decaimentos exponenciais, enquanto o modelo para a inalação também incluiu três decaimentos [40].

1.1.9.1 Modelagem da Farmacodinâmica

No que diz respeito à Farmacodinâmica, os estudos iniciais concentraram-se em observar as reações biológicas aos medicamentos, conceitos como a relação dose-efeito começaram a emergir. Em meados de 1930, a introdução dos conceitos de eficácia e potência possibilitou uma descrição mais precisa das propriedades dos medicamentos. Na década de 50, os modelos conceituais começaram a ser desenvolvidos, incluindo o modelo de ocupação de receptores, que explicava como os medicamentos interagem com seus alvos moleculares de forma específica. Durante as décadas de 1960 e 1970, os avanços na bioquímica e biologia molecular resultaram em um maior entendimento dos mecanismos de ação dos medicamentos, levando ao desenvolvimento de modelos farmacodinâmicos mais precisos e detalhados. Por fim, a partir dos anos 90, a biotecnologia e a genômica revolucionaram a farmacodinâmica, com foco em alvos moleculares específicos e medicamentos personalizados [41].

Dentre inúmeros modelos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos podemos citar o tra-

balho de Langley, em 1878, que estabeleceu a relação entre concentração do fármaco e sua resposta farmacológica, correlação esta que ficou conhecida como a lei de ação de massa. Em 1905, Langley fez outra contribuição ao introduzir o conceito de "receptor" e desenvolveu o modelo Emax, para descrever a correlação entre concentração da substância bioativa e sua resposta biológica máxima. Este modelo é considerado um precursor dos modelos farmacodinâmicos atuais.[2, 42].

1.1.9.2 Modelagem da Farmacocinética

Em 1930, os primeiros estudos farmacocinéticos começaram a analisar como os medicamentos se comportam no organismo. Em torno de 1950, o progresso das técnicas analíticas, como a cromatografia, permitiu a avaliação das concentrações de medicamentos no sangue, o que proporcionou a criação de modelos mais avançados. A teoria de compartimentos surgiu em 1960, originando os modelos compartimentais, como os modelos de um e dois compartimentos. Na metade dos anos 70, surgiram modelos mais avançados, como os de trânsito e de multicompartmentos, para representar com maior precisão a distribuição em diferentes tecidos [43, 44]. Os modelos mencionados anteriormente são apenas alguns exemplos e a modelagem de sistemas biológicos é uma área vasta e em constante evolução, à medida que os pesquisadores desenvolvem abordagens mais sofisticadas para entender a complexidade dos sistemas vivos. O modelo proposto neste trabalho consiste em uma modelagem farmacocinética de um fármaco, e por esta razão vale destacar os trabalhos relacionados a este tipo de modelagem, que influenciaram significativamente para a evolução e desenvolvimento da modelagem farmacocinética de fármacos.

Existem modelos farmacocinéticos monocompartimentais (que consideram apenas o plasma sanguíneo), bicompartmentais (plasma sanguíneo e mais um compartimento) e multicompartmentais (dividido em órgãos e tecidos). Dentre as várias aplicações de um modelo farmacocinético, destacam-se: análise de desempenho do fármaco, avaliando concentração em função do tempo; verificação do comportamento de substâncias; obtenção de estado estacionário de medicamentos; comparação de diferentes tipos de infusões; simulações de superdosagem; validação de tratamentos; e avaliação de riscos [35].

Teorell é conhecido como o pai da farmacocinética, devido ao seu trabalho em 1937, que tinha como objetivo prever o que acontecia com substâncias quando entravam no organismo. Neste trabalho, [45], Teorell descreveu matematicamente como o medicamento se comporta no organismo após a infusão, levando em consideração o fluxo sanguíneo, a permeabilidade das membranas e desenvolvendo equações para prever a concentração do fármaco no organismo [45, 46]. No entanto, em 1984, Ramsey e Andersen descobriram um estudo ainda mais antigo de Haggard, datado de 1924, que detalhava relações fisiológicas cruciais no processo absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e eliminação (ADME) [47, 48, 49].

Mapleson, em 1963, realizou uma descrição ampla da farmacocinética dos gases inertes, usando uma analogia elétrica [50]. Já Bischoff e co-autores, em 1971, e Himmelstein e Lutz, em 1979, desenvolveram algoritmos computacionais e softwares para resolver o conjunto de equações diferenciais lineares e não lineares encontradas na modelagem matemática do balanço de massa do fármaco no corpo [51, 52]. Em 1979, seus esforços resultaram em avanços significativos nessa área. Segundo os trabalhos de Adolph, em 1949, Dedrick, em 1973, e Lutz,

Dedrick e Zaharko, em 1980, é possível extrapolar as respostas farmacocinéticas obtidas em animais por meio da análise de modelos para prever as respostas em seres humanos, desde que haja uma relação correta entre os parâmetros e se utilize o aumento de escala [53, 54, 55]. De acordo com Weiss, em 1998, a validação de um modelo é determinada com base nos propósitos da modelagem. Portanto, sugere-se a divisão dos modelos em duas categorias: os modelos compartimentais, que utilizam um sistema linear para relacionar a dose à concentração, e os modelos multi-órgão, que se baseiam na análise de dados ajustados a uma curva de uma função poli exponencial [56].

Ao longo dos anos vários modelos farmacocinéticos foram propostos na literatura, modelos experimentais bem como baseados em fisiologia. Dentre eles destacam-se: modelo de Granero e co-autores, desenvolvido em 1993, com uma divisão do organismo em 10 compartimentos, cada um representando órgãos e tecidos, para avaliar a concentração do antibiótico ceftazidima após a infusão por meio de injeção intravenosa em ratos, este modelo multicompartimental, pretendia obter resultados suficientes para prever o que ocorreria no organismo de seres humanos [57]; e o modelo bicompartimental criado por Hunault e co-autores, em 2010, que teve como objetivo prever como o corpo processa e elimina, após o consumo por meio de fumo, o *tetra-hidrocarbinol* (THC), um composto da família dos fenóis que é o principal componente da *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, sendo responsável por seus efeitos alucinógenos [58].

O desenvolvimento de modelos matemáticos que simulem os mecanismos de ação, metabolismo e decaimento de medicamentos no corpo humano é uma ferramenta amplamente utilizada no desenvolvimento de novos medicamentos, na melhoria do tratamento de doenças, e também no aperfeiçoamento de tratamento de doenças, e até mesmo para melhor entendimento de um cenário toxicológico, sem que haja a necessidade de realizar experimentos em humanos. Existem modelos farmacocinéticos para muitos medicamentos na literatura, incluindo o modelo farmacocinético de William Evans e co-autores para warfarina ou varfarina, que é um anticoagulante comumente usado para reduzir a ocorrência de trombose, embolia pulmonar, e acidente vascular encefálico. Existem vários trabalhos que foram desenvolvidos ao longo dos anos para estudar os mecanismos deste fármaco, porém o modelo em questão assume que o corpo é um único compartimento homogêneo, logo descreve a absorção e eliminação do medicamento em uma única equação diferencial [59].

O modelo farmacocinético de Greenblatt e co-autores para o diazepam, comercializado pela primeira vez como Valium, consiste em um medicamento conhecido principalmente por proporcionar um efeito calmante, podendo ser utilizado para tratar diferentes condições de saúde, como ansiedade, espasmos musculares e convulsões. A modelagem proposta consistia em dois compartimentos, um para distribuição e outro para eliminação do fármaco. As fases do processo de distribuição e eliminação eram representadas pela soma de duas equações exponenciais [60]. Vale ressaltar, que há outros modelos para o diazepam, destinados a explorar outros aspectos desta substância.

Albert e co-autores, em 1974, foram um dos primeiros pesquisadores a desenvolver uma modelagem para a farmacocinética do paracetamol. O experimento foi realizado com 10 indivíduos saudáveis, que foram submetidos a administração de paracetamol e em seguida tiveram as concentrações plasmáticas verificadas. O modelo bicompartimental foi baseado no método dos mínimos quadrados. Conclui-se, a partir do estudo, que o paracetamol administrado em compri-

mido comercial é absorvido mais rapidamente do que quando ingerido em cápsulas gelatinosas, além disso os resultados mostraram que a disponibilidade de plasma era constante, não havendo diferenças biológicas significativas entre os dois tratamentos [61]. Em 1978, Douglas e colaboradores analisaram a administração de paracetamol intravenoso e oral em seis pacientes com síndrome de Gilbert e seis indivíduos de controle. O modelo era multicompartmental e utilizava regressão dos mínimos quadrados e regra dos trapézios. Os estudos mostraram que enquanto as concentrações de paracetamol diminuíram monoexponencialmente em doentes com síndrome de Gilbert, nos indivíduos controles a queda foi biexponencial. Os resultados demonstraram que a doença de Gilbert reduz a atividade da glicuroniltransferase hepática, porque a glicuronidação é a via principal do metabolismo do paracetamol [62].

Savides e co-autores, em 1984, realizaram um experimento para avaliar o impacto do paracetamol quando administrado à cães e gatos. Os animais receberam três dosagens diferentes: baixa, média e alta, para verificar os efeitos clínicos em cada espécie, para cada dosagem respectivamente. As dosagens foram de 100, 200 e 500 mg de paracetamol/kg para cães e 20, 60 e 120 mg de paracetamol/kg para gatos. A meia-vida plasmática em cães permaneceu constante nas doses inferiores, mas aumentou aproximadamente três vezes na dose mais elevada. Já a meia-vida plasmática em gatos cresceu com o aumento da dose. Embora os gatos tenham recebido doses de paracetamol mais baixas do que os cães, as meias-vidas plasmáticas dos gatos foram maiores tanto na dose média, quanto na alta. Ambas as espécies excretaram cerca de 85% da dose administrada nas primeiras 24 horas. O glucuronido de paracetamol foi o principal metabólito excretado na urina de cães, nas três doses. Em gatos, o sulfato de paracetamol foi o principal metabólito na urina em todas as dosagens. Os resultados indicam que os gatos correm maior risco do que os cães, sob altas doses de paracetamol, devido à glucuronidação prejudicada e saturação de sua via de conjugação com sulfato [63].

Em 1995, Steventon e colaboradores, fizeram um estudo parecido, porém em humanos, ao invés de animais. Foram observados os efeitos do paracetamol em cinco indivíduos (2 homens, 28 e 37 anos; 3 mulheres, 25, 28 e 48 anos). Todos eram saudáveis, possuíam função hepática e renal normais, eram não fumantes e não tomavam medicamentos, além disso, todos abstiveram-se da ingestão de paracetamol por pelo menos 14 dias antes do início do estudo. Nenhum álcool foi permitido por 2 dias antes e durante o investigação. Dentre os resultados foram obtidos 50% dos metabólitos urinários do tipo sulfúrico e conjugados de ácido glucurônico. A excreção inalterada de paracetamol foi baixa em todos os intervalos de doses (5-20%), enquanto os conjugados combinados de ácido sulfúrico e glucurônico representaram pouco mais de 50% do composto administrado, sendo a conjugação de ácido glucurônico aproximadamente o dobro. Em doses mais baixas e não terapêuticas, o processo de sulfatação pode ser mais proeminente, e isto pode ser relevante na medicação pediátrica [64].

Em 2013, Pery e co-autores desenvolveram um dos modelos mais abrangentes da farmacocinética do paracetamol. A proposta consistia em um modelo fisiológico de dose-resposta (PBPK) para determinar a sobrevivência das células hepáticas no período pós-administração do fármaco. Acredita-se que altas doses de paracetamol e hepatotoxicidade estejam relacionadas à concentração de paracetamol livre nos hepatócitos. Dois métodos diferentes (*in vitro* e *in silico*) foram utilizados para o modelo PBPK, visando maior qualidade das previsões e a extrapolação do modelo PBPK de camundongos para humanos, usando dados disponíveis. As simulações foram realizadas com uma dose oral de 600 mg/kg de paracetamol, que pode causar danos hepáticos em ratos Sprague-Dawley. Além do modelo de Pery há registros de outros modelos

farmacocinéticos para o paracetamol, como por exemplo o modelo de James e co-autores. Ambos retrataram a farmacocinética do paracetamol, dividindo o corpo em vários compartimentos, representando diferentes órgãos e tecidos. A diferença entre eles, foi a metodologia utilizada, pois Pery e co-autores realizaram seus experimentos em ratos, e James e co-autores por sua vez, desenvolveram seu modelo a partir da análise do acompanhamento de 53 adultos com quadro de overdose de paracetamol [5, 65].

1.2 Objetivo

O cerne desta pesquisa consiste em desenvolver e validar um modelo matemático abrangente que delinieie a farmacocinética do paracetamol em cenários de intoxicação e desintoxicação. De forma mais específica, propomos analisar meticulosamente os níveis de concentração plasmática durante episódios de intoxicação, identificar os fatores precipitantes de danos hepáticos, simular processos de desintoxicação em diversos cenários e avaliar a eficácia dessas simulações, visando a validação do modelo proposto. Paralelamente, almejamos investigar minuciosamente os fatores que podem modular a resposta do organismo ao paracetamol, contribuindo para uma compreensão mais ampla dos processos envolvidos. Para tal esta pesquisa baseia-se no modelo proposto por Pery e co-autores e adaptado por Castro [5, 4].

Ao atingir tais metas, este estudo proporcionará uma compreensão mais aprofundada e personalizada da farmacocinética do paracetamol, oferecendo valiosas percepções para aprimorar estratégias terapêuticas em casos de intoxicação e impulsionando progressos significativos no campo da toxicologia farmacêutica.

Metodologia

O presente estudo tem como objetivo resolver o modelo fisiológico proposto por Pery, o qual descreve a farmacocinética do paracetamol e seus metabólitos em diferentes compartimentos representando órgãos e vias de excreção em ratos Sprague-Dawley. O modelo é composto por dezessete equações diferenciais que descrevem as interações entre os compartimentos ao longo do tempo. Os experimentos envolveram a administração oral de paracetamol a ratos Sprague-Dawley em cinco grupos diferentes com tempos de exposição variados. A dose selecionada foi de 600 mg/kg, conhecida por induzir danos hepáticos em alguns ratos dessa linhagem. As amostras de sangue foram coletadas em intervalos específicos, e a urina foi coletada nas 24 horas pós-exposição. A metabolização do paracetamol foi analisada, principalmente através de sulfatação e glucuronidação. As medidas analíticas focaram em paracetamol inalterado, glucuronido de paracetamol e sulfato de paracetamol no sangue e na urina. O modelo Farmacocinético Baseado em Fisiologia (PBPK) para a cinética do paracetamol nos ratos foi desenvolvido considerando a formação desses metabólitos. Três abordagens foram comparadas na calibração do modelo PBPK, utilizando apenas métodos *in vitro* e *in silico*, extrapolando dados de ratos e incorporando todos os dados relevantes, incluindo dados humanos [5].

Apesar de variações nos parâmetros cinéticos, os modelos apresentaram previsões comparáveis de toxicidade hepática, destacando o potencial de métodos alternativos na previsão de resultados *in vivo* sem depender exclusivamente de testes em animais. Os parâmetros fisiológicos, como fluxo sanguíneo, volume, coeficiente de partição, ligações proteicas e taxa de excreção, foram parametrizados com base em literatura especializada. Devido à falta de dados sobre coeficientes de partição dos principais metabólitos do paracetamol, eles foram assumidos iguais aos do próprio paracetamol. As constantes de Michaelis-Menten (KM) para a formação de conjugados foram baseadas em estudos em ratos. As frações de fármaco e conjugados não ligados às proteínas do plasma foram obtidas de literatura específica. As equações incluem um termo para a capacidade de sulfatação limitada do paracetamol no fígado. A taxa de formação de sulfato não foi incluída na simulação, pois foi considerada insignificante em comparação com a quantidade total de sulfato disponível.

Castro [4] solucionou o modelo de Pery através do método de Euler, desenvolvido em Excel®. Em sua simulação foi proposta a administração de uma dose oral de 600 mg/kg de paracetamol em ratos Sprague-Dawley machos, com peso médio de 350 g, uma dose suscetível de induzir hepatotoxicidade nessa espécie de ratos. Já na abordagem metodológica adotada no estudo apresentado nesta dissertação o modelo de Pery foi solucionado pelo método de Runge

Kutta de 4ª ordem (RK4), desenvolvido no ambiente SCILAB®, seguindo a mesma abordagem de Castro.

O método de RK4 é geralmente considerado superior ao método de Euler para resolver sistemas de equações diferenciais, pois trata-se é um método de maior ordem, o que significa que ele tem uma precisão intrínseca superior ao método de Euler, capturando melhor as variações nas funções e reduzindo os erros de truncamento associados à discretização do passo de tempo. Além disso o RK4 é mais estável em comparação com o método de Euler, especialmente para sistemas complexos e equações diferenciais não lineares. Isso resulta em soluções mais robustas ao longo do tempo. Outro aspecto relevante refere-se à mais rápida convergência para a solução, exigindo um número menor de iterações para atingir um determinado nível de precisão.

Para equações diferenciais não lineares, o RK4 é particularmente eficaz, pois lida de maneira mais eficiente com as não linearidades, capturando nuances que o método de Euler poderia ignorar. Em sistemas físicos, como os descritos por equações diferenciais, o RK4 mantém melhor as propriedades físicas conservativas, garantindo que quantidades como energia sejam preservadas ao longo do tempo. Embora o RK4 ofereça vantagens em termos de precisão e estabilidade, é importante notar que a escolha do método depende do contexto específico e das características do problema em questão. Em algumas situações, métodos de menor ordem, como o método de Euler, podem ser computacionalmente mais eficientes, enquanto em outros casos, especialmente quando a precisão é crucial, o RK4 é preferível.

Com o objetivo de enriquecer a análise do modelo, foram inseridos cenários de intoxicação e desintoxicação. Cenários de intoxicação serão simulados através do ajuste de parâmetros, como doses elevadas de paracetamol, enquanto cenários de desintoxicação serão explorados por meio da administração da NAC após a intoxicação. Estes cenários proporcionarão uma compreensão abrangente da resposta do modelo em diferentes condições, contribuindo para a avaliação de riscos associados à administração de paracetamol. Para aprimorar a análise das simulações, os testes foram organizados em cinco cenários distintos, variando tanto o tempo de administração da NAC quanto os protocolos específicos de administração desta substância. Esses cenários foram cuidadosamente concebidos para proporcionar uma compreensão abrangente da farmacocinética do paracetamol, ao mesmo tempo que permitiam a avaliação crítica de estratégias de neutralização em contextos diversos.

Ao estruturar esses cenários, buscou-se abranger diferentes aspectos temporais e modos de administração da NAC, ampliando assim a compreensão das respostas do sistema em situações de intoxicação por paracetamol. Essa abordagem estratégica é fundamental para extrair *insights* significativos e fornecer subsídios valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais refinadas e eficazes. Todas as simulações e análises foram realizadas levando em consideração princípios éticos e padrões de segurança, especialmente ao explorar cenários de intoxicação. As conclusões obtidas serão interpretadas com responsabilidade, considerando as implicações clínicas e potenciais aplicações práticas. Este capítulo estabelece a base metodológica para a resolução do modelo proposto por Pery através do método RK4, integrando cenários de intoxicação e desintoxicação, e uma abordagem ética na condução da pesquisa.

O Paracetamol

O paracetamol (N-acetil-p-aminofenol), conforme a estrutura química apresentada na Figura (3.1), é um anti-inflamatório muito fraco, derivado do p-aminofenol, sendo eficaz como antipirético e analgésico, e considerado o mais utilizado na atualidade [2]. Foi sintetizado em 1878, por Harmon Morse e utilizado clinicamente pela primeira vez em 1887, por Joseph von Mering [66]. Na época, o analgésico popularmente utilizado era a fenacetina, e nos anos 50 Brodie e Axelrod demonstraram que o paracetamol era o metabolito ativo deste fármaco [67].

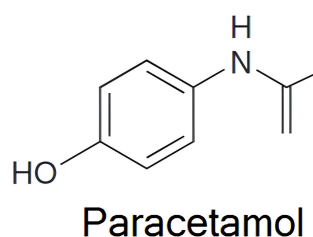


Figura 3.1 – Fórmula Química do paracetamol (N-acetil-p-aminofenol). Fonte: da autora, desenvolvida no ChemSketch® [1].

O paracetamol foi comercializado pela primeira vez, nos Estados Unidos, na década de 1950 sob o nome Triogesic, contendo aspirina ou ácido acetilsalicílico e cafeína, porém um ano após o início de sua venda, a mesma foi suspensa, em virtude do composto ser erroneamente associado à agranulocitose relacionada a redução acentuada dos leucócitos da linhagem granulocítica. O medicamento estreou, individualmente, no mercado farmacêutico em 1955, indicado como aliviador de dores e febre para crianças, com o nome de "Tylenol, Elixir das Crianças", produzido pelos Laboratórios McNeil, com o farmacêutico Robert McNeil como responsável [68]. Em 1956, no Reino Unido, iniciou-se a comercialização de comprimidos de 500 mg de paracetamol, com o nome comercial "Panadol", produzido por Frederick Stearns & Co, uma filial de Sterling Drug Inc. Em 1958, surgiu uma nova fórmula em xarope, o "Elixir Panadol", destinado às crianças. Em 1963, paracetamol foi adicionado à Farmacopeia Britânica e desde então tornou-se popular como analgésico. No Brasil, ele está disponível desde os anos 1970. Nos anos 80 também tornou-se o antipirético mais utilizado em crianças, devido a associação do uso de ácido acetilsalicílico à ocorrência da Síndrome de Reye, uma doença muito rara, mas potencialmente fatal, que causa inflamação e inchaço do cérebro e degeneração e perda da função hepática, além do desaparecimento da fenacetina indicada como causador de nefropatia analgésica, que consiste em uma nefrite tubulointersticial crônica resultante do acúmulo ao longo da vida de certos analgésicos, e da destruição de glóbulos vermelhos causada pelos

próprios anticorpos do organismo, doença conhecida como anemia hemolítica [69].

3.1 Farmacodinâmica do Paracetamol

O paracetamol possui eficácia clinicamente comprovada na diminuição da dor e antipirese através do efeito na neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica e altera a concentração de ácido glutâmico no hipotálamo, que é o centro regulador de calor no corpo (região do encéfalo, que apresenta funções essenciais para o organismo), o que regula a temperatura, a pressão arterial, a sede e o apetite [70]. Em doses corretas, este fármaco, atua inibindo parcialmente as COXs (ciclooxigenases, que consistem em enzimas que atuam na conversão do ácido araquidônico proveniente de membranas celulares em prostaglandinas H₂, que são sinalizadores químicos celulares similares a hormônios que atuam na própria célula e nas células vizinhas) [71], e tem apenas fraca atividade anti-inflamatória. A baixa atividade anti-inflamatória deve-se à fraca capacidade inibitória do paracetamol em relação à COX-1 e COX-2 (A cox-1 está relacionada à produção de diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, e manutenção do fluxo sanguíneo renal; enquanto a cox-2 atua na mediação central da dor e da febre) [72].

Além disso, constatou-se a síntese de prostaglandinas é realizada por isoenzimas (que possuem sequência de aminoácidos diferentes, mas catalisam a mesma reação química), o que explica as diferentes sensibilidades aos anti-inflamatórios. Estudos indicam que este medicamento pode também inibir a COX-3 variante do gene COX-1 [73]. O efeito do paracetamol tem início 15 a 30 minutos após a administração oral e permanece por um período de 4 a 6 horas. O paracetamol é um analgésico de ação central, não pertencente aos grupos dos opiáceos (também chamados de opioides, são medicamentos usados para o tratamento de dores em geral) e salicilatos (são fármacos anti-inflamatórios não esteroidais com atividades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias) [2].

Em relação ao mecanismo de ação analgésico, existem hipóteses de que o paracetamol atue inibindo a síntese de prostaglandinas ao nível do Sistema Nervoso Central e em menor escala bloqueando o impulso doloroso ao nível periférico, decorrente da inibição da síntese de prostaglandinas ou da inibição da síntese ou ação de outras substâncias [74]. O paracetamol tem indicação para casos de dor suave ou moderada, como dor muscular, resfriado, gripe, dor de cabeça, torsão, dor lombar, dor de dente, dentre outras. Além disso, este medicamento também pode ser adotado para o tratamento não inflamatório, como medicamento secundário nos casos em que os pacientes possuem predisposição à danos gástricos, como por exemplo no tratamento da cefaléia, mialgia moderada, dor crônica do câncer, dor pós-parto, dor de pós-operatório e febre [67].

A *Food and Drug Administration* (FDA), agência que regula fármacos e alimentos nos Estados Unidos, recomenda que para adultos são 500-1000 mg a cada 4 ou 6 horas, com a dose máxima diária de 4000 mg ou 4 g. Já para uso pediátrico admite-se doses de 10-15 mg/kg a cada 4-6 horas, considerando um máximo de 5 doses por dia [61, 2]. Há uma recomendação de aumentar o intervalo de administração do fármaco, para cada 6 horas, em casos onde os pacientes apresentem insuficiência renal moderada e para cada 8 h em pacientes com insuficiência renal grave [75]. A atividade analgésica em indivíduos em jejum, considerando a administração oral, tem início em um intervalo de 0,5 hora, já o efeito analgésico ocorre em torno de 4 horas [61]. O paracetamol oral tem ótima biodisponibilidade, as concentrações plasmáticas máximas

ocorrem em de 45-60 minutos, após a administração oral de comprimidos, podendo haver variação de um indivíduo para o outro, e o tempo de meia-vida, intervalo necessário para que a concentração plasmática de um fármaco seja reduzida pela metade, ($t_{1/2}$) no plasma é de 2 horas. Em relação às fórmulas líquidas do paracetamol (gotas ou xarope), o tempo de pico é de 30 minutos. Enquanto que as de ação prolongada apresentam pico em torno de 60-120 minutos, e em 5h, 95% do fármaco é absorvido. As concentrações máximas de paracetamol, considerando doses orais recomendadas variam entre 8-32 mcg/ml [67, 2].

A ingestão de alimentos pode atrasar a ação de 10 a 30 minutos, pois a taxa de absorção do fármaco é reduzida, diminuindo a concentração máxima de paracetamol por via oral em 49%, as concentrações de pico variam em torno de 30 minutos a 2 horas, e a duração de ação de 3 a 4 horas. Embora haja alteração no tempo de ação, a extensão da absorção não é afetada, entretanto para o alívio rápido de dor, recomenda-se que o paracetamol não seja tomado com alimentos ou após uma refeição, especialmente se elevado em hidratos de carbono [76, 2].

3.2 Farmacocinética do Paracetamol

A farmacocinética pode ser definida como o estudo do processo de absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e eliminação (ADME) do medicamento. Para o estudo da farmacocinética, a variável mais importante é a concentração do fármaco e de seus metabolitos no organismo. Desta forma, tornou-se comum o uso de modelos matemáticos para descrever a maneira como uma substância bioativa viaja pelo corpo. As equações matemáticas usadas nesses modelos são formuladas com base no princípio da conservação da massa, utilizando modelos de compartimentais e fisiológicos. A simulação numérica determina os níveis de fármacos e metabolitos em diferentes partes do corpo.

O paracetamol é praticamente completamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A biodisponibilidade (velocidade e extensão de absorção, em função da concentração/tempo na circulação ou sua excreção na urina [77]) varia de 85% a 98% [76]. Em adultos, alcançam-se as concentrações plasmáticas máximas em torno de uma hora após a ingestão, variando de 7,7 a 17,6 mcg/ml para uma dose única de 1000 mg e de 7,9 a 27,0 mcg/ml para doses de 1000 mg a cada 6h [76].

Em relação à distribuição, o paracetamol é um fármaco capaz de ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, menos no tecido gorduroso. O paracetamol é uniformemente distribuído, possui volume de distribuição 0,7 a 1 litro/kg em crianças e adultos. Portanto 10% a 25% do paracetamol ingerido se liga às proteínas plasmáticas. Seguindo a dose oral habitual, aproximadamente 25% do paracetamol é metabolizado na primeira passagem através do fígado, seu metabolismo envolve a conjugação com glucoronídeo, a conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450 (uma família de proteínas responsáveis por oxidar compostos e torná-los mais polares e hidrossolúveis) [78, 2]. O paracetamol é excretado pelos rins, em adultos a meia vida de eliminação do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas e em crianças é cerca de 1,5 a 3 horas. Para recém-nascidos e em pacientes cirróticos, considera-se uma hora a mais para a meia vida de eliminação. O fármaco é eliminado do organismo sob a forma de conjugado glucoronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabolitos de cisteína e mercaptopurato e catecóis (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose [76].

Um fator preocupante é que muitos remédios trazem o paracetamol na composição juntamente com outras substâncias, o que pode propiciar, acidentalmente, à ingestão de doses que ultrapassem o limite diário deste fármaco. O problema principal ocorre no órgão responsável por metabolizar o componente, o fígado. A substância tóxica, quando presente em pequena quantidade, pode ser neutralizada pelo fígado. Entretanto, quando há muita quantidade desta substância, há um quadro de falência hepática aguda, que pode exigir internação e transplante, aumentando o risco de morte [2].

3.3 Metabolismo do Paracetamol

O metabolismo, ou metabolização de fármacos consiste no processo de biotransformação dos medicamentos a partir de reações de oxidação, redução, hidrólise, hidratação, conjugação, condensação ou isomerização [2]. Este processo tem como objetivo facilitar a excreção deste composto. Existem muitas enzimas envolvidas nessa biotransformação, que encontram-se em diversos tecidos, mas principalmente no fígado. Os índices de biotransformação de fármacos podem ser diferentes de acordo com cada indivíduo. Alguns pacientes possuem uma metabolização mais veloz, tal que as concentrações plasmáticas e teciduais de eficácia terapêutica dos fármacos não são alcançadas, já no caso oposto, pacientes que possuem metabolismo muito lento, faz com que as doses habituais apresentem efeitos tóxicos. Esses índices individuais de biotransformação variam conforme fatores genéticos, doenças coexistentes (hepatopatias crônicas e insuficiência cardíaca avançada) e interações entre fármacos (indução ou inibição de biotransformação). O metabolismo ocorre em 2 fases. As reações na fase I consistem na formação de um novo grupo funcional ou modificado ou clivagem (oxidação, redução, hidrólise), essas reações são não sintéticas. Já as reações na fase II envolvem a conjugação com alguma substância endógena (como ácido glucurônico, sulfato, glicina), consideradas reações sintéticas. As reações sintéticas formam metabólitos mais polares, ou seja, mais suscetíveis à excreção pelos rins através da urina, e pelo fígado através da bile [79].

É importante ressaltar que os transportadores hepáticos de fármacos apresentam-se nas células hepáticas parenquimatosas, que são hepatócitos, que consistem em células que realizam as funções metabólicas do fígado, afetando a disposição, o metabolismo e a eliminação do fármaco pelo fígado [80]. Há dois tipos principais de transportadores que são o influxo, que transloca moléculas para o fígado, e o efluxo, que é mediador da excreção dos fármacos no sangue ou na bile. Polimorfismos genéticos podem alterar a função dos transportadores hepáticos de fármacos, alterando a suscetibilidade do paciente às reações adversas e à lesão hepática desencadeada por fármacos [81]. A eliminação de um fármaco pode ocorrer através da cinética de ordem zero ou de primeira ordem, em casos de eliminação de primeira ordem ou cinética de primeira ordem, a taxa de metabolismo do fármaco é uma fração constante do fármaco remanescente no corpo, pois apenas uma pequena fração das enzimas metabolizadoras estão em funcionamento, logo a taxa de biotransformação aumenta de acordo com a concentração do fármaco. Portanto, quando a maior parte dos sítios enzimáticos estiver ocupada, a biotransformação ocorre na taxa máxima, não sendo influenciada conforme a concentração do fármaco espera-se que a quantidade do fármaco seja biotransformada por unidade de tempo (cinética de ordem zero). Conforme a concentração do fármaco aumenta, a biotransformação passa de cinética de primeira ordem para ordem zero [79]. Após ser absorvido, o paracetamol sofre reações de biotransformação no fígado. Na fase I, sistema enzimático mais importante é o citocromo

P-450 (CYP450). Essa superfamília microsômica é responsável por catalisar a oxidação do fármaco. Já na fase II, há conjugação com o íon sulfato através das fenolsulfotransferases, e conjugação com o ácido glucurônico por ação das UDP-glucuronosiltransferases (glicosiltransferase detoxificante - UGTs) do fígado. Os glucuronídeos são secretados na bile e eliminados na urina. A conjugação objetiva tornar os fármacos mais solúvel para serem facilmente excretados pelos rins. Além da formação de conjugados, não tóxicos, de glucuronídeo e sulfato, durante a metabolização do paracetamol há também a formação de N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), um metabólito, altamente reativo, que em dose terapêutica recomendada de paracetamol é inofensivo mas em grande quantidade pode levar à necrose hepática (ver Figura 3.1) [2]. Vale lembrar que o metabolismo do paracetamol varia conforme a idade. Os recém-nascidos e as crianças têm taxas superiores de sulfatação em relação aos adultos, taxas inferiores de glucuronidação e ainda uma imaturidade na isoenzima CYP2E1, o que leva a uma menor produção de NAPQI em crianças e menor probabilidade de desenvolver hepatotoxicidade por excesso de paracetamol no organismo [12].

As reações de fase I são responsáveis por 5 a 15% do metabolismo do paracetamol enquanto as reações de fase II constituem aproximadamente 90%. Crianças desenvolvem menos glucuronidação do fármaco do que os adultos, como as enzimas metabólicas sofrem maturação e alterações desde o nascimento, nota-se maior ocorrência de sulfatação em crianças, enquanto a glucuronidação é a principal via de conjugação em adultos, pois a atividade das UGTs muda com a idade. Através da análise de amostras de metabólitos de urina, pode-se determinar que o metabolismo adulto é alcançado quando a criança atinge 12 anos de idade [2].

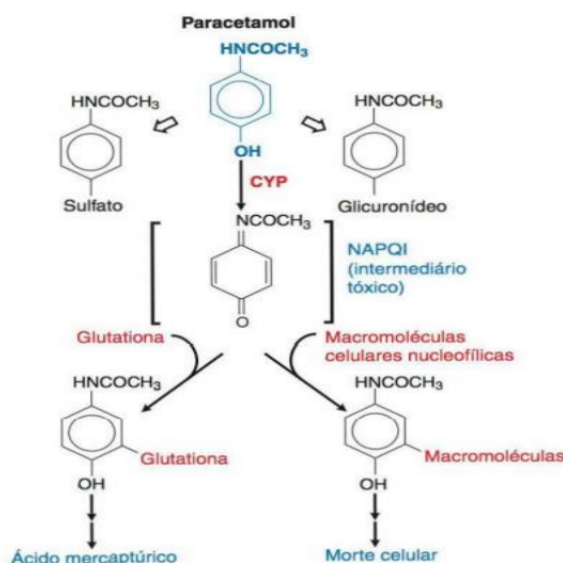


Figura 3.2 – Esquema do metabolismo e toxicidade do paracetamol. O intermediário tóxico NAPQI é N-acetil-p-benzoquinoneimina. Fonte: [2].

