



LUCAS WAMSER FONSECA GONZAGA

**MODELAGEM FARMACOCINÉTICA BASEADA EM
FISIOLOGIA PARA PREVER PERFIS PLASMÁTICOS DE
PROPOFOL EM CÃES SAUDÁVEIS E COM DIFERENTES
GRAUS DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA**

**LAVRAS – MG
2025**

LUCAS WAMSER FONSECA GONZAGA

**MODELAGEM FARMACOCINÉTICA BASEADA EM FISIOLOGIA PARA PREVER
PERFIS PLASMÁTICOS DE PROPOFOL EM CÃES SAUDÁVEIS E COM
DIFERENTES GRAUS DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Marcos Ferrante

Orientador

Prof^ª. Dra. Rubia Mitali Tomacheuski

Coorientadora

LAVRAS – MG

2025

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Gonzaga, Lucas Wamser Fonseca.

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA BASEADA EM
FISIOLOGIA PARA PREVER PERFIS PLASMÁTICOS
DE PROPOFOL EM CÃES SAUDÁVEIS E COM DIFERENTES
GRAUS DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA / Lucas Wamser Fonseca
Gonzaga. - 2025.

42 p. : il.

Orientador(a): Marcos Ferrante.

Coorientador(a): Rúbia Mitali Tomacheuski.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2025.

Bibliografia.

1. Medicina Veterinária. 2. Farmacologia Veterinária. 3.
Anestesiologia Veterinária. I. Ferrante, Marcos. II. Tomacheuski,

LUCAS WAMSER FONSECA GONZAGA

**MODELAGEM FARMACOCINÉTICA BASEADA EM FISILOGIA PARA PREVER
PERFIS PLASMÁTICOS DE PROPOFOL EM CÃES SAUDÁVEIS E COM
DIFERENTES GRAUS DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA**

**PHYSIOLOGICALLY-BASED PHARMACOKINETIC MODELING TO PREDICT
PROPOFOL PLASMA PROFILES IN HEALTHY DOGS AND DOGS WITH
DIFFERENT DEGREES OF LIVER DYSFUNCTION**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 30 de Janeiro de 2025.

Dr. Marcos Ferrante UFLA

Dr. Gonzalo Suarez Veirano Udelar

Dr. Juan Carlos Duque Moreno UFPR

Dr. Adriano Bonfim Carregaro USP

Prof. Dr. Marcos Ferrante

Orientador

Prof^ª. Dra. Rubia Mitali Tomacheuski

Coorientadora

LAVRAS – MG

2025

Dedico toda minha trajetória ao meu pai Flávio, que nunca mediu esforços para que eu realizasse meus sonhos e fosse muito feliz, mesmo nos momentos mais difíceis que nossa família atravessou. Hoje você não vai estar aqui presente para festejar comigo minhas conquistas, mas tenho certeza de que sempre estará no meu coração e nos meus pensamentos positivos. Te amo para sempre!!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Flávio e Fátima por sempre acreditarem em mim e confiarem no meu esforço. Obrigado por terem se desdobrado de todas as formas para bancar meus estudos. Agradeço aos meus irmãos Flavio e Matheus por sempre estarem comigo em todos os momentos torcendo pelos meus sonhos e pelas minhas realizações. Obrigado por tudo. Agradeço a minha avó Neuza por todo apoio e carinho de sempre. Você é e sempre será um exemplo de ser humano que eu sempre vou me espelhar. Aos meus tios Adriano, Cláudia, Roberto, Fernando, Márcia, Margarida e Julieta por sempre me apoiarem na busca pelos meus sonhos e por estarem comigo no momento mais difícil da minha vida. Aos meus primos e amigos de Barbacena e de Lavras por estarem comigo nos meus dias mais alegres e nos mais tristes. Ao meu orientador, professor e amigo Marcos Ferrante por toda a orientação e por ser um exemplo de profissional e de ser humano. As minhas amigas e companheiras de jornada Lillian, Sibely, Erika, Bruna e Larissa por todo apoio, ensinamento e carinho de sempre. Vocês são pessoas que eu nunca esquecerei. Aos colegas do NEFARM e da iniciação científica por todos os momentos de aprendizado e de descontração. A todos os colegas que compartilharam semanas difíceis comigo durante a graduação, mas que também estiveram comigo nos momentos mais leves. A todos os animais que cruzaram meu caminho, seja como animal de estimação ou paciente. Ao programa de pós graduação em ciências veterinárias da UFLA (PPGCV-UFLA) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

RESUMO

Um modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK) permite a previsão da concentração ou quantidade de um fármaco em diferentes tecidos e órgãos ao longo do tempo, podendo ser utilizado para simular e otimizar diferentes protocolos terapêuticos em indivíduos saudáveis e doentes. O objetivo deste trabalho foi criar um modelo PBPK para perfis plasmáticos de propofol para cães saudáveis e cães com disfunção hepática. A metodologia do estudo foi dividida em duas fases, sendo que a primeira consistiu na criação do modelo PBPK para cães saudáveis, e na segunda, este modelo foi ajustado para cães com insuficiência hepática. O modelo foi desenvolvido com base em estudos farmacocinéticos disponíveis na literatura e nas propriedades físico-químicas do fármaco, obtidas na base de dados DrugBank. A construção do modelo foi realizada no software PK-Sim, enquanto a validação foi feita no RStudio, onde o erro geométrico médio de dobra (GMFE) foi calculado como métrica de avaliação. O modelo para cães saudáveis apresentou bom desempenho preditivo, evidenciado pelo valor da medida de desempenho do GMFE, que variou de 0,8 a 1,25, atendendo ao critério de erro duplo. O regime simulado para cães saudáveis, ou seja, 5 mg/kg (administrado em bolus) seguido de uma infusão contínua à taxa de 0,13 mg/kg/min, foi suficiente e garantiu que todos os indivíduos simulados atingissem a concentração plasmática alvo. Para cães com 60% e 40% de função hepática, houve ajustes na taxa de infusão para garantir que os indivíduos não ultrapassassem a janela terapêutica necessária para a manutenção da anestesia. Os resultados apresentados são indicativos da eficácia e praticidade de um modelo PBPK para propofol em cães, com foco especial na insuficiência hepática.

Palavras-chave: Anestesia de precisão; Modelo farmacocinético; Individualização de dose

ABSTRACT

A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model allows the prediction of the concentration or amount of a drug in different tissues and organs over time. It can be used to simulate and optimize different therapeutic protocols in both healthy and diseased individuals. The objective of this study was to develop a PBPK model for propofol plasma profiles in healthy dogs and dogs with hepatic dysfunction. The study methodology was divided into two phases. The first phase involved creating the PBPK model for healthy dogs, while in the second phase, this model was adjusted for dogs with hepatic insufficiency. The model was developed based on pharmacokinetic studies available in the literature and the physicochemical properties of the drug, obtained from the DrugBank database. Model construction was performed using PK-Sim software, while validation was conducted in RStudio, where the geometric mean fold error (GMFE) was calculated as an evaluation metric. The model for healthy dogs showed good predictive performance, as evidenced by the GMFE performance measure, which ranged from 0.8 to 1.25, meeting the twofold error criterion. The simulated regimen for healthy dogs—5 mg/kg (administered as a bolus) followed by a continuous infusion at a rate of 0.13 mg/kg/min—was sufficient and ensured that all simulated individuals reached the target plasma concentration. For dogs with 60% and 40% hepatic function, infusion rate adjustments were made to ensure that individuals did not exceed the therapeutic window necessary for anesthesia maintenance. The results presented indicate the efficacy and practicality of a PBPK model for propofol in dogs, with a special focus on hepatic insufficiency.

Keywords: precision anesthesia; PK model; dose individualization

INDICADORES DE IMPACTO

A pesquisa sobre modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) aplicada ao uso de propofol em cães saudáveis e com insuficiência hepática apresenta impactos significativos em diferentes áreas. No campo tecnológico, o desenvolvimento de um modelo PBPK permite maior precisão na previsão das concentrações plasmáticas do fármaco, possibilitando a otimização de doses e protocolos anestésicos de forma personalizada. Essa abordagem reduz a necessidade de ajustes empíricos, melhorando a segurança e a eficácia da anestesia veterinária. Os impactos sociais incluem a promoção de um cuidado anestésico mais seguro para os animais, reduzindo riscos de efeitos adversos e melhorando a qualidade da recuperação pós-anestésica, o que pode beneficiar tanto os profissionais da área quanto os tutores. No aspecto econômico, a aplicação do modelo pode contribuir para a redução de custos associados ao uso excessivo ou inadequado de anestésicos, minimizando desperdícios e otimizando recursos em hospitais veterinários e clínicas especializadas. A pesquisa também tem potencial impacto educacional e cultural ao incentivar a adoção de metodologias baseadas em modelagem matemática na prática veterinária, promovendo a modernização da anestesiologia e o aprimoramento do ensino na área. Além disso, a incorporação de modelos farmacocinéticos avançados está alinhada aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da ONU, especialmente no que se refere à inovação na saúde animal e ao uso racional de fármacos. O trabalho possui um caráter extensionista ao possibilitar a aplicação desses modelos em contextos clínicos, beneficiando diretamente veterinários anestesistas, pesquisadores e estudantes. O território impactado inclui instituições de ensino, hospitais veterinários e centros de pesquisa, com a perspectiva de ampliar o uso da modelagem PBPK na individualização da anestesia e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para animais com comprometimentos fisiológicos.

IMPACT INDICATORS

The research on physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling applied to the use of propofol in healthy dogs and those with hepatic insufficiency has significant impacts in various fields. In the technological domain, the development of a PBPK model allows for greater precision in predicting the plasma concentrations of the drug, enabling the optimization of doses and anesthetic protocols in a personalized manner. This approach reduces the need for empirical adjustments, improving the safety and efficacy of veterinary anesthesia. The social impacts include promoting safer anesthetic care for animals, reducing the risks of adverse effects, and enhancing the quality of post-anesthetic recovery, benefiting both veterinary professionals and pet owners. From an economic perspective, the application of the model can help reduce costs associated with excessive or inadequate anesthetic use, minimizing waste and optimizing resources in veterinary hospitals and specialized clinics. The research also has educational and cultural potential by encouraging the adoption of mathematical modeling methodologies in veterinary practice, fostering the modernization of anesthesiology and enhancing education in the field. Moreover, the incorporation of advanced pharmacokinetic models aligns with the United Nations' Sustainable Development Goals (SDGs), particularly in terms of innovation in animal health and the rational use of drugs. This work has an extensionist nature, as it facilitates the application of these models in clinical contexts, directly benefiting veterinary anesthetists, researchers, and students. The impacted areas include educational institutions, veterinary hospitals, and research centers, with the prospect of expanding the use of PBPK modeling for individualized anesthesia and the development of new therapeutic strategies for animals with physiological impairments.

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Referencial teórico	12
2.1. Introdução à Modelagem Farmacocinética.....	12
2.1.1 Farmacométria e farmacologia de precisão	12
2.1.2. Modelos Farmacocinéticos Compartmentais.....	13
2.1.3. Modelos Farmacocinéticos Baseados em Fisiologia (PBPK)	16
2.2. Construção e estruturação de um modelo (PBPK)	18
2.2.1. Estrutura de um Modelo PBPK	18
2.2.2. Compartimentos fisiológicos e parâmetros críticos.....	19
2.2.3. Fontes de dados para construção dos modelos PBPK.....	24
2.2.4. Etapas de Desenvolvimento de um Modelo PBPK	25
2.2.5. Desafios e Limitações dos Modelos PBPK na Medicina Veterinária	27
2.3. Infusão Alvo controlada	28
2.4 Fechamento do Referencial.....	32
3. Artigo	33
4. Considerações finais	47
5. Referências	48

1. INTRODUÇÃO

Lidar com a alta variabilidade inter e intraindividual representa um dos principais desafios da medicina veterinária contemporânea, impactando diretamente a farmacologia e a terapêutica. Essa variabilidade decorre de uma ampla gama de fatores, incluindo diferenças genéticas, raça, idade, peso, sexo, estado fisiológico, metabolismo hepático, função renal, composição corporal e condições patológicas específicas (Paliwal et al., 2024).

Na prática clínica, essas variações afetam significativamente a absorção, distribuição, metabolismo e biotransformação (ADME) dos fármacos, tornando a previsão das concentrações plasmáticas e do efeito terapêutico mais complexa. Além disso, a presença de doenças crônicas, alterações metabólicas ou mesmo o estresse do animal pode modificar a resposta farmacodinâmica, exigindo ajustes individualizados nas doses e nos esquemas de administração (Morales Castro et al., 2023; Pena; Horga; Zapater, 2016).

Esse cenário impõe desafios adicionais ao desenvolvimento e aplicação de protocolos padronizados de tratamento, especialmente em contextos críticos, como na anestesiologia veterinária. Sistemas como a Infusão Alvo Controlada (TCI) têm buscado reduzir essa variabilidade, oferecendo maior precisão por meio de modelos farmacocinéticos, mas ainda enfrentam limitações quando aplicados a populações altamente heterogêneas, como é o caso dos cães (Cattai et al., 2019; Levionnois, 2016).

Portanto, a busca por abordagens mais personalizadas, com a incorporação de parâmetros fisiológicos e laboratoriais específicos de cada paciente, bem como o desenvolvimento de modelos mais robustos e adaptativos, torna-se essencial para superar esses desafios (Knobloch et al., 2006; Kovar et al., 2020). O uso integrado de tecnologias avançadas de monitoramento em tempo real, aliado a algoritmos mais sofisticados para ajustes dinâmicos de doses, representa o futuro da farmacoterapia veterinária, com potencial para otimizar os resultados clínicos e garantir maior segurança e eficácia no tratamento dos pacientes (Cattai et al., 2019).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Introdução à Modelagem Farmacocinética

2.1.1 Farmacometria e farmacologia de precisão

A farmacometria é uma disciplina que aplica ferramentas matemáticas e estatísticas para modelar, analisar e prever a exposição e a resposta a medicamentos. Seu papel é fundamental na pesquisa clínica, auxiliando no desenvolvimento de novos fármacos para uso em humanos e animais, além de otimizar protocolos terapêuticos para diferentes classes farmacológicas. Essa abordagem promove uma tomada de decisão mais racional e embasada, tanto no contexto da pesquisa quanto na prática clínica (Bandeira; Pinto; Carneiro, 2023).

Tem sido amplamente utilizada por agências regulatórias em todo o mundo como uma ferramenta essencial na condução de estudos que constituem etapas fundamentais para o registro de medicamentos. Seu uso permite uma avaliação mais precisa da eficácia, segurança e perfil farmacocinético-farmacodinâmico dos fármacos, contribuindo para decisões mais embasadas durante o processo de aprovação regulatória (Giannuzzi et al., 2024).

Por meio de modelos matemáticos, a farmacometria aprimora a extrapolação de dados da farmacologia clínica, permitindo uma compreensão mais detalhada e precisa dos fenômenos fisiológicos, da ação dos fármacos estudados e dos resultados de ensaios clínicos. Além disso, os modelos farmacométricos possibilitam a previsão de cenários clínicos, contribuindo para a redução do tempo e dos custos associados à pesquisa e ao desenvolvimento de novos medicamentos.(Bandeira; Pinto; Carneiro, 2023).

Lacunas no conhecimento farmacocinético e farmacodinâmico frequentemente resultam em dosagens imprecisas de medicamentos para diferentes populações. Essas imprecisões podem levar a exposições subterapêuticas, resultando em falha no tratamento, ou supratrapêuticas, aumentando o risco de eventos adversos, e no caso de efeitos adversos podem cursar com óbito. Ambas as situações comprometem os resultados clínicos e podem elevar significativamente os custos associados ao tratamento. A aplicação de abordagens

farmacométricas pode minimizar essas discrepâncias, proporcionando regimes de dosagem mais eficazes e seguros para diferentes perfis populacionais (Peck; Shahin; Vinks, 2021).

Na anestesiologia veterinária essas lacunas no conhecimento podem ser ainda mais críticas devido ao estreito índice terapêutico dos fármacos anestésicos e variabilidade entre os indivíduos. Pequenas variações na dose administrada podem resultar em efeitos subótimos ou toxicidade, aumentando os riscos durante os procedimentos. Esse cenário exige protocolos anestésicos altamente personalizados e individualizados, levando em consideração fatores como espécie, raça, idade, peso, estado fisiológico e condição clínica do paciente (Cattai et al., 2019; Mazoit, 2006). A aplicação de abordagens farmacométricas pode contribuir significativamente para otimizar esses protocolos, promovendo maior segurança e eficácia nos procedimentos anestésicos veterinários (Paliwal et al., 2024).

2.1.2. Modelos Farmacocinéticos Compartmentais

Na análise de dados farmacocinéticos, é comum a utilização de métodos como a regressão não linear e técnicas de análise não compartimental. A regressão não linear é frequentemente empregada para ajustar modelos matemáticos aos dados observados, permitindo estimar parâmetros farmacocinéticos importantes, como volumes de distribuição, taxas de eliminação e depuração. Estes parâmetros são conhecidos como parâmetros farmacocinéticos não compartimentais (Gabrielsson; Weiner, 2012).

Por outro lado, uma abordagem farmacométrica mais robusta, conhecida como análise farmacocinética compartimental, tem sido amplamente utilizada. Essa técnica considera o organismo como um sistema composto por compartimentos interconectados, representando diferentes regiões fisiológicas (como sangue, tecidos e órgãos). Cada compartimento é descrito por equações matemáticas que modelam o trânsito do fármaco entre eles, permitindo a estimação de constantes de transferência (Paliwal et al., 2024).

Um modelo farmacocinético compartimental pode ser estruturado em um, dois ou três compartimentos, dependendo da complexidade necessária para descrever o comportamento do fármaco no organismo (Jing; Syafii, 2021). Os compartimentos de um modelo compartimental representam respectivamente:

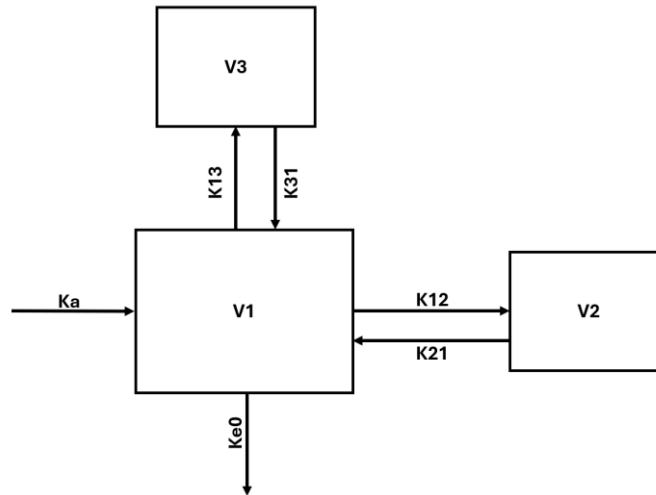
- Compartimento central (primeiro compartimento): representa o plasma e os tecidos altamente perfundidos, como coração, fígado, rins e sistema nervoso

central. É o local inicial de distribuição do fármaco após sua administração. Este compartimento possui uma constante de entrada (k_a), que representa a taxa de absorção, e uma constante de saída (k_e), que representa a taxa de eliminação.

- Segundo compartimento (periférico 1): representa tecidos menos perfundidos, onde o fármaco se distribui mais lentamente. O trânsito entre o compartimento central e este compartimento é regido por constantes de transferência k_{12} (do central para o periférico) e k_{21} (do periférico de volta ao central).
- Terceiro compartimento (periférico 2): representa tecidos com perfusão ainda mais lenta, como tecido adiposo. As constantes de trânsito entre este compartimento e o compartimento central são representadas por k_{13} (do central para o periférico 2) e k_{31} (do periférico 2 de volta ao central).
- Cada compartimento possui um volume específico (V_1, V_2, V_3) que reflete a capacidade desse compartimento de armazenar o fármaco.

Essa estrutura compartimental, frequentemente representada por diagramas (como na Figura 1), permite modelar com maior precisão a absorção, distribuição e eliminação do fármaco no organismo, facilitando o ajuste de doses e a previsão das concentrações plasmáticas e teciduais em diferentes cenários clínicos (Paliwal et al., 2024).

Figura 1: Esquema demonstrando a estrutura de um modelo farmacocinético compartimental de 3 compartimentos contendo os diferentes compartimentos e as constantes de trânsito entre os mesmos



Legenda: K_a representa a absorção; V_1 , V_2 e V_3 respectivos volumes compartimentais; K_{12} , K_{21} , K_{13} e K_{31} representam as constantes de trânsito; K_{e0} representa a constante de eliminação

Fonte: Do autor (2025)

Um modelo farmacocinético compartimental é formalmente representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs), que descrevem a variação das concentrações do fármaco ao longo do tempo em cada compartimento do modelo. Essas equações relacionam a dose administrada, as constantes de trânsito entre os compartimentos e a taxa de eliminação do fármaco (Fleishaker; Smith, 1987).

$$\frac{dA_1}{dt} = \text{Entrada} - K_e A_1 - K_{12} A_1 + K_{21} A_2 - K_{13} A_1 + K_{31} A_3 \quad (1)$$

$$\frac{dA_2}{dt} = K_{12} A_1 - K_{21} A_2 \quad (2)$$

$$\frac{dA_3}{dt} = K_{13} A_1 - K_{31} A_3 \quad (3)$$

Onde A_1 é quantidade no compartimento 1, A_2 é quantidade no Compartimento $K_e A_1$ é a constante de eliminação e as constantes $K_{12} A_1$, $K_{21} A_2$, $K_{13} A_1$ e $K_{31} A_3$ representam o trânsito do fármaco entre os diferentes compartimentos.

2.1.3. Modelos Farmacocinéticos Baseados em Fisiologia (PBPK)

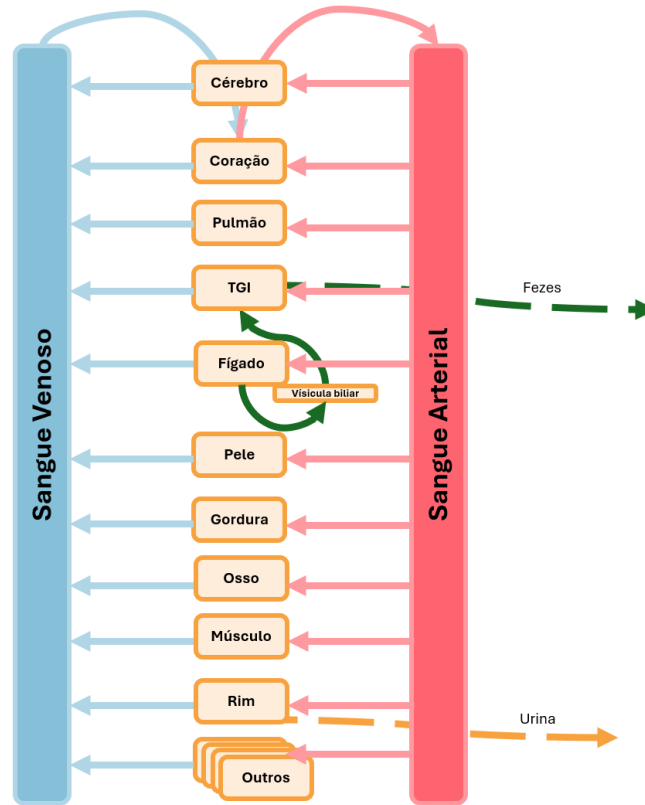
Um modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK – Physiologically Based Pharmacokinetic Model) integra informações detalhadas sobre as propriedades físico-químicas do fármaco, características anatômicas (como volumes específicos de órgãos e tecidos) e parâmetros fisiológicos (como taxas de fluxo sanguíneo para diferentes tecidos e permeabilidade das membranas celulares). Além disso é de extrema importância o uso de perfis plasmáticos reais para otimizar e avaliar o desempenho preditivo do modelo. (Kuepfer et al., 2016).

Devido ao seu maior grau de complexidade em comparação com os modelos compartimentais tradicionais e à riqueza de informações necessárias para sua construção, um modelo PBPK é capaz de prever a concentração do fármaco em qualquer tecido ou órgão específico do organismo (Kovar et al., 2020; Kuepfer et al., 2016).

Sua principal aplicação está na capacidade de simular indivíduos com particularidades fisiológicas e fisiopatológicas, uma vez que permite ajustar parâmetros anatômicos (como volumes de órgãos e tecidos) e fisiológicos (como fluxo sanguíneo, taxas de metabolismo e perfusão tecidual). Isso possibilita mimetizar condições específicas, como insuficiência hepática, insuficiência renal, obesidade, gravidez ou variações relacionadas à idade e sexo (Atoyebi et al., 2024; Kollipara; Ahmed; Praveen, 2023; Kovar et al., 2020; Machado et al., 2023).

Em termos de estrutura, um modelo PBPK apresenta um nível de complexidade significativamente maior em comparação com um modelo farmacocinético compartimental tradicional. Enquanto os modelos compartimentais simplificam o organismo em 1, 2 ou 3 compartimentos representativos, os modelos PBPK dividem o organismo em múltiplos compartimentos fisiologicamente relevantes, correspondentes a órgãos e tecidos específicos, cada um com seus próprios volumes, fluxos sanguíneos e características metabólicas (Kuepfer et al., 2016). A estrutura de um modelo PBPK é apresentada a seguir na figura 2.

Figura 2: Esquema demonstrando a estrutura de um modelo PBPK, com o fluxo sanguíneo arterial passando através de cada compartimento (órgão) e saindo pelo sangue venoso



Fonte: Adaptado de Kovar *et al.*, (2020)

Diferentemente de um modelo farmacocinético compartimental clássico, que geralmente é composto por até três equações diferenciais ordinárias (EDOs) – uma para cada compartimento (central, periférico 1 e periférico 2) – um modelo PBPK pode apresentar dezenas ou até centenas de equações diferenciais, dependendo do número de órgãos e tecidos representados no modelo. Isso representa o alto grau de complexidade de um modelo PBPK frente a um modelo PK compartimental clássico (Atoyebi *et al.*, 2024; Kuepfer *et al.*, 2016).

Além de simular situações fisiológicas e fisiopatológicas específicas, o modelo PBPK possui diversas outras aplicações, conforme ilustrado na Figura 3. Entre as principais, destacam-se a extrapolação entre espécies, a simulação de interações entre dois ou mais fármacos, entre outras aplicações (Kuepfer *et al.*, 2016).

Figura 3: Possíveis aplicações gerais de um modelo PBPK para medicina veterinária e extrapolação entre espécies por meio de modelos translacionais



Fonte: Do Autor (2025) e com informações de Kuepfer *et al.*, (2016). Contêm elementos criados com inteligência artificial

2.2. Construção e estruturação de um modelo (PBPK)

2.2.1. Estrutura de um Modelo PBPK

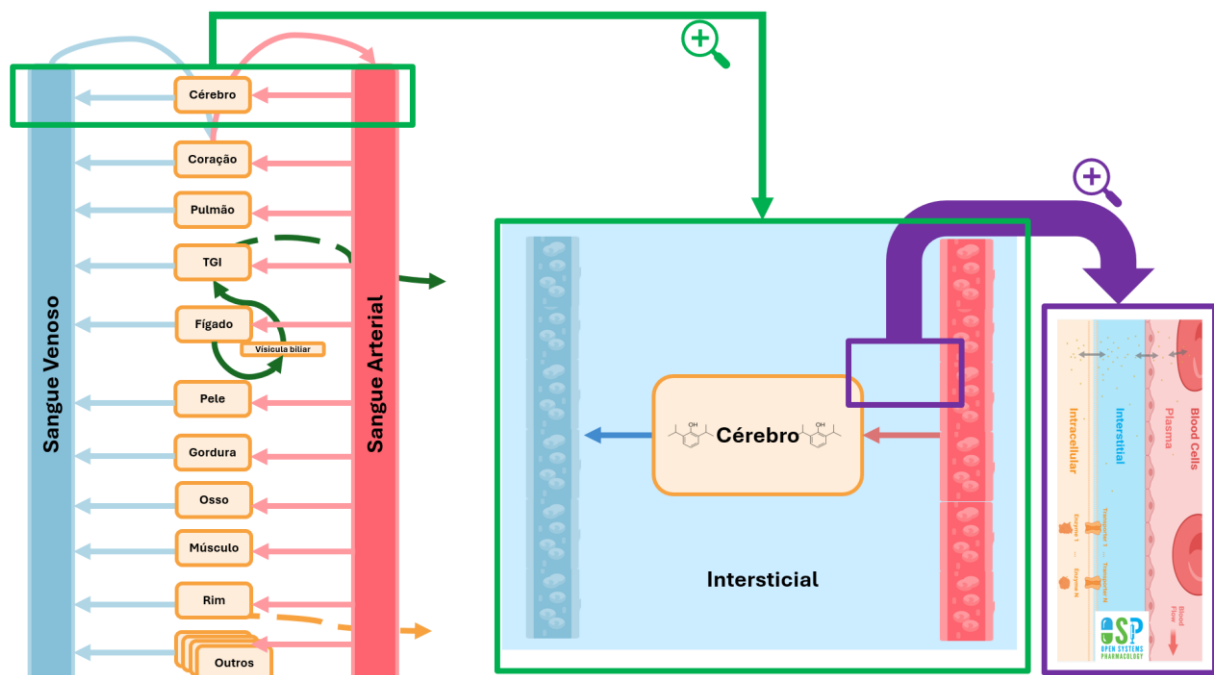
Conforme discutido anteriormente, um modelo PBPK apresenta um nível significativamente maior de complexidade em comparação aos modelos compartimentais clássicos. Essa estrutura íntegra não apenas parâmetros fisiológicos e anatômicos, como volumes dos órgãos e fluxos sanguíneos para cada um deles, mas também parâmetros físico-químicos específicos da molécula, incluindo lipofilicidade, peso molecular e pKa, entre outros. A interação entre esses três conjuntos de parâmetros — fisiológicos, anatômicos e físico-químicos — é fundamental para determinar a distribuição do fármaco ao longo dos diferentes compartimentos representados no modelo PBPK (Kuepfer *et al.*, 2016).

2.2.2. Compartimentos fisiológicos e parâmetros críticos

Para identificar os parâmetros mais críticos de um modelo PBPK, é essencial compreender sua estrutura e os fundamentos farmacocinéticos e fisiológicos que regem o comportamento do fármaco. Isso inclui a análise detalhada do trânsito do composto através das diferentes membranas biológicas do organismo, considerando aspectos como a permeabilidade das membranas, gradientes de concentração, fluxos sanguíneos regionais, e a interação entre as propriedades físico-químicas da molécula e os parâmetros anatômicos e fisiológicos que influenciam sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Toutain; Bousquet-Mélou, 2004; Willmann et al., 2010).

A figura 4 apresenta um esquema mais detalhado da estrutura de um modelo PBPK e nos permite a identificação de parâmetros mais críticos.

Figura 4: Esquema detalhando a estrutura de um modelo PBPK, ilustrando os compartimentos e subcompartimentos do modelo, evidenciando um alto grau de complexidade.



Fonte: Adaptado de Kovar *et al.*, (2020)

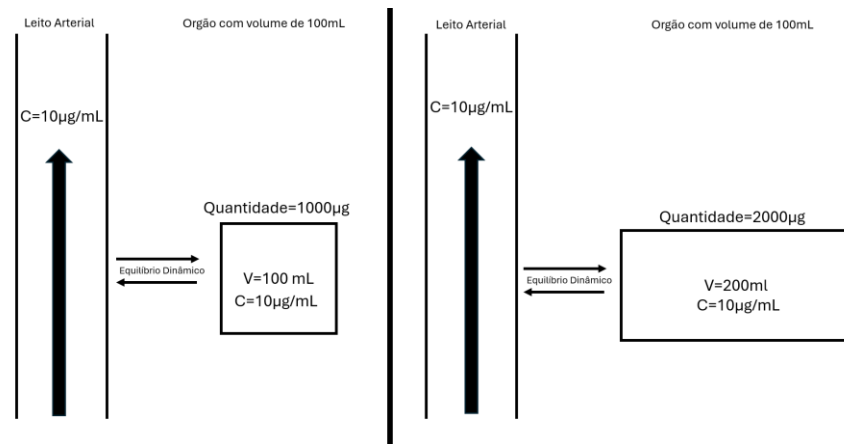
Com base no esquema ilustrado na Figura 4, observa-se que o fármaco é transportado para os diferentes tecidos por meio da circulação arterial. Ao atingir os órgãos-alvo, ele atravessa o espaço intersticial e penetra nas células, onde pode exercer seu efeito terapêutico ou

sofrer metabolismo local. Posteriormente, o fármaco retorna à circulação venosa, sendo conduzido de volta ao coração. A partir daí, ele é novamente bombeado para a circulação sistêmica, reiniciando o ciclo de distribuição. Esse processo contínuo é influenciado por parâmetros como o fluxo sanguíneo regional, a permeabilidade das membranas celulares e as características físico-químicas do fármaco, que determinam sua capacidade de atravessar barreiras biológicas e se distribuir nos compartimentos corporais (Toutain; Bousquet-Mélou, 2004).