3.4 Intoxicações por Paracetamol

Sabe-se que o paracetamol é considerado um analgésico e antipirético confiável, que pode ser administrado tanto para crianças quanto para adultos e idosos [12]. Uma vantagem deste fármaco é que ele não apresenta muitas reações adversas como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e o ácido acetilsalicílico. Os efeitos colaterais mais recorrentes são a so-

nolência e irritações gastrointestinais, como náuseas e vômitos. Porém, em doses acima do recomendado, pode ocorrer um agravamento nas reações adversas. Em casos de superdosagem, há saturação das vias da metabolização, produzindo grande quantidade de metabólito tóxico, devido ao esgotamento das reservas de glutathione (GSH), ocorrendo assim a intoxicação por paracetamol [2]. As intoxicações podem ser intencionais ou acidentais (50% dos casos) [82]. Indivíduos que estejam em jejum, ou que sofram de desnutrição, doença hepática crônica, ou que administrem outros medicamentos, como a isoniazida, a rifampicina e o fenobarbital, concomitante ao paracetamol, tornam-se mais suscetíveis de desenvolverem nefrotoxicidade (dano nos rins) ou hepatotoxicidade, que consiste em uma lesão no fígado causada por medicações ou toxinas [12]. O dano hepático, em adultos, pode manifestar-se após a administração de uma dose única de 10 a 15 g de paracetamol, aproximadamente 150 a 250 mg/kg. Estudos apontam que doses superiores a 20-25 g podem ser fatais [2]. O segundo órgão a ser comprometido em casos de intoxicação por paracetamol é o rim. A insuficiência renal ocorre em 25% dos casos de hepatotoxicidade moderada e em 50% dos casos de hepatotoxicidade grave. Se ocorrer insuficiência hepática [67].

Segundo [83] alguns autores defendem que uma intoxicação por paracetamol divide-se em quatro fases. A primeira consiste na anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar, sudorese, podendo provocar a administração de doses adicionais do paracetamol. Na segunda fase, surge dor no quadrante superior direito ou sensibilidade, aumento do fígado e oligúria em alguns pacientes; a bilirrubina e os níveis de enzimas hepáticas elevam-se e o tempo de protrombina torna-se prolongado. Na terceira fase, no período de 3 a 5 dias, há presença de anorexia, náuseas, vômitos e mal-estar juntamente com sinais de insuficiência hepática, icterícia, hipoglicemia, encefalopatia, coagulopatia, insuficiência renal e cardiopatia. A quarta fase relaciona-se com a recuperação ou a progressão para a morte por insuficiência hepática completa.

3.5 Tratamento da Intoxicação pelo Paracetamol

Recomenda-se a realização da lavagem gástrica para todos os pacientes, preferencialmente dentro de 4 horas após a overdose de paracetamol. Durante as duas primeiras horas há possibilidade de administrar o carvão ativado, na tentativa de reduzir a absorção do paracetamol no trato gastrointestinal. Porém o carvão ativado não é eficaz em todos os casos, por esta razão em geral as intoxicações por paracetamol são tratadas com a N-acetilcisteína (NAC). Segundo experimentos, danos hepáticos podem ser evitados se a primeira dose de N-acetilcisteína for administrada dentro de 8 horas após a superdosagem. Como mencionado anteriormente, o NAPQI é normalmente eliminado pela ligação neutra à glutathione, mas em casos de altas doses, uma grande quantidade de NAPQI é produzida e reduz os estoques de glutathione, causando os danos hepatócitos. O agente redutor, N-acetilcisteína, é convertido em cisteína no corpo para repor os níveis de glutathione e prevenir danos às células do fígado, ligando-se ao NAPQI para neutralizá-lo [2].

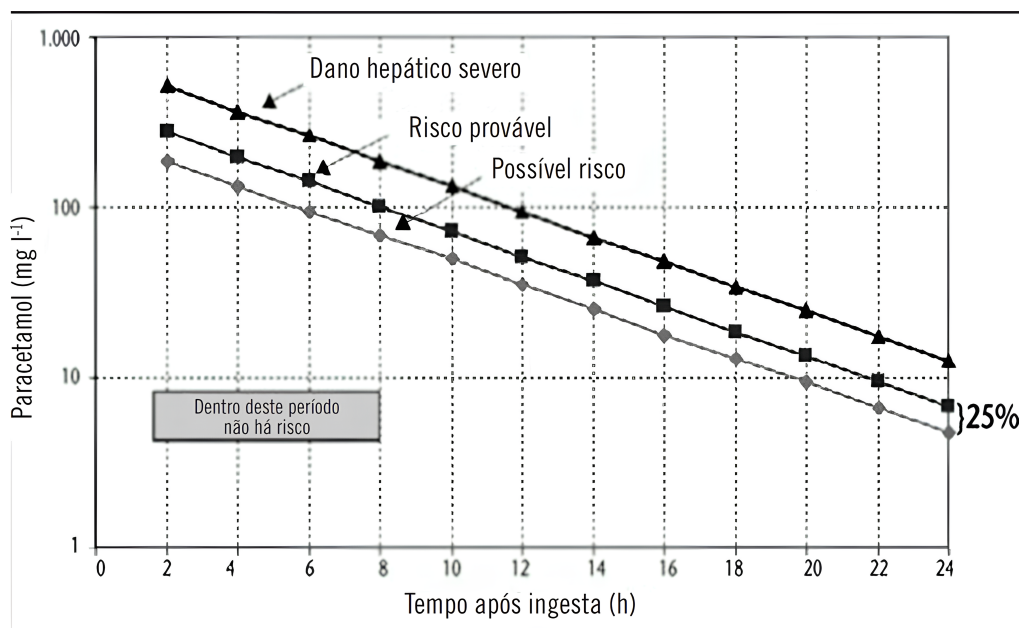


Figura 3.3 – Nomograma de Rumack-Matthew ou nomograma do paracetamol. Fonte: [3].

Na década de 70 B. H. Rumack e H. Mathew propuseram a correlação do risco de hepatotoxicidade com a concentração sanguínea do paracetamol, dando origem ao nomograma, Figura (4.1). A doença hepática é indicada em pacientes com concentração sanguínea de paracetamol de $6,25 \mu\text{g/ml}$ 24 horas após a ingestão, ou uma linha limite de 200. Após a introdução do nomograma nos Estados Unidos, a FDA defendeu a redução do limiar de tratamento em 25%, por razões de segurança. Posteriormente, foi estabelecida um limiar de 150 e um nível sanguíneo de $4,7 \mu\text{g/ml}$ nas 24 horas após a ingestão, o que é chamado de limite terapêutico. No nomograma, pode-se observar a linha de tratamento estabelecida em 25 %, conforme orientado pelo FDA, e a evolução dos riscos hepáticos após de determinada concentração de paracetamol ao longo do tempo, confirmando que quanto mais cedo o tratamento for iniciado melhor será a eficácia e menor o dano hepático causado, independente da concentração de overdose. O tratamento com NAC deve ser iniciado assim que os níveis de paracetamol de uma pessoa excederem o limite estabelecido. O nomograma de Rumack-Matthew ou monograma de paracetamol indica a relação entre os níveis plasmáticos de paracetamol e o tempo transcorrido desde a ingestão até à lesão hepática [84].

Como o indivíduo intoxicado pode apresentar perturbações gastrointestinais, a NAC é quase sempre administrada por via intravenosa [12]. Este antídoto é precursor da glutathione, molécula simples composta por três aminoácidos: cisteína, glicina e glutamina (GSH), que possui papel central na biotransformação e eliminação de substâncias químicas e na defesa das células contra o estresse oxidativo; diminuindo a toxicidade do paracetamol restabelecendo as reservas de GSH, que em casos de intoxicação por paracetamol estão muito baixas. Evita danos futuros nas células hepáticas, desativando o metabólito tóxico NAPQI, porém, não reverte o dano já causado [85]. O fármaco mostra-se mais eficiente quando administrado em até 8 h após a ingestão do paracetamol, após 24 h, o funcionamento do antídoto não é garantido.

O “Protocolo de Prescott” foi criado, em 1977 e revisado pela FDA em 1985, para normatizar a administração da NAC [86]. Este protocolo consiste em administrar, via oral, uma dose de ataque de NAC de 140 mg/kg , seguida de 17 doses de 70 mg/kg de 4/4 h, totalizando 72 h de

tratamento. Já via endovenosa, o tratamento dura 20 h, e consiste em realizar a primeira dose de ataque de 150 mg/kg em perfusão lenta por 15 minutos ou 1 hora, a segunda dose são 50 mg/kg em perfusão lenta por 4 horas e finalmente uma dose final de 100 mg/kg por 16 horas. A diluição da NAC varia conforme o peso. Comumente usa-se a dextrose a 5%, porém também é possível realizar a diluição com água, com NaCl 0.45% [12].

Existem alguns pontos que precisam ser levados em consideração acerca do tratamento da intoxicação por paracetamol. Primeiramente, é importante lembrar que antes do início do tratamento com a NAC, deve-se determinar previamente as concentrações séricas de paracetamol. Quando este valor está abaixo de 100 mg/L, o paciente não deve realizar a terapêutica com NAC, pois não se encontra em risco. Além disso, sabe-se que a NAC deve ser administrada o quanto antes para melhorar a eficácia do medicamento. Contudo, a maioria dos doentes recorre mais tarde ao Serviço de Emergência, o que compromete a eficácia da NAC.

Sendo assim, pesquisadores vem discutindo alguns tratamentos alternativos, objetivando a prevenção de danos hepáticos, renais e cerebrais. Uma dessas novas abordagens é chamada de Protocolo de Prescott alterado, na qual há uma redução das 3 administrações de NAC em apenas duas, para diminuir os efeitos colaterais e evitar o abandono do tratamento. Bateman e colaboradores propuseram uma dose de ataque de 100 mg/kg em perfusão lenta por 2 horas e em seguida uma dose de 200 mg/kg em perfusão lenta por 10 horas, considerando a diluição em 500 mL de dextrose a 5% [86]. Já Isbister e colaboradores, utilizaram uma dose inicial de 200 mg/kg em perfusão lenta de 4-9 horas dependendo do tempo de ingestão de paracetamol, a segunda dose foi de 100 mg/kg em perfusão lenta por 16 horas [87]. E finalmente, o protocolo de Wong e Graudins apresentava uma dose de ataque de 200 mg/kg em perfusão lenta por 4 horas e a dose seguinte de 100 mg/kg em perfusão lenta por 16 horas. Em todas as abordagens mencionadas houve diminuição na ocorrência de reações adversas comparando os resultados com o protocolo de Prescott padrão [88].

Outro tratamento alternativo que vem sendo estudado é a desintoxicação de paracetamol através da administração da N-acetilcisteína amida (NACA). A NACA possui uma estrutura molecular muito semelhante à NAC. Ela também atua como precursor da GSH e como captador de radicais livres. A diferença é que a NACA possui um grupo funcional amida ao invés do grupo carboxilato presente na NAC. É exatamente este grupo que proporciona à NAC uma facilidade de atravessar as membranas biológicas, o que resulta em uma dosagem menor para o tratamento da intoxicação, mediante à melhor biodisponibilidade da NACA em relação à NAC. Khayyat e colaboradores, desenvolveram um experimento com ambas as substâncias em ratos. O estudo comprovou que a NACA tem um maior efeito antioxidante que a NAC, demonstrando que esta seria uma alternativa terapêutica viável. No entanto, outras pesquisas precisam ser desenvolvidas para mostrar a eficácia e segurança terapêutica da NACA em humanos [85].

Há também o tratamento através de Coenzima Q10 (CoQ10) e NAC. Da Silva e colaboradores, publicaram um estudo recentemente onde foram analisados os efeitos da CoQ10 e NAC contra a intoxicação por paracetamol. Foram usados trinta e cinco ratos Wistar adultos, e trinta e um deles sobreviveram aos tratamentos. Os ratos foram divididos, aleatoriamente em cinco grupos. A NAC não conseguiu reverter os danos hepáticos e renais. O grupo que recebeu CoQ10 e NAC apresentou insuficiência hepática moderada, enquanto o grupo que recebeu apenas CoQ10 apresentou valores mais baixos de enzimas hepáticas e danos leves no fígado e nos rins. Animais que receberam tratamento com CoQ10 ou NAC+CoQ10 apresentaram mitocôn-

drias e núcleos de hepatócitos normais. Embora a CoQ10 não tenha conseguido reverter danos aos órgãos causados pelo paracetamol, os resultados indicam hepatoproteção promissora em ratos Wistar. Pesquisas adicionais e experimentos mais profundos são necessários, para comprovar a validade deste tratamento [89].

Além dos trabalhos citados, há também outros medicamentos sendo estudados, no intuito de substituir o paracetamol, como a substância mencionada no artigo de John L. Wallace, por exemplo, que mostra resultados consideráveis acerca de um fármaco derivado de uma molécula do próprio paracetamol, NCX-701, que apresenta atividade anti-inflamatória e demonstrou ser muito mais potente como analgésico e muito menos tóxico para o fígado do que o medicamento original [90]. Apesar de todas essas discussões alternativas em relação ao paracetamol, e sua respectiva intoxicação, até o presente momento o tratamento em vigor é o Protocolo de Prescott padrão, apresentado nesta seção. Sendo assim, as simulações presentes e discutidas nos próximos capítulos considerarão tal abordagem de tratamento.

Modelagem Matemática e Computacional

O presente capítulo delinea a estrutura matemática e computacional adotada para investigar a dinâmica farmacocinética do paracetamol, utilizando o modelo proposto por Pery. A combinação de técnicas de modelagem matemática avançada e métodos computacionais é essencial para entender o comportamento complexo do sistema em estudo. Neste contexto, abordaremos a formulação matemática do modelo, os parâmetros envolvidos e as estratégias computacionais implementadas para resolver as equações diferenciais associadas.

4.1 Formulação Matemática do Modelo

O modelo utilizado é composto por dezessete equações diferenciais ordinárias (EDOs) que descrevem as interações entre diferentes compartimentos biológicos. Cada equação reflete a variação temporal das concentrações de paracetamol e seus metabólitos em órgãos específicos e vias de excreção. A formulação considera aspectos fisiológicos, como o metabolismo hepático, distribuição nos tecidos e excreção renal e biliar. O modelo desenvolvido, consiste em um modelo matemático multicompartmental representado na Figura 4.1 [5].

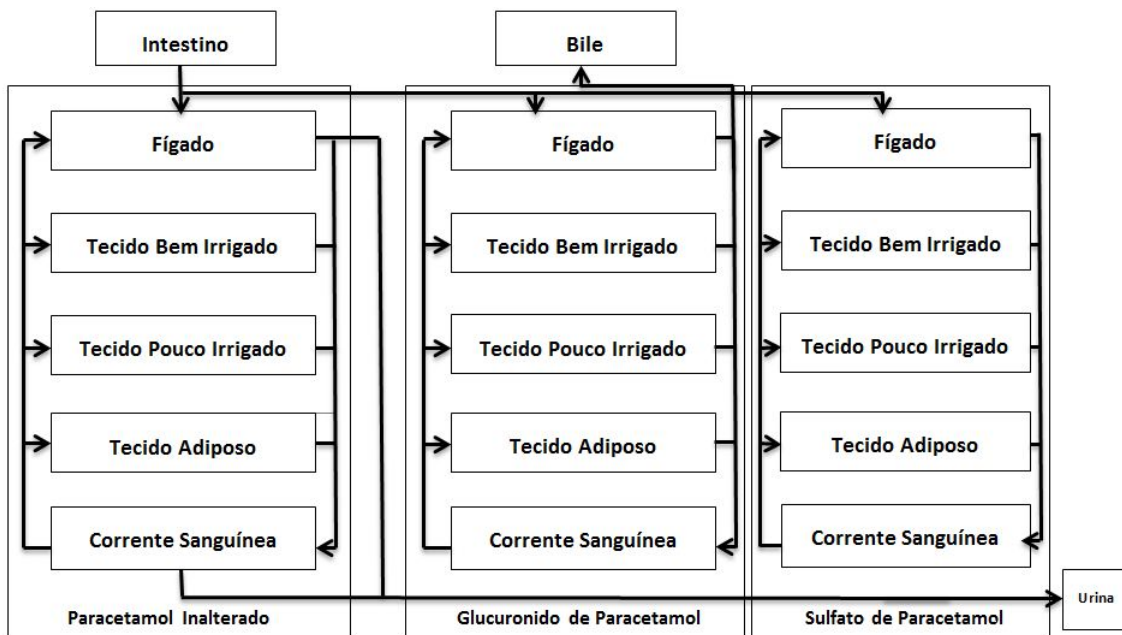


Figura 4.1 – Modelagem Matemática da Farmacocinética do Paracetamol. Fonte: [4].

4.2 Parâmetros e Constantes do Modelo

Os parâmetros do modelo, incluindo as constantes de Michaelis-Menten, frações de fármaco não ligado às proteínas e coeficientes fisiológicos, são fundamentais para a precisão e relevância das simulações, e estão listados nas Tabelas 4.2 e 4.2. Abordaremos a origem desses parâmetros, derivando-os de estudos anteriores e da literatura especializada.

Tabela 4.1 – Variáveis presentes nas equações diferenciais do modelo. Fonte [5, 4].

Variável	Descrição
$Q_{APAP,int}$	Quantidade de paracetamol nos intestinos
$C_{APAP,F}$	Concentração de paracetamol inalterado no fígado
$C_{APAP,sangue}$	Concentração de paracetamol no sangue
$Q_{APAP,F}$	Quantidade de paracetamol livre no fígado
$Q_{APAP,int}$	Quantidade de paracetamol nos intestinos
$C_{TAPAP,A}$	Concentração de paracetamol inalterado no tecido adiposo
$C_{TAPAP,BI}$	Concentração de paracetamol inalterado nos tecidos bem irrigados
$C_{TAPAP,PI}$	Concentração de paracetamol inalterado nos tecidos pouco irrigados
$C_{TGLU,A}$	Concentração de glucuronido de paracetamol no tecido adiposo
$C_{TGLU,BI}$	Concentração de glucuronido de paracetamol nos tecidos bem irrigados
$C_{TGLU,PI}$	Concentração de glucuronido de paracetamol nos tecidos pouco irrigados
$C_{TSULF,A}$	Concentração de sulfato de paracetamol no tecido adiposo
$C_{TSULF,BI}$	Concentração de sulfato de paracetamol nos tecidos bem irrigados
$C_{TSULF,PI}$	Concentração de sulfato de paracetamol nos tecidos pouco irrigados
$C_{APAP,sangue}$	Concentração de paracetamol inalterado no sangue
$C_{GLU,sangue}$	Concentração de glucuronido de paracetamol no sangue
$C_{SULF,sangue}$	Concentração de sulfato de paracetamol no sangue
$C_{i,F}$	Concentração de paracetamol no fígado
$C_{SULF,F}$	Concentração de sulfato de paracetamol no fígado
Q_{SULF}	Quantidade total de paracetamol formado fígado
$Q_{nac,int}$	Quantidade de N-acetilcisteína (NAC) administrada

Tabela 4.2 – Constantes presentes nas equações diferenciais do modelo. Fonte [5, 4].

Constante	Descrição
f_{upAPAP}	Ligação do paracetamol às proteínas no fígado
f_{upGLU}	Ligação do glucuronido de paracetamol às proteínas
f_{upSULF}	Ligação do sulfato de paracetamol às proteínas
F_{card}	Débito Cardíaco
F_F	Fluxo sanguíneo hepático
F_{TA}	Fluxo de sangue no tecido adiposo
F_{TBI}	Fluxo sanguíneo em tecidos bem irrigados
F_{TPI}	Fluxo sanguíneo em tecidos pouco irrigados
k_{int}	Taxa de absorção desde o intestino para o estômago do paracetamol
$k_{int,nac}$	Taxa de absorção desde o intestino para o estômago da NAC
K_{mG}	Constante de Michaelis na formação de glucuronido de paracetamol
K_{mS}	Constante de Michaelis na formação de sulfato de paracetamol
k_{GLUbil}	Taxa de excreção biliar de glucuronido de paracetamol
k_{SULF}	Taxa de excreção urinária de sulfato de paracetamol
k_{GLU}	Taxa de excreção urinária de glucuronido de paracetamol
k_{APAP}	Taxa de excreção urinária de paracetamol
PC_F	Coefficiente de partição de paracetamol do fígado para o sangue
PC_{TBI}	Coefficiente de partição do paracetamol dos TBI para o sangue
PC_{TPI}	Coefficiente de partição do paracetamol dos TPI para o sangue
PC_{TA}	Coefficiente de partição do paracetamol do TA para o sangue
Q_S	Quantidade total de sulfato disponível
V_{maxG}	Velocidade máxima para a formação de GLU de APAP
V_{maxS}	Velocidade máxima para a formação de SULF de paracetamol/ μMol de SULF
V_F	Volume do fígado
V_{TA}	Volume do tecido adiposo
V_{TBI}	Volume dos tecidos bem irrigados
V_{TPI}	Volume nos tecidos pouco irrigados
V_{sangue}	Volume de sangue

4.3 Solução Numérica

A solução numérica deste modelo foi realizada através do método de Runge-Kutta de quarta ordem (RK4). Este método foi escolhido devido à sua boa precisão e estabilidade na resolução numérica de equações diferenciais. Evidencia-se a estrutura algorítmica da implementação. A implementação computacional pode ser consultado do Apêndice A.

4.4 Sistema de Equações Diferenciais

No modelo proposto por Pery e co-autores com base nos mecanismos fisiológicos em um organismo e suas propriedades fisio-químicas, foram propostas equações diferenciais, capazes de descrever os processos envolvidos: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME). As equações são formuladas a partir do princípio de conservação de massa aplicado a cada órgão considerado no modelo resultando em um sistema composto por dezessete equações diferenciais ordinárias acopladas, cuja solução via métodos numéricos, representa a variação temporal das curvas de concentração das substâncias.

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dQ_{APAP,F}}{dt} &= -k_{int}Q_{APAP,F} \\
\\
\frac{dC_{APAP,F}}{dt} V_F &= F_F \left(C_{APAP,sangue} - \frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right) + K_{int}Q_{APAP,int} - \frac{V_{max}Gfup_{APAP}Q_{APAP,F}}{PC_F V_F [KmG + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right)]} \\
&\quad - \frac{(Q_S - Q_{SULF})V_{max}Sfup_{APAP}Q_{APAP,F}}{PC_F V_F [kmS + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right)]} \\
\\
\frac{dC_{GLU,F}}{dt} V_F &= F_F \left(C_{GLU,sangue} - \frac{Q_{GLU,F}}{PC_F V_F} \right) + K_{int}Q_{GLU,int} - \frac{V_{max}Gfup_{APAP}Q_{APAP,F}}{PC_F V_F [KmG + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right)]} \\
&\quad - (k_{GLU,bil})fup_{GLU} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right) \\
\\
\frac{dC_{SULF,F}}{dt} V_F &= F_F \left(C_{SULF,sangue} - \frac{Q_{SULF,F}}{PC_F V_F} \right) + \frac{(Q_S - Q_{SULF})V_{max}Sfup_{APAP}Q_{APAP,F}}{PC_F V_F [kmS + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right)]} \\
\\
\frac{dC_{TAPAP,A}}{dt} &= \frac{F_{TA}(C_{APAP,sangue} - \frac{C_{TAPAP,A}}{P_{CTA}})}{V_{TA}} \\
\\
\frac{dC_{TAPAP,BI}}{dt} &= \frac{F_{TBI}(C_{APAP,sangue} - \frac{C_{TAPAP,BI}}{P_{CTBI}})}{V_{TBI}} \\
\\
\frac{dC_{TAPAP,PI}}{dt} &= \frac{F_{TPI}(C_{APAP,sangue} - \frac{C_{TAPAP,PI}}{P_{CTPI}})}{V_{TPI}} \\
\\
\frac{dC_{TGLU,A}}{dt} &= \frac{F_{TA}(C_{GLU,sangue} - \frac{C_{TGLU,A}}{P_{CTA}})}{V_{TA}} \\
\\
\frac{dC_{TGLU,BI}}{dt} &= \frac{F_{TBI}(C_{GLU,sangue} - \frac{C_{TGLU,BI}}{P_{CTBI}})}{V_{TBI}} \\
\\
\frac{dC_{TGLU,PI}}{dt} &= \frac{F_{TPI}(C_{GLU,sangue} - \frac{C_{TGLU,PI}}{P_{CTPI}})}{V_{TPI}}
\end{aligned} \right.$$

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dC_{TSULFA}}{dt} &= \frac{F_{TA}(C_{SULF,sangue} - \frac{C_{TSULFA}}{P_{CTA}})}{V_{TA}} \\
\frac{dC_{TSULFBI}}{dt} &= \frac{F_{TBI}(C_{SULF,sangue} - \frac{C_{TSULFBI}}{P_{CTBI}})}{V_{TBI}} \\
\frac{dC_{TSULFPI}}{dt} &= \frac{F_{TPI}(C_{SULF,sangue} - \frac{C_{TSULFPI}}{P_{CTPI}})}{V_{TPI}} \\
\frac{dC_{APAP,sangue}}{dt} &= \frac{C_{APAP,FF}}{P_{CF}V_{sangue}} + \frac{C_{TAPAP,BI}F_{TBI}}{P_{CTBI}V_{sangue}} + \frac{C_{TAPAP,PI}F_{TPI}}{P_{CTPI}V_{sangue}} + \frac{C_{TAPAP,A}F_{TA}}{P_{CTA}V_{sangue}} - \frac{F_{card}C_{APAP,sangue}}{V_{sangue}} \\
&\quad - \frac{k_{APAP}f_{upAPAP}C_{APAP,sangue}}{V_{sangue}} \\
\frac{dC_{GLU,sangue}}{dt} &= \frac{C_{GLU,FF}}{P_{CF}V_{sangue}} + \frac{C_{TGLU,BI}F_{TBI}}{P_{CTBI}V_{sangue}} + \frac{C_{TGLU,PI}F_{TPI}}{P_{CTPI}V_{sangue}} + \frac{C_{TGLU,A}F_{TA}}{P_{CTA}V_{sangue}} - \frac{F_{card}C_{GLU,sangue}}{V_{sangue}} \\
&\quad - \frac{k_{GLU}f_{upGLU}C_{GLU,sangue}}{V_{sangue}} \\
\frac{dC_{SULF,sangue}}{dt} &= \frac{C_{SULF,FF}}{P_{CF}V_{sangue}} + \frac{C_{TSULFBI}F_{TBI}}{P_{CTBI}V_{sangue}} + \frac{C_{TSULFPI}F_{TPI}}{P_{CTPI}V_{sangue}} + \frac{C_{TSULFA}F_{TA}}{P_{CTA}V_{sangue}} - \frac{F_{card}C_{SULF,sangue}}{V_{sangue}} \\
&\quad - \frac{k_{SULF}f_{upSULF}C_{SULF,sangue}}{V_{sangue}} \\
\frac{dC_{SULFSE}}{dt} &= k_{SULF}f_{upSULF}C_{SULF,sangue}
\end{aligned} \right.$$

Este modelo considera que é no fígado que o paracetamol é metabolizado para posteriormente alcançar os órgãos restantes: os tecidos bem irrigados, os tecidos pouco irrigados, o tecido adiposo e o sangue, onde a distribuição do paracetamol livre e dos seus dois conjugados principais (glucuronido e sulfato) é analisada separadamente [4]. O modelo apresenta

ainda a bÍlis e a urina como vias de excreção. Observando-se o modelo fisiológico apresentado, denota-se que a proposta considera que a bÍlis é excretada a partir do fÍgado, enquanto a urina é eliminada a partir do compartimento sangue. No entanto, os autores, em suas simulações, não consideraram a excreção por conjugação do paracetamol a partir do fÍgado, por considerarem que é pouco expressiva relativamente aos outros conjugados formados ([91] *Apud* [4]).

Assim, o sistema de equações diferenciais que descreve a farmacocinética do paracetamol neste modelo, começa pelo processo ocorrido nos intestinos que é o Órgão que recebe o fármaco no instante inicial ($t = 0$ min). A equação (4.1) modela como a quantidade de paracetamol no intestino está diminuindo ao longo do tempo devido à taxa de absorção, k_{int} , o que é usado em modelos farmacocinéticos para descrever o processo de absorção de um fármaco pelo intestino.

$$\frac{dQ_{APAP,int}}{dt} = -k_{int}Q_{APAP,int} \quad (4.1)$$

A variação da concentração de paracetamol inalterado no fÍgado é dada a partir da equação (4.4), que modela a dinâmica do paracetamol no fÍgado, considerando a absorção, formação de metabÓlitos e outros processos relevantes. No fÍgado ocorrem diversas reações de metabolismo, incluindo oxidação, conjugação (com glutathione, sulfato ou glicurônico) e redução. Participam deste processo: enzimas hepáticas, especialmente do sistema citocromo P450, que desempenham um papel crucial nas transformações químicas que fazem parte deste mecanismo.

$$\begin{aligned} \frac{dC_{APAP,F}}{dt} V_F = F_F \left(C_{APAP,sangue} - \frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right) + K_{int} Q_{APAP,int} + \\ - \frac{V_{maxG} fup_{APAP} Q_{APAP,F}}{PC_F V_F \left[KmG + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right) \right]} + \\ - \frac{(Q_S - Q_{SULF}) V_{maxS} fup_{APAP} Q_{APAP,F}}{PC_F V_F \left[kmS + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right) \right]} \end{aligned} \quad (4.2)$$

O termo $\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F}$ calcula a concentração de paracetamol livre no fÍgado. Enquanto o segundo termo modela a entrada de paracetamol no fÍgado a partir do intestino. Os termos seguintes modelam a formação de metabÓlitos do paracetamol, com ajustes para a fração não ligada fup_{APAP} e a quantidade de sulfato disponível $Q_S - Q_{SULF}$.

A próxima equação considera o glucuronido de paracetamol. Note que a equação (4.3) reporta a taxa de variação da quantidade de glucuronido de paracetamol no fÍgado multiplicada pelo volume do compartimento do fÍgado, o que representa a mudança na quantidade de glucuronido de paracetamol ao longo do tempo no fÍgado. O primeiro termo desta equação modela a entrada e saída de glucuronido de paracetamol no fÍgado, ajustando a concentração de glucuronido pelo coeficiente de partição do fÍgado. O segundo termo modela a formação de glucuronido de paracetamol no fÍgado a partir do glucuronido livre. Já o último termo modela a excreção biliar do glucuronido de paracetamol, onde k_{GLUbil} é a taxa de excreção biliar de glucuronido de paracetamol, fup_{GLU} é a fração não ligada do glucuronido de paracetamol, e $\frac{Q_{GLU,F}}{PC_F V_F}$ ajusta a quantidade no fÍgado pelo coeficiente de partição do fÍgado. Essa equação considera os processos de formação, entrada, saída e excreção biliar do glucuronido de paracetamol

no fígado, proporcionando uma descrição detalhada da farmacocinética desse metabolito específico.

$$\begin{aligned} \frac{dC_{GLU,F}}{dt} V_F = F_F \left(C_{GLU,sangue} - \frac{Q_{GLU,F}}{PC_F V_F} \right) + \\ + \frac{V_{maxG} fup_{APAP} Q_{APAP,F}}{PC_F V_F \left[kmG + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right) \right]} - k_{GLUbil} fup_{GLU} \left(\frac{Q_{GLU,F}}{PC_F V_F} \right) \end{aligned} \quad (4.3)$$

$C_{GLU,sangue}$ é a concentração do paracetamol glucuronido no sangue; e k_{GLUbil} é a taxa de excreção biliar de glucuronido de paracetamol.

Para representar a variação do sulfato de paracetamol no fígado, temos a equação (4.4), que modela a variação da concentração do sulfato de paracetamol no fígado ao longo do tempo. O primeiro termo desta equação modela a entrada e saída de sulfato de paracetamol no fígado, sendo ($C_{SULF,sangue}$ a concentração do sulfato de paracetamol no sangue, e $\frac{Q_{SULF,F}}{PC_F V_F}$ parcela responsável por ajustar a concentração de sulfato de paracetamol pelo coeficiente de partição do fígado. O segundo termo modela a formação de sulfato de paracetamol no fígado a partir do paracetamol livre, $Q_S - Q_{SULF}$ é a quantidade total de paracetamol disponível para a formação de sulfato, V_{maxS} é a velocidade máxima de formação de sulfato de paracetamol, fup_{APAP} é a fração não ligada do paracetamol livre, $Q_{APAP,F}$ é a quantidade de paracetamol livre no fígado, kmS é a constante de Michaelis para a formação de sulfato.

$$\begin{aligned} \frac{dC_{SULF,F}}{dt} V_F = F_F \left(C_{SULF,sangue} - \frac{Q_{SULF,F}}{PC_F V_F} \right) + \\ + \frac{(Q_S - Q_{SULF}) V_{maxS} fup_{APAP} Q_{APAP,F}}{PC_F V_F \left[kmS + fup_{APAP} \left(\frac{Q_{APAP,F}}{PC_F V_F} \right) \right]} \end{aligned} \quad (4.4)$$

Essa equação considera os processos de formação, entrada, saída e excreção hepática do sulfato de paracetamol no fígado, proporcionando uma descrição detalhada da farmacocinética desse metabolito específico.

Para o tecido adiposo temos:

$$\frac{dC_{TAPAPA}}{dt} = \frac{F_{TA} (C_{APAP,sangue} - \frac{C_{TAPAPA}}{PC_{TA}})}{V_{TA}} \quad (4.5)$$

$$\frac{dC_{TGLU,A}}{dt} = \frac{F_{TA} (C_{GLU,sangue} - \frac{C_{TGLU,A}}{PC_{TA}})}{V_{TA}} \quad (4.6)$$

$$\frac{dC_{TSULFA}}{dt} = \frac{F_{TA} (C_{SULF,sangue} - \frac{C_{TSULFA}}{PC_{TA}})}{V_{TA}} \quad (4.7)$$

Note que as três equações representam a variação da concentração de paracetamol, em relação ao tempo, no tecido adiposo, a equação (4.5) consiste na concentração de paracetamol

inalterado, a equação (4.6) a concentração de glucuronido de paracetamol e a equação (4.7) a concentração de sulfato de paracetamol, O segundo termo das equações em referência modelam a diferença entre a concentração de paracetamol e seus metabólitos no sangue e no tecido ajustada pelo coeficiente de partição do tecido adiposo, isso reflete o gradiente de concentração que impulsiona o movimento do paracetamol para dentro ou para fora do tecido adiposo.