Com essa explicação podemos numerar alguns parâmetros essenciais para a criação de um modelo PBPK, são eles:

- **Volume dos órgãos:** Considerando que a maioria dos fármacos se move através das membranas celulares por meio de gradientes de concentração — enquanto alguns dependem de transportadores específicos —, o transporte continuará ocorrendo até que seja alcançado um equilíbrio dinâmico entre os diferentes compartimentos do organismo, assim como demonstrado na figura 5. Esse equilíbrio é caracterizado pela igualdade das concentrações do fármaco nos compartimentos interligados, ajustadas às suas respectivas capacidades de distribuição e eliminação. Na Figura 5, observa-se que, para atingir a mesma concentração do leito arterial, um compartimento de maior volume exigirá, conseqüentemente, uma quantidade maior de fármaco em massa. Esse fenômeno está diretamente relacionado ao conceito de volume de distribuição aparente (em cada órgão) e à afinidade do fármaco por diferentes tecidos, sendo fatores determinantes para a dinâmica de distribuição e tempo necessário para o equilíbrio entre compartimentos (Toutain; Bousquet-Mélou, 2004; Willmann et al., 2010).

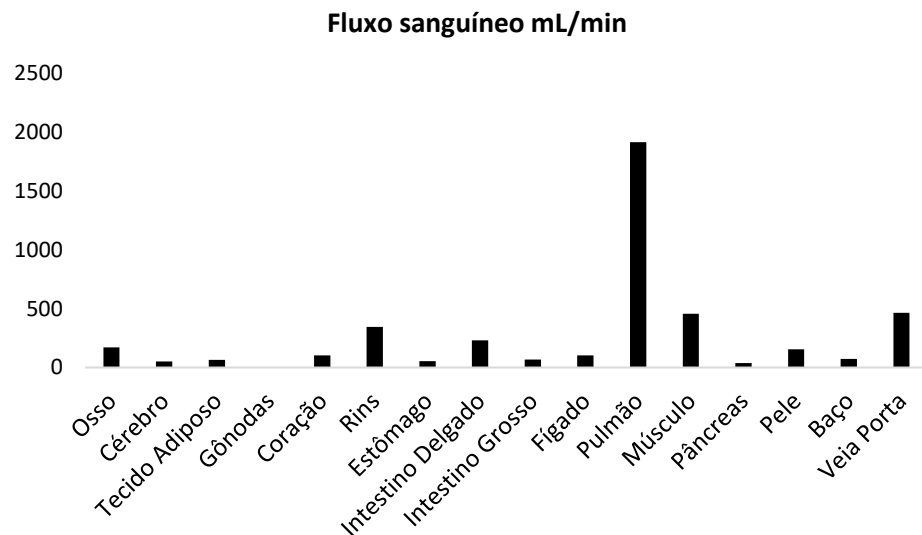
Figura 5: Demonstração do trânsito de um fármaco da circulação sanguínea para órgãos de diferentes volumes, demonstrando como o tamanho do órgão impacta na distribuição do fármaco



Fonte: Do Autor (2025)

- Fluxo sanguíneo: A cada minuto, o coração ejeta um determinado volume de sangue, conhecido como débito cardíaco. No entanto, esse volume não é distribuído de maneira uniforme entre os órgãos, pois o fluxo sanguíneo varia significativamente entre os diferentes tecidos do organismo. Órgãos altamente perfundidos, como fígado, rins e cérebro, recebem uma proporção maior do débito cardíaco, enquanto tecidos menos vascularizados, como tecido adiposo e músculo em repouso, recebem fluxos menores. Essa diferença no fluxo sanguíneo tem impacto direto na distribuição do fármaco, uma vez que órgãos com maior perfusão recebem mais rapidamente uma quantidade maior do fármaco transportado pelo sangue. Consequentemente, o fluxo sanguíneo regional é um parâmetro crítico nos modelos PBPK, influenciando não apenas a velocidade de distribuição do fármaco, mas também suas concentrações nos diferentes compartimentos ao longo do tempo. Portanto, o conhecimento preciso do fluxo sanguíneo para cada tecido é fundamental para prever com maior exatidão a distribuição tecidual do fármaco, bem como para estimar suas concentrações específicas em cada compartimento do modelo PBPK. Os diferentes valores de fluxo sanguíneo para os diferentes órgãos (Willmann et al., 2010) estão demonstrados na figura 6.

Figura 6: Representação da fração do débito cardíaco de um cão distribuída para cada tecido com base no estudo de Willmann *et al.* (2010)



Fonte: Adaptado de Willmann *et al.* (2010)

- **Lipofilicidade:** A lipofilicidade é um parâmetro físico-químico fundamental que descreve a afinidade de um fármaco por ambientes lipídicos, como o tecido adiposo e as membranas celulares. Fármacos com alta lipofilicidade tendem a se acumular preferencialmente em compartimentos ricos em lipídios, o que influencia diretamente sua capacidade de atravessar membranas biológicas por difusão passiva. Esse comportamento afeta diretamente o volume de distribuição (Vd) do fármaco: quanto maior a lipofilicidade, maior será sua capacidade de se distribuir para os tecidos, resultando em um volume de distribuição mais elevado. Por outro lado, fármacos hidrofílicos, com baixa lipofilicidade, tendem a permanecer predominantemente no compartimento intravascular e em tecidos mais aquosos, apresentando um volume de distribuição mais restrito. Portanto, a lipofilicidade não apenas determina a extensão da distribuição do fármaco no organismo, mas também influencia sua velocidade de difusão através das membranas celulares e, conseqüentemente, seu perfil farmacocinético geral (Bruno et al., 2021; Toutain; Bousquet-Mélou, 2004).
- **Ligação a proteínas plasmáticas:** A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é um fator determinante na sua distribuição, metabolismo, excreção e eficácia terapêutica. Somente a fração livre do fármaco — aquela que não está ligada às

proteínas plasmáticas, como a albumina ou a glicoproteína ácida alfa-1 — está disponível para atravessar as membranas biológicas, atingir os tecidos-alvo, ser metabolizada no fígado e excretada pelos rins ou pela bile (Di, 2021). Quanto maior for o grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, menor será a quantidade de fármaco livre disponível para se distribuir nos diferentes compartimentos teciduais e exercer seu efeito terapêutico ou tóxico. Por outro lado, fármacos com baixa afinidade às proteínas plasmáticas têm uma fração livre mais elevada, permitindo uma distribuição mais ampla e rápida pelos tecidos (Poulin, 2024). Esse parâmetro é, portanto, crucial nos modelos PBPK, pois influencia diretamente a biodisponibilidade tecidual do fármaco, sua taxa de eliminação, bem como a intensidade e duração de sua ação farmacológica. O equilíbrio dinâmico entre as frações livre e ligada deve ser cuidadosamente considerado para prever com precisão o comportamento do fármaco no organismo.

Os parâmetros mencionados representam os principais determinantes da cinética do fármaco e devem ser cuidadosamente considerados como parâmetros de entrada em modelos PBPK. Esses parâmetros permitem uma representação mais precisa dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) do fármaco no organismo. Além desses, existem outros parâmetros críticos que, embora fundamentais para a modelagem PBPK, são difíceis de serem medidos diretamente em estudos experimentais ou podem não estar amplamente disponíveis na literatura científica para todos os fármacos (Kuepfer et al., 2016). Exemplos incluem:

- Coeficientes de partição tecido/plasma
- Taxa de permeabilidade através das membranas celulares
- Metabolismo intrínseco em tecidos específicos
- Atividade de transportadores de membrana
- Taxa de eliminação específica para diferentes vias metabólicas

Esses parâmetros podem ser estimados por softwares especializados de modelagem PBPK, como PK-Sim®, Simcyp®, ou GastroPlus®, por meio de algoritmos de otimização e simulação que ajustam os valores com base em dados experimentais limitados, extrapolações *in vitro-in vivo* (IVIVE) e técnicas de ajuste de modelos. Dessa forma, o uso de softwares de modelagem PBPK permite uma abordagem mais robusta e precisa, preenchendo lacunas de

informações experimentais e oferecendo uma compreensão mais abrangente do comportamento do fármaco no organismo. Isso é particularmente relevante para fármacos novos ou em desenvolvimento, nos quais os dados disponíveis podem ser escassos (Kuepfer et al., 2016).

Outro parâmetro importante da molécula, que pode variar entre espécies é o clearance, isto é, a depuração do fármaco da circulação sanguínea. Tanto o valor total quanto sua distribuição entre vias, como renal, hepática, biliar ou outras, podem diferir. Estudos farmacocinéticos geralmente fornecem o clearance corporal total, e alguns também apresentam sua decomposição nessas diferentes vias (Hall et al., 1994; Mandsager et al., 1995; Reid; Nolan, 1996).

2.2.3. Fontes de dados para construção dos modelos PBPK

Com as informações críticas necessárias para a construção de um modelo PBPK em mãos, é possível identificar as principais fontes de dados para obter os parâmetros essenciais. Abaixo, estão listados os principais locais e recursos para adquirir essas informações:

- **Informações de anatomia e fisiologia:** As informações de anatomia e fisiologia geralmente já estão incorporadas nos principais softwares de modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK). Esses programas possuem bibliotecas robustas de parâmetros fisiológicos e anatômicos específicos para diferentes espécies, idades, sexos e estados fisiopatológicos. Isso permite a criação de indivíduos virtuais, representando com alta fidelidade as características populacionais desejadas. O software PK-Sim inclui modelos para as seguintes espécies: humano, macaco, cão (beagle e genérico), porco miniatura, rato de laboratório, camundongo, coelho, gato e vaca (Versão 11.0 update 3, 2024, www.open-systems-pharmacology.org, acessado em 6 de janeiro de 2025).
- **Informações de Físico-química:** As propriedades físico-químicas dos fármacos, como lipofilicidade, peso molecular, pKa e coeficiente de partição octanol-água (LogP), são características intrínsecas da molécula e, portanto, não variam entre as espécies. Essas informações estão amplamente disponíveis em bancos de dados públicos, como: DrugBank, PubChem, ChEMBL e ChEBI. Esses bancos de dados fornecem informações consolidadas sobre as características físico-químicas das substâncias, sendo uma fonte confiável para a parametrização inicial de modelos PBPK. Uma informação que pode variar entre diferentes espécies é o grau de ligação às proteínas

plasmáticas, já que a concentração e a estrutura dessas proteínas podem diferir entre espécies. Essa informação geralmente é encontrada em estudos de farmacocinética ou estudos de ligação a proteínas *in vitro* (Huang *et al.*, 2024; Lin *et al.*, 2022).

- Estudos de farmacocinética: Dados experimentais obtidos em estudos farmacocinéticos são essenciais para a construção e validação de qualquer modelo farmacocinético. Esses dados fornecem informações clínicas reais, permitindo tanto a avaliação comparativa entre os dados simulados e observados quanto a otimização dos parâmetros do modelo com base em observações concretas. Portanto, é impossível desenvolver um modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK) sem dados provenientes de estudos farmacocinéticos. Nessa etapa, podem ser utilizados tanto dados experimentais próprios quanto dados disponíveis na literatura científica, desde que sejam adequados e suficientemente detalhados para suportar a parametrização e validação do modelo (Kovar *et al.*, 2020; Martins *et al.*, 2023).

2.2.4. Etapas de Desenvolvimento de um Modelo PBPK

Um modelo PBPK é estruturado em blocos de construção independentes, permitindo que cada bloco seja desenvolvido separadamente. Esses blocos principais incluem: o composto, que representa as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas da substância; o indivíduo, que abrange os parâmetros fisiológicos específicos, como volumes e taxas de fluxo sanguíneo dos órgãos; e o protocolo de administração, que define a forma, dose e frequência de administração do composto. Cada bloco é construído com as informações enumeradas anteriormente.

A figura 7 apresenta os blocos de construção de um modelo PBPK e as informações que devem ser colocadas dentro de cada um desses blocos

Figura 7: Designação dos blocos de construção de um modelo PBPK contendo as informações necessárias para a construção de cada bloco dentro do Modelo



Fonte: Do Autor (2025). Contém elementos criados com inteligência artificial

A construção de um modelo PBPK deve seguir um fluxo lógico, iniciando pelo ajuste e validação para a via intravenosa em indivíduos saudáveis. Esse passo inicial é essencial, pois permite avaliar diretamente os parâmetros farmacocinéticos sem a influência de fatores relacionados à absorção, estabelecer o modelo distribuição do composto, o que definirá como os coeficientes de partição são calculados pelo modelo. Somente após essa etapa bem-sucedida, o modelo pode ser expandido para outras vias de administração, aplicado a situações específicas ou extrapolado para subpopulações, como gestantes, pacientes com insuficiência renal (nefropatas) ou com insuficiência hepática (hepatopatas). Esse processo garante maior robustez e confiabilidade nas previsões do modelo (Kuepfer et al., 2016; Martins et al., 2020, 2023).

Após a construção, o modelo PBPK deve ser avaliado quanto à concordância com dados experimentais. Essa avaliação é realizada por meio de duas abordagens principais (Kuepfer et al., 2016):

1. Ajuste visual: Comparação gráfica entre as simulações previstas pelo modelo e os dados experimentais observados, permitindo uma análise qualitativa da aderência das previsões às tendências reais dos dados.

2. Medidas de desempenho preditivo: Cálculos quantitativos que avaliam a distância entre os valores observados e os valores preditos pelo modelo. Essas medidas utilizam diferentes fórmulas matemáticas, como o erro médio percentual absoluto (MAPE), o viés médio, o erro geométrico médio de dobra (GMFE), resíduos ponderados e outras métricas estatísticas, fornecendo uma avaliação objetiva da precisão e exatidão das previsões do modelo.

Essas etapas são fundamentais para garantir que o modelo seja confiável e adequado para suas aplicações pretendidas (Huang et al., 2024; Lin et al., 2022; Sager et al., 2015).

É importante destacar que a construção e validação do modelo devem considerar diferentes níveis de dose. Avaliar o desempenho do modelo em múltiplas doses é essencial, pois desvios sistemáticos nas previsões em diferentes faixas de dose podem indicar problemas estruturais no modelo. Essa abordagem é especialmente crítica para fármacos que seguem uma cinética linear previsível, na qual espera-se que a resposta farmacocinética seja proporcional à dose administrada. Identificar e corrigir essas discrepâncias durante a fase de validação contribui para maior robustez e confiabilidade do modelo em diversas condições clínicas (Kuepfer et al., 2016).

2.2.5. Desafios e Limitações dos Modelos PBPK na Medicina Veterinária

Na medicina veterinária, os modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK) são amplamente utilizados em animais de produção com o objetivo de prever os resíduos de fármacos em diferentes tecidos e estimar o período de carência necessário para garantir a segurança do consumo de produtos de origem animal, como carne, leite e ovos (Chou *et al.*, 2022). Esses modelos permitem uma abordagem mais precisa e fundamentada para estabelecer intervalos de segurança, contribuindo diretamente para a saúde pública e o uso responsável de medicamentos veterinários (Chou et al., 2022; Li et al., 2017). É de conhecimento do grupo de pesquisa que para pequenos animais, existe apenas um modelo PBPK desenvolvido especificamente para fins clínicos, que é o artigo apresentado nessa dissertação (Gonzaga et al., 2024).

Porém, como mencionado anteriormente, os estudos de farmacocinética *in vivo* são essenciais para a construção de qualquer modelo farmacocinético, pois representam a única forma de avaliar e otimizar o desempenho preditivo desses modelos. No entanto, esses ensaios

têm um custo elevado, e, no caso de pequenos animais, o financiamento desses estudos é ainda mais desafiador, pelo fato de não existir um interesse em produção animal para essas espécies. Como consequência, as informações necessárias para construir modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia na medicina veterinária são frequentemente escassas.

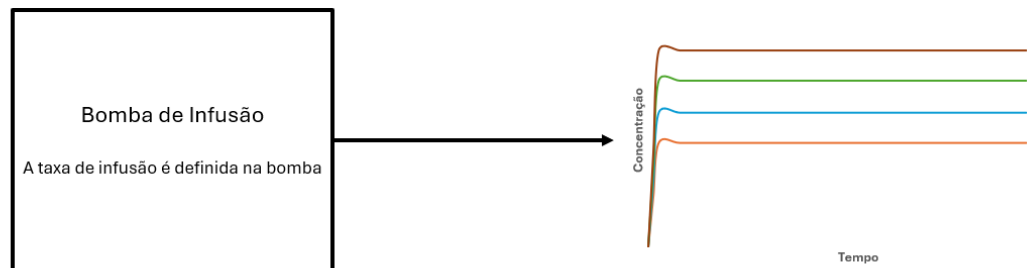
Outros pontos importantes que ainda limitam a aplicação prática dos modelos PBPK na medicina veterinária incluem a falta de avanços em áreas complementares, como métodos de diagnóstico e mensuração de alterações fisiológicas, que são essenciais para fornecer dados mais precisos para alimentar esses modelos (Lawrence; Steiner, 2017).

2.3. Infusão Alvo controlada

Na medicina veterinária, determinados fármacos são frequentemente administrados por meio de infusões intravenosas contínuas ou com taxas de infusões variáveis, com o objetivo de manter concentrações plasmáticas estáveis, evitando flutuações abruptas que possam comprometer a eficácia terapêutica ou provocar efeitos adversos. Para esse tipo de administração, utilizam-se bombas de infusão controladas eletronicamente, que permitem a programação precisa da taxa de administração do fármaco. Essas bombas garantem um fluxo contínuo e controlado, ajustado de acordo com os parâmetros farmacocinéticos e as necessidades específicas do paciente, assegurando assim uma entrega mais eficaz e segura do medicamento (Nora, 2008).

Nesse tipo de administração, a taxa de infusão é controlada, mas não há monitoramento direto e em tempo real das concentrações plasmáticas do fármaco no organismo do paciente. Consequentemente, não é possível determinar com precisão qual é a concentração do fármaco em um dado momento, nem realizar inferências robustas sobre sua distribuição ou possível impacto terapêutico naquele instante. Essas informações dependem, geralmente, de modelos farmacocinéticos pré-estabelecidos, dados populacionais ou medições periódicas por meio de amostras sanguíneas, que permitem estimativas indiretas das concentrações plasmáticas ao longo do tempo (Nora, 2008). A figura 8 apresenta o esquema de como funciona uma infusão de taxa contínua ou variável.

Figura 8: Demonstração do impacto de um sistema de infusão com taxa constante ou variável na variabilidade farmacocinética



Fonte: Do Autor (2025)

Devido à elevada variabilidade interindividual na população canina, fatores como peso, idade, raça, metabolismo hepático, função renal e condições fisiopatológicas podem influenciar significativamente a farmacocinética dos fármacos (Cattai et al., 2019). Essa variabilidade afeta diretamente parâmetros como volumes de distribuição, taxas de eliminação e depuração plasmática, resultando em diferenças na resposta ao tratamento.

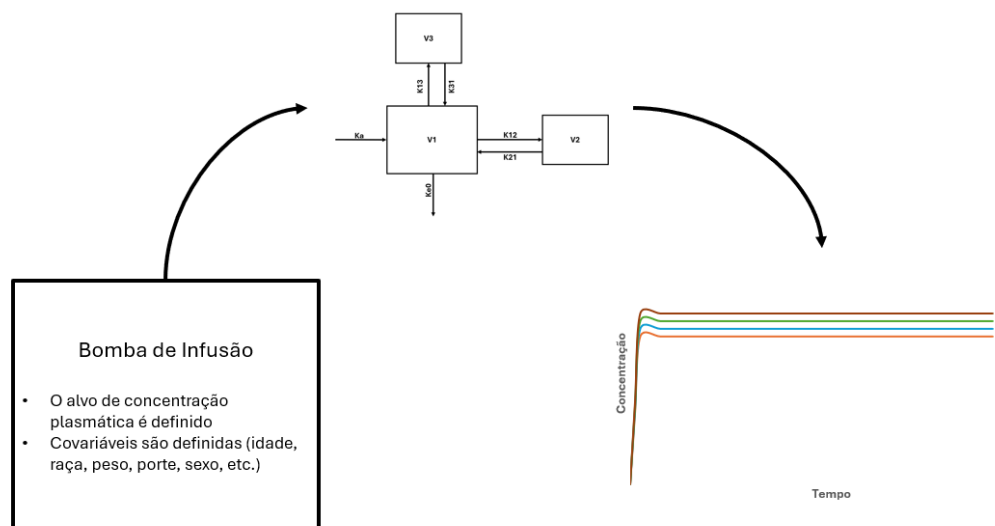
No sistema de infusão contínua ou variável, a taxa de administração do fármaco é ajustada manualmente ou mantida constante ao longo do tempo, sem monitoramento direto das concentrações plasmáticas. Como essa abordagem não considera as características farmacocinéticas individuais de cada animal, podem ocorrer diferenças significativas nas concentrações plasmáticas obtidas, mesmo quando a taxa de infusão e o protocolo de administração são idênticos entre os indivíduos (Russell, 1998).

Essa limitação pode levar a respostas terapêuticas imprevisíveis, com risco de subdosagem, resultando em eficácia insuficiente, ou superdosagem, aumentando o risco de toxicidade. Portanto, em populações com alta variabilidade, como cães, a administração por infusão contínua ou variável exige monitoramento clínico cuidadoso e, sempre que possível, ajustes individualizados para otimizar os resultados terapêuticos (Cattai et al., 2019; Russell, 1998).

Uma modalidade mais avançada de administração intravenosa é a Infusão Alvo Controlada (Target-Controlled Infusion, TCI). Nesse método, o usuário define uma

concentração plasmática alvo desejada, e a bomba de infusão ajusta dinamicamente a taxa de administração para alcançar e manter essa concentração no paciente específico. Esse processo é viabilizado por um modelo farmacocinético embutido na bomba de infusão, que utiliza parâmetros populacionais ou individualizados (como volumes de distribuição, taxas de eliminação e coeficientes de transferência entre compartimentos) para calcular, em tempo real, a taxa de infusão necessária. Dessa forma, a TCI proporciona maior precisão e controle sobre as concentrações plasmáticas do fármaco, minimizando variações indesejadas e otimizando o efeito terapêutico (Cattai et al., 2019). O esquema de uma infusão alvo controlada é apresentado na figura 9.

Figura 9: Demonstração dos impactos de uma infusão alvo controlada na variabilidade farmacocinética, considerando um sistema de TCI controlado por um modelo farmacocinético de três compartimentos



Fonte: Do Autor (2025)

No sistema de TCI, a taxa de infusão é definida por um modelo farmacocinético. Esse modelo reduz significativamente a influência da variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica entre os indivíduos, uma vez que os ajustes na taxa de infusão são feitos automaticamente com base nas estimativas do modelo. Embora ainda exista alguma variabilidade residual devido a fatores individuais, como metabolismo hepático ou função renal, ela é consideravelmente menor quando comparada aos métodos tradicionais de infusão contínua ou variável (Schwilden; Schüttler, 2008).

Como resultado, o sistema TCI oferece maior precisão e previsibilidade na administração de anestésicos, permitindo um controle mais estável das concentrações plasmáticas e, conseqüentemente, um ajuste mais refinado do nível de anestesia. Isso reduz o risco de sub ou superdosagem, melhora a recuperação pós-anestésica e proporciona maior segurança e eficácia durante os procedimentos anestésicos (Bidkar et al., 2024). A figura 10 mostra uma bomba de TCI para humanos.

Figura 10: Bomba de infusão alvo controlada e o visor para definição da concentração plasmática alvo, ilustrada no estudo de Bidkar *et al.* (2024)



Fonte: Bidkar *et al.*, (2024)

Na medicina veterinária, os sistemas de TCI utilizam predominantemente modelos farmacocinéticos compartimentais para calcular e ajustar a taxa de infusão necessária para atingir uma concentração plasmática alvo. Esses modelos simplificam a representação do organismo por meio de compartimentos teóricos (como central, periférico e profundo), conectados por taxas de transferência e eliminação, permitindo estimativas relativamente precisas das concentrações plasmáticas com base em parâmetros populacionais (Cattai et al., 2019; Cuniberti; Huuskonen; Hughes, 2023; Levionnois, 2016; Montefiori et al., 2016).

Por outro lado, os modelos baseados em fisiologia (PBPK) apesar de oferecerem uma representação mais detalhada do organismo ao considerar variáveis específicas, como fluxo sanguíneo para diferentes órgãos, perfusão tecidual e processos enzimáticos, possuem um alto grau de complexidade matemática. Eles envolvem um grande número de equações diferenciais e parâmetros específicos que demandam maior poder computacional e tempo de processamento (Edginton; Schmitt; Willmann, 2006). No entanto, alguns estudos em humanos já utilizam a modelagem PBPK para realizar infusões alvo controladas (Edginton; Schmitt; Willmann, 2006; Ramchandani *et al.*, 2009). Além disso, há um estudo em pôneis que também realizou infusão

alvo controlada utilizando um modelo PBPK, para controlar uma infusão de cetamina (Knobloch *et al.*, 2006).

A incorporação de modelos PBPK em sistemas de TCI representaria um avanço significativo para a medicina veterinária e anestesiologia veterinária. Essa abordagem possibilitaria uma personalização mais precisa da administração do fármaco, ajustando a taxa de infusão com base em parâmetros fisiológicos e dados laboratoriais específicos de cada paciente, como peso, idade, função hepática, função renal, níveis de proteínas plasmáticas e outros biomarcadores relevantes. Assim, seria possível reduzir ainda mais a variabilidade interindividual e melhorar a precisão no controle das concentrações plasmáticas e, conseqüentemente, do efeito terapêutico.

Embora a implementação prática de modelos PBPK ainda enfrente desafios, como alta demanda computacional e complexidade matemática, o avanço tecnológico, aliado ao desenvolvimento de softwares mais eficientes e hardware mais robusto, pode viabilizar sua aplicação em bombas de infusão no futuro.

2.4 Fechamento do Referencial

A alta variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica observada na medicina veterinária, especialmente em populações heterogêneas como a de cães, representa um desafio significativo para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos seguros e eficazes. Modelos farmacocinéticos compartimentais e baseados em fisiologia (PBPK) são ferramentas poderosas que possibilitam avanços na previsão de concentrações plasmáticas e no ajuste de doses individualizadas.

Embora os modelos compartimentais sejam amplamente utilizados devido à sua simplicidade e eficiência computacional, eles apresentam limitações ao não considerar variáveis fisiológicas específicas, muitas vezes essenciais para descrever com precisão as diferenças interindividuais. Por outro lado, os modelos PBPK, apesar de sua complexidade e maior demanda computacional, oferecem uma abordagem mais detalhada e adaptável, permitindo previsões personalizadas baseadas em parâmetros específicos do paciente e condições fisiopatológicas.

No contexto da administração intravenosa, a Infusão Alvo Controlada (TCI) surge como uma inovação promissora, fornecendo maior precisão e estabilidade na manutenção das

concentrações plasmáticas. No entanto, a integração de modelos PBPK em sistemas de TCI veterinária ainda requer avanços tecnológicos e a superação de desafios, como a escassez de dados experimentais específicos e o custo elevado das validações *in vivo*.

O futuro da farmacoterapia veterinária caminha para a incorporação de abordagens mais personalizadas, combinando modelos matemáticos robustos com tecnologias avançadas de monitoramento em tempo real. Essa integração tem o potencial de transformar a prática clínica, aumentando a segurança, a eficácia e a previsibilidade dos tratamentos, ao mesmo tempo em que reduz riscos e custos associados. Investimentos em pesquisa e desenvolvimento são indispensáveis para preencher lacunas de conhecimento e consolidar o uso dessas tecnologias em populações animais, promovendo um cuidado mais preciso e individualizado.

3. ARTIGO



Article

Advances in Canine Anesthesia: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Predicting Propofol Plasma Profiles in Canines with Hepatic Impairment

Lucas Wamser Fonseca Gonzaga ¹, Beatriz Monte Egito ¹, João Bosco Costa Coelho ¹, Gabriela Pereira Souza ¹, Frederico Severino Martins ² and Marcos Ferrante ^{1,*}

¹ Department of Veterinary Medicine, Universidade Federal de Lavras, Lavras 37200-900, MG, Brazil; lucaswamserfg@gmail.com (L.W.F.G.); beatriz.egito@hotmail.com (B.M.E.); coelhojbosco@gmail.com (J.B.C.C.); mvgabrielasouza@hotmail.com (G.P.S.)

² Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bl. 13B, São Paulo 05508-000, SP, Brazil; fredseverinomartins@gmail.com

* Correspondence: marcosferrante@gmail.com

Abstract: Background: A PBPK model allows the prediction of the concentration of drug amounts in different tissues and organs over time and can be used to simulate and optimize different therapeutic protocols in healthy and sick individuals. The objective of this work was to create a PBPK model to predict propofol doses for healthy canines and canines with hepatic impairment. **Methods:** The study methodology was divided into two major phases, in which the first phase consisted of creating the PBPK model for healthy canines, and in the second phase, this model was adjusted for canines with hepatic impairment. The model for healthy canines presented good predictive performance, evidenced by the value of the performance measure of the geometric mean fold error that ranged from 0.8 to 1.25, meeting the double error criterion. The simulated regimen for healthy canines, i.e., of 5 mg/kg (administered as a bolus) followed by a continuous infusion at a rate of 0.13 mg/kg/min, was sufficient and ensured that all simulated subjects achieved the target plasma concentration. Canines with 60% and 40% liver function had infusion rate adjustments to ensure that individuals did not exceed the therapeutic window for maintenance of anesthesia. **Results:** The results presented in this manuscript are suggestive of the effectiveness and practicality of a PBPK model for propofol in canines, with a particular focus on hepatic impairment.

Keywords: precision anesthesia; PK model; dose individualization



Citation: Gonzaga, L.W.F.; Egito, B.M.; Coelho, J.B.C.; Souza, G.P.; Martins, F.S.; Ferrante, M. Advances in Canine Anesthesia: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Predicting Propofol Plasma Profiles in Canines with Hepatic Impairment.

Pharmaceuticals **2024**, *17*, 1720.

<https://doi.org/10.3390/ph17121720>

Academic Editor: Anna Artese

Received: 4 November 2024

Revised: 14 December 2024

Accepted: 16 December 2024

Published: 19 December 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Propofol (2,6-diisopropylphenol) is an ultra-short-acting hypnotic agent that, similar to barbiturates, induces sedation and hypnosis but lacks analgesic effects. Chemically, propofol stands out as the sole intravenous anesthetic agent suitable for the induction and maintenance of anesthesia [1].

This drug is widely employed as an intravenous anesthetic for canines, with a wide range of recommended doses for induction and maintenance of anesthesia, and is known for its short duration of action and rapid distribution and metabolism carried out predominantly by hepatic enzymes [1,2]. The most prominent undesirable effect of propofol is its marked depression of cardiovascular and respiratory parameters, which can be fatal [3].

It is imperative to note that liver dysfunctions can significantly influence the metabolism of propofol. This drug's pharmacokinetic parameters exhibit variations between healthy canine populations and those with liver complications. In individuals with liver issues, propofol often achieves greater plasma concentrations (85%) and persists in the system for longer durations [4].

In the modern age of veterinary science, computational pharmacokinetic models have risen to prominence. These models are applied for new drug development, regulatory compliance, clinical study design, and personalized therapeutic strategies [5]. Among these, the physiology-based pharmacokinetic (PBPK) models stand out, enabling the simulations of drug concentrations over time across different tissues and organs [6,7].

PBPK modeling is a vital tool in veterinary pharmacology, providing a detailed understanding of drug kinetics in animals. This approach, which integrates animal-specific physiological and anatomical data with drug properties, is crucial for several reasons. It allows for species-specific drug dosing, enhancing the safety and effectiveness of veterinary treatments. PBPK models are instrumental in new drug development, facilitating the extrapolation of data across species. They also aid in meeting regulatory requirements for drug approval by providing a comprehensive pharmacokinetic index. Additionally, PBPK modeling holds the potential for personalized veterinary medicine, considering individual animal characteristics for tailored treatments. Overall, PBPK modeling significantly advances veterinary care by improving drug efficacy, safety, and development processes [8].