A equação em si é uma forma simplificada da equação de transporte de massa, onde a variação da concentração no tecido adiposo é governada pelo fluxo sanguíneo, a diferença de concentração entre o sangue e o tecido adiposo, e o volume do tecido adiposo. Esta equação representa o acúmulo do fármaco nos depósitos de gordura, o que implica na lipossolubilidade (capacidade de uma molécula de se dissolver em gorduras, tornando-se moléculas mais apolares) do fármaco. Esta característica é fundamental, pois a alta lipossolubilidade de um fármaco consiste na facilidade de difusão pelas membranas biológicas, o que proporciona ao fármaco maior capacidade de absorção e de penetração nos tecidos. Essa equação é essencial em modelos farmacocinéticos que buscam compreender como o paracetamol se distribui e é eliminado em diferentes tecidos do organismo, e esta base também será usada para os demais tecidos.

As equações (4.8), (4.9) e (4.10) representam a variação da concentração de paracetamol nos tecidos bem irrigados, em relação ao tempo. A equação (4.8) consiste na concentração de paracetamol inalterado, a equação (4.9) a concentração de glucuronido de paracetamol e a equação (4.10) a concentração de sulfato de paracetamol, O segundo termo das equações ajustam a concentração de paracetamol e seus metabólitos nos tecidos bem irrigados pelo coeficiente de partição desses tecidos.

$$\frac{dC_{TAPAP,BI}}{dt} = \frac{F_{TBI}(C_{APAP,sangue} - \frac{C_{TAPAP,BI}}{P_{CTBI}})}{V_{TBI}} \quad (4.8)$$

$$\frac{dC_{TGLU,BI}}{dt} = \frac{F_{TBI}(C_{GLU,sangue} - \frac{C_{TGLU,BI}}{P_{CTBI}})}{V_{TBI}} \quad (4.9)$$

$$\frac{dC_{TSULF,BI}}{dt} = \frac{F_{TBI}(C_{SULF,sangue} - \frac{C_{TSULF,BI}}{P_{CTBI}})}{V_{TBI}} \quad (4.10)$$

Vale ressaltar que são nos tecidos bem irrigados que o fármaco é transportado pela corrente sanguínea e distribuído nos tecidos. A distribuição é influenciada pela ligação a proteínas plasmáticas, tamanho molecular e lipossolubilidade do fármaco.

De forma análoga aos tecidos anteriormente mencionados, temos as equações (4.11), (4.12) e (4.13) para tecidos pouco irrigados, representando a taxa de variação da concentração de paracetamol e seus metabólitos nesses tecidos, em relação ao tempo. Novamente tem-se a concentração de paracetamol e seus metabólitos ajustada nos tecidos pouco irrigados pelo coeficiente de partição desses tecidos.

$$\frac{dC_{TAPAP,PI}}{dt} = \frac{F_{TPI}(C_{APAP,sangue} - \frac{C_{TAPAP,PI}}{P_{CTPI}})}{V_{TPI}} \quad (4.11)$$

$$\frac{dC_{TGLU,PI}}{dt} = \frac{F_{TPI}(C_{GLU,sangue} - \frac{C_{TGLU,PI}}{P_{CTPI}})}{V_{TPI}} \quad (4.12)$$

$$\frac{dC_{TSULF,PI}}{dt} = \frac{F_{TPI}(C_{SULF,sangue} - \frac{C_{TSULF,PI}}{P_{CTPI}})}{V_{TPI}} \quad (4.13)$$

Nos tecidos pouco irrigados, o fármaco alcança tecidos com menor irrigação sanguínea. A penetração nos tecidos menos vascularizados pode ser mais lenta devido à menor perfusão sanguínea. Todas as equações seguem a lógica da equação do tecido adiposo, modelando como o paracetamol se distribui e é eliminado em diferentes tecidos do organismo, considerando o fluxo sanguíneo, o gradiente de concentração e os volumes desses tecidos.

As equações (4.14), (4.15) e (4.16) retratam as concentrações de paracetamol inalterado, glucuronido de paracetamol e sulfato de paracetamol, respectivamente. É importante destacar que as três equações indicam a taxa de variação da concentração de paracetamol e seus metabólitos no sangue em relação ao tempo. Enquanto a primeira parcela de cada equação representa a contribuição do fígado para a concentração no sangue, levando em conta o fluxo sanguíneo hepático e o coeficiente de partição do fígado, a penúltima parcela indica a remoção do paracetamol e seus metabólitos pelo débito cardíaco em relação ao volume do sangue. Já a última parcela modela a eliminação urinária do paracetamol e seus metabólitos, onde k é a taxa de excreção urinária. Cada termo contribui ou remove paracetamol do sangue, levando em consideração diferentes órgãos, tecidos e processos metabólicos. A inclusão de termos para tecidos específicos e a influência do débito cardíaco e excreção urinária tornam essas equações uma representação abrangente da farmacocinética do paracetamol no organismo.

$$\begin{aligned} \frac{dC_{APAP,sangue}}{dt} = & \frac{C_{APAP,FF}}{P_{CF}V_{sangue}} + \frac{C_{TAPAP,BI}F_{TBI}}{P_{CTBI}V_{sangue}} + \frac{C_{TAPAP,PI}F_{TPI}}{P_{CTPI}V_{sangue}} + \\ & + \frac{C_{TAPAP,A}F_{TA}}{P_{CTA}V_{sangue}} - \frac{F_{card}C_{APAP,sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{APAP}fup_{APAP}C_{APAP,sangue}}{V_{sangue}} \end{aligned} \quad (4.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{GLU,sangue}}{dt} = & \frac{C_{GLU,FF}}{P_{CF}V_{sangue}} + \frac{C_{TGLU,BI}F_{TBI}}{P_{CTBI}V_{sangue}} + \frac{C_{TGLU,PI}F_{TPI}}{P_{CTPI}V_{sangue}} + \\ & + \frac{C_{TGLU,A}F_{TA}}{P_{CTA}V_{sangue}} - \frac{F_{card}C_{GLU,sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{GLU}fup_{GLU}C_{GLU,sangue}}{V_{sangue}} \end{aligned} \quad (4.15)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{SULF,sangue}}{dt} = & \frac{C_{SULF,FF}}{P_{CF}V_{sangue}} + \frac{C_{TSULF,BI}F_{TBI}}{P_{CTBI}V_{sangue}} + \frac{C_{TSULF,PI}F_{TPI}}{P_{CTPI}V_{sangue}} + \\ & + \frac{C_{TSULF,A}F_{TA}}{P_{CTA}V_{sangue}} - \frac{F_{card}C_{SULF,sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{SULF}fup_{SULF}C_{SULF,sangue}}{V_{sangue}} \end{aligned} \quad (4.16)$$

Neste trabalho, o sistema de equações resultante será solucionado pelo método Runge-Kutta de 4ª ordem. Além disso, serão implementados os cenários de intoxicação por Paracetamol, e de neutralização da mesma, através da administração da N-acetilcisteína. Tais simulações serão vistas no próximo Capítulo.

4.5 Modelagem Matemática da Neutralização da Intoxicação por Paracetamol

Atualmente o tratamento mais utilizado, em casos de overdose de Paracetamol, é a neutralização da intoxicação através da administração da NAC. Desta forma, a fim de representar este protocolo de desintoxicação, foi descontada uma parcela da equação que representa a farmacocinética do Paracetamol no intestino. Portanto a equação (4.17) reproduz a taxa de variação da quantidade de paracetamol no intestino, em relação ao tempo, após administração da NAC. Essa é a variável que está sendo modelada, indicando como a quantidade de paracetamol no intestino muda com o tempo, sob efeito da NAC. A primeira parcela da equação modela a absorção normal do paracetamol no intestino, logo k_{int} é a taxa de absorção do paracetamol, e $Q_{APAP,int}$ é a quantidade de paracetamol no intestino. A segunda parcela, por sua vez representa a absorção adicional da NAC no intestino, onde $k_{int,nac}$ é a taxa de absorção da NAC, e $Q_{nac,int}$ é a quantidade de NAC administrada. Vale ressaltar, que a equação (4.17), substituirá a equação equação (4.1) no modelo original.

$$\frac{dQ_{APAP,int}}{dt} = -k_{int}Q_{APAP,int} - (k_{int,nac}Q_{nac,int}) \quad (4.17)$$

Quando a N-acetilcisteína (NAC) é administrada para neutralizar uma overdose de paracetamol, ela atua principalmente como um precursor da glutatona. O processo químico chave envolvido é a conversão da NAC em cisteína, um aminoácido essencial para a síntese de glutatona no organismo. A glutatona é um antioxidante crucial que desempenha um papel vital na detoxificação de muitas substâncias, incluindo os metabólitos tóxicos do paracetamol.

A reação química essencial pode ser representada da seguinte forma:



A glutaciona, por sua vez, se combina com os metabólitos tóxicos do paracetamol, especialmente o NAPQI, formando compostos mais solúveis e menos tóxicos que são facilmente excretados pelo organismo. A administração precoce de NAC é crucial, pois ajuda a garantir que haja cisteína suficiente disponível para manter ou regenerar a glutaciona, permitindo assim a neutralização eficaz dos metabólitos tóxicos do paracetamol e prevenindo danos hepáticos graves.

A alteração realizada na equação do intestino indica como a administração de NAC afeta a absorção total no intestino. Essa absorção adicional de NAC é fundamental para neutralizar os efeitos tóxicos do paracetamol, agindo como um antídoto e auxiliando na regeneração da glutaciona, um componente crucial para a detoxificação do NAPQI.

4.6 Considerações sobre o Modelo Proposto

Como já mencionado, os modelos fisiológicos (PBPK) são descritos através de um conjunto de equações matemáticas que descrevem a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) do organismo com base na fisiologia específica do organismo e nas propriedades físico-químicas da substância. Por esta razão, as equações deste modelo foram formuladas baseadas no princípio da conservação da massa relativa a cada órgão considerado no modelo, resultando num sistemas de equações diferenciais complexo, cuja solução é a variação temporal

das curvas de concentração de fármaco e cuja resolução pode ser obtida computacionalmente.

Sabe-se que os roedores são mamíferos que compartilham muitas semelhanças com os humanos, como plano corporal, sistema imunológico, processos cognitivos e regiões cerebrais. Por esta razão alguns pesquisadores optam por desenvolver modelos farmacocinéticos para ratos, para facilitar os processos experimentais, visando a extrapolação do mesmo para humanos [2]. Baseando-se na grande similaridade genética entre estas espécies, o modelo aqui proposto foi desenvolvido para ratos, porém como não foram encontrados na literatura para depuração de intoxicação por paracetamol, a taxa de absorção da NAC $k_{int,nac}$ e a quantidade de NAC administrada $Q_{nac,int}$, foram calculadas mediante proporção desenvolvida entre os parâmetros utilizados para humanos e adaptados para os ratos no modelo construído. Para completar o estudo apresentado nesta dissertação mostra-se, no Capítulo 5, a análise das simulações geradas a partir do modelo detalhado nesta seção.

Simulações e Resultados

Neste trabalho para as simulações numéricas foram realizadas através de um código desenvolvido em SCILAB®, considerando-se uma dose oral de 600 mg/kg de paracetamol num rato Sprague-Dawley macho com um peso de 350 mg , do mesmo modo considerado em [4]. Segundo ([92] *Apud* [4]) trata-se de uma dose suscetível de induzir hepatotoxicidade nos ratos desta espécie.

Com o objetivo de aprimorar a análise das simulações, os testes realizados foram divididos em cenários indicados na Tabela 5.1:

Tabela 5.1 – Descrição dos Cenários e Resultados

Cenários	Descrição	Resultados
1	Farmacocinética do Paracetamol	(5.1), (5.2) e (5.3)
2	Neutralização da Intoxicação com dose única de NAC	(5.4), (5.5) e (5.6)
3	Neutralização da Intoxicação com três doses de NAC - Início 30 minutos após overdose	(5.7), (5.8) e (5.9).
4	Neutralização da Intoxicação com três doses de NAC - Início 20 minutos após overdose	(5.10), (5.11) e (5.12).
5	Neutralização da Intoxicação com três doses de NAC - Início 10 minutos após overdose	(5.13), (5.14) e (5.15).

Cabe ressaltar que existem diversos cenários passíveis de teste, no entanto os resultados que serão apresentados neste trabalho foram selecionados como os mais relevantes, segundo as circunstâncias das simulações.

5.1 Cenário 1 - Farmacocinética do Paracetamol

No cenário 1, (Figuras 5.1, 5.2 e 5.3), pode-se observar a representação da dinâmica do paracetamol desde sua ingestão, incluindo o seu processo de distribuição entre os órgãos e tecidos, até sua eliminação do organismo. Considerando que, nas simulações, a equação correspondente a ação do fármaco no intestino ainda não tinha sido alterada para a introdução do antídoto, conclui-se que esses resultados espelham o modelo proposto por Pery e co-autores [5], e conseqüentemente o modelo adaptado por Castro [4]. Analisando os gráficos, nota-se

que o pico de concentração plasmática do paracetamol é registrado em torno de 60 min, o que consiste em um resultado semelhante aos dados encontrados na literatura acerca deste fármaco. Observa-se grande quantidade de paracetamol livre nos compartimentos do modelo, inclusive no fígado, com exceção do tecido adiposo, cujas concentrações foram inferiores (de 2 a 4 vezes menores) em comparação com os outros compartimentos envolvidos na simulação, o que também ocorreu nas simulações dos trabalhos de referência [5, 4]. Comportamento similar foi observado nos gráficos do glucuronido de paracetamol e de sulfato de paracetamol. Ao prolongar o experimento para 24h, estima-se que mais de 96% da quantidade inicial de paracetamol seja eliminado, em uma proporção de (10% não absorvido, 41% eliminado pela bile, 45% eliminado pela urina como sulfato (58%), glucuronido (24%), paracetamol (9%) e outros metabólitos (9%)), conforme obtido por Pery [5]. Os dados reais da urina mostraram uma recuperação de 45% na urina (sulfato (56%), glucuronido (26%), paracetamol (12%) e outros metabólitos (6%)).

Em relação ao gráfico de paracetamol inalterado, Figura (5.1), nota-se que no Intestino, a concentração diminui rapidamente após a administração, atingindo quase zero em 150 minutos, o que indica rápida absorção ou eliminação do paracetamol no intestino. Em relação ao fígado, houve pico de concentração em torno de 160 mg/L em 50 minutos, e esta concentração quase zerou em 250 minutos, o que reflete a absorção eficiente do paracetamol no fígado, seguida por uma fase de eliminação. Já no tecido pouco irrigado, o pico de concentração ocorreu em torno de 140 mg/L em 80 minutos, apontando uma absorção eficaz no tecido pouco irrigado, embora a concentração atingida seja menor que no fígado. Além disso, no tecido bem irrigado o pico de concentração foi atingido em torno de 150 mg/L em 70 minutos, demonstrando uma boa absorção no tecido bem irrigado, com uma concentração semelhante ao fígado. No tecido adiposo, o pico de concentração registrado foi em torno de 50 mg/L em 70 minutos, indicando menor absorção no tecido adiposo em comparação com outros órgãos. E finalmente no sangue, o pico de 200 mg/L de concentração, foi alcançado em 70 minutos, concentração esta que quase zerou em 250 minutos, evidenciando a rápida distribuição do paracetamol no sangue, seguida por uma eliminação substancial.

Ao analisar o gráfico de sulfato de paracetamol, Figura (5.2), observa-se que a concentração diminui rapidamente após a administração, atingindo quase zero em 150 minutos, o que sugere rápida absorção ou eliminação do sulfato de paracetamol no intestino, semelhante ao padrão do paracetamol inalterado. No fígado, o pico de concentração ocorre em torno de 50 mg/L em 80-90 minutos, diminuindo para cerca de 10 mg/L em 250 minutos, o que reflete a metabolização e eliminação gradual do sulfato de paracetamol no fígado, com uma concentração menor em comparação com o paracetamol inalterado. Já no tecido pouco irrigado, o pico de concentração registrado foi de 40mg/L em 100-120 minutos, caindo para cerca de 20mg/L em 250 minutos, esta interpretação evidencia uma absorção eficaz no tecido pouco irrigado, com uma concentração menor que no fígado. O tecido bem irrigado, por sua vez, aponta pico de concentração de 45 mg/L em torno de 100 minutos, apresentando redução para cerca de 20mg/L em 250 minutos, demonstrando uma absorção eficiente no tecido bem irrigado, com uma dinâmica semelhante à tendência no fígado. Enquanto que no tecido adiposo, o pico de concentração apresentado foi de 15 m/Lg em torno de 100 minutos, tendo uma queda para cerca de 5mg/L em 250 minutos, o que indica menor absorção no tecido adiposo em comparação com outros órgãos, refletindo uma concentração relativamente baixa. No sangue, observa-se pico de concentração em 60 mg/L em torno de 100 minutos, diminuindo para cerca de 20mg/L em 250 minutos, refletindo a rápida distribuição do sulfato de paracetamol no sangue, semelhante ao padrão do paracetamol inalterado.

O último gráfico do cenário 1, Figura (5.3), retrata a dinâmica do glucuronido de paracetamol. No intestino a concentração diminui rapidamente após a administração, atingindo quase zero em 150 minutos, esta dinâmica representa uma rápida absorção ou eliminação do glucuronido de paracetamol no intestino. No fígado, o pico de concentração ocorre em torno de 70 mg/L em 100-120 minutos, registrando queda para cerca de 40 mg/L em 250 minutos, o que caracteriza a metabolização e eliminação gradual do glucuronido de paracetamol no fígado. Já no tecido pouco irrigado, há pico de concentração em torno de 40 mg/L em 120 minutos, caindo para cerca de 30mg/L em 250 minutos, dando-nos um indício de uma absorção eficaz no tecido pouco irrigado, com uma concentração menor que no fígado. No tecido bem irrigado, o pico de concentração acontece em torno de 50mg/L em 100-120 minutos, e apresenta redução para cerca de 30mg/L em 250 minutos, demonstrando uma absorção eficiente no tecido bem irrigado, semelhante à tendência no fígado. No entanto, o tecido adiposo apresentou resultados um pouco diferentes, o pico de concentração de 15 mg/L ocorreu entre 100-120 minutos, decaindo para cerca de 10 mg/L em 250 minutos, sugerindo uma absorção menor no tecido adiposo em comparação com outros órgãos. O sangue, por sua vez, alcançou pico de 60 mg/L em 100-120 minutos, com redução para cerca de 40 mg/L em 250 minutos, transparecendo a rápida distribuição do sulfato de paracetamol no sangue. A análise de ambos os compostos, sulfato e glucuronido de paracetamol, sugerem padrões semelhantes aos do paracetamol inalterado, mas com diferentes magnitudes e dinâmicas de concentração, especialmente nos tecidos e no fígado, refletindo as características específicas do sulfato de paracetamol como um metabólito.

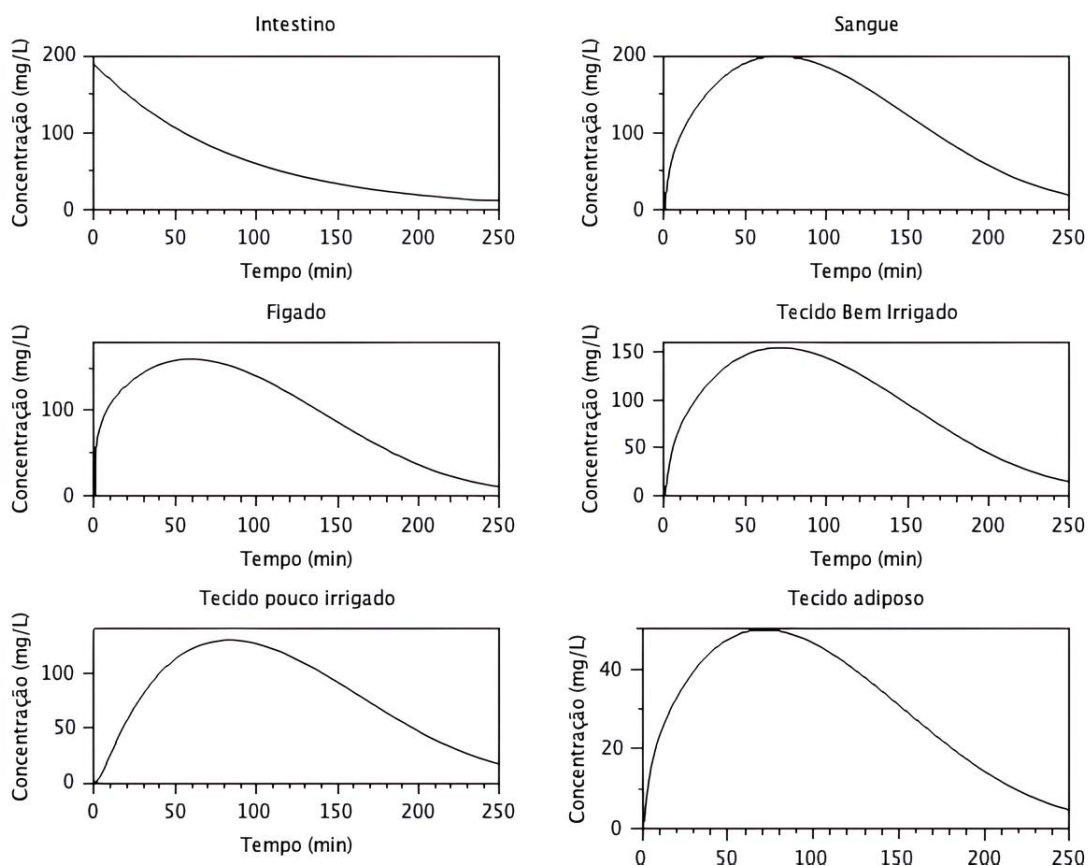


Figura 5.1 – Cenário 1 - Dinâmica do paracetamol inalterado após dose tóxica.

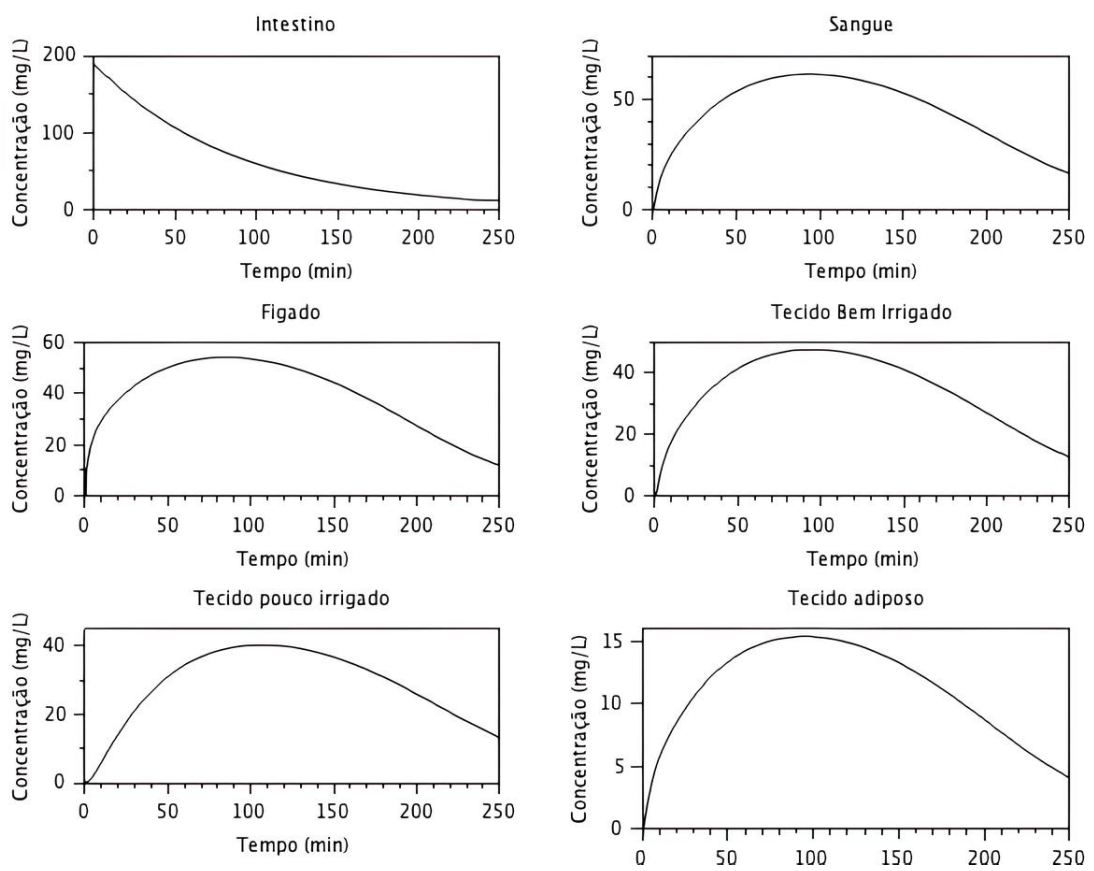


Figura 5.2 – Cenário 1 - Dinâmica do sulfato de paracetamol após dose tóxica.

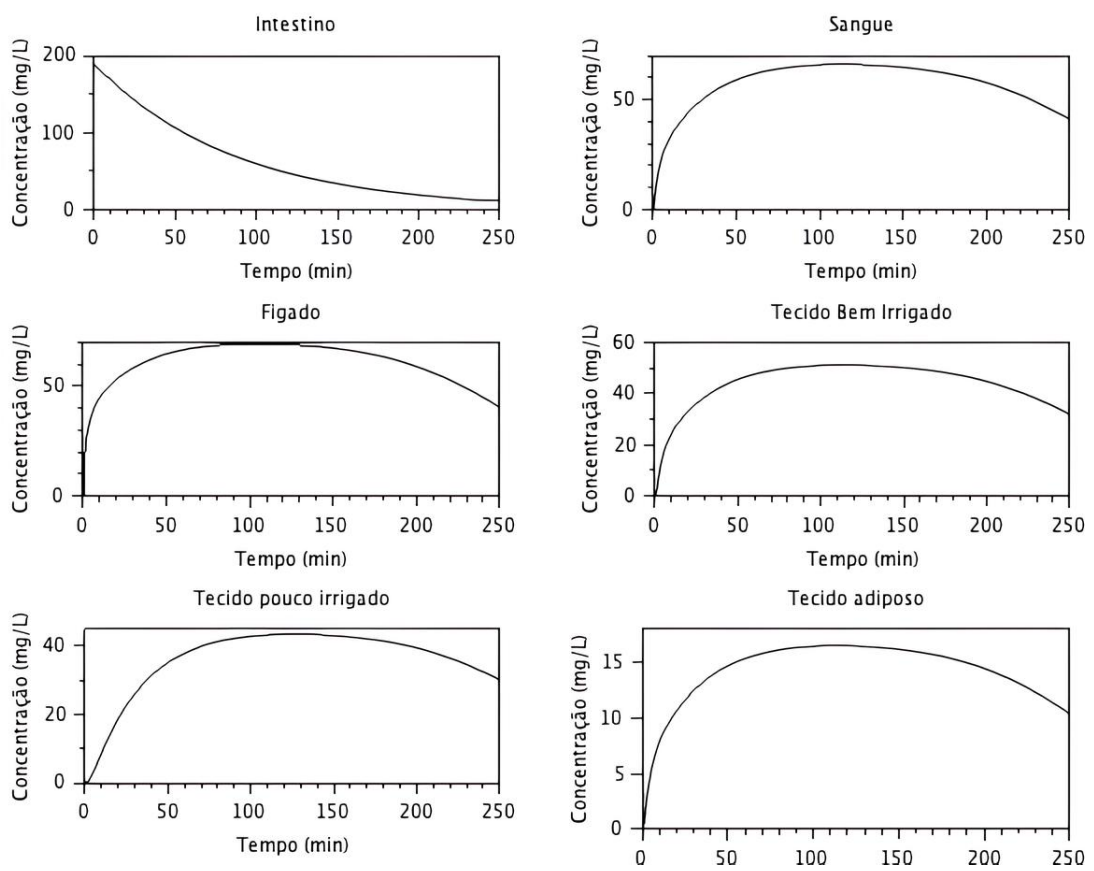


Figura 5.3 – Cenário 1 - Dinâmica do glucuronido de paracetamol após dose tóxica.

5.2 Cenário 2 - Neutralização da intoxicação de paracetamol por dose única de NAC

Nos testes realizados para o cenário 2, considera-se a alteração da equação do intestino (4.1), adicionando a parcela representativa do impacto da NAC sobre a concentração plasmática de paracetamol, dando origem a nova equação de intestino (4.9). Inicialmente foi testada a administração em dose única de NAC, visando analisar a atuação deste medicamento frente à overdose de paracetamol. Nas Figuras (5.4), (5.5) e (5.6), as curvas em preto correspondem aos resultados da intoxicação do paracetamol (modelo original), mantidas para fins de comparação com os novos resultados (curvas em vermelho), que mostram a dinâmica do fármaco arrefecida pela administração da NAC.

Ao analisar os padrões observados nos gráficos do paracetamol inalterado sob o impacto da NAC, Figura (5.4), tem-se que uma dose de 49mg de NAC administrada 60 minutos após a administração de overdose de paracetamol (200mg - dose tóxica para ratos). Nota-se que a concentração de paracetamol inalterado quase chega a zero em 400 minutos, e a NAC em 600 minutos, o que sugere que a NAC, auxilia na absorção e neutralização do paracetamol. Pode-se observar ainda que tanto o paracetamol, quanto a NAC são eliminados gradualmente. No fígado e nos tecidos bem irrigado e pouco irrigado, a concentração de paracetamol + NAC atinge o pico de 170 mg/L em 100 minutos e quase zero em 600 minutos, mostrando uma perspectiva de uma rápida absorção e metabolização do paracetamol, com a presença da NAC, sugerindo uma eficácia na neutralização. Porém no tecido adiposo a concentração de paracetamol + NAC registra o pico de 60 mg/L em 100 minutos e quase zero em 600 minutos, indicando uma absorção menor no tecido adiposo, com uma concentração mais baixa, mesmo com a presença de NAC. Já no sangue a mistura de paracetamol + NAC apresenta o pico de concentração de 250 mg/L em 100 minutos, chegando próxima de zero em 600 minutos, este cenário remete a uma rápida distribuição do paracetamol e da NAC no sangue, seguida por uma eliminação significativa.

O gráfico (5.5) a ser analisado do cenário 2, consiste naquele que traz os padrões observados na dinâmica do Sulfato de Paracetamol sob o impacto NAC. A abordagem desta simulação, trata-se da administração em dose única de NAC de 49mg, 60 minutos após a ingestão tóxica de paracetamol (200mg). O sulfato de paracetamol quase atinge zero em 400 minutos, e a NAC em 600 minutos. No Fígado, Tecido Pouco Irrigado e Tecido Bem Irrigado, a concentração de paracetamol + NAC atinge o pico em torno de 55mg/L em 50 minutos e quase zero em 600 minutos em todos esses tecidos. Estes resultados indicam uma rápida absorção e metabolização do sulfato de paracetamol. No tecido adiposo, a concentração de paracetamol + NAC atinge o pico de 15mg/L em 50 minutos e quase zero em 600 minutos, demonstrando uma absorção menor no tecido adiposo, com uma concentração mais baixa, mesmo com a presença de NAC. E no sangue a concentração de paracetamol + NAC registra o pico de 50mg/L em 50 minutos e quase zero em 600 minutos, simbolizando a rápida distribuição do sulfato de paracetamol e da NAC no sangue, seguida por uma eliminação significativa.

Para completar a análise do cenário 2 observa-se a dinâmica do glucuronido de paracetamol, disposta no gráfico 3 (5.6). Novamente tem-se o tratamento da intoxicação por paracetamol através de dose única de 49mg de NAC, administrada 60 minutos após a ingestão de overdose de paracetamol. No intestino o glucuronido de paracetamol quase se esgota em 400 minutos, e a NAC em 600 minutos. No Fígado e nos tecidos bem irrigado e pouco irrigado, o pico de concentração de paracetamol + NAC é alcançado em torno de 60mg/L em 100 minutos e quase

zera em 600 minutos em todos esses tecidos. O tecido adiposo, esse pico de concentração fica bem mais baixo, girando em torno de 20mg/L em 100 minutos e quase zero em 600 minutos, marcando uma absorção menor no tecido adiposo, com uma concentração mais baixa. No sangue o pico de concentração de paracetamol + NAC é de 60mg/L em 100 minutos e quase zero em 600 minutos.

Ao avaliar o grupo de resultados presente no cenário 2, (5.4), (5.5) e (5.6), nota-se que em todas as simulações houve maior decaimento do paracetamol sob efeito da NAC, se comparado à dinâmica presente no cenário 1, Figuras (5.1), (5.2) e (5.3). Esses padrões sugerem que a administração de NAC tem um impacto significativo na farmacocinética do paracetamol e de seus metabólitos sulfato e glucuronido de paracetamol, apresentando uma rápida absorção e metabolização, especialmente no fígado e tecidos bem irrigados. A presença de NAC contribui para a neutralização eficaz da intoxicação por paracetamol, conforme evidenciado pelos tempos mais curtos para atingir concentrações quase zero, para todos os componentes.

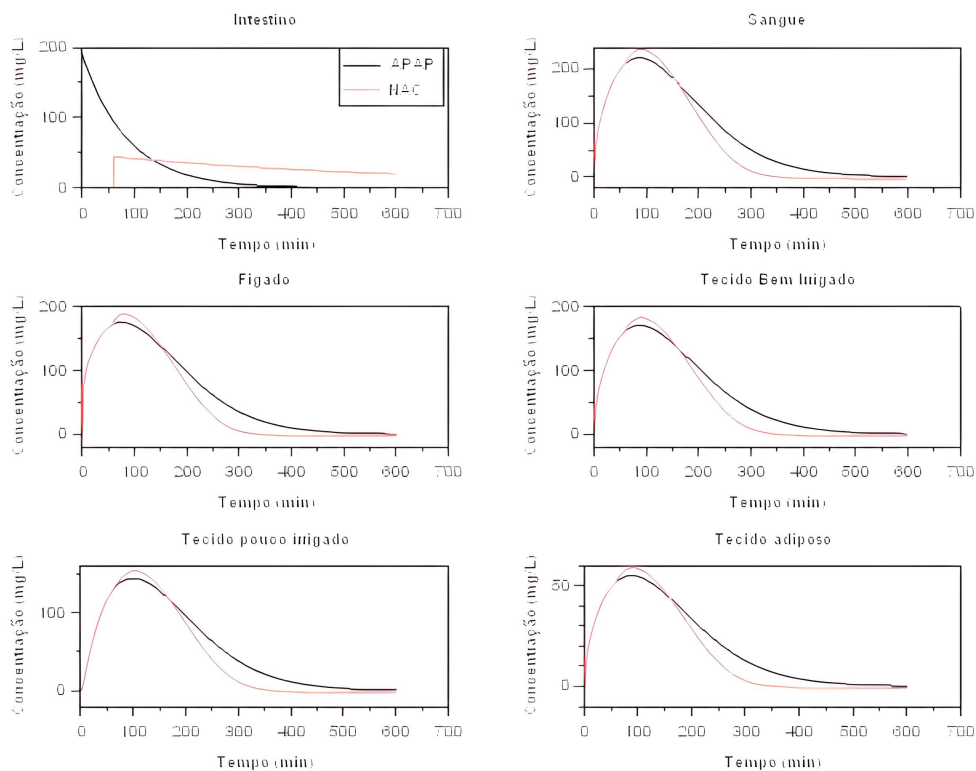


Figura 5.4 – Cenário 2 - paracetamol inalterado neutralizado com 49 mg de NAC administrada 60 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol.