The motivation for this study lies in the existing gap in the application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for companion animals in clinical contexts. Although PBPK modeling is widely known and utilized, most published models to date focus on production animals and exhibit a relatively simplified structure [9,10]. This work represents a significant advancement in the development of a PBPK model for companion animals with a high degree of complexity, using PK-Sim (Version 11.0, 2023, www.open-systems-pharmacology.org, accessed on 10 January 2024), a robust and widely recognized software for physiologically based pharmacokinetic modeling. Unlike existing preclinical and translational studies, this model is tailored for specific clinical applications, offering novel insights and greater potential for applicability in veterinary practice. Thus, the present study contributes to filling an important gap in the field of veterinary pharmacology and expands the use of PBPK to new frontiers of application. In this study, the primary objective was to develop a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model specifically to predict propofol concentration in canines. Building upon this foundational model, our secondary goal was to adjust dosage regimens for simulated canine groups exhibiting varying degrees of liver impairment. This research endeavor was undertaken with the ultimate aim of enhancing the safe and efficacious administration of propofol in canines affected by hepatic conditions.

2. Results

The model was constructed for healthy adult canines based on the structure available in the PK-Sim software (<https://www.open-systems-pharmacology.org>, accessed on 10 January 2024). The structural details of the model can be found in the software's manual. However, due to the absence of data regarding enzymatic expression and activity in canines, propofol's total hepatic clearance was considered, resulting in 47.08 mL/kg/min.

The model was validated using data from seven studies, each employing different intravenous administration techniques—either a single bolus or a combination of bolus followed by infusion. The model effectively predicted the clinical data, as shown in Figure 1. The geometric mean fold error (GMFE) ranged between 0.8 and 1.25, which can be further explored in Figure 2 and Table 1.

Table 1. Geometric mean fold error (GMFE) of AUC.

Reference	AUClast		
	Pred. ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Obs. ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Pred./Obs.
Reid and Nolan (1996) [11]	2.25	2.86	0.79
Nolan and Reid (1993) [12]	13.81	12.04	1.15
Luiz (2012) [13]	14.05	14.61	0.96
Cockshott et al. (1992) [14]	85.63	80.53	1.06
Hall et al. (1994) [15]	26.93	26.07	1.03
Hughes and Nolan (1999) [16]	10.92	8.87	1.23
Nolan et al. (1993) [17]	2.92	1.56	1.87
Zoran et al. (1993) [18]	2.19	1.51	1.45
Mandsager et al. (1995) [19]	25.89	23.93	1.08

The sensitivity analysis was conducted with all model parameters. Those with the most significant impact on AUC and maximum plasma concentration parameters are illustrated in Figure 3. A sensitivity value of +1.0 indicates that a 10% increase in the analyzed parameter leads to a 10% increase in simulated AUC, as described by Kovar et al. (2020) [20]. As illustrated in Figure 3, muscle volume was the most sensitive parameter, followed by adipose tissue volume. The remaining parameters did not exhibit an influence on the curve.

Given that the concentration following the initial bolus remains unchanged with decreases in total plasma clearance (Figure 4), and noticeable modifications in plasma concentration only occur during the maintenance period, adjustments were made solely to the infusion rates. Figure 4 illustrates that the most significant difference in median plasma concentration between groups is observed at 3 h, marking the conclusion of the continuous infusion conducted for anesthetic maintenance. In the present study, simulations were conducted for individuals with decreases of 20%, 40%, 60%, and 80% in total propofol plasma clearance to mimic simulations that impair liver function. Figure 5 displays the medians of the different simulated populations, along with concentrations of 2.5–4.7 µg/mL and 2.15 µg/mL used as reference values for induction/maintenance and anesthetic recovery, respectively.

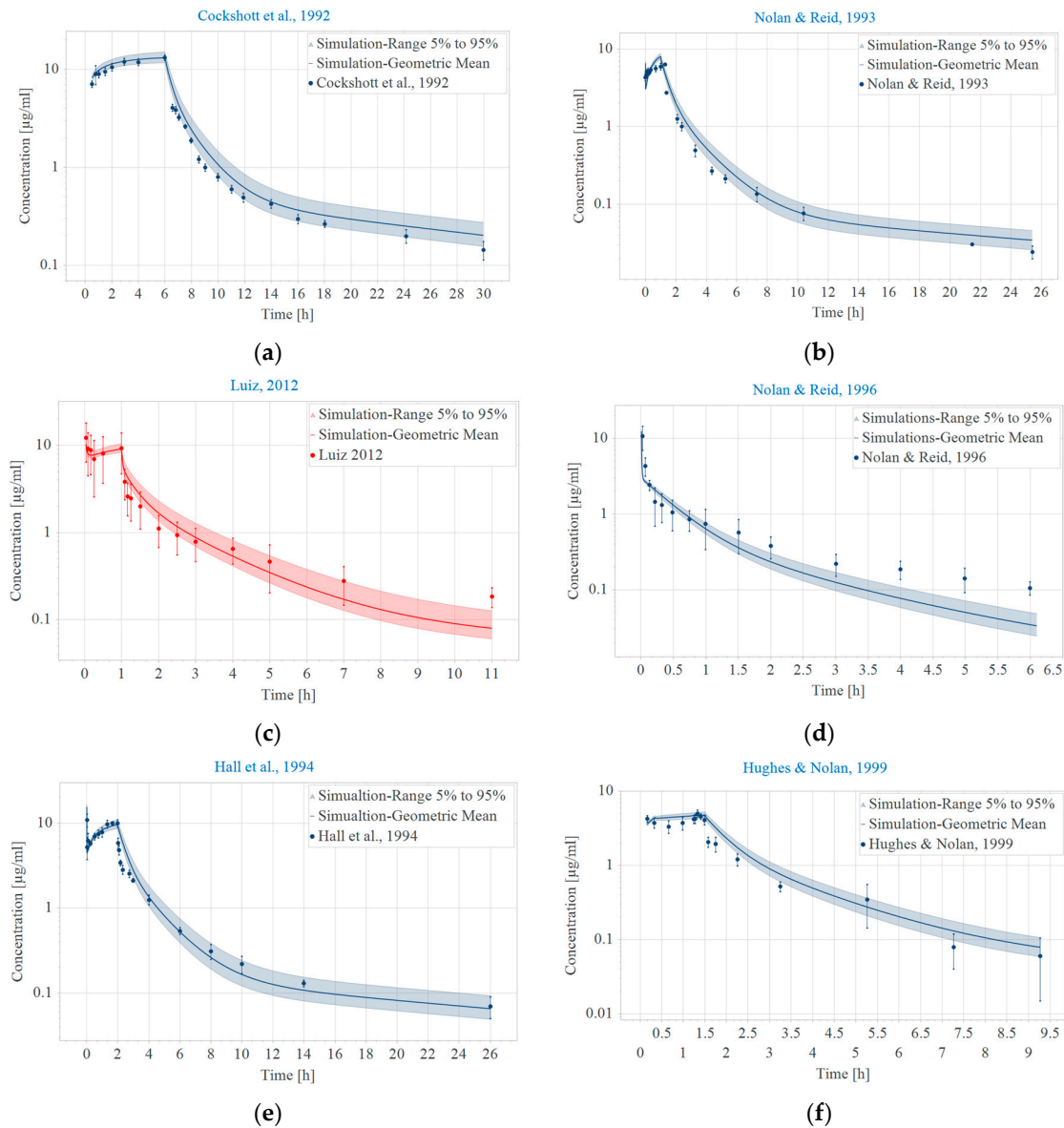


Figure 1. Cont.

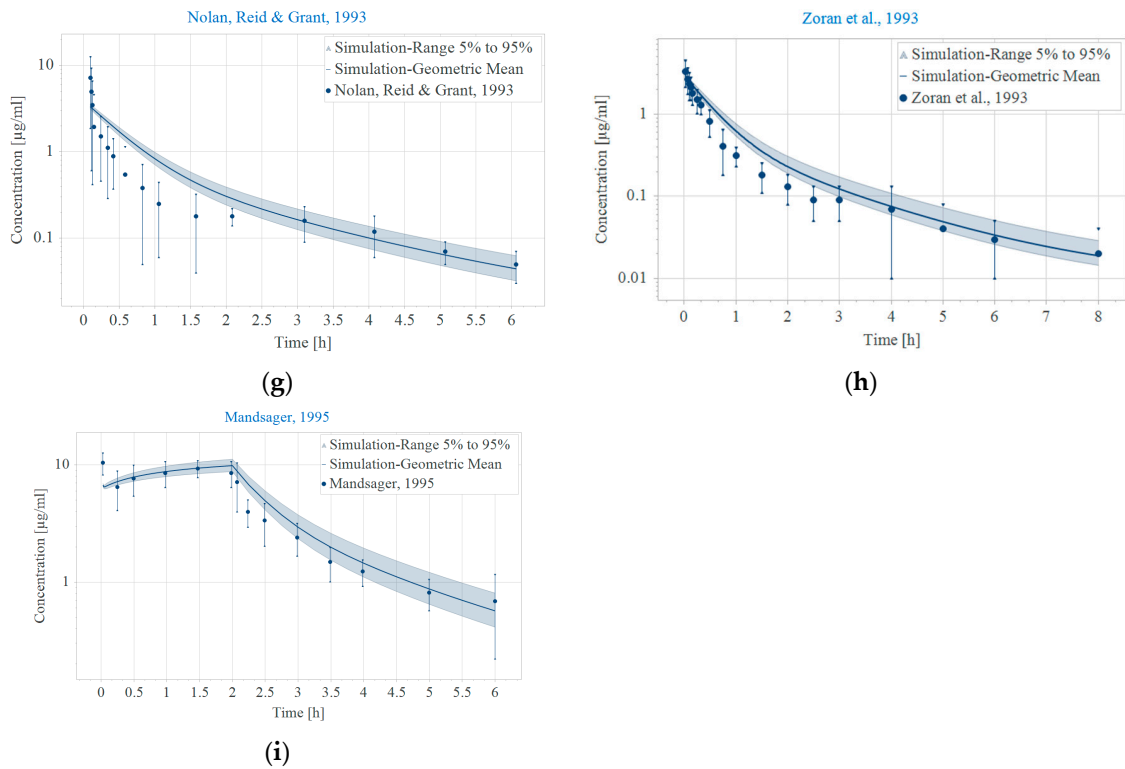


Figure 1. Adjustment of observed and predicted data by the pharmacokinetic model [9–12]. (a–d) for construction and [13–17] (e–i) for validation. Blue, venous blood; red, arterial blood. Population simulations ($n = 1000$) are shown as solid lines with shaded areas (geometric mean and geometric standard deviation). The observed data are shown in circles \pm standard deviation.

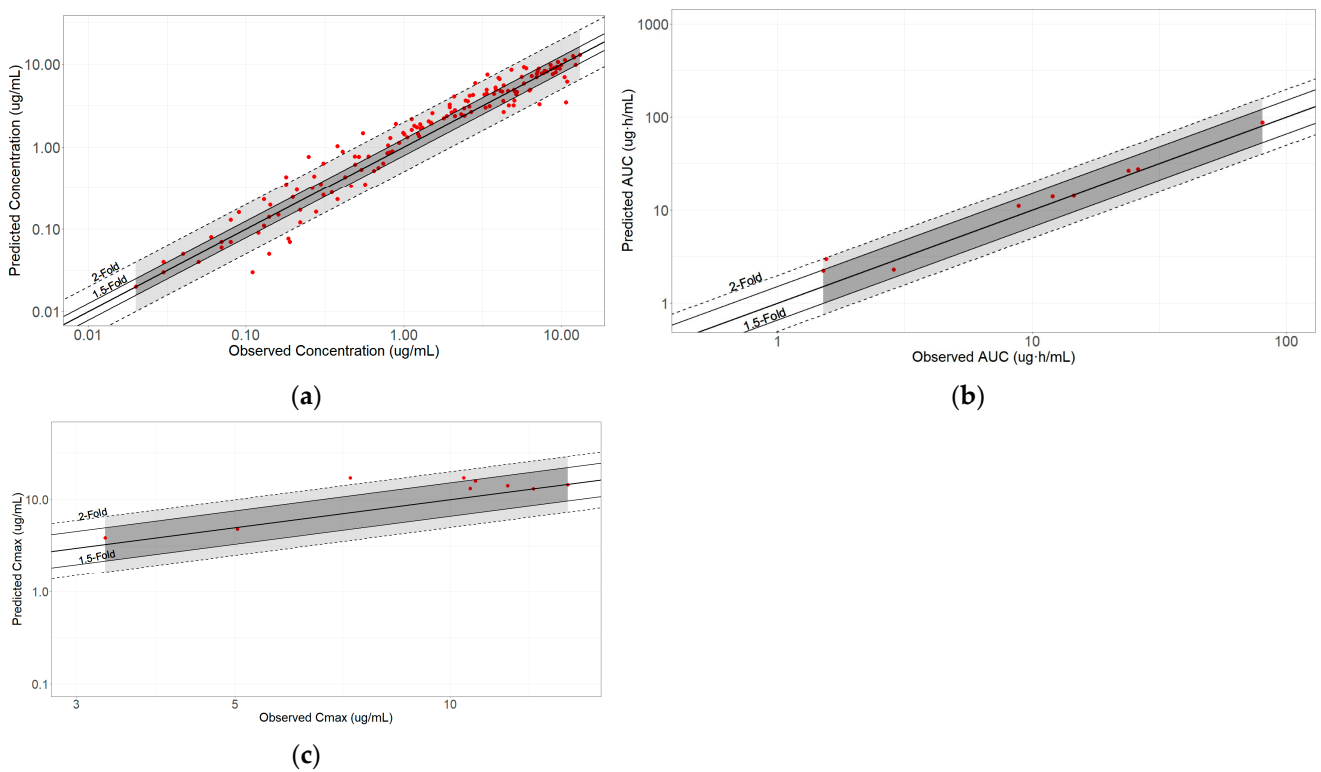


Figure 2. Observed and predicted values. (a) Plasma concentration; (b) area under the curve from the first to the last point; and (c) maximum plasma concentration.

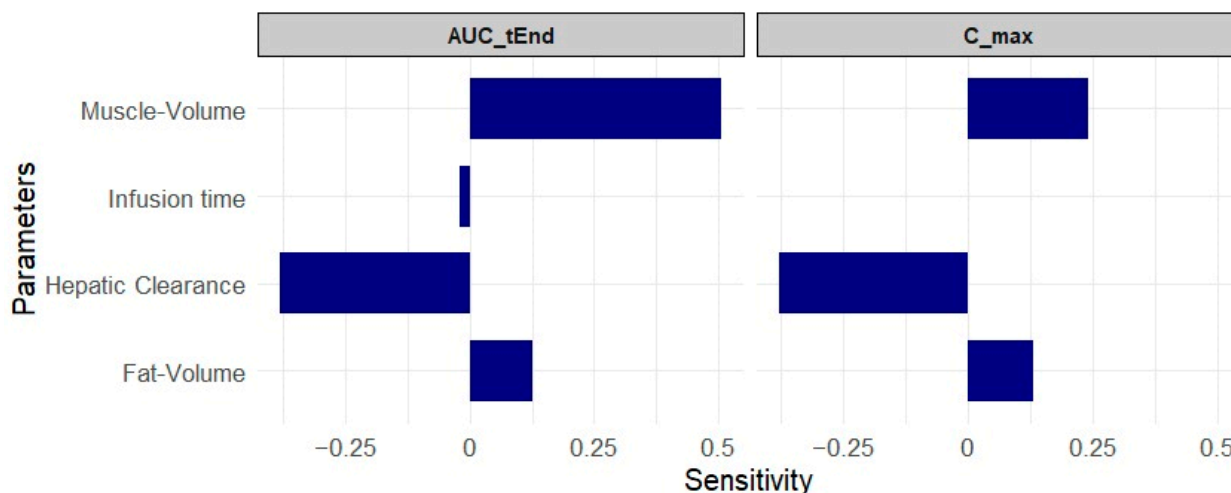


Figure 3. Sensitivity analysis demonstrating the impact of changes in different parameters under the model parameters.

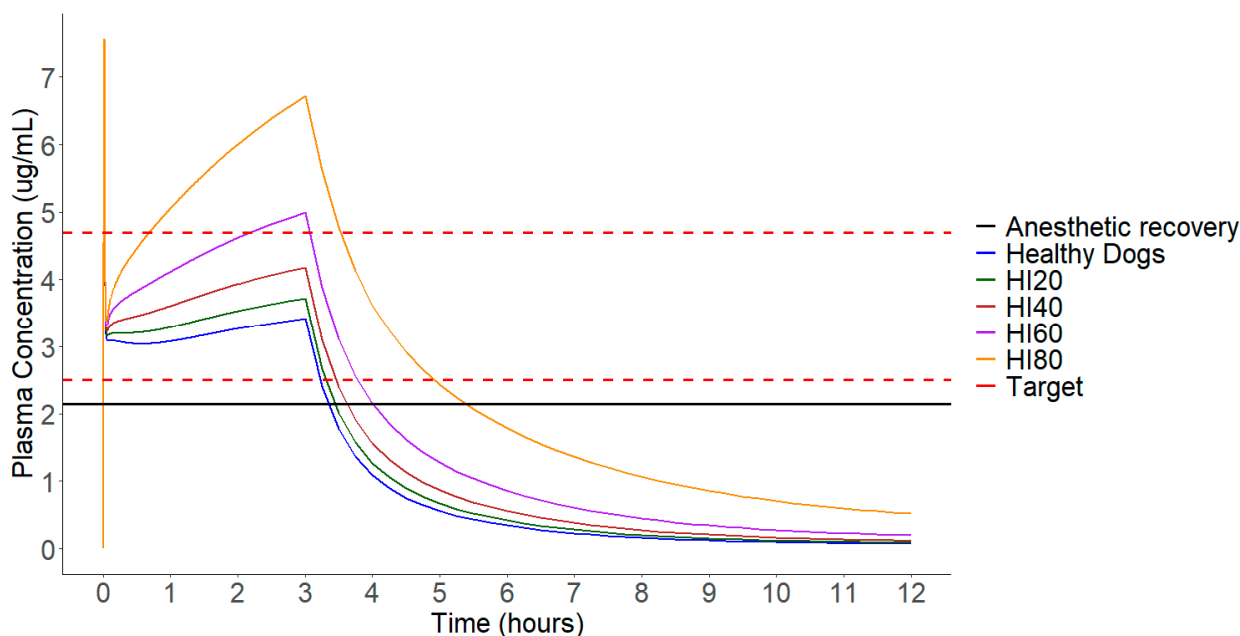


Figure 4. Median plasma concentration of various simulated populations 12 h after a 5 mg/kg bolus administration over 30 s followed by a 0.13 mg/kg/min infusion over 3 h. Dashed lines represent the target concentration range of 2.5 to 4.7 µg/mL. Solid black line represents the target concentration for anesthetic recovery.

For healthy canines, a 5 mg/kg dose (administered as a bolus) followed by a continuous infusion at a rate of 0.13 mg/kg/min was found to be sufficient. This regimen ensures that more than 95% of 1000 simulated canines maintain their propofol concentrations within the target range at the end of the maintenance period (Figure 6).

For canines with 40% hepatic impairment, a 5 mg/kg bolus followed by a 0.105 mg/kg/min infusion was recommended. It is noteworthy that 1.5% of these canines may have plasma concentrations at the end of the maintenance period that exceed the desired upper limit, but they do not reach 6.5 µg/mL, which could lead to potential unwanted effects [21].

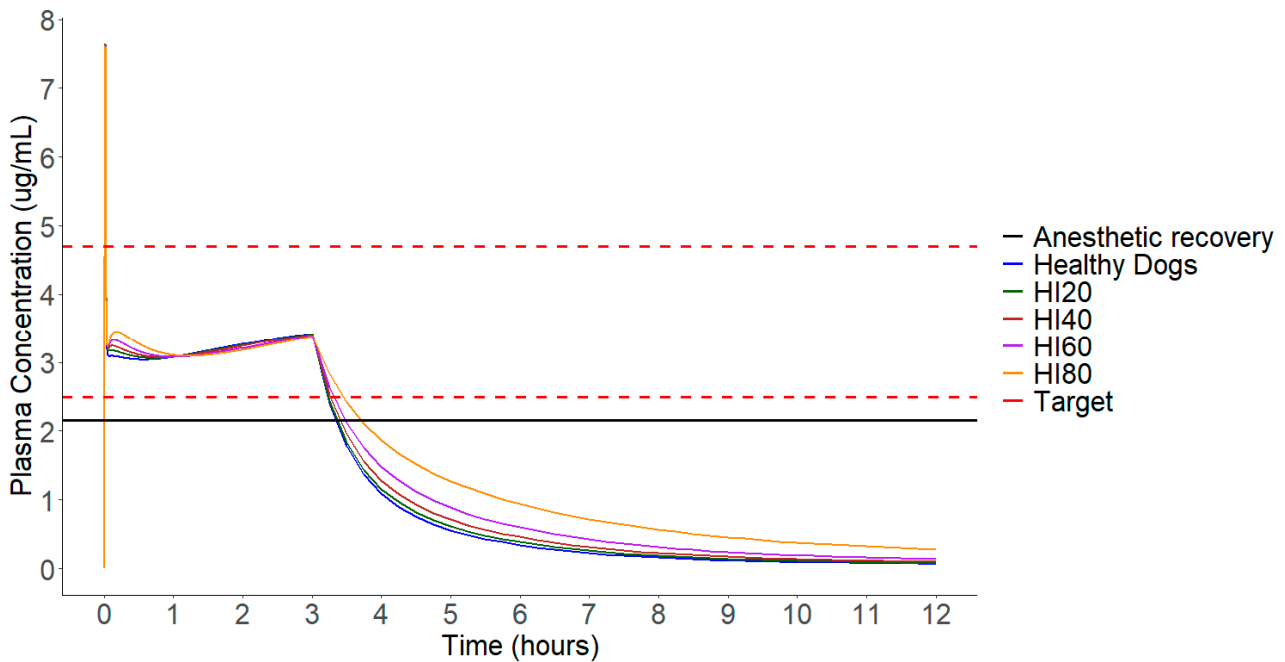


Figure 5. The median plasma concentration of various simulated populations 12 h after the administration of the protocol adjusted for each group. Dashed lines represent the target concentration range of 2.5 to 4.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Solid black line represents the target concentration for anesthetic recovery.

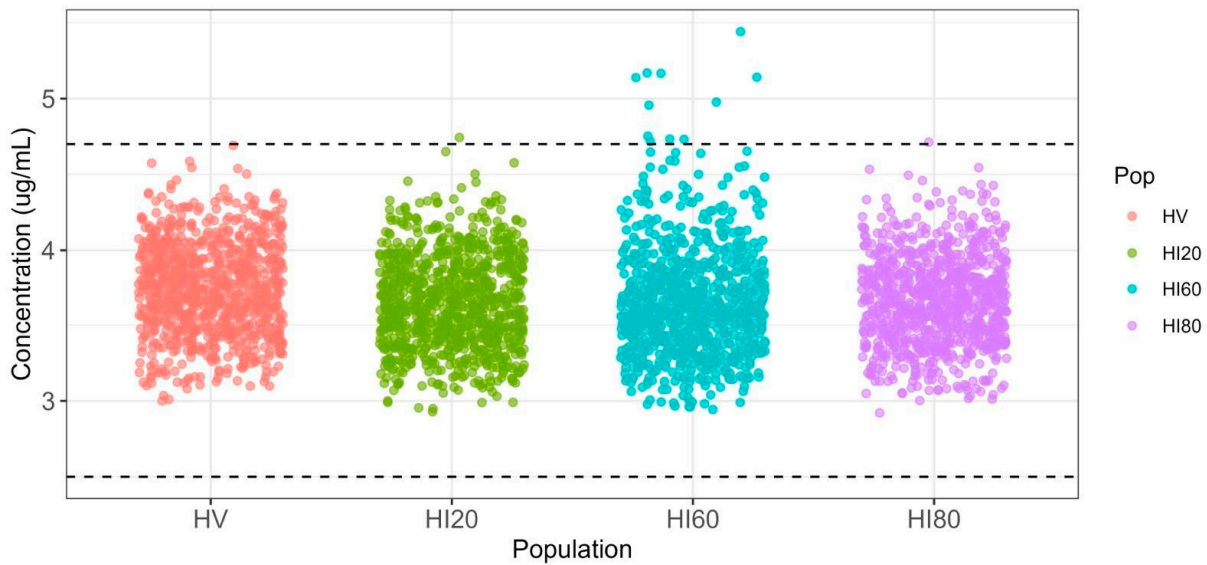


Figure 6. Population distribution of maximum plasma concentrations achieved after dose adjustment in canines with different levels of hepatic impairment, including healthy canines. Dashed lines represent the target concentration range of 2.5 to 4.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

On the other hand, dogs with 60% hepatic dysfunction required a bolus of 5 mg/kg combined with an infusion of 0.086 mg/kg/min. Under this adjusted regimen, only 0.1% of the dogs had plasma concentrations exceeding the upper limit of 4.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at the end of the maintenance period.

Lastly, canines with 80% hepatic dysfunction required a 5 mg/kg bolus followed by a 0.06 mg/kg/min infusion. Additional information about this data are visualized in Figures 4–6.

The recovery time increased by 27%, 68%, 172%, and 550%, compared to the healthy group ($p < 0.0001$), in the HI20, HI40, HI60, and HI80 groups, respectively, as depicted in

Figure 4. These results indicate a significant relationship between anesthesia recovery time and the level of hepatic impairment.

Figure 5 shows the median concentrations of the different groups after protocol adjustments. All protocols were statistically based on the AUC from the start of the bolus to the end of the infusion, revealing no statistical difference between the protocols ($p = 0.97$). However, when comparing AUC_{3-12 h} values, a significant difference between the groups is noticeable ($p < 0.0001$). Thus, even after adjusting infusion rates, differences in anesthesia recovery times among individuals still persist. Even after adjusting the doses, the recovery times vary among populations. However, when comparing the difference in recovery between the 80HI and healthy groups in the adjusted protocols (43–22 min) with the difference in the same groups without dose adjustment (143–22 min), it is noticeable that the difference is considerably smaller.

Figure 6 shows the plasma concentrations of propofol at 3 h, corresponding to the end of the continuous infusion period for anesthetic maintenance, in 1000 simulated individuals with adjusted protocols. A similar distribution of values was observed, with only a few individuals exceeding the upper limit of the anesthetic concentration window (4.7 µg/mL). No individuals surpassed the concentration of 6.5 µg/mL, which is associated with the risk of apnea [21].

3. Discussion

The present study's innovative application of the pharmacokinetic model to a simulated canine population, particularly those with varying degrees of hepatic impairment. This model's adaptability in addressing hepatic impairment is critical, as liver function significantly influences drug metabolism, especially for medications like propofol. The model provides veterinarians with detailed dosing recommendations for propofol, tailored to different levels of hepatic impairment, which range from mild (20% impairment) to severe (80% impairment). These recommendations are valuable in veterinary practice, as they allow for the customization of propofol dosages according to the individual health conditions of each patient. Such tailoring is crucial in minimizing the risk of adverse effects while ensuring that the anesthesia remains effective.

Furthermore, the results of this study emphasize the importance of maintaining propofol plasma concentrations within a specific target range. This is essential for ensuring safe anesthesia and promoting successful recovery in animals. The model's ability to optimize dosing regimens contributes significantly to achieving these target concentrations in a high percentage of simulated canines across different groups of hepatic function. This level of precision in dosing not only improves the safety and efficacy of anesthesia but also underscores the model's practical utility in clinical settings. It demonstrates how advanced pharmacokinetic modeling can be directly applied to enhance patient care, aligning dosing strategies with individual physiological variations. This approach, therefore, represents a significant advancement in veterinary anesthesiology, offering a more individualized and safer anesthesia management for canines with hepatic impairments.

This study utilized pharmacokinetic modeling data extracted from the literature published in journals indexed in the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, as well as from a thesis presented by a Brazilian research team. All selected studies describe the analytical technique used and the calibration methods. The strategy of building models based on literature has been adopted in other works, such as the study conducted by Chou et al., 2022 [9], which developed three PBPK models for veterinary drugs used in production animals. We acknowledge, however, that this initial PBPK model of propofol in dogs could be improved by incorporating studies that estimate concentration profiles related to physiological variables in specific populations. In the future, we hope that new pharmacokinetic studies will be conducted to increase the complexity and predictive capacity of this PBPK model of propofol in dogs. The propofol model was developed and validated with nine different studies with varying propofol administration methods. The geometric mean fold error (GMFE) values ranging from 0.8 to 1.25 indicate that the model

accurately predicts the clinical data. The acceptance criterion used was that of double error, which was also employed in the validation in the study by Kovar et al. (2020) [20]. This is a crucial step in ensuring the reliability of the model's predictions.

The sensitivity analysis highlights the factors that influence propofol exposure in canines, including infusion rate, hepatic clearance, and the volumes of muscle and fat. This information is essential for understanding how different variables affect the drug's pharmacokinetics, providing insights that can guide clinical practice. Propofol is a lipophilic drug with high distribution in tissues with high concentrations of fat, such as subcutaneous fat, visceral fat, and brain tissue. Obese animals can present different pharmacokinetic profiles, which makes it important to conduct future studies with this specific population [22].

Propofol has a rapid distribution leading to quick induction. It is metabolized by the enzyme CYP2B11 and has a high hepatic extraction rate. Due to these characteristics, its action is short-lived [22,23]. After bolus administration, the drug is initially distributed and subsequently eliminated, so the drug concentration post-bolus does not vary significantly with the level of hepatic impairment.

The model allowed us to highlight variations in propofol plasma concentrations during continuous infusion at a rate of 0.14 mg/kg/min, along with the corresponding adjustments for each group to prevent adverse effects. Protocol adjustments were based on the values of the area under the curve from the beginning to the end of the infusion (AUC_{0-3}) ($p < 0.05$) calculated from 1000 simulated individuals. In the study conducted by Montanha et al. (2022) [24], the strategy of comparing AUC values was employed as a method to adapt dexamethasone doses in patients with liver disease and COVID-19. This approach proved effective in equalizing AUC values and consequently the drug exposure, considering that individuals exhibit changes in pharmacokinetics. In this study, the same approach was used; however, even after protocol adjustments, there was a statistical difference in post-infusion plasma concentration profiles (AUC_{3-12}), suggesting a discrepancy in recovery times between individuals with hepatic impairment and healthy ones. This occurs because adjustments in continuous infusion rates alter plasma concentrations during infusion but do not alter elimination rates. Therefore, in animals with reduced hepatic function, propofol was eliminated more slowly, even after the adjustments were made.

According to Beths (2001) [21], plasma concentrations of propofol above 6.5 $\mu\text{g/mL}$ in animals resulted in adverse effects such as muscle spasms and apnea. However, it is important to consider that the objective of the initial bolus is to rapidly elevate plasma concentration for a quick induction, and an initial concentration above 6.5 $\mu\text{g/mL}$ for a few seconds may not necessarily be problematic [25]. On the other hand, if elevated concentrations are reached during the continuous infusion administration period, as observed in the 80HI group before adjustment, they may induce the aforementioned adverse effects [21]. Additionally, it is noted that the plasma concentration and the initial decrease in the profile of propofol after the bolus do not vary among groups with reduced total plasma hepatic clearance and the healthy group. This is because the initial plasma concentration is determined by the dose and volume of distribution, whereas the decline in initial plasma concentration is mainly due to distribution to peripheral tissues [26].

To enhance the safety of intravenous infusion anesthetic procedures in humans, infusion pumps controlled by pharmacokinetic models have been employed. For instance, Morse et al. (2021) [27] developed a specific pharmacokinetic model to guide dexmedetomidine infusions in children. Similarly, Eleveld et al. (2020) [28] adopted a similar approach to control remifentanyl infusions. These models contribute to more precise and safe administration of these medications during anesthetic procedures. Edginton et al. (2006) [29] employed a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) approach to develop a model aimed at controlling propofol infusions in humans, demonstrating the feasibility of using physiological modeling for this purpose. In veterinary medicine, Cattai et al. (2019) [30] proposed a three-compartment pharmacokinetic model for application in target-controlled infusion systems. This approach allowed infusions to achieve different target plasma concentrations with acceptable accuracy. However, the model has limitations as it does not

allow adjustments based on the patient's metabolic capacity, which, as evidenced in this study, is crucial for prolonged propofol infusions. Therefore, the model developed in this study would be highly useful for use in target-controlled infusion systems in patients with hepatic insufficiency requiring total intravenous anesthesia procedures.