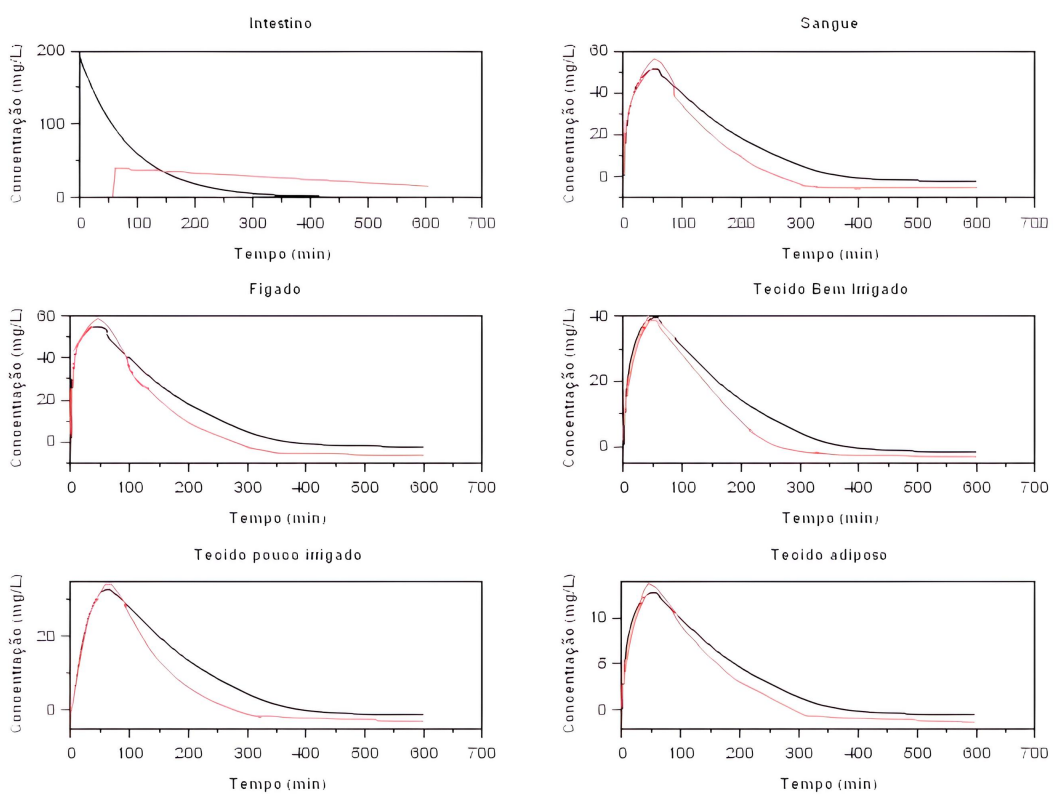


Figura 5.5 – Cenário 2 - sulfato de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 60 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol.

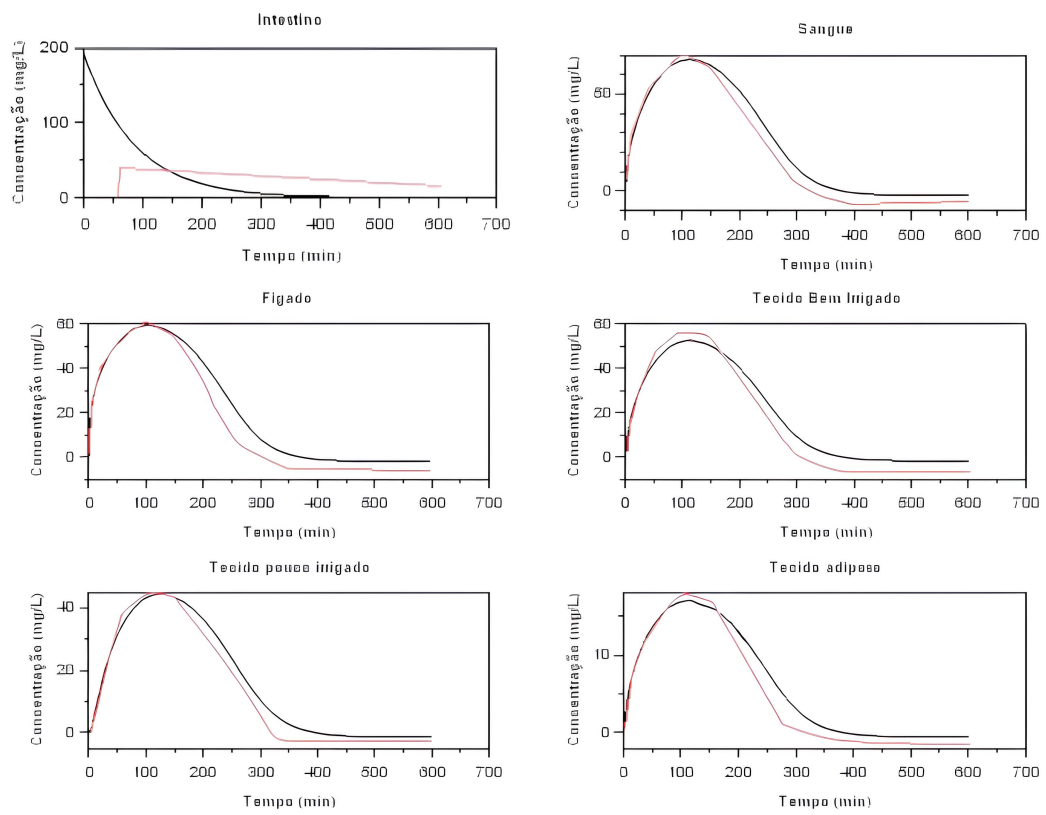


Figura 5.6 – Cenário 2 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 49mg de NAC administrada 60 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol.

5.3 Cenário 3 - Neutralização da Intoxicação de Paracetamol com três doses de NAC: uma dose de ataque de 30 minutos após intoxicação e duas doses de controle de hora em hora

No cenário 3, administra-se uma dose de ataque de 70mg de NAC após 30 minutos de ingestão da dose tóxica de paracetamol, e mais duas doses de controle de 17,5mg com um intervalo de 60 minutos entre elas. Vale ressaltar que essas doses foram calculadas proporcionalmente para os ratos do modelo proposto, em relação aos valores atualmente utilizados no protocolo de administração da NAC em humanos, quando tratados por intoxicação de paracetamol. Neste grupo de resultados, (5.7), (5.8) e (5.9) observa-se uma queda considerável da concentração plasmática do paracetamol. A análise dos gráficos deste cenário, sugere que a administração em 3 doses é mais eficiente e pode diminuir consideravelmente a chance do paracetamol alcançar seu pico de concentração plasmática.

Nos gráficos que representam a dinâmica do paracetamol inalterado frente à neutralização da NAC observa-se alguns padrões. Doses escalonadas de NAC (70mg inicialmente, seguidas por duas doses de 17,5mg) são administradas após 30, 90 e 150 minutos da administração de 200mg de paracetamol. O paracetamol quase atinge zero em 250 minutos sob o efeito da NAC, uma melhoria significativa em comparação com os 600 minutos dos resultados obtidos no cenário 2. Esta administração escalonada da NAC demonstra, inicialmente, uma eficácia mais rápida na neutralização do paracetamol no intestino, porém seriam necessários outros testes para formalizar tal afirmação. No fígado e tecidos bem irrigado e pouco irrigado, o pico de concentração plasmática de paracetamol + NAC atinge o pico em torno de 150mg/L em 20 a 30 minutos e quase zero em 250 minutos. Anteriormente, o pico ocorria entre 50 a 80 minutos, indicando uma absorção e metabolização mais rápidas do paracetamol com a presença da NAC, resultando em tempos mais curtos para atingir concentrações significativas e sua subsequente eliminação. O tecido adiposo o pico de concentração da mistura de paracetamol + NAC ocorre em torno de 40mg/L em 20 minutos e quase zero em 250 minutos, números muito melhores em detrimento dos registros anteriores, onde o pico era 55mg/L em 80 minutos. Essas dados mostram uma absorção mais rápida no tecido adiposo com a administração de NAC, refletindo uma eficácia aprimorada na distribuição e eliminação do paracetamol. No sangue, a concentração de paracetamol + NAC atinge o pico de 150mg/L em 20 minutos e quase zero em 250 minutos. Como anteriormente, o pico de concentração plasmática de paracetamol era de 200mg/L em 80 minutos, logo subentende-se que a distribuição do paracetamol e seus compostos tornam-se mais rápidas do que antes da administração de NAC, gerando um decaimento mais rápido das concentrações.

Já nos gráficos de sulfato e glucuronido de paracetamol, os padrões não apresentam muita diferença em relação aos picos de concentração plasmática, porém há ganho no decaimento do paracetamol e seus metabólitos em todos os órgãos e tecidos, fazendo com os mesmos tendam a zerar mais rapidamente, em torno de 250 minutos. Esses padrões sugerem que a administração escalonada da NAC tem um impacto significativo na farmacocinética do paracetamol, acelerando a absorção, metabolização e eliminação em diversos tecidos. Essa abordagem mostra-se mais eficaz em comparação com a administração única de NAC.

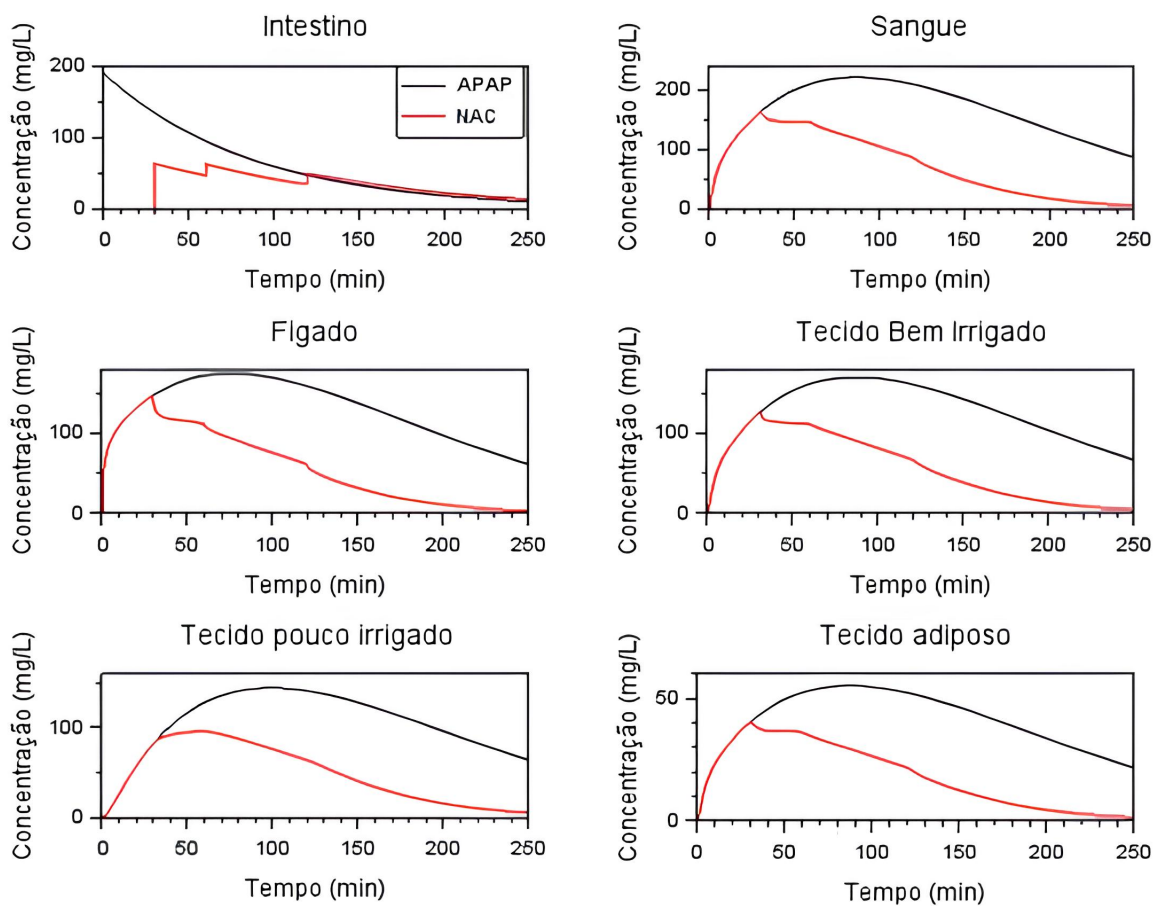


Figura 5.7 – Cenário 3 - paracetamol inalterado neutralizado com 70 mg de NAC administrada 30 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e doses de controle de 17,5mg de hora em hora.

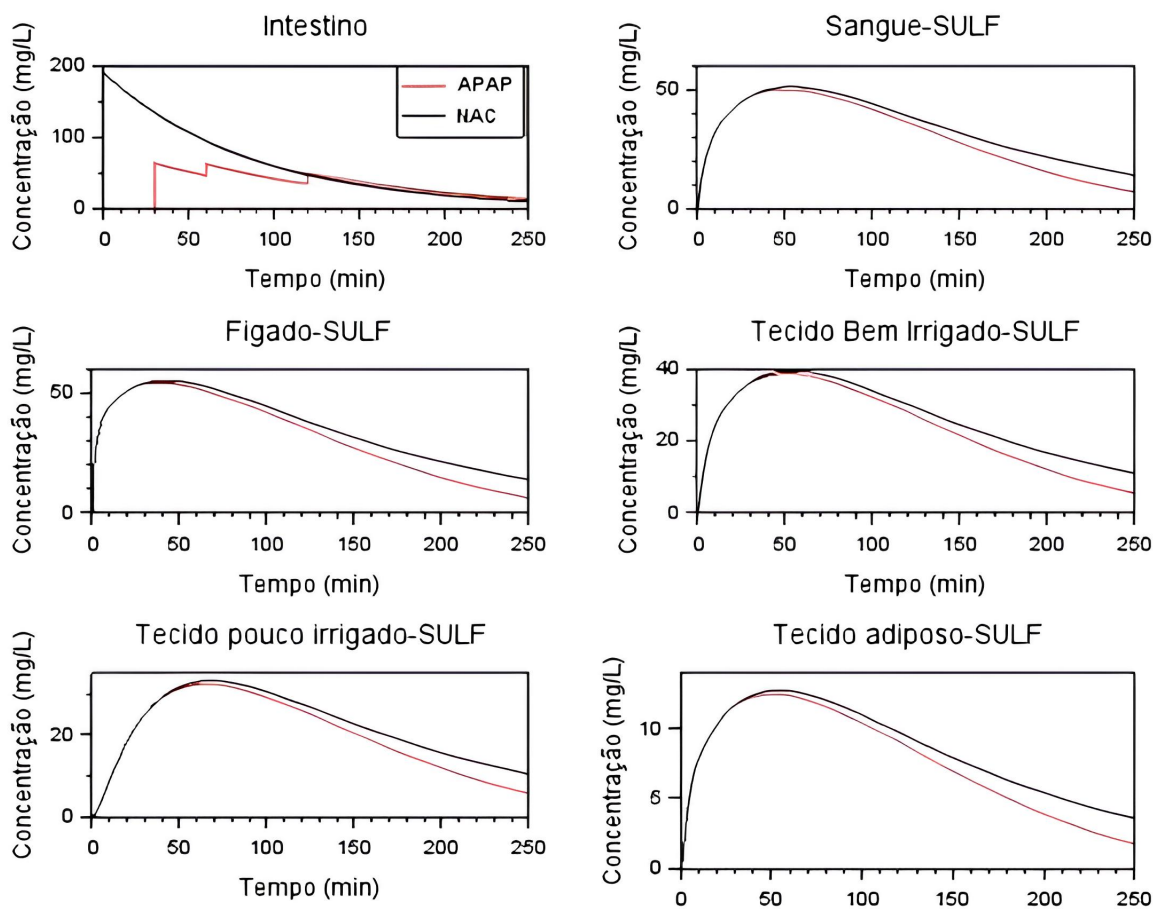


Figura 5.8 – Cenário 3 - sulfato de paracetamol neutralizado com 70 mg de NAC administrada 30 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e doses de controle de 17,5mg de hora em hora.

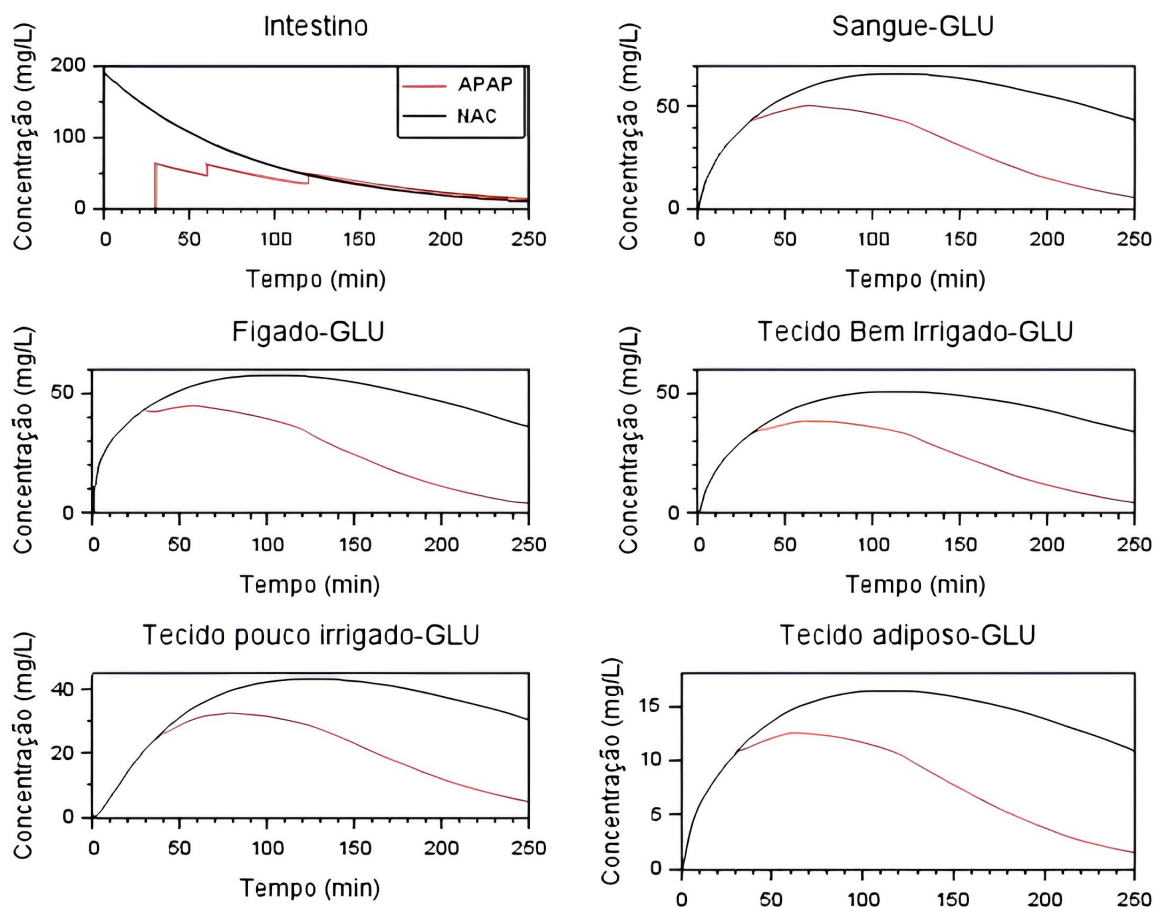


Figura 5.9 – Cenário 3 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 70 mg de NAC administrada 30 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e doses de controle de 17,5mg de hora em hora.

5.4 Cenário 4 - Neutralização da Intoxicação de Paracetamol com três doses de NAC: uma dose de ataque 20 minutos após intoxicação e duas doses de controle após 60 e 120 minutos

No cenário 4, o tratamento adotado consistiu em administrar uma dose de ataque de 49mg de NAC após 20 minutos de ingestão da dose tóxica de paracetamol, e mais duas doses de controle de 17,5mg. Assim como na simulação realizada no cenário 3, as doses foram calculadas proporcionalmente para os ratos, utilizando como parâmetro as doses utilizadas no protocolo de administração da NAC atualmente aplicado em humanos, quando tratados por intoxicação de paracetamol. Nos resultados refletidos nas simulações das Figuras (5.10), (5.11) e (5.12) observa-se aumento significativo na queda da concentração plasmática do paracetamol, o que nos indica maior eficácia no tratamento para intoxicação através da NAC, em relação aos testes anteriores.

Na Figura (5.10), percebe-se os seguintes padrões: doses escalonadas de NAC, com 49mg administradas inicialmente, seguidas por duas doses de 17,5mg, as administrações de NAC ocorrem 20, 60 e 120 minutos após a administração de 200mg de paracetamol. No fí-

gado, tecidos bem irrigado e sangue, o pico de concentração plasmática de paracetamol + NAC é registrado em torno de 100mg/L, chegando a zero rapidamente. Já nos tecidos pouco irrigado e adiposo, o pico de concentração ficou em torno de 50mg/L, zerando quase que instantaneamente. Esses dados refletem que a administração não tardia da NAC, mostrou-se mais eficaz em relação à eliminação do paracetamol inalterado.

Já nos gráficos das Figuras (5.10) e (5.11), do sulfato e glucuronido de paracetamol, os padrões mostram redução dos compostos antes mesmo dos picos de concentração plasmáticas serem atingidos, refletindo aceleração no decaimento do paracetamol e seus metabólitos em todos os órgãos e tecidos, chegando quase a zero em 250 minutos. zerar mais rapidamente, em torno de 250 minutos. Esses resultados confirmam a hipótese de que a administração escalonada da NAC tem um impacto significativo na farmacocinética do paracetamol, acelerando sua eliminação.

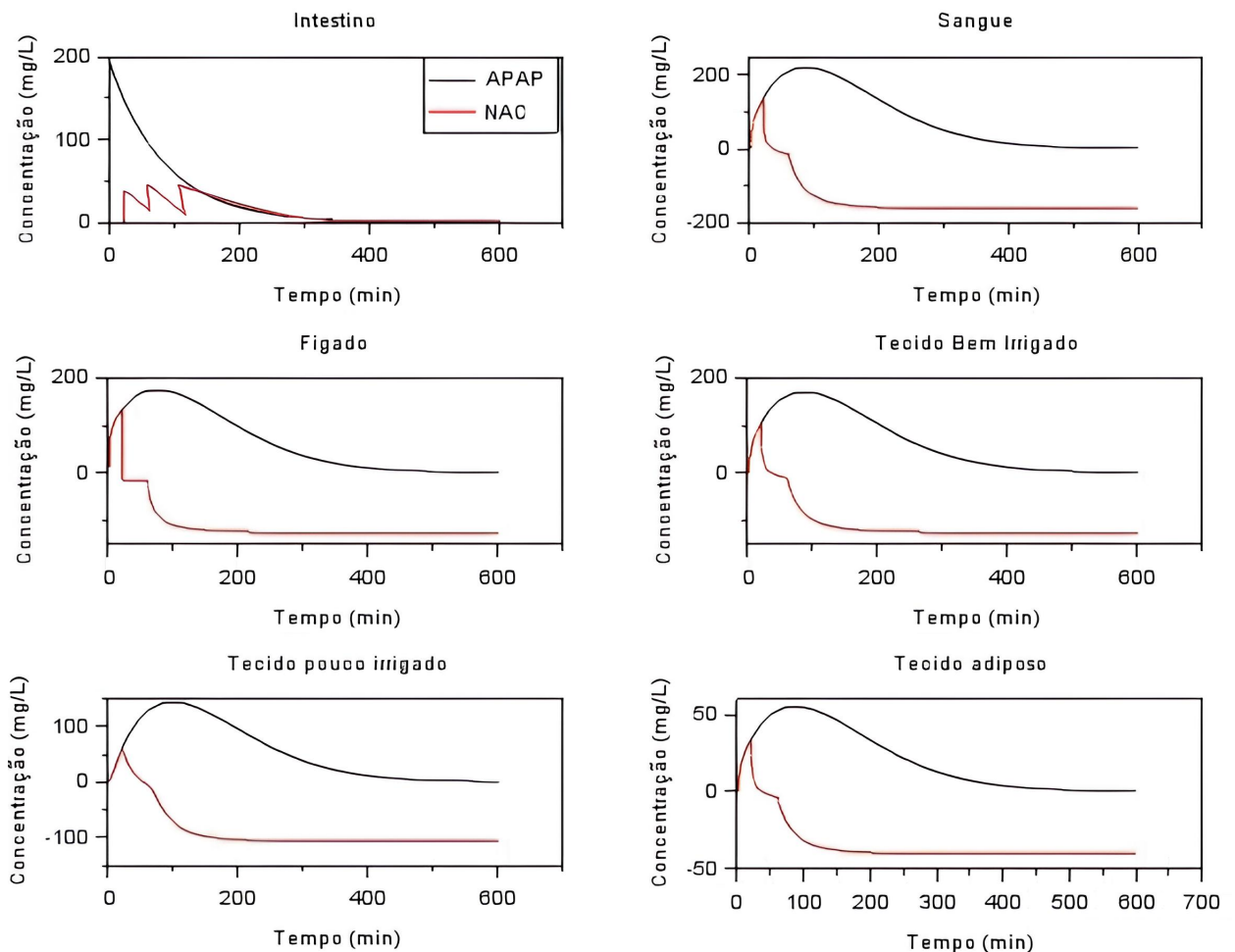


Figura 5.10 – Cenário 4 - paracetamol inalterado neutralizado com 49 mg de NAC administrada 20 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.

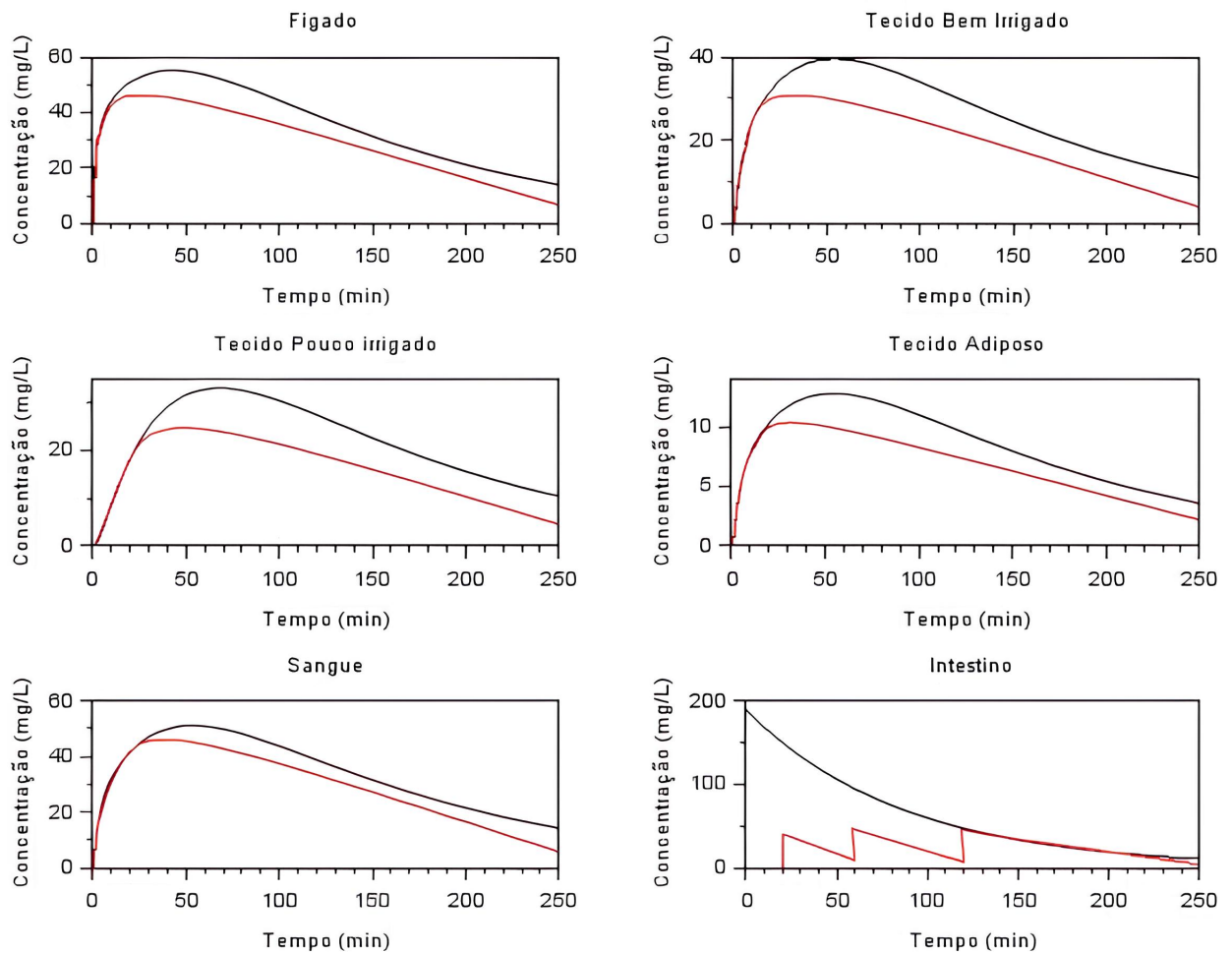


Figura 5.11 – Cenário 4 - sulfato de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 20 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.

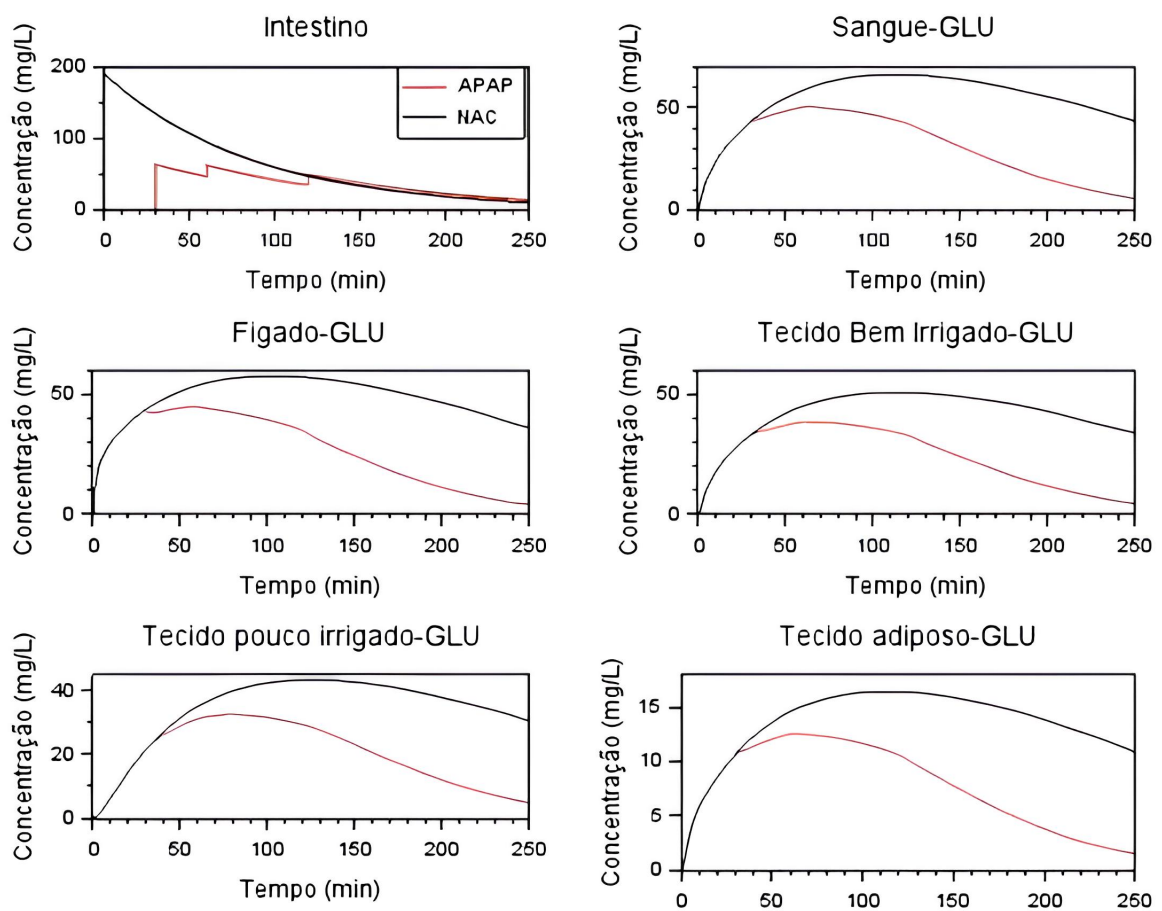


Figura 5.12 – Cenário 4 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 20 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.

5.5 Cenário 5 - neutralização da intoxicação de paracetamol com três doses de NAC: uma dose de ataque 10 minutos após intoxicação e duas doses de controle após 60 e 120 minutos

O cenário 5, trata-se do último grupo de testes que foi realizado nesta pesquisa. Neste contexto, administra-se uma dose de ataque de 49mg de NAC após 10 minutos de ingestão da overdose de paracetamol, seguida de mais duas doses de controle de 17,5mg nos intervalos de 50 e 110 minutos após a dose de ataque. Nas Figuras (5.13), (5.14) e (5.15) observa-se uma diminuição brusca da concentração plasmática do paracetamol, sugerindo que de todos os cenários discutidos neste trabalho, este consiste no mais eficiente, diminuindo consideravelmente a chance do paracetamol alcançar seu pico de concentração plasmática.