The software PK-SIM allows for the construction of PBPK models capable of estimating drug concentrations in various compartments of body tissues, such as the central nervous system's interstitial space. This ability to estimate concentrations in specific locations proves highly useful for inferring the therapeutic effects achieved in protocol simulations. However, to accurately estimate concentrations in peripheral compartments, it is necessary to include observed concentrations in the peripheral tissues in the model's construction and validation. Luo et al. (2004) [31] quantified propofol concentrations in the plasma and cerebrospinal fluid of canines that could be used for model construction. However, this study did not report details about the administration protocols used, which hindered the accurate estimation of propofol concentration in the cerebrospinal fluid. It is hoped that in the future, studies will be conducted with sufficient details so that the current model can be complemented with the capability to predict cerebrospinal fluid concentration accurately. This would enable a more precise prediction of propofol's anesthetic effects in target-controlled infusion systems.

Precision medicine is an approach that considers interindividual variability [32]. In the case of antimicrobial protocols, this approach can be implemented through pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models that include covariates of parameters. For instance, the model proposed in Tod et al. (2000) [33] allows for dose adjustments of isepamicin based on creatinine renal clearance. In the present study's model, the proposed covariate is the degree of hepatic impairment. Therefore, for its application in anesthetic routine, it is essential to determine biomarkers that enable the estimation of hepatic dysfunction level.

The liver is the main organ responsible for metabolism and has a significant ability to withstand damage, which makes estimating its level of function challenging [34]. Traditionally, liver injuries are assessed in clinical practice through enzymatic profiles; however, these parameters indicate cellular damage but are not reliable indicators of functionality. In this case, measuring bile acids and ammonia is more appropriate [34]. Hill et al. (2011) [35] discovered a positive correlation between bile acid levels and liver function in canines. However, these biomarkers did not show acceptable sensitivity and specificity for categorizing levels of hepatic dysfunction [35].

Recent studies based on metabolomic analysis in a porcine model managed to estimate degrees of hepatic dysfunction through a multiple regression model from the quantification of five metabolites (gamma-aminobutyric acid, methionine, glucose, malic acid, and tryptophan) [36]. Therefore, using these metabolites as biomarkers to characterize covariates for therapeutic protocol adjustments is a promising strategy. Another feasible alternative would be to estimate the degree of hepatic dysfunction by determining the plasma concentration of a known drug at a predetermined time; elevated plasma concentration values would indicate lower hepatic metabolism capacity. This approach is known as the 'single point sample' method and was used in Yang et al. (2018) [37], where they quantified plasma concentrations of midazolam four hours after administering a 2 mg dose in humans to estimate the degree of hepatic dysfunction. This alternative presents an advantage as midazolam and propofol are metabolized by the enzyme CYP2B11 [38], and midazolam is widely used in veterinary clinical practice.

Although many complications occur during anesthesia, 47% to 60% of anesthetic-related deaths of canines and cats occur during the postoperative anesthesia period. Thus, the care and continuous monitoring of patients in anesthetic recovery are as important as vigilance during anesthesia maintenance, so that an optimal anesthetic recovery time generally ranges from 10 to 30 min after the end of anesthesia [2]. Therefore, reducing the difference in recovery time from 6-fold (from 22 min to 143 min) to 2-fold (from 22 min to 43 min) between the healthy group and the 80HI could have a significant impact on mortality rates associated with the anesthetic recovery period.

The assessment of a successful anesthetic protocol significantly depends on the patient's recovery, which can be affected by the concurrent administration of other drugs. Therefore, it is crucial to emphasize that in multimodal anesthetic protocols, the pharmacological effects of plasma concentrations are altered. Thus, using the plasma concentration value of propofol to estimate recovery time, as determined in Beths et al. (2001) [21], should only be considered as a relative comparison strategy between healthy patients and those with hepatic dysfunction. On the other hand, another limitation of this study is that it does not allow an estimation of the impact on the pharmacokinetic profile of propofol from the concurrent administration of other widely used anesthetic co-adjuvants. However, this model will serve as a basis for future studies of drug–drug interactions (DDI).

Overall, the results presented in this manuscript have significant clinical implications for veterinary medicine. They provide veterinarians with a tool to enhance the precision of propofol administration in canines, especially those with liver conditions. This contributes to safer anesthesia procedures, reduces potential risks, and ultimately leads to better clinical outcomes. The manuscript's findings elevate the standards of veterinary practice and underscore the importance of individualized therapeutic strategies.

While this manuscript provides valuable insights, it is important to note that the model's predictions may benefit from further refinement and validation in real clinical settings. Additionally, future research could explore the applicability of the PBPK model to other drugs and species, broadening its impact on veterinary pharmacology.

One of the biggest challenges in the undergraduate teaching of veterinary anesthesiology/pharmacology is for future professionals to comprehend the inter- and intra-species differences, including those existing within and between populations [39]. Consequently, training veterinary anesthetists capable of adapting protocols to different needs requires many years of education [40]. In this sense, the use of models/apps in education allows students to grasp cause-and-effect relationships more efficiently [41]. Therefore, it is expected that the model developed in this study can contribute to improving the training of future veterinary anesthetists.

4. Materials and Methods

4.1. Software

The PBPK model, which is based on physiological processes, was created using the PK-Sim[®] modeling software (Version 11.0, 2023, www.open-systems-pharmacology.org, accessed on 10 January 2024). The data used in this model were sourced from published clinical studies. To digitize these data, we used WebPlotDigitizer (Version 4.8, 2024, <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>, accessed on 10 January 2024).

In terms of analysis, all the pharmacokinetic parameters and the measures of how well the model performed were derived from both simulated and actual (observed) data. These analyses were performed using R, a statistical computing software. Specifically, we used version 3.6.1 of R.

4.2. Data

The pharmacokinetic profiles observed *in vivo* were obtained from the scientific literature. Comprehensive searches were conducted in databases such as PubMed, Web of Science, and Scopus, focusing on studies reporting plasma concentration of propofol over time in healthy dogs. As a result, 9 clinical datasets from 9 studies (listed in Table 2) were identified and used for the development and validation of the model.

4.3. Model Development

In our study, the parameters specific to propofol were gathered from a variety of different sources. These sources and the respective parameters are comprehensively listed in Table 3. Key attributes of propofol, such as its molecular weight (MW), acid dissociation constant (pKa), and the proportion of the drug that remains unbound in the plasma, were obtained from the PubChem database. Canines were simulated in PK-Sim to reproduce the

characteristics of the animals in the studies, based on weight, using the physiological and anatomical parameters provided directly by the software.

Table 2. Overview of clinical studies used to build and evaluate the propofol PBPK model.

Paper	Dose _a (mg/kg)	Dose _b (mg/kg/min)	Administration Route	Body Weight (kg)	Model Application	n and Breed
Cockshott et al., 1992 [14]	7	0.47	Bolus + Infusion (6 h)	17.9 ± 0.3	Development	3; beagle
Nolan and Reid, 1993 [12]	4	0.4	Bolus + Infusion (1 h)	21.25	Development	7; beagle
Luiz, 2012 [13]	8	0.4	Bolus + Infusion (1 h)	10.7 ± 1.5	Development	6; mixed breeds
Reid and Nolan, 1996 [11]	5		Bolus	29 ± 7.4	Development	6; varied breeds
Hall et al., 1994 [15]	6.9	0.4	Bolus + Infusion (2 h)	21.5	Validation	6; mixed breeds
Hughes and Nolan, 1999 [16]	4	0.3 (opening) and 0.2 (last)	Bolus + Infusion (opening 20 min; last 70 min)	25.58 ± 3.38	Validation	8; greyhound
Nolan, Reid, and Grant, 1993 [17]	6.5		Bolus	29.5	Validation	6; varied breeds
Zoran et al., 1993 [18]	5		Bolus	32.7	Validation	10; greyhound
Mandsager, 1995 [19]	10	0.4	Bolus + Infusion (2 h)	25.5 ± 4.5	Validation	5; greyhound

Table 3. Substance characteristics and drug-dependent parameters used in constructing the PBPK model.

Parameters	Value	Unit	Source	Reference	Literature Values	Description
Physico-Chemical Characteristics						
MW	178.27	g/mol	lit.	PubChem, CID 4943	178.27	Molecular weight
pKa (acid)	11.1		lit.	PubChem, CID 4943	11.1	Acid dissociation constant
logP	3.49		optim.	PubChem, CID 4943	3.79	Lipophilicity
Sol _{pH}	0.12	mg/mL	lit.	PubChem, CID 4943	0.12	Solubility at reference pH
Distribution						
B:P ratio	2.36		optim.			Blood/Plasma concentration ratio
f _u	2	%	optim.	Cockshott et al., 1992 [14]	1.7 ± 0.08	Unbound fraction
Elimination						
Unspecific hepatic clearance	47.08	mL/min/kg	optim.	[11–19]	34.0 ± 1; 34.5 ± 12.1; 50.1 ± 3.9; 81.95 ± 26.98	Elimination from plasma

Furthermore, the partition coefficients were determined using the “PK-Sim-standardized” method. This method is provided by the PK-Sim modeling.

Additionally, the unspecific hepatic clearance rate of propofol was also calculated. For this calculation, we again employed the standard method provided by PK-Sim.

The comprehensive PBPK prediction approach was segmented into a three-stage method, as previously delineated by Martins et al. (2023) [5] and Martins et al. (2021) [42], with modifications. During the first stage, development and performance verification centered exclusively on studies involving intravenous (i.v.) bolus administration. The subsequent stage incorporated only those studies that utilized infusion. The final stage was dedicated to simulating a population with hepatic impairment (HI).

4.4. Model Performance Verification

The exposure parameters generated by the PBPK model were validated using available pharmacokinetic data for propofol. The performance verification involved the simulations of 1000 subjects, incorporating consistent demographic and dosing details from the literature. This considered factors such as dose, route of administration, age, sex distribution (male/female ratio), and body weight. The overall accuracy of the predicted pharma-

cokinetic parameters was evaluated using the geometric mean fold error (GMFE) of the AUClast as follows (Equation (1)):

$$GMFE = 10^X, \text{ with } x = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \log_{10} \left(\frac{A\hat{U}C_i}{AUC_i} \right) \right| \quad (1)$$

where $A\hat{U}C_i$ represents the area under the curve of the plasma concentration profiles predicted by the model and AUC_i represents the area under the curve of the observed plasma concentration profiles.

4.5. Model Application

After model validation, a virtual population of dogs with hepatic impairment (HI) was generated. Each population subgroup consisted of 1000 individuals, with body weight ranging from 7.5 to 13.5 kg, uniformly distributed, as well as the physiological and anatomical parameters. Hepatic impairment was simulated at four levels: 20%, 40%, 60%, and 80%. The safety and efficacy of maintaining anesthesia and facilitating animal recovery were based on a study reported by Beths et al. (2001) [21]. For induction and maintenance, it was determined that a dosage range of 5 mg/kg over 60 s (target plasma concentration of 3.0 µg/mL) followed by a 3-h infusion (with target plasma concentrations of 2.5 and 4.7 µg/mL) should be used.

4.6. Dosage Adjustment for Individuals with Hepatic Impairment

To adjust the dosage for canines with hepatic impairment, we reduced the infusion rate. The protocols were designed taking into account no statistical difference ($p > 0.05$) in the area under the curve (AUC0-3h) between the groups. We conducted a statistical test on the AUC3-12h values when adjusting the protocols to evaluate the difference in recovery. This adjustment included performing a Kolmogorov–Smirnov test to verify if the data followed a normal distribution. Subsequently, a Kruskal–Wallis test was conducted to assess differences between the groups, followed by a Dunn’s test for multiple comparisons.

5. Conclusions

In conclusion, the results of this study show the effectiveness and practicality of a PBPK model for propofol in canines, with a particular focus on hepatic impairment. The model allowed the determination of the doses used in the anesthetic protocols of propofol in canines with hepatic impairment with adequate precision, thus allowing individuals to avoid reaching plasma concentrations associated with a risk of adverse effects and excessively prolonged recovery periods. This research advances our understanding of propofol pharmacokinetics in veterinary medicine and has the potential to improve the safety and efficacy of anesthesia in canines, ultimately benefiting both veterinarians and their canine patients.

Author Contributions: Conceptualization, L.W.F.G., B.M.E., J.B.C.C., G.P.S., F.S.M. and M.F.; formal analysis, L.W.F.G., G.P.S. and F.S.M.; investigation, L.W.F.G., B.M.E., J.B.C.C., G.P.S., F.S.M. and M.F.; methodology, L.W.F.G., B.M.E., J.B.C.C., F.S.M. and M.F.; software, L.W.F.G., B.M.E., J.B.C.C. and F.S.M.; supervision, M.F.; validation, L.W.F.G., B.M.E., J.B.C.C., F.S.M. and M.F.; writing—original draft, L.W.F.G., B.M.E., J.B.C.C., F.S.M. and M.F.; writing—review and editing, L.W.F.G., B.M.E., J.B.C.C., G.P.S., F.S.M. and M.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data are contained within the article.

Acknowledgments: Ibero-American Network of Pharmacometrics (REDIF) for the training and courses provided. To the Graduate Program in Veterinary Sciences at UFLA (PPGCV).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Perry, S.M.; Whelan, M.E.; Shay, B.S.; Wood, A.J.J.; Wood, M. Effect of I.V. Anaesthesia with Propofol on Drug Distribution and Metabolism in the Dog. *Br. J. Anaesth.* **1991**, *66*, 66–72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Grubb, T.; Sager, J.; Gaynor, J.S.; Montgomery, E.; Parker, J.A.; Shafford, H.; Tearney, C. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **2020**, *56*, 59–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Meng, Q.-T.; Cao, C.; Liu, H.-M.; Xia, Z.-Y.; Li, W.; Tang, L.-H.; Chen, R.; Jiang, M.; Wu, Y.; Leng, Y.; et al. Safety and efficacy of etomidate and propofol anesthesia in elderly patients undergoing gastroscopy: A double-blind randomized clinical study. *Exp. Ther. Med.* **2016**, *12*, 1515–1524. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Chi, X.; Pan, J.; Cai, J.; Luo, G.; Li, S.; Yuan, D.; Rui, J.; Chen, W.; Hei, Z. Pharmacokinetic Analysis of Propofol Target-Controlled Infusion Models in Chinese Patients with Hepatic Insufficiency. *Med. Sci. Monit.* **2018**, *24*, 6925–6933. [[CrossRef](#)]
5. Martins, F.S.; Borges, L.; Couto, R.O.D.; Schaller, S.; de Freitas, O. Integration of artificial neural network and physiologically based biopharmaceutic models in the development of sustained-release formulations. *Biopharm. Drug Dispos.* **2023**, *44*, 335–343. [[CrossRef](#)]
6. Kuepfer, L.; Niederalt, C.; Wendl, T.; Schlender, J.; Willmann, S.; Lippert, J.; Block, M.; Eissing, T.; Teutonico, D. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2016**, *5*, 516–531. [[CrossRef](#)]
7. Martins, F.S.; Sy, S.K.; Fonseca, M.J.V.; de Freitas, O. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Dermal Distribution of 5-Methoxypsoralen Based on a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Support Phytotherapy Using *Brosimum gaudichaudii*. *Planta Medica* **2020**, *86*, 276–283. [[CrossRef](#)]
8. OECD. *Guidance Document on the Characterisation, Validation and Reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) Models for Regulatory Purposes*, OECD Series on Testing and Assessment, No. 331; Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD: Paris, France, 2021.
9. Chou, W.C.; Tell, L.A.; Baynes, R.E.; Davis, J.L.; Maunsell, F.P.; Riviere, J.E.; Lin, Z. An Interactive Generic Physiologically Based Pharmacokinetic (igPBPK) Modeling Platform to Predict Drug Withdrawal Intervals in Cattle and Swine: A Case Study on Flunixin, Florfenicol, and Penicillin G. *Toxicol. Sci.* **2022**, *188*, 180. [[CrossRef](#)]
10. Li, M.; Gehring, R.; Riviere, J.E.; Lin, Z. Development and application of a population physiologically based pharmacokinetic model for penicillin G in swine and cattle for food safety assessment. *Food Chem. Toxicol.* **2017**, *107*, 74–87. [[CrossRef](#)]
11. Reid, J. Pharmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs. *Res. Vet. Sci.* **1996**, *61*, 169–171. [[CrossRef](#)]
12. Nolan, A.; Reid, J. Pharmacokinetics of Propofol Administered by Infusion in Dogs Undergoing Surgery. *Br. J. Anaesth.* **1993**, *70*, 546–551. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Luiz, R.M. Avaliação Farmacocinética do Propofol em Nanoemulsão em Cães. Master's Thesis, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, SC, Brazil, 2012.
14. Cockshott, I.D.; Douglas, E.J.; Plummer, G.F.; Simons, P.J. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica* **1992**, *22*, 369–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Hall, L.W.; Lagerweij, E.; Nolan, A.M.; Sear, J.W. Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **1994**, *55*, 116–120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Hughes, J.L.; Nolan, A.M. Total Intravenous Anesthesia in Greyhounds: Pharmacokinetics of Propofol and Fentanyl—MA Preliminary Study. *Vet. Surg.* **1999**, *28*, 513–524. [[CrossRef](#)]
17. Nolan, A.M.; Reid, J.; Grant, S. The effects of halothane and nitrous oxide on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **1993**, *16*, 335–342. [[CrossRef](#)]
18. Zoran, D.L.; Riedesel, D.H.; Dyer, D.C. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* **1993**, *54*, 755–760. [[CrossRef](#)]
19. Mandsager, R.E.; Clarke, C.R.; Shawley, R.V.; Hague, C.M. Effects of chloramphenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* **1995**, *56*, 95–99. [[CrossRef](#)]
20. Kovar, L.; Weber, A.; Zemlin, M.; Kohl, Y.; Bals, R.; Meibohm, B.; Selzer, D.; Lehr, T. Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling Providing Insights into Fentanyl Pharmacokinetics in Adults and Pediatric Patients. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 908. [[CrossRef](#)]
21. Beths, T.; Glen, J.B.; Reid, J.; Monteiro, A.M.; Nolan, A.M. Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *Vet. Rec.* **2001**, *148*, 198–203. [[CrossRef](#)]
22. Kim, T.K. Obesity and anesthetic pharmacology: Simulation of target-controlled infusion models of propofol and remifentanyl. *Korean J. Anesthesiol.* **2021**, *74*, 478–487. [[CrossRef](#)]
23. Allegaert, K.; Abbasi, M.Y.; Michelet, R.; Olafuyi, O. The Impact of Low Cardiac Output on Propofol Pharmacokinetics across Age Groups—An Investigation Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1957. [[CrossRef](#)]

24. Montanha, M.C.; Cottura, N.; Booth, M.; Hodge, D.; Bunglawala, F.; Kinvig, H.; Grañana-Castillo, S.; Lloyd, A.; Khoo, S.; Siccardi, M. PBPK Modelling of Dexamethasone in Patients With COVID-19 and Liver Disease. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 814134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Raffe, M.R. Total Intravenous Anesthesia for the Small Animal Critical Patient. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2020**, *50*, 1433–1444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Toutain, P.L.; Bousquet-Mélou, A. Volumes of distribution. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2004**, *27*, 441–453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Morse, J.D.; Cortinez, L.I.; Anderson, B.J. Pharmacokinetic concepts for dexmedetomidine target-controlled infusion pumps in children. *Pediatr. Anesth.* **2021**, *31*, 924–931. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Eleveld, D.J.; Colin, P.; Absalom, A.R.; Struys, M.M. Target-controlled-infusion models for remifentanyl dosing consistent with approved recommendations. *Br. J. Anaesth.* **2020**, *125*, 483–491. [[CrossRef](#)]
29. Edginton, A.N.; Schmitt, W.; Willmann, S. Application of physiology-based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to individualized target-controlled propofol infusions. *Adv. Ther.* **2006**, *23*, 143–158. [[CrossRef](#)]
30. Cattai, A.; Bizzotto, R.; Cagnardi, P.; Di Cesare, F.; Franci, P. A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. *Vet.-Anaesth. Analg.* **2019**, *46*, 568–578. [[CrossRef](#)]
31. Luo, A.-L.; Yi, J.; Guo, X.-Y.; Ren, H.-Z.; Huang, Y.-G.; Ye, T.-H. Concentrations of propofol in cerebral spinal fluid: Target-controlled infusion. *Chin. Med. J.* **2004**, *117*, 231–234.
32. Savoia, G.; Scibelli, G. From balanced to precision anesthesia: A complex road map. *Minerva Anesthesiol.* **2018**, *84*, 534–537. [[CrossRef](#)]
33. Tod, M.; Padoin, C.; Petitjean, O. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Isepamicin. *Clin. Pharmacokinet.* **2000**, *38*, 205–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lawrence, Y.A.; Steiner, J.M. Laboratory Evaluation of the Liver. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2017**, *47*, 539–553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Hill, J.M.; Leisewitz, A.L.; Goddard, A. The utility of uric acid assay in dogs as an indicator of functional hepatic mass. *J. S. Afr. Vet.-Assoc.* **2011**, *82*, 86–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Yoon, K.C.; Kwon, H.D.; Jo, H.-S.; Choi, Y.Y.; Seok, J.-I.; Kang, Y.; Lee, D.Y.; Kim, D.-S. Explorative study of serum biomarkers of liver failure after liver resection. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 9960. [[CrossRef](#)]
37. Yang, J.; Patel, M.; Nikanjam, M.; Capparelli, E.V.; Tsunoda, S.M.; Greenberg, H.E.; Penzak, S.R.; Stoch, S.A.; Bertino, J.S.; Nafziger, A.N.; et al. Midazolam Single Time Point Concentrations to Estimate Exposure and Cytochrome P450 (CYP) 3A Constitutive Activity Utilizing Limited Sampling Strategy with a Population Pharmacokinetic Approach. *J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *58*, 1205–1213. [[CrossRef](#)]
38. Trepanier, L.A. Applying Pharmacokinetics to Veterinary Clinical Practice. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2013**, *43*, 1013–1026. [[CrossRef](#)]
39. Lees, P.; Fink-Gremmels, J.; Toutain, P.L. Veterinary pharmacology: History, current status and future prospects. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2013**, *36*, 105–115. [[CrossRef](#)]
40. Duncan, J.C.; Ross, M.; Rhind, S.; Clutton, E.; Shaw, D.J. Comparison of anaesthesia ‘Day 1 skills’ expectations between veterinary anaesthetists and general practitioners. *Vet. Rec.* **2015**, *176*, 230. [[CrossRef](#)]
41. Martins, F.S.; Martins, J.E.S.; Severino, P.; Annaert, P.; Sy, S.K.B. Physiologically based pharmacokinetic modelling to inform combination dosing regimens of ceftaroline and daptomycin in special populations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2023**, *89*, 2726–2738. [[CrossRef](#)]
42. Martins, F.S.; Sy, S.K.B.; da Conceição, E.C.; Fonseca, M.J.V.; de Freitas, O. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Characterization of a Topical Photochemotherapy Using *Brosimum gaudichaudii* in C56BL/6 Mice. *Rev. Bras. Farm.* **2021**, *31*, 184–192. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços alcançados por meio da modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) para a previsão de perfis plasmáticos de propofol em cães representam uma importante contribuição para a anestesiologia veterinária, especialmente no manejo de pacientes com insuficiência hepática. Este estudo não apenas demonstrou a viabilidade de modelos PBPK para prever com precisão as concentrações plasmáticas em diferentes condições fisiopatológicas, mas também enfatizou a relevância de ajustar regimes de infusão de acordo com o grau de comprometimento hepático.

A integração de dados fisiológicos específicos, como volumes de órgãos e taxas de fluxo sanguíneo, aliada ao uso de software robusto como o PK-Sim, permitiu a construção de um modelo que atende a critérios rigorosos de validação, como o erro médio geométrico de dobra (GMFE). Os resultados obtidos evidenciam que ajustes precisos na taxa de infusão, baseados em dados simulados, podem minimizar os riscos de concentrações plasmáticas sub ou supratêrapias, garantindo segurança e eficácia durante os procedimentos anestésicos.

Adicionalmente, este trabalho destaca a importância da personalização em protocolos anestésicos. A abordagem aqui descrita reforça o papel da medicina veterinária de precisão, na qual parâmetros individuais, como o grau de disfunção hepática, são levados em conta para o ajuste de doses. Apesar das limitações identificadas, como a ausência de dados robustos sobre interações medicamentosas em modelos complexos, os resultados apresentados pavimentam o caminho para a ampliação da aplicação de modelos PBPK em contextos clínicos reais.

No futuro, a expansão deste modelo para incorporar covariáveis adicionais, como obesidade e idade avançada, bem como a validação experimental de concentrações em tecidos periféricos, será essencial para aumentar ainda mais sua aplicabilidade. Além disso, a inclusão de biomarcadores específicos para a avaliação funcional do fígado poderá refinar os ajustes terapêuticos e melhorar os desfechos anestésicos.

Portanto, este estudo contribui significativamente para a anestesiologia veterinária, oferecendo uma ferramenta inovadora para a prática clínica e demonstrando o potencial transformador da modelagem farmacocinética baseada em fisiologia. Ele reforça a necessidade

contínua de integrar ciência de dados, biologia molecular e farmacologia para abordar os desafios da variabilidade interindividual e otimizar o manejo anestésico em cães.

5. REFERÊNCIAS

ATOYEBI, S. et al. Physiologically-based pharmacokinetic modelling of long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in pregnancy. **British journal of clinical pharmacology**, 2024.

BANDEIRA, L. C.; PINTO, L.; CARNEIRO, C. M. Pharmacometrics: The Already-Present Future of Precision Pharmacology. **Therapeutic innovation & regulatory science**, v. 57, n. 1, p. 57–69, 1 jan. 2023.

BIDKAR, P. U. et al. Target-controlled infusion - Past, present, and future. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 40, n. 3, p. 371–380, 2024.

BRUNO, C. D. et al. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. **British journal of clinical pharmacology**, v. 87, n. 8, p. 3197–3205, 1 ago. 2021.

CATTAL, A. et al. A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 46, n. 5, p. 568–578, 1 set. 2019.

CHOU, W. C. et al. An Interactive Generic Physiologically Based Pharmacokinetic (igPBPK) Modeling Platform to Predict Drug Withdrawal Intervals in Cattle and Swine: A Case Study on Flunixin, Florfenicol, and Penicillin G. **Toxicological Sciences**, v. 188, n. 2, p. 180, 1 ago. 2022.

CUNIBERTI, B.; HUUSKONEN, V.; HUGHES, J. L. Comparison between continuous rate infusion and target-controlled infusion of propofol in dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 50, n. 1, p. 21–30, 1 jan. 2023.

DI, L. An update on the importance of plasma protein binding in drug discovery and development. **Expert opinion on drug discovery**, v. 16, n. 12, p. 1453–1465, 2021.

EDGINTON, A. N.; SCHMITT, W.; WILLMANN, S. Application of physiology-based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to individualized target-controlled propofol infusions. **Advances in therapy**, v. 23, n. 1, p. 143–158, jan. 2006.

FLEISHAKER, J. C.; SMITH, R. B. Compartmental model analysis in pharmacokinetics. **Journal of clinical pharmacology**, v. 27, n. 12, p. 922–926, 1987.

GABRIELSSON, J.; WEINER, D. Non-compartmental analysis. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 929, p. 377–389, 2012.

GIANNUZZI, V. et al. Innovative research methodologies in the EU regulatory framework: an analysis of EMA qualification procedures from a pediatric perspective. **Frontiers in medicine**, v. 11, 2024.

GONZAGA, L. W. F. et al. Advances in Canine Anesthesia: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Predicting Propofol Plasma Profiles in Canines with Hepatic Impairment. **Pharmaceuticals 2024, Vol. 17, Page 1720**, v. 17, n. 12, p. 1720, 19 dez. 2024.

HALL, L. W. et al. Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 55, n. 1, p. 116–120, 1994.

HUANG, H. et al. Recent Progress on Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model: A Review Based on Bibliometrics. **Toxics**, v. 12, n. 6, 1 jun. 2024.

JING, C. J.; SYAFIIE, S. Multi-model generalised predictive control for intravenous anaesthesia under inter-individual variability. **Journal of clinical monitoring and computing**, v. 35, n. 5, p. 1037–1045, 1 out. 2021.

KNOBLOCH, M. et al. Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamine in ponies under target-controlled drug infusion. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 216, n. 3, p. 373–386, 1 nov. 2006.

KOLLIPARA, S.; AHMED, T.; PRAVEEN, S. Physiologically based pharmacokinetic modeling (PBPK) to predict drug-drug interactions for encorafenib. Part II. Prospective predictions in hepatic and renal impaired populations with clinical inhibitors and inducers. **Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems**, v. 53, n. 5, p. 339–356, 2023.

KOVAR, L. et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling Providing Insights into Fentanyl Pharmacokinetics in Adults and Pediatric Patients. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 10, p. 1–21, 1 out. 2020.

KUEPFER, L. et al. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, v. 5, n. 10, p. 516–531, 1 out. 2016.

LAWRENCE, Y. A.; STEINER, J. M. Laboratory Evaluation of the Liver. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 47, n. 3, p. 539–553, 1 maio 2017.

LEVIONNOIS, O. L. Target-controlled infusion in small animals: improving anaesthetic safety. **The Veterinary record**, v. 178, n. 20, p. 501–502, 14 maio 2016.

LI, M. et al. Development and application of a population physiologically based pharmacokinetic model for penicillin G in swine and cattle for food safety assessment. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 107, n. Pt A, p. 74–87, 1 set. 2017.

LIN, W. et al. Applications, Challenges, and Outlook for PBPK Modeling and Simulation: A Regulatory, Industrial and Academic Perspective. **Pharmaceutical research**, v. 39, n. 8, p. 1701–1731, 1 ago. 2022.

MACHADO, T. R. et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of semaglutide in children and adolescents with healthy and obese body weights. **British journal of clinical pharmacology**, v. 89, n. 10, p. 3175–3194, 1 out. 2023.

MANDSAGER, R. E. et al. Effects of chloramphenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in greyhounds. **American journal of veterinary research**, v. 56, n. 1, p. 95–99, 1995.

MARTINS, F. S. et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Dermal Distribution of 5-Methoxypsoralen Based on a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Support Phytotherapy Using *Brosimum gaudichaudii*. **Planta medica**, v. 86, n. 4, p. 276–283, 1 mar. 2020.

MARTINS, F. S. et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling to inform combination dosing regimens of ceftaroline and daptomycin in special populations. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 89, n. 9, p. 2726–2738, 1 set. 2023.

MAZOIT, J. X. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of anesthetics in children: therapeutic implications. **Paediatric drugs**, v. 8, n. 3, p. 139–150, 2006.

MONTEFIORI, F. et al. An evaluation of a target-controlled infusion of propofol or propofol-alfentanil admixture for sedation in dogs. **The Journal of small animal practice**, v. 57, n. 4, p. 181–187, 1 abr. 2016.

MORALES CASTRO, D. et al. Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness. **Clinical pharmacokinetics**, v. 62, n. 2, p. 209–220, 1 fev. 2023.

NORA, F. S. Total intravenous anesthesia as a target-controlled infusion. An evolutive analysis. **Revista brasileira de anesthesiologia**, v. 58, n. 2, p. 179–192, mar. 2008.

PALIWAL, A. et al. Predictive Modelling in pharmacokinetics: from in-silico simulations to personalized medicine. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 20, n. 4, p. 181–195, 2024.

PECK, R. W.; SHAHIN, M. H.; VINKS, A. A. Precision Dosing: The Clinical Pharmacology of Goldilocks. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 109, n. 1, p. 11–14, 1 jan. 2021.

PENA, M. A.; HORGA, J. F.; ZAPATER, P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 441–458, 3 mar. 2016.

POULIN, P. An overview of interpretability of two models of unbound fraction that are used in combination with the well-stirred model for predicting hepatic clearance of drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 113, n. 11, 1 nov. 2024.

RAMCHANDANI, V. A. et al. Intravenous ethanol infusions can mimic the time course of breath alcohol concentrations following oral alcohol administration in healthy volunteers. **Alcoholism, clinical and experimental research**, v. 33, n. 5, p. 938–944, maio 2009.

REID, J.; NOLAN, A. M. Pharmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs. **Research in veterinary science**, v. 61, n. 2, p. 169–171, 1996.

RUSSELL, D. Intravenous anaesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. **Anaesthesia**, v. 53 Suppl 1, n. 1, p. 42–45, 1998.

SAGER, J. E. et al. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification. **Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals**, v. 43, n. 11, p. 1823–1837, 1 nov. 2015.

SCHWILDEN, H.; SCHÜTTLER, J. Target controlled anaesthetic drug dosing. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 182, n. 182, p. 425–450, 2008.

TOUTAIN, P. L.; BOUSQUET-MÉLOU, A. Volumes of distribution. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 441–453, dez. 2004.

WILLMANN, S. et al. Mechanism-based prediction of particle size-dependent dissolution and absorption: cilostazol pharmacokinetics in dogs. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.**, v. 76, n. 1, p. 83–94, 1 set. 2010.