Nos gráficos da Figura (5.13), fica claro o impacto da NAC em relação ao paracetamol, quando administrada previamente. Nesta simulação foram aplicadas doses escalonadas de NAC com 49mg de Nac inicialmente, seguidas por duas doses de 17,5mg, após 10, 60 e 120 minutos da administração de 200mg de paracetamol. A concentração plasmática de paracetamol inalterado zera em todos os órgãos e tecidos logo nos primeiros minutos da simulação, Portanto, subentende-se que há ganho de eficácia quando a NAC é administrada mais cedo.

Já nos gráficos de sulfato e glucuronido de paracetamol, há queda considerável no picos das concentrações plasmáticas, porém não zeram totalmente em nenhum órgão nem tecido, as concentrações chegam próximas de zero em 250 minutos. Esses resultados nos refletem que quanto antes a NAC é administrada, maior sua eficácia e maior a probabilidade de evitar ou reverter danos hepáticos.

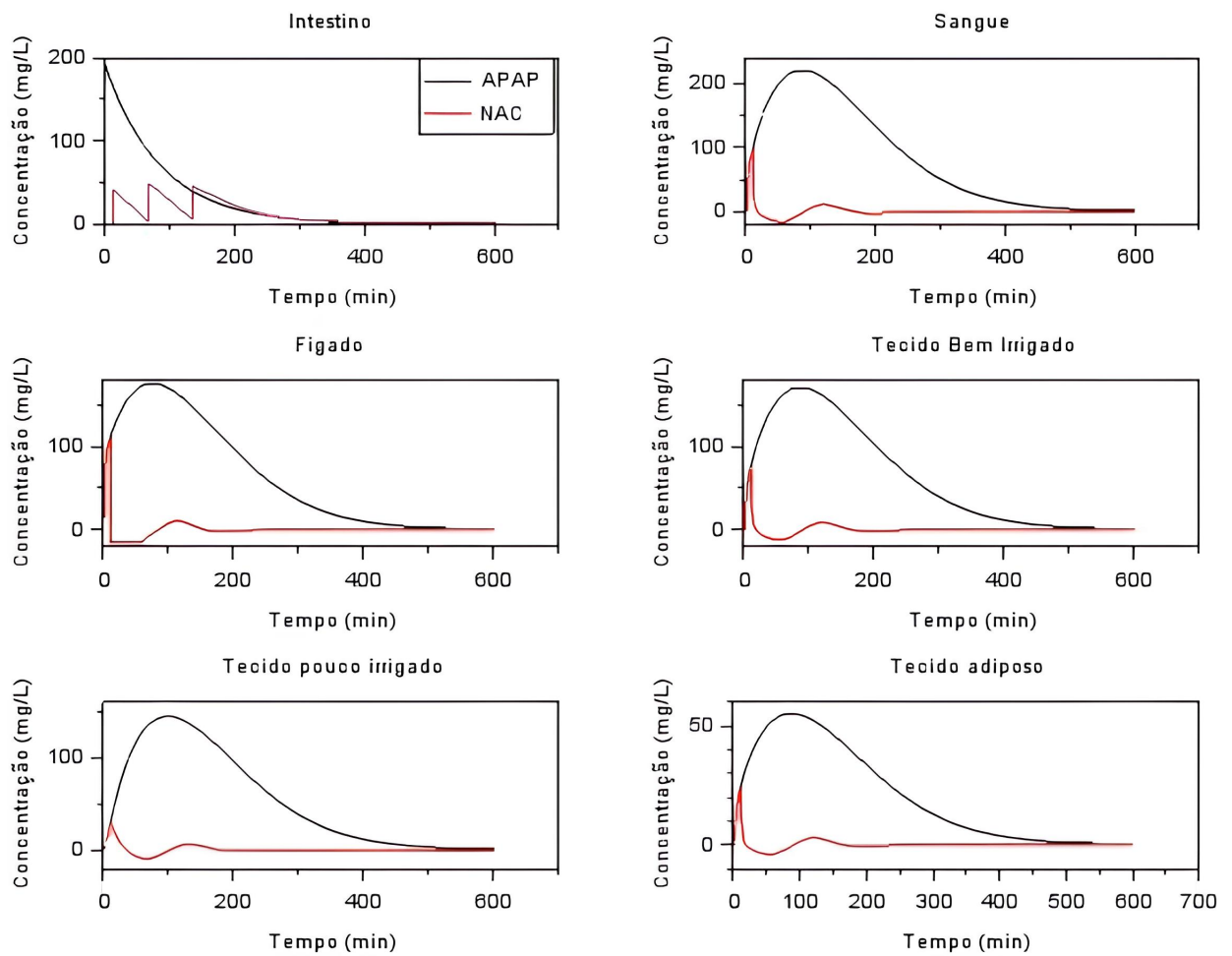


Figura 5.13 – Cenário 5 - paracetamol inalterado neutralizado com 49 mg de NAC administrada 10 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.

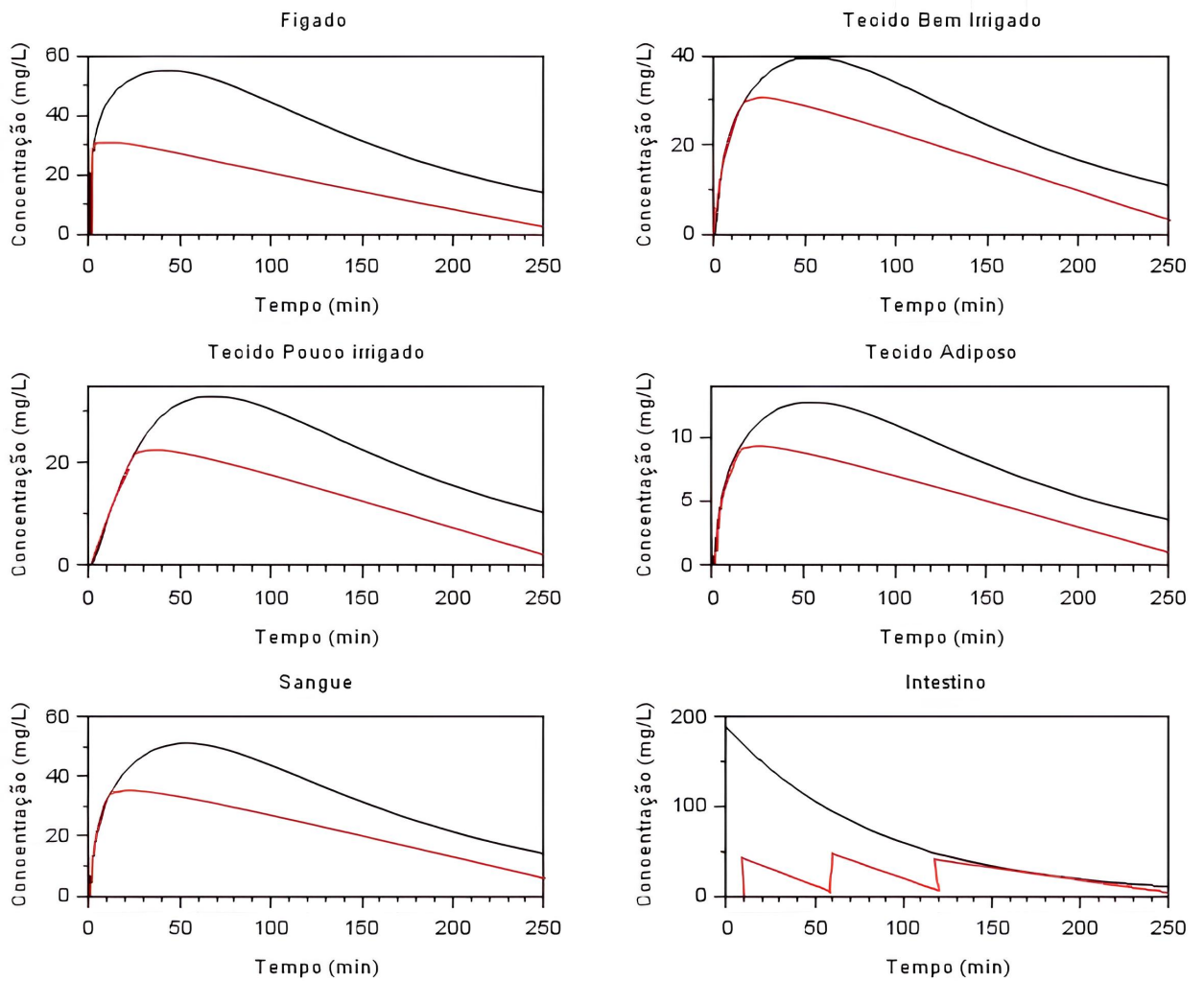


Figura 5.14 – Cenário 5 - sulfato de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 10 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.

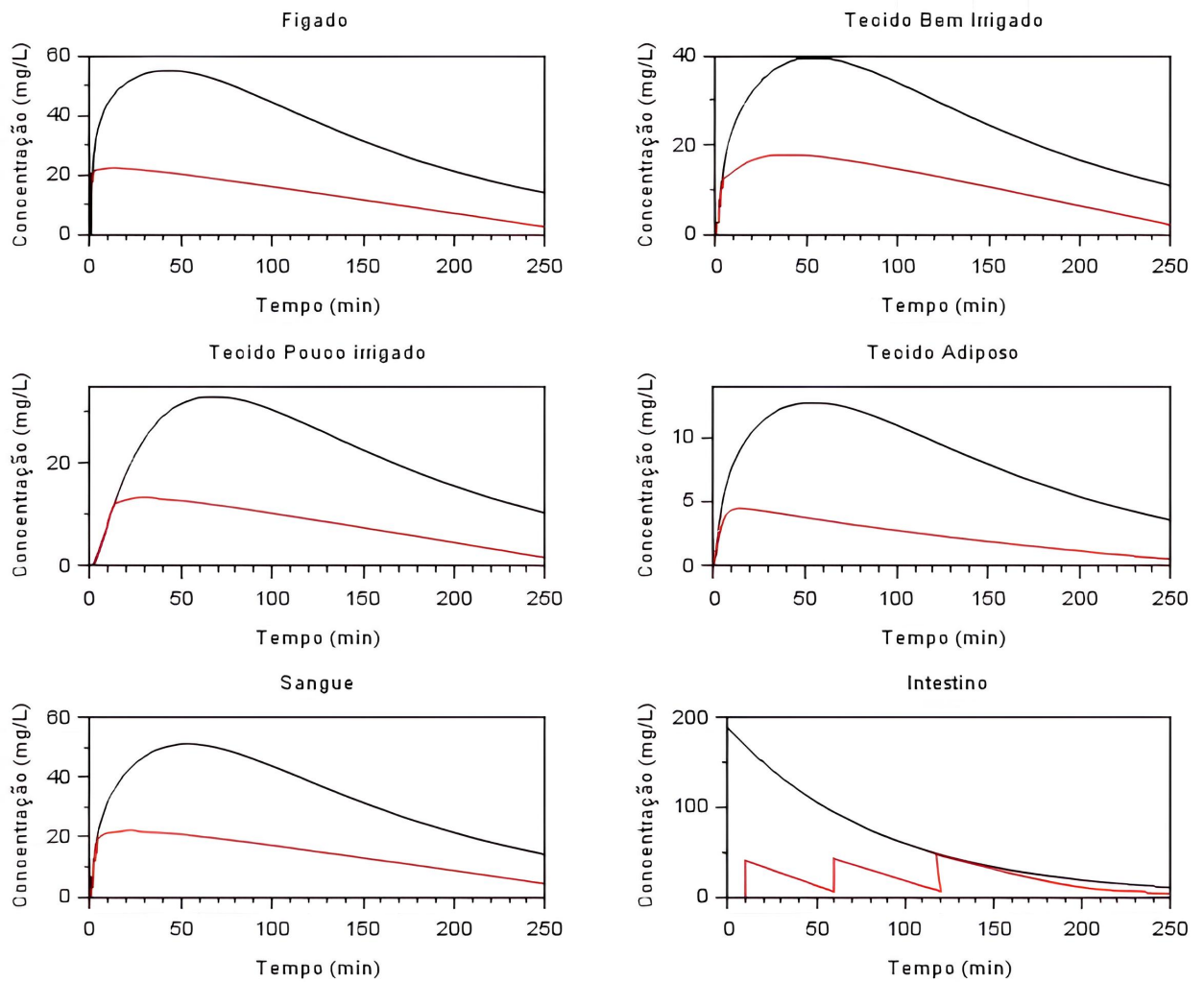


Figura 5.15 – Cenário 5 - glucuronido de paracetamol neutralizado com 49 mg de NAC administrada 10 minutos após ingestão de dose tóxica de paracetamol, e duas doses de controle de 17,5 mg após 60 e 120 minutos.

Para as simulações computacionais foram utilizados os parâmetros de Pery e Castro [5, 4], conforme dispostos a Tabela (5), com exceção do parâmetro $k_{int,nac}$ que corresponde à taxa de absorção da NAC desde o intestino até o estômago, que teve seu valor adotado. A Tabela (5.5) apresenta os valores iniciais das variáveis do sistema de EDO's correspondente ao modelo matemático.

Tabela 5.2 – Parâmetros usados nas simulações computacionais. Fonte [5, 4].

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidade
f_{upAPAP}	Ligação do paracetamol às proteínas no fígado	0,75	
f_{upGLU}	Ligação do glucuronido de paracetamol às proteínas	1,01	
f_{upSULF}	Ligação do sulfato de paracetamol às proteínas	0,38	
F_{card}	Débito Cardíaco	0,1036	$L/min/Kg$
F_F	Fluxo sanguíneo hepático	0,0259	$L/min/Kg$
F_{TA}	Fluxo de sangue no tecido adiposo	0,0072552	$L/min/Kg$
$FTBI$	Fluxo sanguíneo em tecidos bem irrigados	0,055944	$L/min/Kg$
$FTPI$	Fluxo sanguíneo em tecidos pouco irrigados	0,014504	$L/min/Kg$
k_{int}	Taxa de absorção desde o intestino para o estômago do paracetamol	0,0116	min^{-1}
$k_{int,nac}$	Taxa de absorção desde o intestino para o estômago da NAC	0,1	min^{-1}
K_{mG}	Constante de Michaelis na formação de glucuronido de paracetamol	915	μMol
K_{mS}	Constante de Michaelis na formação de sulfato de paracetamol	109	μMol
k_{GLUbil}	Taxa de excreção biliar de glucuronido de paracetamol	0,0095	
k_{SULF}	Taxa de excreção urinária de sulfato de paracetamol	0,024	
k_{GLU}	Taxa de excreção urinária de glucuronido de paracetamol	0,0031	L/min
k_{APAP}	Taxa de excreção urinária de paracetamol	0,00031	L/min
PC_F	Coefficiente de partição de paracetamol do fígado para o sangue	0,774	
PC_{TBI}	Coefficiente de partição do paracetamol dos TBI para o sangue	0,774	
PC_{TPI}	Coefficiente de partição do paracetamol dos TPI para o sangue	0,66	
PC_{TA}	Coefficiente de partição do paracetamol do TA para o sangue	0,25	
Q_S	Quantidade total de sulfato disponível	417	μMol
V_{maxG}	Velocidade máxima para a formação de GLU de paracetamol	5,3	$\mu Mol/min$
V_{maxS}	Velocidade máxima para a formação de SULF de paracetamol/ μMol de SULF	0,00854	$\mu Mol/min/\mu Mol$
V_F	Volume do fígado	0,01295	L
V_{TA}	Volume do tecido adiposo	0,0245	L
V_{TBI}	Volume dos tecidos bem irrigados	0,0385	L
V_{TPI}	Volume nos tecidos pouco irrigados	0,25305	L
V_{sangue}	Volume de sangue	0,021	L

Tabela 5.3 – Valores iniciais usados nas simulações computacionais. Concentrações em $\mu Mol/L$ e quantidades em μMol . Fonte [5, 4].

Variável	Descrição	Valor Inicial
$C_{APAP,F}$	Concentração de paracetamol inalterado no fígado	0
$C_{APAP,TA}$	Concentração de paracetamol inalterado no tecido adiposo	0
$C_{GLU,TA}$	Concentração de paracetamol glucuronido no tecido adiposo	0
$C_{SULF,TA}$	Concentração de paracetamol sulfato no tecido adiposo	0
$C_{APAP,TBI}$	Concentração de paracetamol inalterado nos TBI	0
$C_{GLU,TBI}$	Concentração de paracetamol glucuronido nos TBI	0
$C_{SULF,TBI}$	Concentração de paracetamol sulfato nos TBI	0
$C_{APAP,TPI}$	Concentração de paracetamol inalterado nos TPI	0
$C_{GLU,TPI}$	Concentração de paracetamol glucuronido nos TPI	0
$C_{SULF,TPI}$	Concentração de paracetamol sulfato nos TPI	0
$C_{APAP,sangue}$	Concentração de paracetamol inalterado no sangue	0
$C_{GLU,sangue}$	Concentração de paracetamol glucuronido no sangue	0
$C_{SULF,sangue}$	Concentração de paracetamol sulfato no sangue	0
$C_{GLU,F}$	Concentração do paracetamol glucuronido no fígado	0
$C_{SULF,F}$	Concentração do paracetamol sulfato no fígado	0
$Q_{APAP,int}$	Quantidade de paracetamol no intestino	1.389,256
$Q_{nac,int}$	Quantidade de NAC no intestino	386,053

Discussões e Conclusões

Desde a década de 1950, o paracetamol consolidou-se como um dos medicamentos mais amplamente utilizados globalmente. Contudo, o fácil acesso a esse fármaco e a falta de conscientização acerca dos riscos associados a dosagens elevadas contribuíram para um aumento significativo nos casos de intoxicação por paracetamol ao longo dos anos. Diante desse cenário, vários pesquisadores têm se dedicado a investigar essa problemática, buscando compreender seus mecanismos de ação, sua toxicidade e possíveis abordagens terapêuticas. Este trabalho se alinha a esses esforços, contribuindo não apenas para o entendimento já estabelecido no passado, mas também lançando bases sólidas para futuras pesquisas que visam oferecer soluções viáveis para esse desafio complexo. Destaca-se que, nesta análise, a resolução do sistema de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) associado ao modelo é realizada por meio do método RK4 (Runge-Kutta de 4ª ordem) [93]. Enquanto isso, [4] desenvolveu um procedimento de cálculo no Microsoft Excel®, resolvendo as equações com o método de Euler [93] de 1ª ordem. Portanto, esta análise oferece resultados mais precisos no que diz respeito às aproximações numéricas.

Cabe destacar que a simulação aqui apresentada corresponde a uma modificação do modelo fisiológico proposto por [5]. Essa adaptação tem o propósito de descrever o comportamento farmacocinético em casos de ingestão de doses elevadas de paracetamol nos sistemas biológicos, visando a reprodução de cenários de intoxicação por paracetamol bem como de desintoxicação através da NAC. O modelo apresentado demonstrou sua eficácia especialmente em contextos de doses mais altas, registrando a última simulação como o melhor cenário testado, uma vez que após a administração da NAC o paracetamol não chegou sequer a atingir seu pico de concentração plasmática. É importante ressaltar que recentemente foi definido um novo protocolo de administração da NAC, que retrata que deve ser administrada pelo menos 300 mg/kg de NAC por via oral ou intravenosa durante as primeiras 20 a 24 horas, confirmando o fato que foi demonstrado nesta dissertação de que quanto mais rápido a NAC é administrada maior sua eficácia. Pretende-se testar tal protocolo, bem como tratamentos alternativos no modelo apresentado nesta pesquisa em trabalhos futuros.

Vale ressaltar que a modelagem aqui apresentada corresponde a uma modificação do modelo fisiológico proposto por [5]. Esta adaptação visa descrever o comportamento farmacocinético em caso de ingestão de altas dosagens de paracetamol em sistemas biológicos, com o objetivo de reproduzir cenários de intoxicação por paracetamol, bem como de desintoxicação por NAC. O modelo apresentado demonstrou a sua eficácia especialmente em contextos de dosagens mais elevadas, registrando a última simulação como o melhor cenário testado, uma

vez que após a administração de NAC o paracetamol nem sequer atingiu a sua concentração plasmática máxima. É importante destacar que recentemente um grupo de especialistas em toxicologia dos Estados Unidos e do Canadá publicou diretrizes consensuais para o tratamento da intoxicação por paracetamol, sugerindo um novo protocolo de administração de NAC. Tal abordagem estabelece que pelo menos 300 mg/kg de NAC devem ser administrados por via oral ou intravenosa durante primeiras 20 a 24 horas, confirmando assim o fato demonstrado nesta tese. que quanto mais veloz o NAC for administrada, maior será a sua eficácia [94]. Pretende-se testar este protocolo e outros tratamentos alternativos no modelo apresentado nesta pesquisa em trabalhos futuros.

Em suma, esta pesquisa proporcionou uma compreensão abrangente da farmacocinética do paracetamol, destacando seus processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em diversos órgãos e tecidos. A análise detalhada dos dados revelou insights valiosos sobre a dinâmica temporal da concentração plasmática, a formação de metabólitos em diferentes órgãos e a influência de variáveis como dose e tempo. Essas descobertas contribuem não apenas para o entendimento mais profundo dos mecanismos de ação do paracetamol, mas também têm implicações práticas na gestão clínica de sua administração e potenciais efeitos adversos. Como a pesquisa farmacocinética continua a evoluir, é imperativo integrar novas descobertas para aprimorar as estratégias terapêuticas e garantir a segurança dos pacientes. Este estudo serve como um ponto de partida significativo para investigações futuras e destaca a complexidade fascinante do perfil farmacocinético do paracetamol.

Além da neutralização da intoxicação por paracetamol através da N-acetilcisteína (NAC), abordada neste trabalho, busca-se aprimorar as simulações visando a refinamento do modelo. O objetivo é capacitá-lo para reproduzir fielmente o protocolo de tratamento com NAC em situações reais, adaptando-o para aplicação em contextos humanos. Pretende-se, assim, contribuir para o avanço de pesquisas nesta área, oferecendo uma base sólida para investigações futuras. Dada a vastidão do campo de estudo, sugere-se como perspectiva futura a extrapolação do modelo para humanos, explorando as nuances do protocolo de tratamento. Adicionalmente, propõe-se a simulação de outras abordagens emergentes no tratamento da intoxicação por paracetamol. Este trabalho não apenas lança luz sobre as possibilidades de pesquisa, mas também serve como fundamento valioso para futuros estudos.

Referências bibliográficas

- 1 CHEMSKETCH. Ferramenta para modelagem química. Acesso: 10/10/2022. 2021. <<https://chemsketch.br.download.it/>>.
- 2 BRUNTON, L. L.; KNOLLMANN, B. C.; HILAL-DANDAN, R. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13a ed.. ed. [S.l.]: McGraw-Hill Education, 2017. ISBN 978-1-25-958474-9.
- 3 JUNIOR, E. J. A. G. et al. Validação de método analítico para a quantificação de paracetamol em solução oral por espectrofotometria no uv. Rev Virtual Quim, v. 9, n. 4, p. 1747–1759, 2017.
- 4 CASTRO, P. L. P. Farmacocinética do paracetamol. Dissertação (Mestrado) — Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto-PT, 2014.
- 5 PERY, A. R. R. et al. Prediction of dose-hepatotoxic response in humans based on toxicokinetic/toxicodynamic modeling with or without in vivo data: a case study with acetaminophen. Toxicol Lett, v. 220, n. 1, p. 26–34, 2013.
- 6 BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde, 05/5 – Dia Nacional do Uso Racional de Medicamento. Acesso: 06/02/2023. 2022. <<https://bvsm.sau.gov.br/05-5-dia-nacional-do-uso-racional-de-medicamento/>>.
- 7 CFF. Conselho Federal de Farmácia. Campanha do Uso Racional de Medicamentos de 2019. Acesso: 22/12/2022. 2019. <<https://www.cff.org.br/userfiles/Campanha.pdf>>.
- 8 UFJF. UFJF Notícias. Dia do Uso Racional de Medicamentos conscientiza sobre automedicação. 2020. <<https://www2.ufjf.br/noticias/2020/05/05/dia-do-uso-racional-de-medicamentos-conscientiza-sobre-automedicacao/>>.
- 9 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat). Acesso: 02/02/2023. 2020. <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/renaciat>>.
- 10 ABRAFARMA. Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias. Mercado farma se aproxima dos 5 maiores no mundo: B2B ultrapassou B2C em faturamento. Acesso: 02/02/2023. 2022. <https://www.abrafarma.com.br/noticias/mercado-farma-se-aproxima-dos-5-maiores-no-mundo-b2b-ultrapassou-b2c-em-faturamento>.

- 11 CORUJA, C. I. K. Intoxicação por paracetamol no Rio Grande do Sul. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.
- 12 MOREIRA, J. R. M. Intoxicações por Paracetamol: Metabolismo, Mecanismos de Toxicidade e Novas Abordagens da Terapêutica. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, PT, 2016.
- 13 OLIVEIRA, B. C. F.; ANDRADE, L. G. A orientação farmacêutica ao consumo indiscriminado do paracetamol. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, n. 10, p. 1416–1427, 2021.
- 14 GULMEZ, S. E.; LARREY, D.; PAGEAUX, G. P. Transplantation for Acute Liver Failure in Patients Exposed to NSAIDs or Paracetamol (Acetaminophen). 36a ed.. ed. [S.l.]: Drug Saf, 2013.
- 15 OLIVEIRA, C. N.; COSTA, B. A. Hepatotoxicidade causada pelo uso excessivo do paracetamol. Revista Inovação Tecnológica, v. 11, n. 2, p. 2–13, 2021. ISSN 2179-2895.
- 16 GLINKA, C.; RIBEIRO, C. N. M. O papel do paracetamol na hepatite medicamentosa. Revista eletrônica biociências, biotecnologia e saúde, v. 11, n. 21, p. 46–54, 2018.
- 17 STATISTA. Statista Research Department. Number of deaths from drug poisoning by paracetamol in England and Wales from 1993 to 2021. 2023. <<https://www.statista.com/statistics/471227/death-by-paracetamol-drug-poisoning-in-england-and-wales/>>
- 18 SCILAB. Scilab Software. Dassault Systèmes. 2023. <<https://www.scilab.org/>>Acesso: 01/02/2021.
- 19 WISSLER, E. H. Pennes' 1948 paper revisited. J Appl Physiol, v. 85, n. 1, p. 35–41, 1998.
- 20 BUENO, F. R. Análise inversa com uso de Algoritmo Genético para localização de tumores de pele em três dimensões utilizando Elementos de Contorno com Reciprocidade Dual. Tese (Doutorado) — Faculdade de Tecnologia, Departamento de Engenharia Civil e Ambiental, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.
- 21 PENNES, H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. Journal of Applied Physiology, v. 85, n. 1, p. 5–34, 1985.
- 22 GORDON, R. G.; ROEMER, R. B.; HORVATH, S. M. A. A mathematical model of the human temperature regulatory system: transient cold exposure response. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, v. 23, n. 6, p. 434–444, 1976.
- 23 FERREIRA, M. S.; YANAGIHARA, J. I. A transient three-dimensional heat transfer model of the human body. International Communications in Heat and Mass Transfer, v. 36, n. 7, p. 718–724, 2009.
- 24 GRODINS, F. S. et al. Respiratory responses to co2 inhalation. a theoretical study of a nonlinear biological regulator. Journal of Applied Physiology, v. 7, n. 3, p. 283–308, 1954.
- 25 ALBUQUERQUE-NETO, C.; YANAGIHARA, J. I.; TURRI, F. A. A carbon monoxide transport model of the human respiratory system applied to urban atmosphere exposure analysis. Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering, v. 30, n. 3, p. 253–260, 2008.

- 26 FISCHER, E. Einfluss der configuration auf die wirkung der enzyme. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, v. 27, n. 3, p. 2985–2993, 1894.
- 27 KOSHLAND-JR, D. E. The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS, v. 44, n. 2, p. 98–104, 1958.
- 28 KREBS, A. H.; JOHNSON, W. A. The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. FEBS Letters, v. 117, n. 1, p. K2–K10, 1980.
- 29 MALTHUS, T. R. An Essay on the Principle of Population. 1798. 1-124 p.
- 30 VERHULST, P. F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. Correspondance Mathématique et Physique, v. 10, p. 113–121, 1838.
- 31 KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the Royal Society of London. Series A., v. 115, p. 700–721, 1927.
- 32 BAUER, F.; CASTILLO-CHAVEZ, C. Mathematical models in population biology and epidemiology. [S.l.]: Springer, 2012. v. 40.
- 33 LOTKA, A. J. Analytical note on certain rhythmic relations in organic systems. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 6, n. 7, p. 410–415, 1920.
- 34 PEARL, R.; REED, L. J. On the rate of growth of the population of the united states since 1790 and its mathematical representation. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 6, n. 6, p. 275–288, 1920.
- 35 NETO, M. G. Modelagem Farmacocinética e Análise de Sistemas Lineares para a Predição da Concentração de Medicamentos no corpo humano. Dissertação (Mestrado) — Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- 36 SHEINER, L. B.; STEIMER, J. L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. Annu Rev Pharmacol Toxicol, v. 40, n. 1, p. 67–95, 2000.
- 37 TASSO, L. Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica das fluorquinolonas levofloxacino e gatifloxacino. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2008.
- 38 SANTOS, V. J. Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina administrada através de bomba controlada pelo paciente no pós-operatório de revascularização do miocárdio. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências, 2008.
- 39 ARAUJO, B. V. Modelagem Farmacocinética-Farmacodinâmica do Antifúngico Voriconazol. Tese (Doutorado) — Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
- 40 DERSHWITZ, M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers. Anesthesiology, v. 93, n. 3, p. 619–628, 2000.
- 41 ROWLAND, M.; TOZER, T. N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts and Applications. [S.l.]: LWW, 1995. ISSN 978-0-7817-5009-7.

- 42 LANGLEY, J. N. On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. The Journal of Physiology, v. 33, n. 4-5, p. 374–413, 1905.
- 43 HEDAYA, M. A. Basic Pharmacokinetics. 3a ed.. ed. [S.l.: s.n.], 2023.
- 44 GIBALDI, M. Pharmacokinetic Aspects of Nonlinear Drug-Protein Binding. 3a ed.. ed. [S.l.: s.n.], 1984.
- 45 TEORELL, T. Kinetics of distribution of substances administered to the body, i: The extravascular modes of administration. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, v. 57, p. 205–225, 1937. ISSN ISSN 0003-9780.
- 46 TEORELL, T. Kinetics of distribution of substances administered to the body, ii: The intravascular modes of administration. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, v. 57, p. 226–240, 1937. ISSN 0003-9780.
- 47 RAMSEY, J. C.; ANDERSEN, M. E. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. Toxicol Appl Pharmacol, v. 73, n. 1, p. 159–175, 1984.
- 48 HAGGARD, H. W. The absorption, distribution, and elimination of ethyl ether: I analysis of the mechanism of absorption and elimination of such a gas or vapor as ethyl ether. Journal of Biological Chemistry, v. 59, n. 3, p. 737–751, 1924.
- 49 HAGGARD, H. W. The absorption, distribution, and elimination of ethyl ether: II analysis of the mechanism of absorption and elimination of such a gas or vapor as ethyl ether. Journal of Biological Chemistry, v. 59, n. 3, p. 753–770, 1924.
- 50 MAPLESON, W. W. An electric analog for uptake and exchange of inert gases and other agents. Journal of Applied Physiology, v. 18, p. 197–204, 1963.
- 51 BISCHOFF, K. B. et al. Methotrexate pharmacokinetics. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 60, n. 8, p. 1128–1133, 1971.
- 52 HIMMELSTEIN, K. J.; LUTZ, R. J. A review of the applications of physiologically based pharmacokinetic modeling. J Pharmacokinet Biopharm, v. 7, n. 2, p. 127–145, 1979.
- 53 ADOLPH, E. F. Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. Science, v. 109, n. 2841, p. 579–585, 1949.
- 54 DEDRICK, R. L. Animal scale-up. J Pharmacokinet Biopharm, v. 1, n. 5, p. 435–461, 1973.
- 55 LUTZ, R. J.; DEDRICK, R. L.; ZAHARKO, D. S. Physiological pharmacokinetics: an in vivo approach to membrane transport. Pharmacology e Therapeutics, v. 11, n. 3, p. 559–592, 1980.
- 56 WEISS, M. Pharmacokinetics in organs and the intact body: model validation and reduction. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 7, n. 2, p. 119–127, 1999.
- 57 GRANERO, L. et al. Physiological pharmacokinetic model for ceftazidime disposition in the rat and its application to prediction of plasma concentrations in humans. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 1, n. 1, p. 3–11, 1993.

- 58 HUNAULT, C. C. et al. Disposition of smoked cannabis with high $\delta(9)$ - tetrahydrocannabinol content: A kinetic model. Toxicology and Applied Pharmacology, v. 246, n. 3, p. 148–153, 2010.
- 59 BURTON, M. E. et al. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamic: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 64a ed.. ed. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. ISBN 0-7817-4431-8.
- 60 OCHS, H. R. et al. Diazepam kinetics in relation to age and sex. Pharmacology, v. 23, n. 1, p. 24–30, 1981.
- 61 ALBERT, K. S.; SEDMAN, A. J.; WAGNER, J. G. Pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in man. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, v. 2, p. 381–393, 1974.
- 62 DOUGLAS, A. P.; SAVAGE, L. R.; RAWLINS, M. D. Paracetamol (acetaminophen) kinetics in patients with gilbert's syndrome. Eur J Clin Pharmacol, v. 13, p. 209–212, 1978.
- 63 SAVIDES, M. C. et al. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. Toxicology and Applied Pharmacology, v. 74, n. 1, p. 26–34, 1984.
- 64 STEVENTON, G. B.; MITCHELL, S. C.; WARING, R. H. Human metabolism of paracetamol (acetaminophen) at different dose levels. Drug Metabol Drug Interact., v. 13, n. 2, p. 111–118, 1996.
- 65 JAMES, L. P. et al. Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. Drug Metabolism and Disposition, v. 37, n. 8, p. 1779–1784, 2009.
- 66 FRANÇA, G. R. Farmacêntico Virtual. Paracetamol: novas descobertas apontam para ação sobre sistema endocanabinoide. Acesso: 12/02/2023. 2022. <<https://www.farmaceticovirtual.com.br/dr-guilherme-rapezeiro-franca/123-paracetamol-novas-descobertas-apontam-para-acao-sobre-sistema-endocanabinoide-3>>.
- 67 BERTOLINI, A. et al. Paracetamol: New vistas of an old drug. CNS Drug Reviews, v. 12, n. 3-4, p. 250–275, 2006.
- 68 TCHF. The Chemical Heritage Foundation. A Festival of Analgesics. Acesso: 10/01/2023. 2010. <<https://web.archive.org/web/20100615185021/http://chemheritage.org/EducationalServices/pharm/asp/asp08.htm>>.
- 69 GHANEM, C. I. et al. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. Pharmacol Res, v. 109, p. 119–131, 2016.
- 70 MENESES, M. S. Neuroanatomia aplicada. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2015. ISBN 978-85-277-1843-1.
- 71 SOLOMON, D. H. Nsais: Pharmacology and mechanism of action. UpToDate, 2021.
- 72 HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. Jornal Pediatria, v. 82, n. 5, p. 206–212, 2006.

- 73 SILVA, P. Farmacologia. 8ª ed.. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2010. ISBN 978-85-277-1593-5.
- 74 ANDERSON, B. J. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. Pediatric Anesthesia, v. 18, n. 10, p. 915–921, 2008.
- 75 BENNETT, W. M. et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. Am J Kidney Dis, v. 3, n. 3, p. 155–193, 1983.
- 76 FARMACE. Indústria Químico-Farmacêutica Cearense. Bula do Paracetamol. Acesso: 02/12/2023. 2019. <<https://farmace.com.br/bulas/liquidos-orais/Dipirona%20Sodica/Dipirona%20-%20Bula%20Paciente.pdf>>.
- 77 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Medicamentos. Conceitos e definições. Acesso: 20/02/2023. 2020. <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>>.
- 78 NORDBERG, M.; DUFFUS, J.; TEMPLETON, D. M. Glossary of terms used in toxicokinetics (iupac recommendations 2003). Pure and Applied Chemistry, v. 76, n. 5, p. 1033–1082, 2004.
- 79 LE, J. Metabolismo dos Fármacos. Manual MSD. 2022. <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/medicamentos/administração-de-medicamentos-e-farmacocinética/metabolismo-dos-medicamentos>>.
- 80 THOLEY, D. Estrutura e função do fígado. Manual MSD. 2023. <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-hepáticos-e-biliares>>.
- 81 PATEL, M.; TASKAR, K. S.; ZAMEK-GLISZCZYNSKI, M. J. Importance of hepatic transporters in clinical disposition of drugs and their metabolites. J Clin Pharmacol, v. 56, n. 7, p. 23–39, 2016.
- 82 LANCASTER, E. M.; HIATT, J. R.; ZARRINPAR, A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. Arch Toxicol, v. 89, n. 2, p. 193–199, 2015.
- 83 VIEIRA, A. L.; FRANÇA, G. G. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. Revista Acadêmica Oswaldo Cruz, v. 6, n. 23, 2019.
- 84 RUMACK, B. H.; MATTHEW, H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics, v. 55, n. 6, p. 871–876, 1975.
- 85 KHAYYAT, A. et al. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. Toxicol Lett, v. 22, p. 133–142, 2016.
- 86 BATEMAN, N. et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomized controlled trial. The Lancet, v. 383, n. 9918, p. 697–704, 2014.
- 87 ISBISTER, G. K. et al. A prospective observational study of a novel 2-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. Clinical Toxicology, v. 54, n. 2, p. 120–126, 2016.

- 88 WONG, A.; GRAUDINS, A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. Clinical Toxicology, v. 54, n. 2, p. 1–5, 2015.
- 89 SILVA, R. H. S. et al. Effects of coenzyme q10 and n-acetylcysteine on experimental poisoning by paracetamol in wistar rats. PLOS ONE, v. 18, n. 8, p. e0290268, 2023.
- 90 WALLACE, J. L. Acetaminophen hepatotoxicity: No to the rescue. British Journal of Pharmacology, v. 143, n. 1, p. 1–2, 2004.
- 91 HJELLE, J. J.; KLAASSEN, C. D. Glucuronidation and biliary excretion of acetaminophen in rats. J Pharmacol Exp Ther, v. 228, n. 2, p. 407–413, 1984.
- 92 LINDON, T. A. C. J. C. et al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. Nature, v. 440, n. 7087, p. 1073–1077, 2006.
- 93 BURDEN, R. L.; FAIRES, J. D. Numerical Analysis. Fourth ed. Boston: PWS-Kent Publishing Company, 1989. (The Prindle, Weber and Schmidt Series in Mathematics).
- 94 DART, R. C. et al. Management of acetaminophen poisoning in the us and canada: A consensus statement. JAMA Netw Open, v. 6, n. 8, 2023.

Glossário

Ácido Acetilsalicílico - Substância que integra o grupo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e é conhecida como aspirina.

Ácido Glucurônico - Substância produzida no fígado durante o processo de glicuronidação.

Ácido Glutâmico - Aminoácido que atua como neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central.

Ácido Sulfúrico - Ácido mineral que desempenha diversos papéis na biologia, incluindo o metabolismo de compostos.

Aminoácidos - Blocos de construção das proteínas, compostos por um grupo amina, um grupo carboxila e uma cadeia lateral variável.

Analgesia Controlada pelo Paciente - Método de administração de analgésicos em que o próprio paciente controla a dosagem conforme necessário.

Anemia Hemolítica - Condição caracterizada pela destruição prematura de glóbulos vermelhos.

Anticorpos - Proteínas produzidas pelo sistema imunológico para combater substâncias estranhas (antígenos).

Antídoto - Substância que neutraliza os efeitos tóxicos de outra substância.

Antipirético - Substância que reduz a febre.

Beta-lactâmicos - São uma classe de antibióticos que inclui penicilinas, cefalosporinas e outros, cuja estrutura molecular contém um anel chamado beta-lactâmico. Esses antibióticos são eficazes contra uma variedade de bactérias, inibindo a síntese da parede celular bacteriana.

Biexponencial - Caracterizado por um comportamento que pode ser descrito por duas funções exponenciais.

Bilis - Fluido produzido pelo fígado e armazenado na vesícula biliar, essencial para a digestão de gorduras no intestino delgado.

Biomolécula - Molécula orgânica presente nos organismos vivos, como proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e lipídios.

Biotecnologia - Aplicação de processos biológicos e organismos para desenvolver produtos ou tecnologias.

Biotransformação - Transformação química de substâncias endógenas ou exógenas no organismo.

Biotransformação Hepática - Alterações químicas realizadas pelo fígado para modificar substâncias químicas.

Cândida - Gênero de fungos, muitas vezes responsável por infecções.

Cannabis sativa - Planta da qual é derivada a maconha.

Catabolismo - Processo metabólico que envolve a quebra de moléculas complexas em componentes mais simples.

Catálise - Aceleração de uma reação química pela presença de uma substância chamada catalisador, sem ser consumida durante o processo.

Ceftazidima - Antibiótico cefalosporínico utilizado no tratamento de diversas infecções.

Cefalosporínico - Antibiótico da classe das cefalosporinas, utilizado no tratamento de diversas infecções.

Células - Unidades fundamentais dos organismos vivos, desempenhando funções específicas.

Células Hepáticas - Células do fígado, fundamentais para o metabolismo e detoxificação de substâncias.

Citocromo P450 - Grupo de enzimas responsável por muitas reações de fase I no metabolismo hepático.

Circulação Extracorpórea - Procedimento em que o sangue é desviado do corpo durante cirurgias cardíacas, passando por um dispositivo de oxigenação antes de retornar.

Conjugação - Processo biológico no qual substâncias são ligadas a moléculas solúveis para facilitar sua excreção, desempenhando um papel importante na detoxificação no organismo.

COXs (Ciclooxigenases) - Enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas a partir de ácidos graxos.

COX-1 - Forma da enzima COX relacionada a funções fisiológicas normais.

COX-2 - Forma da enzima COX induzida durante eventos inflamatórios.

COX-3 - Potencial isoforma da COX, discutida em pesquisas.

Cromatografia - Técnica de separação de substâncias com base em sua afinidade por uma fase móvel e estacionária.

Desintoxicação Enzimática - Processo de eliminação ou redução de substâncias tóxicas, frequentemente mediado por enzimas.

Destoxificação - Processo de eliminação ou redução de substâncias tóxicas do organismo.

Detoxificação Enzimática - Processo catalisado por enzimas para remover ou reduzir a toxicidade de substâncias químicas.

Diazepam - Medicamento da classe das benzodiazepinas, utilizado como ansiolítico e relaxante muscular.

Dopamina - Neurotransmissor associado ao prazer, recompensa e coordenação dos movimentos, desempenhando um papel essencial no sistema nervoso.

Elixir Panadol - Forma líquida do medicamento Panadol.

Enzima - Proteína catalisadora que acelera reações químicas específicas no organismo.

Equações Diferenciais Lineares - Equações que descrevem relações lineares entre uma função desconhecida e suas derivadas.

Equações Diferenciais Não Lineares - Equações que envolvem relações não lineares entre a função desconhecida e suas derivadas.

Equações Diferenciais Ordinárias - Equações que relacionam uma função desconhecida a suas derivadas em relação a uma variável independente.

Equações Diferenciais Parciais - Equações que envolvem derivadas parciais, descrevendo fenômenos dependentes de múltiplas variáveis.

Exponencial - Caracterizado por um crescimento ou decaimento constante descrito por uma função exponencial.

Farmacocinética - O estudo do movimento de substâncias químicas no organismo, incluindo os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

Fenacetina - Substância analgésica e antipirética que foi anteriormente utilizada, mas retirada do mercado devido a preocupações com a toxicidade.

Fenóis - Grupo de compostos químicos que contêm um ou mais grupos hidroxila ligados a anéis aromáticos.

Fígado - Órgão crucial no metabolismo, síntese de proteínas, produção de bile e desintoxicação, influenciando a farmacocinética de muitas substâncias.

Gatifloxacino - Antibiótico fluoroquinolona usado no tratamento de infecções.

Gases Inertes - Gases que não reagem facilmente com outras substâncias; frequentemente utilizados para estudos fisiológicos.

Glicuronidação - Processo de conjugação de substâncias com ácido glucurônico para facilitar sua excreção.

Glicuroniltransferase Hepática - Enzima hepática responsável pela transferência de grupos glicurônicos para substâncias, facilitando a excreção.

Glóbulos Vermelhos - Células sanguíneas que transportam oxigênio dos pulmões para o resto do corpo.

Granulocitose - Aumento anormal do número de granulócitos (um tipo de leucócito) no sangue.

Hepatócito - Célula hepática, fundamental para processos metabólicos e detoxificação.

Hepatotoxicidade - Capacidade de uma substância causar danos ao fígado.

Hepatoxitos - Células hepáticas afetadas negativamente por agentes tóxicos, resultando em danos.

Hipotálamo - Região do cérebro que desempenha um papel crucial na regulação de diversas funções fisiológicas.

Inalação - Administração de substâncias por inalação, geralmente para efeitos pulmonares.

Insights - Percepções ou entendimentos profundos, frequentemente utilizados para descrever descobertas significativas em pesquisas.

Insuficiência Hepática - Falha nas funções normais do fígado, podendo resultar de danos extensos.

Intestino - Parte do sistema digestivo onde ocorre a absorção de nutrientes e de algumas substâncias farmacêuticas.

Intramuscular - Administração de substâncias no tecido muscular, proporcionando absorção gradual.

Intravenosa - Administração de substâncias diretamente na corrente sanguínea, geralmente por meio de uma veia.

Insuficiência Renal - Falha nas funções renais, podendo resultar em acúmulo de toxinas no corpo.

Isoenzimas - Variantes de uma enzima com estrutura e função semelhantes.

Leucócitos - Células sanguíneas brancas, incluindo granulócitos, que desempenham um papel crucial no sistema imunológico.

Levofloxacino - Antibiótico utilizado para tratar infecções bacterianas.

Mecanismos Fisiológicos - Processos naturais e biológicos que ocorrem no organismo para manter seu equilíbrio e funcionamento adequado.

Meia Vida - Tempo necessário para que a quantidade de uma substância no organismo seja reduzida pela metade.

Membranas - Estruturas finas que separam diferentes compartimentos celulares ou tecidos.

Metabolismo - Conjunto de processos químicos que transformam substâncias no corpo, incluindo anabolismo e catabolismo.

Metabolito ou metabólito - Produto resultante do metabolismo de uma substância.

Método de Euler - Técnica numérica para resolver equações diferenciais ordinárias, utilizado em simulações computacionais.

- Método de RK4** - Método de Runge-Kutta de quarta ordem, comumente empregado na integração numérica para resolver equações diferenciais.
- Método In Silico** - Métodos computacionais que utilizam simulações e modelagem para análise.
- Método In Vitro** - Estudos realizados em condições controladas fora do organismo, como em culturas celulares.
- Método In Vivo** - Estudos realizados em organismos vivos.
- Mínimos Quadrados** - Método matemático para encontrar a melhor aproximação para um conjunto de dados.
- Modelagem Matemática** - Uma representação abstrata e formalizada de sistemas, fenômenos e processos biológicos utilizando equações matemáticas para compreensão e análise.
- Modelos Bicompartimental** - Modelos farmacocinéticos que assumem dois compartimentos para a distribuição de uma substância no organismo.
- Modelos Compartimentais** - Abordagem de modelagem que divide o organismo em compartimentos para representar a distribuição de substâncias.
- Modelos de Dinâmicas de Populações** - Representações matemáticas que descrevem as mudanças na abundância de diferentes espécies em uma população ao longo do tempo.
- Modelos de Epidemiologia** - Estruturas matemáticas que ajudam a compreender a propagação de doenças em populações humanas ou animais.
- Modelos de Farmacocinética** - Ferramentas matemáticas que quantificam o movimento do medicamento no organismo.
- Modelos de Farmacodinâmica** - Ferramentas matemáticas que quantificam os efeitos do medicamento no corpo.
- Modelo Fisiológico** - Representação matemática das interações entre componentes biológicos.
- Modelos Moleculares** - Representações matemáticas e computacionais de processos e interações em nível molecular, frequentemente aplicadas à biologia molecular.
- Modelo Monocompartimental** - Modelo farmacocinético que assume apenas um compartimento para a distribuição de uma substância no organismo.
- Modelo Multicompartimental** - Modelo farmacocinético que considera vários compartimentos para a distribuição de uma substância no organismo.
- Modelo Multi-Órgão** - Modelo que considera interações entre diversos órgãos em um sistema biológico.
- Modelo PBPK** - Fisiologicamente Baseado em Farmacocinética (Physiologically Based Pharmacokinetic), um tipo de modelo que considera a anatomia e a fisiologia do organismo.
- Modelos de Populações Celulares** - Abordagens matemáticas que estudam o comportamento e a dinâmica das populações de células em um contexto biológico.

Modelos de Redes Metabólicas - Estruturas matemáticas que representam as interações entre diferentes vias metabólicas em um organismo.

Modelos de Sistemas Biológicos - Modelos que representam um conjunto de elementos interconectados que interagem para realizar funções biológicas específicas.

Modelos do Sistema Respiratório - Descrições matemáticas que buscam compreender os processos envolvidos no sistema respiratório, incluindo a troca gasosa nos pulmões.

Modelos de Sistemas Térmicos - Representações matemáticas ou físicas que descrevem o comportamento do calor em um sistema.

Monoexponencial - Caracterizado por um comportamento que pode ser descrito por uma função exponencial.

N-Acetilcisteína (NAC) - Antídoto utilizado em casos de intoxicação por paracetamol, atuando como precursor do glutatona.

Necrose Hepática - Morte celular no fígado, frequentemente associada a danos graves causados por substâncias tóxicas.

Nefrite Tubulointersticial Crônica - Inflamação crônica nos túbulos renais e espaço intersticial.

Nefropatia Analgésica - Danos renais resultantes do uso excessivo de analgésicos.

Neurotransmissão Dopaminérgica - Transmissão de sinais nervosos que envolve a dopamina como neurotransmissor.

Neurotransmissão Noradrenérgica - Transmissão de sinais nervosos que envolve a noradrenalina como neurotransmissor.

Noradrenalina - Neurotransmissor e hormônio, também conhecido como norepinefrina, que desempenha um papel crucial no sistema nervoso.

Oxidação - Processo químico em que uma substância perde elétrons.

P-aminofenol - Composto químico relacionado ao paracetamol, sendo um de seus metabólitos.

Panadol - Nome comercial para o paracetamol.

Paracetamol - Analgésico e antipirético comum, cujo metabolismo no fígado é crucial para entender seus efeitos e toxicidade.

Permeabilidade - Capacidade de uma substância passar através de uma membrana ou tecido.

Piperacilina - Antibiótico beta-lactâmico usado para tratar diversas infecções.

Plasma - Parte líquida do sangue que contém células sanguíneas e outros componentes.

Propriedades Físico-Químicas - Características relacionadas às propriedades físicas e químicas de uma substância, influenciando seu comportamento no organismo.

Prostaglandinas - Substâncias lipídicas envolvidas em processos inflamatórios e outras funções fisiológicas.

Proteína - Biomolécula composta por aminoácidos, desempenhando diversas funções no organismo, como estrutura, transporte, regulação e catálise de reações. Em contextos enzimáticos, atuam como catalisadores biológicos.

Reações de Fase I do Metabolismo - Processos enzimáticos, como oxidação, redução e hidrólise, que preparam as substâncias para a conjugação.

Reações de Fase II do Metabolismo - Conjugação, onde compostos são ligados a moléculas solúveis para facilitar a excreção.

Receptor - Estrutura molecular em células que interage com substâncias específicas, desencadeando respostas celulares.

Regra de Trapézios - Método numérico para a integração de dados experimentais.

Relações Fisiológicas - Interconexões e interdependências entre os diversos sistemas fisiológicos no organismo.

Rins - Órgãos responsáveis pela filtragem do sangue, remoção de resíduos e regulação de fluidos, desempenhando papel vital na excreção de substâncias.

Síndrome de Gilbert - Condição benigna do fígado que afeta a excreção da bilirrubina.

Streptococcus pneumoniae - Bactéria responsável por infecções como pneumonia.

Subcutânea - Administração de substâncias abaixo da pele, facilitando absorção lenta.

Substância Bioativa - Composto químico que possui efeitos biológicos ou farmacológicos, podendo ser natural ou sintético.

Substrato - Molécula na qual uma enzima atua, sendo convertida em produtos por meio de uma reação catalisada pela enzima.

Sulfatação - Processo de conjugação de substâncias com grupos sulfato para facilitar sua excreção.

Tecido Adiposo - Tipo de tecido conectivo composto por células adiposas, desempenhando um papel no armazenamento de energia.

Tecidos Bem Irrigados - Tecidos do corpo que recebem um suprimento sanguíneo significativo, facilitando a distribuição eficiente de substâncias.

Tecidos Pouco Irrigados - Tecidos com fluxo sanguíneo reduzido, o que pode afetar a absorção e distribuição de substâncias.

Tetra-hidrocarbinol - Composto orgânico frequentemente utilizado em estudos.

Toxicocinética - Estudo da dinâmica de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de toxinas no corpo.

Toxicologia - Estudo dos efeitos adversos de substâncias químicas nos organismos vivos.

Triogesic - Medicamento contendo paracetamol, cafeína e codeína, usado para alívio de dor e febre.

Truncamento - Erro resultante da aproximação de um valor real por um valor arredondado ou truncado em cálculos matemáticos.

Warfarina - Anticoagulante oral usado para prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

Vias Metabólicas - Sequências de reações químicas específicas que ocorrem no interior das células para metabolizar nutrientes e realizar funções biológicas.

Voriconazol - Antifúngico utilizado contra infecções fúngicas invasivas.

Apêndice A

Implementação Computacional

```
// Rotina Principal
// Parametros do RK4:
h=0.01; // Parametro de malha
ti=0; // Inicio do Processo dinamico em t=0
tf=300; // Tempo de analise (min)
// tempo administrar
td1=5;
td2=5;
td3=5;
t=ti:h:tf

//tempo administrou NAC
DoseNAC=200 ///Dose NAC (mg/kg))
DoseAPAP=600; // Dose Paracetamol (mg/kg))
Peso=0.35; // Peso (kg))

//Paracetamol inalterado
QNACINT0=0;
QNACINTD=DoseNAC*Peso*(1000/163.19)*0.9;
QNACINTD1=(50)*Peso*(1000/163.19)*0.9;
QAPAPINT0=DoseAPAP*Peso*(1000/151.16)*0.9; //quant. par.
QAPAPINTD1=(100)*Peso*(1000/151.16)*0.9;
QAPAPF0=0;
QAPAPTBI0=0; //conc. par. inalterado tecido bem irrigado
QAPAPTPI0=0; //conc. par. inalt. tecido pouco irrigado
QAPAPTA0=0; // conc. par. inalterado tecido adiposo
QAPAPS0=0; // Conc. par. Inalterado sangue

//paracetamol-glucuronico
QGLUF0=0; //quant. par. inalterado figado (ADOTADO)
QGLUTBI0=0; //conc. par. inalt. tecido bem irrigado
QGLUTPI0=0; //conc. par. inalt. tecido pouco irrigado
QGLUTA0=0; // conc. par. inalterado tecido adiposo
QGLUS0=0; // conc. par. inalterado sangue
```



```

//paracetamol-sulfato
QSULFF0=0; //quant. par. inalterado figado (ADOTADO)
QSULFTBI0=0; //conc. par. inalterado tecido bem irrigado
QSULFTPI0=0; //conc. par. inalt. tecido pouco irrigado
QSULFTA0=0; // conc. par. inalterado tecido adiposo
QSULFS0=0; // Conc. par. Inalterado sangue

/// Sulfato excretado
QSULFE0=0;

//Parametros:
kintnac=0.01; // tx absorção intestino p/ estômago NAC
kfnac=0.01;
kint=0.0116; // tx de absorção intestino p/ estômago
KmG=915; // Constante de Michaelis Glucuronido de Par.
KmS=109;
kGLUBB=0.0095; // tx de excreção urinária de glucuronido
kGLU=0.0031; // tx de excreção urinária de glucuronido
kAPAP=0.00031; // tx de excreção urinária de paracetamol
kSULF=0.024; // tx de excreção urinária de sulfato
QS=417; // quantidade total de sulfato disponível
VS=0.021; // volume de sangue
VTPI=0.25305; // volume nos tecidos pouco irrigados
VTBI=0.0385; // volume dos tecidos bem irrigados
VTA=0.0245; // volume do tecido adiposo
VF=0.01295; // volume do fígado
VmaxG=5.3; // velocidade máx formação de glucuronido
VmaxS=0.00854; // velocidade máx formação de sulfato
fupAPAP=0.75; // ligação do par. às proteínas no fígado
fupGLU=1.01; // ligação do Glucuronido-par. às proteínas
fupSULF=0.38; // ligação do sulfato de par. às proteínas
PCTA=0.25; // coefic. partição par. TA para sangue
PCTPI=0.66; // coefic. partição par. do TPI para sangue
PCTBI=0.774; // coefic. partição par. do TBI para sangue
PCF=0.774; // coefic. partição par. do fígado para sangue
FTPI= 0.014504; //fluxo sanguíneo em tecidos pouco irrigados
FTBI=0.055944; // fluxo sanguíneo em tecidos bem irrigados
FTA= 0.0072552; // fluxo de sangue no tecido adiposo
FF=0.0259; // fluxo sanguíneo hepático
FCARD=0.1036; // débito Cardíaco

// metodo RK4

///Rotina inicial com dose APAP

```

```
[QAPAPINT1,QAPAPF1,QAPAPTBI1,QAPAPTPI1,QAPAPTA1,QAPAPS1,
QGLUF1,QGLUTBI1,QGLUTPI1,QGLUTA1,QGLUS1,QSULFF1,QSULFTBI1,
QSULFTPI1,QSULFTA1,QSULFS1,QNACINT1,QSULFE1]=
overdose_paracetamol_Q(ti,h,td1,QAPAPINT0,QAPAPF0,QAPAPTBI0,
QAPAPTBI0,QAPAPTPI0,QAPAPTA0,QAPAPS0,QGLUF0,QGLUTBI0,
QGLUTPI0,QGLUTA0,QGLUS0,QSULFF0,QSULFTBI0,QSULFTPI0,
QSULFTA0,QSULFS0,QNACINT0,QSULFE0)
```

```
[QAPAPINT2,QAPAPF2,QAPAPTBI2,QAPAPTPI2,QAPAPTA2,QAPAPS2,
QGLUF2,QGLUTBI2,QGLUTPI2,QGLUTA2,QGLUS2,QSULFF2,QSULFTBI2,
QSULFTPI2,QSULFTA2,QSULFS2,QNACINT2,QSULFE2]=
overdose_paracetamol_Int
(td1,h,td2,QAPAPINT1($),QAPAPF1($),QAPAPTBI1($),
QAPAPTBI1($),QAPAPTPI1($),QAPAPTA1($),QAPAPS1($),QGLUF1($),
QGLUTBI1($),QGLUTPI1($),QGLUTA1($),QGLUS1($),QSULFF1($),
QSULFTBI1($),QSULFTPI1($),QSULFTA1($),QSULFS1($),QNACINTD,
QSULFE1($))
```

```
//neutralização com NAC
```

```
//dose inicial
```

```
// [QAPAPINT2,QAPAPF2,QAPAPTBI2,QAPAPTPI2,QAPAPTA2,QAPAPS2,
QGLUF2,QGLUTBI2,QGLUTPI2,QGLUTA2,QGLUS2,QSULFF2,QSULFTBI2,
QSULFTPI2,QSULFTA2,QSULFS2,QNACINT2,QSULFE2]=
neutraliza_paracetamol(td1,h,td2,QAPAPINT1($),QAPAPF1($),
QAPAPTBI1($),QAPAPTBI1($),QAPAPTPI1($),QAPAPTA1($),
QAPAPS1($),QGLUF1($),QGLUTBI1($),QGLUTPI1($),QGLUTA1($),
QGLUS1($),QSULFF1($),QSULFTBI1($),QSULFTPI1($),QSULFTA1($),
QSULFS1($),QNACINTD,QSULFE1($));
```

```
//dose 1
```

```
[QAPAPINT3,QAPAPF3,QAPAPTBI3,QAPAPTPI3,QAPAPTA3,QAPAPS3,
QGLUF3,QGLUTBI3,QGLUTPI3,QGLUTA3,QGLUS3,QSULFF3,QSULFTBI3,
QSULFTPI3,QSULFTA3,QSULFS3,QNACINT3,QSULFE3]=
overdose_paracetamol_Int(td2,h,td3,(QAPAPINT2($)),
QAPAPF2($),QAPAPTBI2($),QAPAPTBI2($),QAPAPTPI2($),
QAPAPTA2($),QAPAPS2($),QGLUF2($),QGLUTBI2($),QGLUTPI2($),
QGLUTA2($),QGLUS2($),QSULFF2($),QSULFTBI2($),QSULFTPI2($),
QSULFTA2($),QSULFS2($),(QNACINT2($)+QNACINTD1),QSULFE2($));
```

```
// dose 2
```

```
[QAPAPINT4,QAPAPF4,QAPAPTBI4,QAPAPTPI4,QAPAPTA4,QAPAPS4,
QGLUF4,QGLUTBI4,QGLUTPI4,QGLUTA4,QGLUS4,QSULFF4,QSULFTBI4,
QSULFTPI4,QSULFTA4,QSULFS4,QNACINT4,QSULFE4]=
overdose_paracetamol_Int
(td3,h,tf,QAPAPINT3($),QAPAPF3($),QAPAPTBI3($),QAPAPTBI3($),
```

```
QAPAPTI3($), QAPAPTA3($), QAPAPS3($), QGLUF3($), QGLUTBI3($),
QGLUTPI3($), QGLUTA3($), QGLUS3($), QSULFF3($), QSULFTBI3($),
QSULFTPI3($), QSULFTA3($), QSULFS3($), QNACINT3($)+QNACINTD1),
QSULFE3($));
```

```
// dose 3
```

```
// [QAPAPINT5, QAPAPF5, QAPAPTBI5, QAPAPTI5, QAPAPTA5, QAPAPS5,
QGLUF5, QGLUTBI5, QGLUTPI5, QGLUTA5, QGLUS5, QSULFF5, QSULFTBI5,
QSULFTPI5, QSULFTA5, QSULFS5, QNACINT5, QSULFE5]=
neutraliza_paracetamol(td2, h, tf, QAPAPINT4($), QAPAPF4($),
QAPAPTBI4($), QAPAPTBI4($), QAPAPTI4($), QAPAPTA4($),
QAPAPS4($), QGLUF4($), QGLUTBI4($), QGLUTPI4($), QGLUTA4($),
QGLUS4($), QSULFF4($), QSULFTBI4($), QSULFTPI4($), QSULFTA4($),
QSULFS4($), (QNACINT4($)+QNACINTD1), QSULFE4($));
```

```
// dose 4
```

```
// [QAPAPINT6, QAPAPF6, QAPAPTBI6, QAPAPTI6, QAPAPTA6, QAPAPS6,
QGLUF6, QGLUTBI6, QGLUTPI6, QGLUTA6, QGLUS6, QSULFF6, QSULFTBI6,
QSULFTPI6, QSULFTA6, QSULFS6, QNACINT6, QSULFE6]=
neutraliza_paracetamol(td2, h, tf, QAPAPINT5($), QAPAPF5($),
QAPAPTBI5($), QAPAPTBI5($), QAPAPTI5($), QAPAPTA5($),
QAPAPS5($), QGLUF5($), QGLUTBI5($), QGLUTPI5($), QGLUTA5($),
QGLUS5($), QSULFF5($), QSULFTBI5($), QSULFTPI5($), QSULFTA5($),
QSULFS5($), (QNACINT5($)+QNACINTD1), QSULFE5($));
```

```
// Simulação original
```

```
[CAPAPINTn, CAPAPFn, CAPAPTBI n, CAPAPTI n, CAPAPTA n, CAPAPSn,
CGLUFn, CGLUTBI n, CGLUTPI n, CGLUTAn, CGLUSn, CSULFFn, CSULFTBI n,
CSULFTPI n, CSULFTAn, CSULFSn]=overdose_paracetamol(ti, h, tf,
QAPAPINT0, QAPAPF0, QAPAPTBI0, QAPAPTBI0, QAPAPTI0, QAPAPTA0,
QAPAPS0, QGLUF0, QGLUTBI0, QGLUTPI0, QGLUTA0, QGLUS0, QSULFF0,
QSULFTBI0, QSULFTPI0, QSULFTA0, QSULFS0, QSULFE0)
```

```
// Juntanto as duas simulações;
```

```
QAPAPINT=[QAPAPINT1; QAPAPINT2(2:$); QAPAPINT3(2:$);
QAPAPINT4(2:$)];
QAPAPF=[QAPAPF1; QAPAPF2(2:$); QAPAPF3(2:$); QAPAPF4(2:$)];
QAPAPTBI=[QAPAPTBI1; QAPAPTBI2(2:$); QAPAPTBI3(2:$);
QAPAPTBI4(2:$)];
QAPAPTI=[QAPAPTI1; QAPAPTI2(2:$); QAPAPTI3(2:$);
QAPAPTI4(2:$)];
QAPAPTA=[QAPAPTA1; QAPAPTA2(2:$); QAPAPTA3(2:$);
QAPAPTA4(2:$)];
QAPAPS=[QAPAPS1; QAPAPS2(2:$); QAPAPS3(2:$);
QAPAPS4(2:$)];
```

```

QGLUF=[QGLUF1;QGLUF2 (2:$);QGLUF3 (2:$);QGLUF4 (2:$)];
QGLUTBI=[QGLUTBI1;QGLUTBI2 (2:$);QGLUTBI3 (2:$);
QGLUTBI4 (2:$)];
QGLUTPI=[QGLUTPI1;QGLUTPI2 (2:$);QGLUTPI3 (2:$)
;QGLUTPI4 (2:$)];
QGLUTA=[QGLUTA1;QGLUTA2 (2:$);QGLUTA3 (2:$);QGLUTA4 (2:$)];
QGLUS=[QGLUS1;QGLUS2 (2:$);QGLUS3 (2:$);QGLUS4 (2:$)];
QSULFF=[QSULFF1;QSULFF2 (2:$);QSULFF3 (2:$);QSULFF4 (2:$)];
QSULFTBI=[QSULFTBI1;QSULFTBI2 (2:$);QSULFTBI3 (2:$);
QSULFTBI4 (2:$)];
QSULFTPI=[QSULFTPI1;QSULFTPI2 (2:$);QSULFTPI3 (2:$);
QSULFTPI4 (2:$)];
QSULFTA=[QSULFTA1;QSULFTA2 (2:$);QSULFTA3 (2:$);
QSULFTA4 (2:$)];
QSULFS=[QSULFS1;QSULFS2 (2:$);QSULFS3 (2:$);
QSULFS4 (2:$)];
QNACINT=[QNACINT1;QNACINT2 (2:$);QNACINT3 (2:$);
QNACINT4 (2:$)];

//Conversão em mg/L
//conversão Paracetamol
CAPAPINT= QAPAPINT*(151.16/1000);
CAPAPF= (QAPAPF/VF)*(151.16/1000);
CAPAPTBI= (QAPAPTBI/VTBI)*(151.16/1000);
CAPAPTPI= QAPAPTPI/VTPI*(151.16/1000);
CAPAPTA= QAPAPTA/VTA*(151.16/1000);
CAPAPS= QAPAPS/VS*(151.16/1000);
CNACINT=QNACINT*(163.19/1000);

//Conversão paracetamol GLU
CGLUF=(QGLUF/VF)*(327.2/1000);
CGLUTBI=(QGLUTBI/VTBI)*(327.2/1000);
CGLUTPI=(QGLUTPI/VTPI)*(327.2/1000);
CGLUTA=(QGLUTA/VTA)*(327.2/1000);
CGLUS=(QGLUS/VS)*(327.2/1000);

//Conversão paracetamol SULF
CSULFF=(QSULFF/VF)*(230.2/1000);
CSULFTBI=(QSULFTBI/VTBI)*(230.2/1000);
CSULFTPI=(QSULFTPI/VTPI)*(230.2/1000);
CSULFTA=(QSULFTA/VTA)*(230.2/1000);
CSULFS=(QSULFS/VS)*(230.2/1000);

```

```

//plotagem do dados
// plot do Paracetamol inalterado

//Intestino
subplot(3,2,1)
xtitle('Intestino')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CAPAPINTn,'k',t',CNACINT,'b')
legend('APAP','NAC')

//Sangue
subplot(3,2,2)
xtitle('Sangue')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CAPAPS,'r',t',CAPAPSn,'k')

//Fígado
subplot(3,2,3)
xtitle('Fígado')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CAPAPF,'r',t',CAPAPFn,'k')

//TBI
subplot(3,2,4)
xtitle('Tecido Bem Irrigado')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CAPAPTBI,'r',t',CAPAPTBIIn,'k')

//TPI
subplot(3,2,5)
xtitle('Tecido pouco irrigado')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CAPAPTPI,'r',t',CAPAPTPIIn,'k')

//Ta
subplot(3,2,6)
xtitle('Tecido adiposo')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CAPAPTA,'r',t',CAPAPTAn,'k')

```

```

// plot do Paracetamol Glucuronido
figure()

//Intestino
subplot(3,2,1)
xtitle('Intestino')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CNACINT,'r',t',CAPAPINTn,'k')
legend('APAP','NAC')

//Sangue
subplot(3,2,2)
xtitle('Sangue-GLU')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CGLUS,'r',t',CGLUSn,'k')

//Fígado
subplot(3,2,3)
xtitle('Fígado-GLU')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CGLUF,'r',t',CGLUFn,'k')

//TBI
subplot(3,2,4)
xtitle('Tecido Bem Irrigado-GLU')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CGLUTBI,'r',t',CGLUTBIIn,'k')

//TPI
subplot(3,2,5)
xtitle('Tecido pouco irrigado-GLU')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CGLUTPI,'r',t',CGLUTPIIn,'k')

//Ta
subplot(3,2,6)
xtitle('Tecido adiposo-GLU')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CGLUTA,'r',t',CGLUTAn,'k')

```

```

// plot do Paracetamol Sulfato
figure()

//Intestino
subplot(3,2,1)
xtitle('Intestino')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CNACINT,'r',t',CAPAPINTn,'k')
legend('APAP','NAC')

//Sangue
subplot(3,2,2)
xtitle('Sangue-SULF')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CSULFS,'r',t',CSULFSn,'k')

//Fígado
subplot(3,2,3)
xtitle('Fígado-SULF')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CSULFF,'r',t',CSULFFn,'k')

//TBI
subplot(3,2,4)
xtitle('Tecido Bem Irrigado-SULF')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CSULFTBI,'r',t',CSULFTBIn,'k')

//TPI
subplot(3,2,5)
xtitle('Tecido pouco irrigado-SULF')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CSULFTPI,'r',t',CSULFTPIn,'k')

//TA
subplot(3,2,6)
xtitle('Tecido adiposo-SULF')
xlabel('Tempo (min)')
ylabel('Concentração (mg/L)')
plot(t',CSULFTA,'r',t',CSULFTAn,'k')

```

```

// Início da Função Overdose_paracetamol_Q que
// calcula as quantidades por mol do paracetamol inalterado,
// glucuronido e sulfato de paracetamol em cada órgão e tecido.

function [CAPAPINT,CAPAPF,CAPAPTBI,CAPAPTPI,CAPAPTA,
CAPAPS,CGLUF,CGLUTBI,CGLUTPI,CGLUTA,CGLUS,CSULFF,
CSULFTBI,CSULFTPI,CSULFTA,CSULFS,CNACINT,CSULFE]=
overdose_paracetamol_Q(ti,h,tf,QAPAPINT,QAPAPF,QAPAPTBI,
QAPAPTBI,QAPAPTPI,QAPAPTA,QAPAPS,QGLUF,QGLUTBI,QGLUTPI,
QGLUTA,QGLUS,QSULFF,QSULFTBI,QSULFTPI,QSULFTA,QSULFS,
QNACINT,QSULFE)

//Funções problema
//Intestino
function f1=dQAPAPINT(t,QAPAPINT)
    f1=-kint*QAPAPINT;
endfunction

/////
//Paracetamol inalterado
////
// Paracetamol inalterado fígado
function f2=dQAPAPF(t,QAPAPF,QAPAPINT,QAPAPS,QSULFF,QSULFTBI,
QSULFTPI,QSULFTA,QSULFS,QSULFE)
    f2=FF*( (QAPAPS/VS) -QAPAPF/(PCF*VF) )+kint*QAPAPINT-VmaxG*
    fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmG+fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF)))-
    (QS-(QSULFF+QSULFTBI+QSULFTPI+QSULFTA+QSULFS+QSULFE))
    *VmaxS*fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmS+fupAPAP*QAPAPF/
    (PCF*VF)));
endfunction

//Paracetamol inalterado TBI
function f3=dQAPAPTBI(t,QAPAPTBI,QAPAPS)
    f3=FTBI*( (QAPAPS/VS) - (QAPAPTBI/(PCTBI*VTBI)) );
endfunction

//Paracetamol inalterado TPI
function f4=dQAPAPTPI(t,QAPAPTPI,QAPAPS)
    f4=FTPI*( (QAPAPS/VS) - (QAPAPTPI/(PCTPI*VTPI)) );
endfunction

//Paracetamol inalterado TA
function f5=dQAPAPTA(t,QAPAPTA,QAPAPS)
    f5=FTA*( (QAPAPS/VS) - (QAPAPTA/(PCTA*VTA)) );
endfunction

```



```

//Paracetamol Sangue
function f6=dQAPAPS(t,QAPAPF,QAPAPTBI,QAPAPTPI,QAPAPTA,QAPAPS)
    f6=(QAPAPF/VF)*FF/PCF+(QAPAPTBI/VTBI)*FTBI/PCTBI+
        (QAPAPTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+(QAPAPTA/VTA)*FTA/PCTA-
        (QAPAPS/VS)*FCARD-kAPAP*fupAPAP*(QAPAPS/VS);
endfunction

/////
//Paracetamol-Glucuronido
/////
//Paracetamol-Glucuronido figado
function f7=dQGLUF(t,QGLUS,QGLUF,QAPAPF)
    f7=FF*((QGLUS/VS)-QGLUF/(PCF*VF))+VmaxG*fupAPAP*QAPAPF/
        (PCF*VF*(KmG+fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF)))-kGLUBB*fupGLU*
        QGLUF/(PCF*VF);
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TBI
function f8=dQGLUTBI(t,QGLUTBI,QGLUS)
    f8=FTBI*((QGLUS/VS)-(QGLUTBI/(PCTBI*VTBI)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TPI
function f9=dQGLUTPI(t,QGLUTPI,QGLUS)
    f9=FTPI*((QGLUS/VS)-(QGLUTPI/(PCTPI*VTPI)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TA
function f10=dQGLUTA(t,QGLUTA,QGLUS)
    f10=FTA*((QGLUS/VS)-(QGLUTA/(PCTA*VTA)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido Sangue
function f11=dQGLUS(t,QGLUF,QGLUTBI,QGLUTPI,QGLUTA,QGLUS)
    f11=(QGLUF/VF)*FF/PCF+(QGLUTBI/VTBI)*FTBI/PCTBI+
        (QGLUTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+(QGLUTA/VTA)*FTA/
        PCTA-(QGLUS/VS)*FCARD-kGLU*fupGLU*(QGLUS/VS);
endfunction

```

```

//Paracetamol-Sulfato
/////
//Paracetamol-Sulfato figado
function f12=dQSULFF(t,QAPAPF,QSULFF,QSULFTBI,QSULFTPI,QSULFTA,
QSULFS,QSULFE)
    f12=FF*((QSULFS/VS)-QSULFF/(PCF*VF))+
        (QS-(QSULFF+QSULFTBI+QSULFTPI+QSULFTA+QSULFS+QSULFE))*
        VmaxS*fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmS+fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF)));
endfunction

///Paracetamol-Sulfato TBI
function f13=dQSULFTBI(t,QSULFTBI,QSULFS)
    f13=FTBI*((QSULFS/VS)-(QSULFTBI/(PCTBI*VTBI)));
endfunction

//Paracetamol-Sulfato TPI
function f14=dCSULFTPI(t,QSULFTPI,QSULFS)
    f14=FTPI*((QSULFS/VS)-(QSULFTPI/(PCTPI*VTPI)));
endfunction

//Paracetamol-Sulfato TA
function f15=dCSULFTA(t,QSULFTA,QSULFS)
    f15=FTA*((QSULFS/VS)-(QSULFTA/(PCTA*VTA)));
endfunction

//Paracetamol-Sulfato Sangue
function f16=dQSULFS(t,QSULFF,QSULFTBI,QSULFTPI,QSULFTA,QSULFS)
    f16=(QSULFF/VF)*FF/PCF+(QSULFTBI/VTBI)*FTBI/PCTBI+
        (QSULFTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+(QSULFTA/VTA)*
        FTA/PCTA-(QSULFS/VS)*FCARD-kSULF*fupSULF*(QSULFS/VS);
endfunction

// Paracetamol-Sulfato Excretado
function f17=dQSULFE(t,QSULFS)
    f17=kSULF*fupSULF*QSULFS/VS
endfunction

//
function f18=dQNACINT(t,QNACINT)
    f18=-kintnac*QNACINT;
endfunction

```

```

//RK4 method
/////
/////
t=ti:h:tf // matriz tempo
n=length(t); /// tamanho de t
for i = 1:(n-1)
    // K1
    F1K1=dQAPAPINT(t(i),QAPAPINT(i));
    F2K1=dQAPAPF(t(i),QAPAPF(i),QAPAPINT(i),QAPAPS(i),
    QSULFF(i),QSULFTBI(i),QSULFTPI(i),QSULFTA(i),
    QSULFS(i),QSULFE(i));
    F3K1=dQAPAPTBI(t(i),QAPAPTBI(i),QAPAPS(i));
    F4K1=dQAPAPTPI(t(i),QAPAPTPI(i),QAPAPS(i));
    F5K1=dQAPAPTA(t(i),QAPAPTA(i),QAPAPS(i));
    F6K1=dQAPAPS(t(i),QAPAPF(i),QAPAPTBI(i),QAPAPTPI(i),
    QAPAPTA(i),QAPAPS(i));
    F7K1=dQGLUF(t(i),QGLUS(i),QGLUF(i),QAPAPF(i));
    F8K1=dQGLUTBI(t(i),QGLUTBI(i),QGLUS(i));
    F9K1=dQGLUTPI(t(i),QGLUTPI(i),QGLUS(i));
    F10K1=dQGLUTA(t(i),QGLUTA(i),QGLUS(i));
    F11K1=dQGLUS(t(i),QGLUF(i),QGLUTBI(i),QGLUTPI(i),
    QGLUTA(i),QGLUS(i));
    F12K1=dQSULFF(t(i),QAPAPF(i),QSULFF(i),QSULFTBI(i),
    QSULFTPI(i),QSULFTA(i),QSULFS(i),QSULFE(i));
    F13K1=dQSULFTBI(t(i),QSULFTBI(i),QSULFS(i));
    F14K1=dCSULFTPI(t(i),QSULFTPI(i),QSULFS(i));
    F15K1=dCSULFTA(t(i),QSULFTA(i),QSULFS(i));
    F16K1=dQSULFS(t(i),QSULFF(i),QSULFTBI(i),QSULFTPI(i),
    QSULFTA(i),QSULFS(i));
    F17K1=dQSULFE(t(i),QSULFS(i));
    F18K1=dQNACINT(t(i),QNACINT(i));

    //K2
    F1K2=dQAPAPINT(t(i)+h/2,QAPAPINT(i)+F1K1*h/2);
    F2K2=dQAPAPF(t(i)+h/2,QAPAPF(i)+F2K1*h/2,
    QAPAPINT(i)+F1K1*h/2,QAPAPS(i)+F6K1*h/2,
    QSULFF(i)+F12K1*h/2,QSULFTBI(i)+F13K1*h/2,
    QSULFTPI(i)+F14K1*h/2,QSULFTA(i)+F15K1*h/2,
    QSULFS(i)+F16K1*h/2,QSULFE(i)+F17K1*h/2);
    F3K2=dQAPAPTBI(t(i)+h/2,QAPAPTBI(i)+F3K1*h/2,
    QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
    F4K2=dQAPAPTPI(t(i)+h/2,QAPAPTPI(i)+F4K1*h/2,
    QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
    F5K2=dQAPAPTA(t(i)+h/2,QAPAPTA(i)+F5K1*h/2,
    QAPAPS(i)+F6K1*h/2);

```

```

F6K2=dQAPAPS (t (i) + h/2, QAPAPF (i) +F2K1*h/2,
QAPAPTBI (i) +F3K1*h/2, QAPAPTPI (i) +F4K1*h/2,
QAPAPTA (i) +F5K1*h/2, QAPAPS (i) +F6K1*h/2) ;
F7K2=dQGLUF (t (i) + h/2, QGLUS (i) +F11K1*h/2,
QGLUF (i) +F7K1*h/2, QAPAPF (i) +F2K1*h/2) ;
F8K2=dQGLUTBI (t (i) + h/2, QGLUTBI (i) +F8K1*h/2
QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F9K2=dQGLUTPI (t (i) + h/2, QGLUTPI (i) +F9K1*h/2,
QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F10K2=dQGLUTA (t (i) + h/2, QGLUTA (i) +F10K1*h/2,
QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F11K2=dQGLUS (t (i) + h/2, QGLUF (i) +F7K1*h/2,
QGLUTBI (i) +F8K1*h/2, QGLUTPI (i) +F9K1*h/2,
QGLUTA (i) +F10K1*h/2, QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F12K2=dQSULFF (t (i) + h/2, QAPAPF (i) +F2K1*h/2,
QSULFF (i) +F12K1*h/2, QSULFTBI (i) +F13K1*h/2,
QSULFTPI (i) +F14K1*h/2, QSULFTA (i) +F15K1*h/2,
QSULFS (i) +F16K1*h/2, QSULFE (i) +F17K1*h/2) ;
F13K2=dQSULFTBI (t (i) + h/2, QSULFTBI (i) +F13K1*h/2,
QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F14K2=dCSULFTPI (t (i) + h/2, QSULFTPI (i) +F14K1*h/2,
QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F15K2=dCSULFTA (t (i) + h/2, QSULFTA (i) +F15K1*h/2,
QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F16K2=dQSULFS (t (i) + h/2, QSULFF (i) +F12K1*h/2,
QSULFTBI (i) +F13K1*h/2, QSULFTPI (i) +F14K1*h/2,
QSULFTA (i) +F15K1*h/2, QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F17K2=dQSULFE (t (i) + h/2, QSULFS (i) + F16K1*h/2) ;
F18K2=dQNACINT (t (i) + h/2, QNACINT (i) + F18K1*h/2) ;

```

```
//K3
```

```

F1K3=dQAPAPINT (t (i) + h/2, QAPAPINT (i) + F1K2*h/2) ;
F2K3=dQAPAPF (t (i) + h/2, QAPAPF (i) +F2K2*h/2,
QAPAPINT (i) +F1K2*h/2, QAPAPS (i) +F6K2*h/2,
QSULFF (i) +F12K2*h/2, QSULFTBI (i) +F13K2*h/2,
QSULFTPI (i) +F14K2*h/2, QSULFTA (i) +F15K2*h/2,
QSULFS (i) +F16K2*h/2, QSULFE (i) +F17K2*h/2) ;
F3K3=dQAPAPTBI (t (i) + h/2, QAPAPTBI (i) +F3K2*h/2,
QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;
F4K3=dQAPAPTPI (t (i) + h/2, QAPAPTPI (i) +F4K2*h/2,
QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;
F5K3=dQAPAPTA (t (i) + h/2, QAPAPTA (i) +F5K2*h/2,
QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;
F6K3=dQAPAPS (t (i) + h/2, QAPAPF (i) +F2K2*h/2,
QAPAPTBI (i) +F3K2*h/2, QAPAPTPI (i) +F4K2*h/2,
QAPAPTA (i) +F5K2*h/2, QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;

```

```

F7K3=dQGLUF (t (i)+ h/2, QGLUS (i)+F11K2*h/2,
QGLUF (i)+F7K2*h/2, QAPAPF (i)+F2K2*h/2);
F8K3=dQGLUTBI (t (i)+ h/2,
QGLUTBI (i)+F8K2*h/2, QGLUS (i)+F11K2*h/2);
F9K3=dQGLUTPI (t (i)+ h/2,
QGLUTPI (i)+F9K2*h/2, QGLUS (i)+F11K2*h/2);
F10K3=dQGLUTA (t (i)+ h/2,
QGLUTA (i)+F10K2*h/2, QGLUS (i)+F11K2*h/2);
F11K3=dQGLUS (t (i)+ h/2, QGLUF (i)+F7K2*h/2,
QGLUTBI (i)+F8K2*h/2, QGLUTPI (i)+F9K2*h/2,
QGLUTA (i)+F10K2*h/2, QGLUS (i)+F11K2*h/2);
F12K3=dQSULFF (t (i)+ h/2, QAPAPF (i)+F2K2*h/2,
QSULFF (i)+F12K2*h/2, QSULFTBI (i)+F13K2*h/2,
QSULFTPI (i)+F14K2*h/2, QSULFTA (i)+F15K2*h/2,
QSULFS (i)+F16K2*h/2, QSULFE (i)+F17K2*h/2);
F13K3=dQSULFTBI (t (i)+ h/2, QSULFTBI (i)+F13K2*h/2,
QSULFS (i)+F16K2*h/2);
F14K3=dCSULFTPI (t (i)+ h/2, QSULFTPI (i)+F14K2*h/2,
QSULFS (i)+F16K2*h/2);
F15K3=dCSULFTA (t (i)+ h/2, QSULFTA (i)+F15K2*h/2,
QSULFS (i)+F16K2*h/2);
F16K3=dQSULFS (t (i)+ h/2, QSULFF (i)+F12K2*h/2,
QSULFTBI (i)+F13K2*h/2, QSULFTPI (i)+F14K2*h/2,
QSULFTA (i)+F15K2*h/2, QSULFS (i)+F16K2*h/2);
F17K3=dQSULFE (t (i)+ h/2, QSULFS (i)+ F16K2*h/2);
F18K3=dQNACINT (t (i)+ h/2, QNACINT (i)+ F18K2*h/2);

```

```
//k4
```

```

F1K4=dQAPAPINT (t (i)+ h, QAPAPINT (i)+ F1K3*h);
F2K4=dQAPAPF (t (i)+ h, QAPAPF (i)+F2K3*h,
QAPAPINT (i)+F1K3*h, QAPAPS (i)+F6K3*h,
QSULFF (i)+F12K3*h, QSULFTBI (i)+F13K3*h,
QSULFTPI (i)+F14K3*h, QSULFTA (i)+F15K3*h,
QSULFS (i)+F16K3*h, QSULFE (i)+F17K3*h);
F3K4=dQAPAPTBI (t (i)+ h, QAPAPTBI (i)+F3K3*h,
QAPAPS (i)+F6K3*h);
F4K4=dQAPAPTPI (t (i)+ h, QAPAPTPI (i)+F4K3*h,
QAPAPS (i)+F6K3*h);
F5K4=dQAPAPTA (t (i)+ h, QAPAPTA (i)+F5K3*h,
QAPAPS (i)+F6K3*h);
F6K4=dQAPAPS (t (i)+ h, QAPAPF (i)+F2K3*h, QAPAPTBI (i)+F3K3*h,
QAPAPTPI (i)+F4K3*h, QAPAPTA (i)+F5K3*h, QAPAPS (i)+F6K3*h);
F7K4=dQGLUF (t (i)+ h, QGLUS (i)+F11K3*h,
QGLUF (i)+F7K3*h, QAPAPF (i)+F2K3*h);
F8K4=dQGLUTBI (t (i)+ h, QGLUTBI (i)+F8K3*h, QGLUS (i)+F11K3*h);
F9K4=dQGLUTPI (t (i)+ h, QGLUTPI (i)+F9K3*h, QGLUS (i)+F11K3*h);
F10K4=dQGLUTA (t (i)+ h, QGLUTA (i)+F10K3*h, QGLUS (i)+F11K3*h);

```

```

F11K4=dQGLUS (t (i) + h, QGLUF (i)+F7K3*h, QGLUTBI (i) +F8K3*h,
QGLUTPI (i) +F9K3*h, QGLUTA (i) +F10K3*h, QGLUS (i) +F11K3*h) ;
F12K4=dQSULFF (t (i) + h, QAPAPF (i) +F2K3*h, QSULFF (i) +F12K3*h,
QSULFTBI (i) +F13K3*h, QSULFTPI (i) +F14K3*h, QSULFTA (i) +
F15K3*h, QSULFS (i) +F16K3*h, QSULFE (i) +F17K3*h) ;
F13K4=dQSULFTBI (t (i) + h, QSULFTBI (i) +F13K3*h,
QSULFS (i) +F16K3*h) ;
F14K4=dCSULFTPI (t (i) + h, QSULFTPI (i) +F14K3*h,
QSULFS (i) +F16K3*h) ;
F15K4=dCSULFTA (t (i) + h, QSULFTA (i) +F15K3*h,
QSULFS (i) +F16K3*h) ;
F16K4=dQSULFS (t (i) + h, QSULFF (i) +F12K3*h,
QSULFTBI (i) +F13K3*h, QSULFTPI (i) +
F14K3*h, QSULFTA (i) +F15K3*h, QSULFS (i) +F16K3*h) ;
F17K4=dQSULFE (t (i) + h, QSULFS (i) + F16K3*h) ;
F18K4=dQNACINT (t (i) + h, QNACINT (i) + F18K3*h) ;

```

```
//KF
```

```

F1KF= (F1K1+2*F1K2+2*F1K3+F1K4) /6;
F2KF= (F2K1+2*F2K2+2*F2K3+F2K4) /6;
F3KF= (F3K1+2*F3K2+2*F3K3+F3K4) /6;
F4KF= (F4K1+2*F4K2+2*F4K3+F4K4) /6;
F5KF= (F5K1+2*F5K2+2*F5K3+F5K4) /6;
F6KF= (F6K1+2*F6K2+2*F6K3+F6K4) /6;
F7KF= (F7K1+2*F7K2+2*F7K3+F7K4) /6;
F8KF= (F8K1+2*F8K2+2*F8K3+F8K4) /6;
F9KF= (F9K1+2*F9K2+2*F9K3+F9K4) /6;
F10KF= (F10K1+2*F10K2+2*F10K3+F10K4) /6;
F11KF= (F11K1+2*F11K2+2*F11K3+F11K4) /6;
F12KF= (F12K1+2*F12K2+2*F12K3+F12K4) /6;
F13KF= (F13K1+2*F13K2+2*F13K3+F13K4) /6;
F14KF= (F14K1+2*F14K2+2*F14K3+F14K4) /6;
F15KF= (F15K1+2*F15K2+2*F15K3+F15K4) /6;
F16KF= (F16K1+2*F16K2+2*F16K3+F16K4) /6;
F17KF= (F17K1+2*F17K2+2*F17K3+F17K4) /6;
F18KF= (F18K1+2*F18K2+2*F18K3+F18K4) /6;

```

```
//passo final
```

```

QAPAPINT (i+1) = QAPAPINT (i) + F1KF*h;
QAPAPF (i+1) = QAPAPF (i) + F2KF*h;
QAPAPTBI (i+1) = QAPAPTBI (i) + F3KF*h;
QAPAPTPI (i+1) = QAPAPTPI (i) + F4KF*h;
QAPAPTA (i+1) = QAPAPTA (i) + F5KF*h;
QAPAPS (i+1) = QAPAPS (i) + F6KF*h;
QGLUF (i+1)=QGLUF (i) + F7KF*h;
QGLUTBI (i+1)=QGLUTBI (i) + F8KF*h;

```

```

QGLUTPI(i+1)=QGLUTPI(i)+ F9KF*h;
QGLUTA(i+1)=QGLUTA(i)+ F10KF*h;
QGLUS(i+1)=QGLUS(i)+ F11KF*h;
QSULFF(i+1)=QSULFF(i)+ F12KF*h;
QSULFTBI(i+1)=QSULFTBI(i)+ F13KF*h;
QSULFTPI(i+1)=QSULFTPI(i)+ F14KF*h;
QSULFTA(i+1)=QSULFTA(i)+ F15KF*h;
QSULFS(i+1)=QSULFS(i)+ F16KF*h;
QSULFE(i+1)=QSULFE(i)+F17KF*h;
QNACINT(i+1)=QNACINT(i)+F18KF*h;
end

//conversão Paracetamol
CAPAPINT= QAPAPINT;
CAPAPF= QAPAPF;
CAPAPTBI= QAPAPTBI;
CAPAPTPI= QAPAPTPI;
CAPAPTA= QAPAPTA;
CAPAPS= QAPAPS;

//Conversão paracetamol GLU
CGLUF=QGLUF;
CGLUTBI=QGLUTBI;
CGLUTPI=QGLUTPI;
CGLUTA=QGLUTA;
CGLUS=QGLUS;

//Conversão paracetamol SULF
CSULFF=QSULFF;
CSULFTBI=QSULFTBI;
CSULFTPI=QSULFTPI;
CSULFTA=QSULFTA;
CSULFS=QSULFS;
CNACINT=QNACINT;

///
CSULFE=QSULFE;
endfunction
//Fim da Função Overdose_paracetamol_Q

```

```

//Início da Função Overdose_paracetamol,
//que calcula as concentrações de paracetamol inalterado,
//glucuronido e sulfato de paracetamol em cada órgão e tecido.

function [CAPAPINT,CAPAPF,CAPAPTBI,CAPAPTPI,CAPAPTA,CAPAPS,
CGLUF,CGLUTBI,CGLUTPI,CGLUTA,CGLUS,CSULFF,CSULFTBI,CSULFTPI,
CSULFTA,CSULFS]=overdose_paracetamol(ti,h,tf,QAPAPINT,QAPAPF,
QAPAPTBI,QAPAPTBI,QAPAPTPI,QAPAPTA,QAPAPS,QGLUF,QGLUTBI,
QGLUTPI,QGLUTA,QGLUS,QSULFF,QSULFTBI,QSULFTPI,QSULFTA,
QSULFS,QSULFE)

//Funções problema
//Intestino
function f1=dQAPAPINT(t,QAPAPINT)
    f1=-kint*QAPAPINT;
endfunction

/////
//Paracetamol inalterado
////
// Paracetamol inalterado figado
function f2=dQAPAPF(t,QAPAPF,QAPAPINT,QAPAPS,QSULFF,QSULFTBI,
QSULFTPI,QSULFTA,QSULFS,QSULFE)
    f2=FF*((QAPAPS/VS)-QAPAPF/(PCF*VF))+kint*QAPAPINT-
    VmaxG*fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmG+fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF)))
    -(QS-(QSULFF+QSULFTBI+QSULFTPI+QSULFTA+QSULFS+QSULFE))*
    VmaxS*fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmS+fupAPAP*QAPAPF/
    (PCF*VF)));
endfunction

//Paracetamol inalterado TBI
function f3=dQAPAPTBI(t,QAPAPTBI,QAPAPS)
    f3=FTBI*((QAPAPS/VS)-(QAPAPTBI/(PCTBI*VTBI)));
endfunction

//Paracetamol inalterado TPI
function f4=dQAPAPTPI(t,QAPAPTPI,QAPAPS)
    f4=FTPI*((QAPAPS/VS)-(QAPAPTPI/(PCTPI*VTPI)));
endfunction

//Paracetamol inalterado TA
function f5=dQAPAPTA(t,QAPAPTA,QAPAPS)
    f5=FTA*((QAPAPS/VS)-(QAPAPTA/(PCTA*VTA)));
endfunction

```



```

//Paracetamol Sangue
function f6=dQAPAPS(t,QAPAPF,QAPAPTBI,QAPAPTPI,QAPAPTA,QAPAPS)
    f6=(QAPAPF/VF)*FF/PCF+(QAPAPTBI/VTBI)*FTBI/PCTBI+
        (QAPAPTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+(QAPAPTA/VTA)*FTA/PCTA-
        (QAPAPS/VS)*FCARD-kAPAP*fupAPAP*(QAPAPS/VS);
endfunction

/////
//Paracetamol-Glucuronido
/////
//Paracetamol-Glucuronido figado
function f7=dQGLUF(t,QGLUS,QGLUF,QAPAPF)
    f7=FF*((QGLUS/VS)-QGLUF/(PCF*VF))+VmaxG*fupAPAP*QAPAPF/
        (PCF*VF*(KmG+fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF)))-kGLUBB*fupGLU*
        QGLUF/(PCF*VF);
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TBI
function f8=dQGLUTBI(t,QGLUTBI,QGLUS)
    f8=FTBI*((QGLUS/VS)-(QGLUTBI/(PCTBI*VTBI)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TPI
function f9=dQGLUTPI(t,QGLUTPI,QGLUS)
    f9=FTPI*((QGLUS/VS)-(QGLUTPI/(PCTPI*VTPI)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TA
function f10=dQGLUTA(t,QGLUTA,QGLUS)
    f10=FTA*((QGLUS/VS)-(QGLUTA/(PCTA*VTA)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido Sangue
function f11=dQGLUS(t,QGLUF,QGLUTBI,QGLUTPI,QGLUTA,QGLUS)
    f11=(QGLUF/VF)*FF/PCF+(QGLUTBI/VTBI)*FTBI/PCTBI+
        (QGLUTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+(QGLUTA/VTA)*FTA/PCTA-
        (QGLUS/VS)*FCARD-kGLU*fupGLU*(QGLUS/VS);
endfunction

```

```

/////
//Paracetamol-Sulfato
/////
//Paracetamol-Sulfato figado
function f12=dQSULFF(t,QAPAPF, QSULFF, QSULFTBI, QSULFTPI, QSULFTA,
QSULFS, QSULFE)
    f12=FF*( (QSULFS/VS) -QSULFF/ (PCF*VF) ) +
    (QS- (QSULFF+QSULFTBI+QSULFTPI+QSULFTA+QSULFS+QSULFE) )
    *VmaxS*fupAPAP*QAPAPF/ (PCF*VF*(KmS+fupAPAP*
    QAPAPF/ (PCF*VF) ));
endfunction

//Paracetamol-Sulfato TBI
function f13=dQSULFTBI(t, QSULFTBI, QSULFS)
    f13=FTBI*( (QSULFS/VS) - (QSULFTBI/ (PCTBI*VTBI) ));
endfunction

//Paracetamol-Sulfato TPI
function f14=dCSULFTPI(t, QSULFTPI, QSULFS)
    f14=FTPI*( (QSULFS/VS) - (QSULFTPI/ (PCTPI*VTPI) ));
endfunction

//Paracetamol-Sulfato TA
function f15=dCSULFTA(t, QSULFTA, QSULFS)
    f15=FTA*( (QSULFS/VS) - (QSULFTA/ (PCTA*VTA) ));
endfunction

//Paracetamol-Sulfato Sangue
function f16=dQSULFS(t, QSULFF, QSULFTBI, QSULFTPI, QSULFTA, QSULFS)
    f16= (QSULFF/VF) *FF/PCF+ (QSULFTBI/VTBI) *FTBI/PCTBI+
    (QSULFTPI/VTPI) *FTPI/PCTPI+ (QSULFTA/VTA) *FTA/PCTA-
    (QSULFS/VS) *FCARD-kSULF*fupSULF*(QSULFS/VS);
endfunction

// Paracetamol-Sulfato Excretado
function f17=dQSULFE(t, QSULFS)
    f17=kSULF*fupSULF*QSULFS/VS
endfunction

```

```

//RK4 method
/////
/////
t=ti:h:tf // matriz tempo
n=length(t); /// tamanho de t
for i = 1:(n-1)
    // K1
    F1K1=dQAPAPINT(t(i),QAPAPINT(i));
    F2K1=dQAPAPF(t(i),QAPAPF(i),QAPAPINT(i),QAPAPS(i),
    QSULFF(i),QSULFTBI(i),QSULFTPI(i),QSULFTA(i),
    QSULFS(i),QSULFE(i));
    F3K1=dQAPAPTBI(t(i),QAPAPTBI(i),QAPAPS(i));
    F4K1=dQAPAPTPI(t(i),QAPAPTPI(i),QAPAPS(i));
    F5K1=dQAPAPTA(t(i),QAPAPTA(i),QAPAPS(i));
    F6K1=dQAPAPPS(t(i),QAPAPF(i),QAPAPTBI(i),QAPAPTPI(i),
    QAPAPTA(i),QAPAPS(i));
    F7K1=dQGLUF(t(i),QGLUS(i),QGLUF(i),QAPAPF(i));
    F8K1=dQGLUTBI(t(i),QGLUTBI(i),QGLUS(i));
    F9K1=dQGLUTPI(t(i),QGLUTPI(i),QGLUS(i));
    F10K1=dQGLUTA(t(i),QGLUTA(i),QGLUS(i));
    F11K1=dQGLUS(t(i),QGLUF(i),QGLUTBI(i),QGLUTPI(i),
    QGLUTA(i),QGLUS(i));
    F12K1=dQSULFF(t(i),QAPAPF(i),QSULFF(i),QSULFTBI(i),
    QSULFTPI(i),QSULFTA(i),QSULFS(i),QSULFE(i));
    F13K1=dQSULFTBI(t(i),QSULFTBI(i),QSULFS(i));
    F14K1=dCSULFTPI(t(i),QSULFTPI(i),QSULFS(i));
    F15K1=dCSULFTA(t(i),QSULFTA(i),QSULFS(i));
    F16K1=dQSULFS(t(i),QSULFF(i),QSULFTBI(i),QSULFTPI(i),
    QSULFTA(i),QSULFS(i));
    F17K1=dQSULFE(t(i),QSULFS(i));

    //K2
    F1K2=dQAPAPINT(t(i)+ h/2,QAPAPINT(i)+ F1K1*h/2);
    F2K2=dQAPAPF(t(i)+ h/2,QAPAPF(i)+F2K1*h/2,
    QAPAPINT(i)+F1K1*h/2,QAPAPS(i)+F6K1*h/2,
    QSULFF(i)+F12K1*h/2,QSULFTBI(i)+F13K1*h/2,
    QSULFTPI(i)+F14K1*h/2,QSULFTA(i)+F15K1*h/2,
    QSULFS(i)+F16K1*h/2,QSULFE(i)+F17K1*h/2);
    F3K2=dQAPAPTBI(t(i)+ h/2,QAPAPTBI(i)+F3K1*h/2,
    QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
    F4K2=dQAPAPTPI(t(i)+ h/2,QAPAPTPI(i)+F4K1*h/2,
    QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
    F5K2=dQAPAPTA(t(i)+ h/2,QAPAPTA(i)+F5K1*h/2,
    QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
    F6K2=dQAPAPPS(t(i)+ h/2,QAPAPF(i)+F2K1*h/2,QAPAPTBI(i)+
    F3K1*h/2,QAPAPTPI(i)+F4K1*h/2,QAPAPTA(i)+F5K1*h/2,
    QAPAPS(i)+F6K1*h/2);

```

```

F7K2=dQGLUF (t (i) + h/2, QGLUS (i) +F11K1*h/2, QGLUF (i) +
F7K1*h/2, QAPAPF (i) +F2K1*h/2) ;
F8K2=dQGLUTBI (t (i) + h/2, QGLUTBI (i) +F8K1*h/2,
QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F9K2=dQGLUTPI (t (i) + h/2, QGLUTPI (i) +F9K1*h/2,
QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F10K2=dQGLUTA (t (i) + h/2, QGLUTA (i) +F10K1*h/2,
QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F11K2=dQGLUS (t (i) +h/2, QGLUF (i) +F7K1*h/2,
QGLUTBI (i) +F8K1*h/2, QGLUTPI (i) +F9K1*h/
2, QGLUTA (i) +F10K1*h/2, QGLUS (i) +F11K1*h/2) ;
F12K2=dQSULFF (t (i) +h/2, QAPAPF (i) +F2K1*h/2,
QSULFF (i) +F12K1*h/2, QSULFTBI (i) +F13K1*h/2,
QSULFTPI (i) +F14K1*h/2, QSULFTA (i) +F15K1*h/
2, QSULFS (i) +F16K1*h/2, QSULFE (i) +F17K1*h/2) ;
F13K2=dQSULFTBI (t (i) + h/2, QSULFTBI (i) +F13K1*h/2,
QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F14K2=dCSULFTPI (t (i) + h/2, QSULFTPI (i) +F14K1*h/2,
QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F15K2=dCSULFTA (t (i) + h/2, QSULFTA (i) +F15K1*h/2,
QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F16K2=dQSULFS (t (i) + h/2, QSULFF (i) +F12K1*h/2, QSULFTBI (i) +
F13K1*h/2, QSULFTPI (i) +F14K1*h/2, QSULFTA (i) +F15K1*h/
2, QSULFS (i) +F16K1*h/2) ;
F17K2=dQSULFE (t (i) + h/2, QSULFS (i) + F16K1*h/2) ;

//K3
F1K3=dQAPAPINT (t (i) + h/2, QAPAPINT (i) + F1K2*h/2) ;
F2K3=dQAPAPF (t (i) + h/2, QAPAPF (i) +F2K2*h/2, QAPAPINT (i) +
F1K2*h/2, QAPAPS (i) +F6K2*h/2, QSULFF (i) +F12K2*h/
2, QSULFTBI (i) +F13K2*h/2, QSULFTPI (i) +F14K2*h/2, QSULFTA (i)
+F15K2*h/2, QSULFS (i) +F16K2*h/2, QSULFE (i) +F17K2*h/2) ;
F3K3=dQAPAPTBI (t (i) + h/2, QAPAPTBI (i) +F3K2*h/2,
QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;
F4K3=dQAPAPTPI (t (i) + h/2, QAPAPTPI (i) +F4K2*h/2,
QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;
F5K3=dQAPAPTA (t (i) + h/2, QAPAPTA (i) +F5K2*h/2,
QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;
F6K3=dQAPAPS (t (i) + h/2, QAPAPF (i) +F2K2*h/2,
QAPAPTBI (i) +F3K2*h/2, QAPAPTPI (i) +F4K2*h/2,
QAPAPTA (i) +F5K2*h/2, QAPAPS (i) +F6K2*h/2) ;
F7K3=dQGLUF (t (i) +h/2, QGLUS (i) +F11K2*h/2,
QGLUF (i) +F7K2*h/2, QAPAPF (i) +F2K2*h/2) ;
F8K3=dQGLUTBI (t (i) + h/2, QGLUTBI (i) +F8K2*h/2,
QGLUS (i) +F11K2*h/2) ;

```

```

F9K3=dQGLUTPI(t(i)+ h/2,QGLUTPI(i)+F9K2*h/2,
QGLUS(i)+F11K2*h/2);
F10K3=dQGLUTA(t(i)+ h/2,QGLUTA(i)+F10K2*h/2,
QGLUS(i)+F11K2*h/2);
F11K3=dQGLUS(t(i)+ h/2,QGLUF(i)+F7K2*h/2,
QGLUTBI(i)+F8K2*h/2,QGLUTPI(i)+F9K2*h/2,
QGLUTA(i)+F10K2*h/2,QGLUS(i)+F11K2*h/2);
F12K3=dQSULFF(t(i)+ h/2,QAPAPF(i)+F2K2*h/2,
QSULFF(i)+F12K2*h/2,QSULFTBI(i)+F13K2*h/2,
QSULFTPI(i)+F14K2*h/2,QSULFTA(i)+F15K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2,QSULFE(i)+F17K2*h/2);
F13K3=dQSULFTBI(t(i)+ h/2,QSULFTBI(i)+F13K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F14K3=dCSULFTPI(t(i)+ h/2,QSULFTPI(i)+F14K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F15K3=dCSULFTA(t(i)+ h/2,QSULFTA(i)+F15K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F16K3=dQSULFS(t(i)+ h/2,QSULFF(i)+F12K2*h/2,
QSULFTBI(i)+F13K2*h/2,QSULFTPI(i)+F14K2*h/2,
QSULFTA(i)+F15K2*h/2,QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F17K3=dQSULFE(t(i)+ h/2,QSULFS(i)+ F16K2*h/2);

//k4
F1K4=dQAPAPINT(t(i)+ h,QAPAPINT(i)+ F1K3*h);
F2K4=dQAPAPF(t(i)+ h,QAPAPF(i)+F2K3*h,QAPAPINT(i)+F1K3*h,
QAPAPS(i)+F6K3*h,QSULFF(i)+F12K3*h,QSULFTBI(i)+
F13K3*h,QSULFTPI(i)+F14K3*h,QSULFTA(i)+F15K3*h,
QSULFS(i)+F16K3*h,QSULFE(i)+F17K3*h);
F3K4=dQAPAPTBI(t(i)+ h,QAPAPTBI(i)+
F3K3*h,QAPAPS(i)+F6K3*h);
F4K4=dQAPAPTPI(t(i)+ h,QAPAPTPI(i)+
F4K3*h,QAPAPS(i)+F6K3*h);
F5K4=dQAPAPTA(t(i)+ h,QAPAPTA(i)+
F5K3*h,QAPAPS(i)+F6K3*h);
F6K4=dQAPAPPS(t(i)+ h,QAPAPF(i)+
F2K3*h,QAPAPTBI(i)+F3K3*h,
QAPAPTPI(i)+F4K3*h,QAPAPTA(i)+
F5K3*h,QAPAPS(i)+F6K3*h);
F7K4=dQGLUF(t(i)+ h,QGLUS(i)+
F11K3*h,QGLUF(i)+F7K3*h,
QAPAPF(i)+F2K3*h);
F8K4=dQGLUTBI(t(i)+ h,QGLUTBI(i)+
F8K3*h,QGLUS(i)+F11K3*h);
F9K4=dQGLUTPI(t(i)+ h,QGLUTPI(i)+
F9K3*h,QGLUS(i)+F11K3*h);

```

```

F10K4=dQGLUTA(t(i)+h,QGLUTA(i)+
F10K3*h,QGLUS(i)+F11K3*h);
F11K4=dQGLUS(t(i)+h,QGLUF(i)+
F7K3*h,QGLUTBI(i)+F8K3*h,
QGLUTPI(i)+F9K3*h,QGLUTA(i)+
F10K3*h,QGLUS(i)+F11K3*h);
F12K4=dQSULFF(t(i)+h,QAPAPF(i)+
F2K3*h,QSULFF(i)+F12K3*h,
QSULFTBI(i)+F13K3*h,QSULFTPI(i)+
F14K3*h,QSULFTA(i)+F15K3*h,QSULFS(i)+
F16K3*h,QSULFE(i)+F17K3*h);
F13K4=dQSULFTBI(t(i)+h,QSULFTBI(i)+
F13K3*h,QSULFS(i)+F16K3*h);
F14K4=dCSULFTPI(t(i)+h,QSULFTPI(i)+
F14K3*h,QSULFS(i)+F16K3*h);
F15K4=dCSULFTA(t(i)+h,QSULFTA(i)+
F15K3*h,QSULFS(i)+F16K3*h);
F16K4=dQSULFS(t(i)+h,QSULFF(i)+
F12K3*h,QSULFTBI(i)+F13K3*h,
QSULFTPI(i)+F14K3*h,QSULFTA(i)+
F15K3*h,QSULFS(i)+F16K3*h);
F17K4=dQSULFE(t(i)+h,QSULFS(i)+F16K3*h);

```

```
//KF
```

```

F1KF=(F1K1+2*F1K2+2*F1K3+F1K4)/6;
F2KF=(F2K1+2*F2K2+2*F2K3+F2K4)/6;
F3KF=(F3K1+2*F3K2+2*F3K3+F3K4)/6;
F4KF=(F4K1+2*F4K2+2*F4K3+F4K4)/6;
F5KF=(F5K1+2*F5K2+2*F5K3+F5K4)/6;
F6KF=(F6K1+2*F6K2+2*F6K3+F6K4)/6;
F7KF=(F7K1+2*F7K2+2*F7K3+F7K4)/6;
F8KF=(F8K1+2*F8K2+2*F8K3+F8K4)/6;
F9KF=(F9K1+2*F9K2+2*F9K3+F9K4)/6;
F10KF=(F10K1+2*F10K2+2*F10K3+F10K4)/6;
F11KF=(F11K1+2*F11K2+2*F11K3+F11K4)/6;
F12KF=(F12K1+2*F12K2+2*F12K3+F12K4)/6;
F13KF=(F13K1+2*F13K2+2*F13K3+F13K4)/6;
F14KF=(F14K1+2*F14K2+2*F14K3+F14K4)/6;
F15KF=(F15K1+2*F15K2+2*F15K3+F15K4)/6;
F16KF=(F16K1+2*F16K2+2*F16K3+F16K4)/6;
F17KF=(F17K1+2*F17K2+2*F17K3+F17K4)/6;

```

```

//passo final
QAPAPINT(i+1) = QAPAPINT(i) + F1KF*h;
QAPAPF(i+1) = QAPAPF(i) + F2KF*h;
QAPAPTBI(i+1) = QAPAPTBI(i) + F3KF*h;
QAPAPTPI(i+1) = QAPAPTPI(i) + F4KF*h;
QAPAPTA(i+1) = QAPAPTA(i) + F5KF*h;
QAPAPS(i+1) = QAPAPS(i) + F6KF*h;
QGLUF(i+1)=QGLUF(i)+ F7KF*h;
QGLUTBI(i+1)=QGLUTBI(i)+ F8KF*h;
QGLUTPI(i+1)=QGLUTPI(i)+ F9KF*h;
QGLUTA(i+1)=QGLUTA(i)+ F10KF*h;
QGLUS(i+1)=QGLUS(i)+ F11KF*h;
QSULFF(i+1)=QSULFF(i)+ F12KF*h;
QSULFTBI(i+1)=QSULFTBI(i)+ F13KF*h;
QSULFTPI(i+1)=QSULFTPI(i)+ F14KF*h;
QSULFTA(i+1)=QSULFTA(i)+ F15KF*h;
QSULFS(i+1)=QSULFS(i)+ F16KF*h;
QSULFE(i+1)=QSULFE(i)+F17KF*h;
end

//Conversão em mg/L
//conversão Paracetamol
CAPAPINT= QAPAPINT*(151.16/1000);
CAPAPF= (QAPAPF/VF)*(151.16/1000);
CAPAPTBI= (QAPAPTBI/VTBI)*(151.16/1000);
CAPAPTPI= QAPAPTPI/VTPI*(151.16/1000);
CAPAPTA= QAPAPTA/VTA*(151.16/1000);
CAPAPS= QAPAPS/VS*(151.16/1000);
//Conversão paracetamol GLU
CGLUF=(QGLUF/VF)*(327.2/1000);
CGLUTBI=(QGLUTBI/VTBI)*(327.2/1000);
CGLUTPI=(QGLUTPI/VTPI)*(327.2/1000);
CGLUTA=(QGLUTA/VTA)*(327.2/1000);
CGLUS=(QGLUS/VS)*(327.2/1000);
//Conversão paracetamol SULF
CSULFF=(QSULFF/VF)*(230.2/1000);
CSULFTBI=(QSULFTBI/VTBI)*(230.2/1000);
CSULFTPI=(QSULFTPI/VTPI)*(230.2/1000);
CSULFTA=(QSULFTA/VTA)*(230.2/1000);
CSULFS=(QSULFS/VS)*(230.2/1000);

endfunction
\\Fim da Função Overdose_paracetamol

```

```

\\Início da Função Neutraliza_paracetamol
\\que calcula o impacto da administração de NAC
\\alterando a função utilizada no intestino

function [CAPAPINT,CAPAPF,CAPAPTBI,CAPAPTPI,CAPAPTA,
CAPAPS,CGLUF,CGLUTBI,CGLUTPI,CGLUTA,CGLUS,CSULFF,
CSULFTBI,CSULFTPI,CSULFTA,CSULFS,CNACINT,CSULFE]=
neutraliza_paracetamol(ti,h,tf,QAPAPINT,QAPAPF,QAPAPTBI,
QAPAPTBI,QAPAPTPI,QAPAPTA,QAPAPS,QGLUF,QGLUTBI,QGLUTPI,
QGLUTA,QGLUS,QSULFF,QSULFTBI,QSULFTPI,QSULFTA,
QSULFS,QNACINT,QSULFE)

//Funções problema
//Intestino
function f1=dQAPAPINT(t,QAPAPINT)
    f1=-kint*QAPAPINT;
endfunction

/////
//Paracetamol inalterado
////
// Paracetamol inalterado fígado
function f2=dQAPAPF(t,QAPAPF,QAPAPINT,QAPAPS,QSULFF,QSULFTBI,
QSULFTPI,QSULFTA,QSULFS,QSULFE,QNACINT)
    f2=FF*((QAPAPS/VS)-QAPAPF/(PCF*VF))+kint*QAPAPINT-kfnac*
    QNACINT-VmaxG*fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmG+fupAPAP*
    QAPAPF/(PCF*VF)))-(QS-(QSULFF+QSULFTBI+QSULFTPI+QSULFTA+
    QSULFS+QSULFE))*VmaxS*fupAPAP*QAPAPF/
    (PCF*VF*(KmS+fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF)));
endfunction

//Paracetamol inalterado TBI
function f3=dQAPAPTBI(t,QAPAPTBI,QAPAPS)
    f3=FTBI*((QAPAPS/VS)-(QAPAPTBI/(PCTBI*VTBI)));
endfunction

//Paracetamol inalterado TPI
function f4=dQAPAPTPI(t,QAPAPTPI,QAPAPS)
    f4=FTPI*((QAPAPS/VS)-(QAPAPTPI/(PCTPI*VTPI)));
endfunction

//Paracetamol inalterado TA
function f5=dQAPAPTA(t,QAPAPTA,QAPAPS)
    f5=FTA*((QAPAPS/VS)-(QAPAPTA/(PCTA*VTA)));
endfunction

```



```

//Paracetamol Sangue
function f6=dQAPAPS(t,QAPAPF,QAPAPTBI,QAPAPTPI,QAPAPTA,QAPAPS)
    f6=(QAPAPF/VF)*FF/PCF+(QAPAPTBI/VTBI)*
    FTBI/PCTBI+(QAPAPTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+
    (QAPAPTA/VTA)*FTA/PCTA-(QAPAPS/VS)*FCARD-
    kAPAP*fupAPAP*(QAPAPS/VS);
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido
/////
//Paracetamol-Glucuronido figado
function f7=dQGLUF(t,QGLUS,QGLUF,QAPAPF)
    f7=FF*((QGLUS/VS)-QGLUF/(PCF*VF))+VmaxG*
    fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmG+fupAPAP*QAPAPF/
    (PCF*VF)))-kGLUBB*fupGLU*QGLUF/(PCF*VF);
endfunction

///Paracetamol-Glucuronido TBI
function f8=dQGLUTBI(t,QGLUTBI,QGLUS)
    f8=FTBI*((QGLUS/VS)-(QGLUTBI/(PCTBI*VTBI)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TPI
function f9=dQGLUTPI(t,QGLUTPI,QGLUS)
    f9=FTPI*((QGLUS/VS)-(QGLUTPI/(PCTPI*VTPI)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido TA
function f10=dQGLUTA(t,QGLUTA,QGLUS)
    f10=FTA*((QGLUS/VS)-(QGLUTA/(PCTA*VTA)));
endfunction

//Paracetamol-Glucuronido Sangue
function f11=dQGLUS(t,QGLUF,QGLUTBI,QGLUTPI,QGLUTA,QGLUS)
    f11=(QGLUF/VF)*FF/PCF+(QGLUTBI/VTBI)*FTBI/PCTBI+
    (QGLUTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+(QGLUTA/VTA)*FTA/PCTA-(QGLUS/VS)
    *FCARD-kGLU*fupGLU*(QGLUS/VS);
endfunction

//Paracetamol-Sulfato
//Paracetamol-Sulfato figado
function f12=dQSULFF(t,QAPAPF,QSULFF,QSULFTBI,QSULFTPI,
QSULFTA,QSULFS,QSULFE)
    f12=FF*((QSULFS/VS)-QSULFF/(PCF*VF))+
    (QS-(QSULFF+
    QSULFTBI+QSULFTPI+QSULFTA+QSULFS+QSULFE))*VmaxS*
    fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF*(KmS+fupAPAP*QAPAPF/(PCF*VF)));
endfunction

```

```

///Paracetamol-Sulfato TBI
function f13=dQSULFTBI(t,QSULFTBI,QSULFS)
    f13=FTBI*( (QSULFS/VS) - (QSULFTBI/ (PCTBI*VTBI)) );
endfunction

///Paracetamol-Sulfato TPI
function f14=dCSULFTPI(t,QSULFTPI,QSULFS)
    f14=FTPI*( (QSULFS/VS) - (QSULFTPI/ (PCTPI*VTPI)) );
endfunction

///Paracetamol-Sulfato TA
function f15=dCSULFTA(t,QSULFTA,QSULFS)
    f15=FTA*( (QSULFS/VS) - (QSULFTA/ (PCTA*VTA)) );
endfunction

///Paracetamol-Sulfato Sangue
function f16=dQSULFS(t,QSULFF,QSULFTBI,QSULFTPI,QSULFTA,QSULFS)
    f16=(QSULFF/VF)*FF/PCF+(QSULFTBI/VTBI)*FTBI/PCTBI+
        (QSULFTPI/VTPI)*FTPI/PCTPI+(QSULFTA/VTA)*FTA/PCTA-
        (QSULFS/VS)*FCARD-kSULF*fupSULF*(QSULFS/VS);
endfunction

/// Paracetamol-Sulfato Excretado
function f17=dQSULFE(t,QSULFS)
    f17=kSULF*fupSULF*QSULFS/VS
endfunction

///
function f18=dQNACINT(t,QNACINT)
    f18=-kintnac*QNACINT;
endfunction
/////
//RK4 method
/////
t=ti:h:tf // matriz tempo
n=length(t); /// tamanho de t
for i = 1:(n-1)
    // K1
    F1K1=dQAPAPINT(t(i),QAPAPINT(i));
    F2K1=dQAPAPF(t(i),QAPAPF(i),QAPAPINT(i),
        QAPAPS(i),QSULFF(i),QSULFTBI(i),QSULFTPI(i),
        QSULFTA(i),QSULFS(i),QSULFE(i),QNACINT(i));
    F3K1=dQAPAPTBI(t(i),QAPAPTBI(i),QAPAPS(i));
    F4K1=dQAPAPTPI(t(i),QAPAPTPI(i),QAPAPS(i));
    F5K1=dQAPAPTA(t(i),QAPAPTA(i),QAPAPS(i));
    F6K1=dQAPAPS(t(i),QAPAPF(i),QAPAPTBI(i),
        QAPAPTPI(i),QAPAPTA(i),QAPAPS(i));

```

```

F7K1=dQGLUF(t(i),QGLUS(i),QGLUF(i),QAPAPF(i));
F8K1=dQGLUTBI(t(i),QGLUTBI(i),QGLUS(i));
F9K1=dQGLUTPI(t(i),QGLUTPI(i),QGLUS(i));
F10K1=dQGLUTA(t(i),QGLUTA(i),QGLUS(i));
F11K1=dQGLUS(t(i),QGLUF(i),QGLUTBI(i),
QGLUTPI(i),QGLUTA(i),QGLUS(i));
F12K1=dQSULFF(t(i),QAPAPF(i),QSULFF(i),QSULFTBI(i),
QSULFTPI(i),QSULFTA(i),QSULFS(i),QSULFE(i));
F13K1=dQSULFTBI(t(i),QSULFTBI(i),QSULFS(i));
F14K1=dCSULFTPI(t(i),QSULFTPI(i),QSULFS(i));
F15K1=dCSULFTA(t(i),QSULFTA(i),QSULFS(i));
F16K1=dQSULFS(t(i),QSULFF(i),QSULFTBI(i),
QSULFTPI(i),QSULFTA(i),QSULFS(i));
F17K1=dQSULFE(t(i),QSULFS(i));
F18K1=dQNACINT(t(i),QNACINT(i));

//K2
F1K2=dQAPAPINT(t(i)+h/2,QAPAPINT(i)+F1K1*h/2);
F2K2=dQAPAPF(t(i)+h/2,QAPAPF(i)+F2K1*h/2,
QAPAPINT(i)+F1K1*h/2,QAPAPS(i)+F6K1*h/2,
QSULFF(i)+F12K1*h/2,QSULFTBI(i)+F13K1*h/2,
QSULFTPI(i)+F14K1*h/2,QSULFTA(i)+F15K1*h/2,
QSULFS(i)+F16K1*h/2,QSULFE(i)+F17K1*h/2,
QNACINT(i)+F18K1*h/2);
F3K2=dQAPAPTBI(t(i)+h/2,QAPAPTBI(i)+F3K1*h/2,
QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
F4K2=dQAPAPTPI(t(i)+h/2,QAPAPTPI(i)+F4K1*h/2,
QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
F5K2=dQAPAPTA(t(i)+h/2,QAPAPTA(i)+F5K1*h/2,
QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
F6K2=dQAPAPS(t(i)+h/2,QAPAPF(i)+F2K1*h/2,
QAPAPTBI(i)+F3K1*h/2,QAPAPTPI(i)+F4K1*h/2,
QAPAPTA(i)+F5K1*h/2,QAPAPS(i)+F6K1*h/2);
F7K2=dQGLUF(t(i)+h/2,QGLUS(i)+F11K1*h/2,
QGLUF(i)+F7K1*h/2,QAPAPF(i)+F2K1*h/2);
F8K2=dQGLUTBI(t(i)+h/2,QGLUTBI(i)+F8K1*h/2,
QGLUS(i)+F11K1*h/2);
F9K2=dQGLUTPI(t(i)+h/2,QGLUTPI(i)+F9K1*h/2,
QGLUS(i)+F11K1*h/2);
F10K2=dQGLUTA(t(i)+h/2,QGLUTA(i)+F10K1*h/2,
QGLUS(i)+F11K1*h/2);
F11K2=dQGLUS(t(i)+h/2,QGLUF(i)+F7K1*h/2,
QGLUTBI(i)+F8K1*h/2,
QGLUTPI(i)+F9K1*h/2,QGLUTA(i)+F10K1*h/2,
QGLUS(i)+F11K1*h/2);

```

```

F12K2=dQSULFF(t(i)+ h/2,QAPAPF(i)+F2K1*h/2,
QSULFF(i)+F12K1*h/2,QSULFTBI(i)+F13K1*h/2,
QSULFTPI(i)+F14K1*h/2,QSULFTA(i)+F15K1*h/2,
QSULFS(i)+F16K1*h/2,QSULFE(i)+F17K1*h/2);
F13K2=dQSULFTBI(t(i)+ h/2,QSULFTBI(i)+F13K1*h/2,
QSULFS(i)+F16K1*h/2);
F14K2=dCSULFTPI(t(i)+ h/2,QSULFTPI(i)+F14K1*h/2,
QSULFS(i)+F16K1*h/2);
F15K2=dCSULFTA(t(i)+ h/2,QSULFTA(i)+F15K1*h/2,
QSULFS(i)+F16K1*h/2);
F16K2=dQSULFS(t(i)+ h/2,QSULFF(i)+F12K1*h/2,
QSULFTBI(i)+F13K1*h/2,QSULFTPI(i)+F14K1*h/2,
QSULFTA(i)+F15K1*h/2,QSULFS(i)+F16K1*h/2);
F17K2=dQSULFE(t(i)+ h/2,QSULFS(i)+ F16K1*h/2);
F18K2=dQNACINT(t(i)+ h/2,QNACINT(i)+ F18K1*h/2);

```

```
//K3
```

```

F1K3=dQAPAPINT(t(i)+ h/2,QAPAPINT(i)+ F1K2*h/2);
F2K3=dQAPAPF(t(i)+ h/2,QAPAPF(i)+F2K2*h/2,
QAPAPINT(i)+F1K2*h/2,QAPAPS(i)+F6K2*h/2,
QSULFF(i)+F12K2*h/2,QSULFTBI(i)+F13K2*h/2,
QSULFTPI(i)+F14K2*h/2,QSULFTA(i)+F15K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2,QSULFE(i)+F17K2*h/2,
QNACINT(i)+F18K2*h/2);
F3K3=dQAPAPTBI(t(i)+ h/2,QAPAPTBI(i)+F3K2*h/2,
QAPAPS(i)+F6K2*h/2);
F4K3=dQAPAPTPI(t(i)+ h/2,QAPAPTPI(i)+F4K2*h/2,
QAPAPS(i)+F6K2*h/2);
F5K3=dQAPAPTA(t(i)+ h/2,QAPAPTA(i)+F5K2*h/2,
QAPAPS(i)+F6K2*h/2);
F6K3=dQAPAPS(t(i)+ h/2,QAPAPF(i)+F2K2*h/2,
QAPAPTBI(i)+F3K2*h/2,QAPAPTPI(i)+F4K2*h/2,
QAPAPTA(i)+F5K2*h/2,QAPAPS(i)+F6K2*h/2);
F7K3=dQGLUF(t(i)+ h/2,QGLUS(i)+F11K2*h/2,
QGLUF(i)+F7K2*h/2,QAPAPF(i)+F2K2*h/2);
F8K3=dQGLUTBI(t(i)+ h/2,QGLUTBI(i)+F8K2*h/2,
QGLUS(i)+F11K2*h/2);
F9K3=dQGLUTPI(t(i)+ h/2,QGLUTPI(i)+F9K2*h/2,
QGLUS(i)+F11K2*h/2);
F10K3=dQGLUTA(t(i)+ h/2,QGLUTA(i)+F10K2*h/2,
QGLUS(i)+F11K2*h/2);
F11K3=dQGLUS(t(i)+ h/2,QGLUF(i)+F7K2*h/2,
QGLUTBI(i)+F8K2*h/2,QGLUTPI(i)+F9K2*h/2,
QGLUTA(i)+F10K2*h/2,QGLUS(i)+F11K2*h/2);

```

```

F12K3=dQSULFF(t(i)+h/2,QAPAPF(i)+F2K2*h/2,
QSULFF(i)+F12K2*h/2,QSULFTBI(i)+F13K2*h/2,
QSULFTPI(i)+F14K2*h/2,QSULFTA(i)+F15K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2,QSULFE(i)+F17K2*h/2);
F13K3=dQSULFTBI(t(i)+h/2,QSULFTBI(i)+F13K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F14K3=dCSULFTPI(t(i)+h/2,QSULFTPI(i)+F14K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F15K3=dCSULFTA(t(i)+h/2,QSULFTA(i)+F15K2*h/2,
QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F16K3=dQSULFS(t(i)+h/2,QSULFF(i)+F12K2*h/2,
QSULFTBI(i)+F13K2*h/2,QSULFTPI(i)+F14K2*h/2,
QSULFTA(i)+F15K2*h/2,QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F17K3=dQSULFE(t(i)+h/2,QSULFS(i)+F16K2*h/2);
F18K3=dQNACINT(t(i)+h/2,QNACINT(i)+F18K2*h/2);

//k4
F1K4=dQAPAPINT(t(i)+h,QAPAPINT(i)+F1K3*h);
F2K4=dQAPAPF(t(i)+h,QAPAPF(i)+F2K3*h,
QAPAPINT(i)+F1K3*h,QAPAPS(i)+F6K3*h,QSULFF(i)+
F12K3*h,QSULFTBI(i)+F13K3*h,QSULFTPI(i)+F14K3*h,
QSULFTA(i)+F15K3*h,QSULFS(i)+F16K3*h,QSULFE(i)+
F17K3*h,QNACINT(i)+F18K3*h);
F3K4=dQAPAPTBI(t(i)+h,QAPAPTBI(i)+F3K3*h,
QAPAPS(i)+F6K3*h);
F4K4=dQAPAPTPI(t(i)+h,QAPAPTPI(i)+F4K3*h,
QAPAPS(i)+F6K3*h);
F5K4=dQAPAPTA(t(i)+h,QAPAPTA(i)+F5K3*h,
QAPAPS(i)+F6K3*h);
F6K4=dQAPAPPS(t(i)+h,QAPAPF(i)+F2K3*h,QAPAPTBI(i)+
F3K3*h,QAPAPTPI(i)+F4K3*h,QAPAPTA(i)+F5K3*h,
QAPAPS(i)+F6K3*h);
F7K4=dQGLUF(t(i)+h,QGLUS(i)+F11K3*h,QGLUF(i)+
F7K3*h,QAPAPF(i)+F2K3*h);
F8K4=dQGLUTBI(t(i)+h,QGLUTBI(i)+F8K3*h,
QGLUS(i)+F11K3*h);
F9K4=dQGLUTPI(t(i)+h,QGLUTPI(i)+F9K3*h,
QGLUS(i)+F11K3*h);
F10K4=dQGLUTA(t(i)+h,QGLUTA(i)+F10K3*h,
QGLUS(i)+F11K3*h);
F11K4=dQGLUS(t(i)+h,QGLUF(i)+F7K3*h,QGLUTBI(i)+
F8K3*h,QGLUTPI(i)+F9K3*h,QGLUTA(i)+F10K3*h,
QGLUS(i)+F11K3*h);
F12K4=dQSULFF(t(i)+h,QAPAPF(i)+F2K3*h,QSULFF(i)+
F12K3*h,QSULFTBI(i)+F13K3*h,QSULFTPI(i)+F14K3*h,
QSULFTA(i)+F15K3*h,QSULFS(i)+F16K3*h,QSULFE(i)+F17K3*h);

```

```

F13K4=dQSULFTBI(t(i)+h, QSULFTBI(i)+F13K3*h,
QSULFS(i)+F16K3*h);
F14K4=dCSULFTPI(t(i)+h, QSULFTPI(i)+F14K3*h,
QSULFS(i)+F16K3*h);
F15K4=dCSULFTA(t(i)+h, QSULFTA(i)+F15K3*h,
QSULFS(i)+F16K3*h);
F16K4=dQSULFS(t(i)+h, QSULFF(i)+F12K3*h, QSULFTBI(i)+
F13K3*h, QSULFTPI(i)+F14K3*h, QSULFTA(i)+F15K3*h,
QSULFS(i)+F16K3*h);
F17K4=dQSULFE(t(i)+h, QSULFS(i)+F16K3*h);
F18K4=dQNACINT(t(i)+h, QNACINT(i)+F18K3*h);

```

```
//KF
```

```

F1KF=(F1K1+2*F1K2+2*F1K3+F1K4)/6;
F2KF=(F2K1+2*F2K2+2*F2K3+F2K4)/6;
F3KF=(F3K1+2*F3K2+2*F3K3+F3K4)/6;
F4KF=(F4K1+2*F4K2+2*F4K3+F4K4)/6;
F5KF=(F5K1+2*F5K2+2*F5K3+F5K4)/6;
F6KF=(F6K1+2*F6K2+2*F6K3+F6K4)/6;
F7KF=(F7K1+2*F7K2+2*F7K3+F7K4)/6;
F8KF=(F8K1+2*F8K2+2*F8K3+F8K4)/6;
F9KF=(F9K1+2*F9K2+2*F9K3+F9K4)/6;
F10KF=(F10K1+2*F10K2+2*F10K3+F10K4)/6;
F11KF=(F11K1+2*F11K2+2*F11K3+F11K4)/6;
F12KF=(F12K1+2*F12K2+2*F12K3+F12K4)/6;
F13KF=(F13K1+2*F13K2+2*F13K3+F13K4)/6;
F14KF=(F14K1+2*F14K2+2*F14K3+F14K4)/6;
F15KF=(F15K1+2*F15K2+2*F15K3+F15K4)/6;
F16KF=(F16K1+2*F16K2+2*F16K3+F16K4)/6;
F17KF=(F17K1+2*F17K2+2*F17K3+F17K4)/6;
F18KF=(F18K1+2*F18K2+2*F18K3+F18K4)/6;

```

```
//passo final
```

```

QAPAPINT(i+1) = QAPAPINT(i) + F1KF*h;
QAPAPF(i+1) = QAPAPF(i) + F2KF*h;
QAPAPTBI(i+1) = QAPAPTBI(i) + F3KF*h;
QAPAPTPI(i+1) = QAPAPTPI(i) + F4KF*h;
QAPAPTA(i+1) = QAPAPTA(i) + F5KF*h;
QAPAPS(i+1) = QAPAPS(i) + F6KF*h;
QGLUF(i+1)=QGLUF(i)+ F7KF*h;
QGLUTBI(i+1)=QGLUTBI(i)+ F8KF*h;
QGLUTPI(i+1)=QGLUTPI(i)+ F9KF*h;
QGLUTA(i+1)=QGLUTA(i)+ F10KF*h;
QGLUS(i+1)=QGLUS(i)+ F11KF*h;
QSULFF(i+1)=QSULFF(i)+ F12KF*h;

```

```

    QSULFTBI(i+1)=QSULFTBI(i)+ F13KF*h;
    QSULFTPI(i+1)=QSULFTPI(i)+ F14KF*h;
    QSULFTA(i+1)=QSULFTA(i)+ F15KF*h;
    QSULFS(i+1)=QSULFS(i)+ F16KF*h;
    QSULFE(i+1)=QSULFE(i)+F17KF*h;
    QNACINT(i+1)=QNACINT(i)+F18KF*h;
end

//conversão Paracetamol
CAPAPINT= QAPAPINT;
CAPAPF= QAPAPF;
CAPAPTBI= QAPAPTBI;
CAPAPTPI= QAPAPTPI;
CAPAPTA= QAPAPTA;
CAPAPS= QAPAPS;

//Conversão paracetamol GLU
CGLUF=QGLUF;
CGLUTBI=QGLUTBI;
CGLUTPI=QGLUTPI;
CGLUTA=QGLUTA;
CGLUS=QGLUS;

//Conversão paracetamol SULF
CSULFF=QSULFF;
CSULFTBI=QSULFTBI;
CSULFTPI=QSULFTPI;
CSULFTA=QSULFTA;
CSULFS=QSULFS;
CNACINT=QNACINT;

///
CSULFE=QSULFE;

endfunction

//Fim da Função Neutraliza_paracetamol

```