

A MATEMÁTICA NO ESTUDO DA AMOXICILINA NO CORPO HUMANO

MATHEMATICS IN THE ADMINISTRATION OF AMOXICILLIN IN THE HUMAN BODY

Mateus Da Silva Santana¹ ; Silvana Santos Amorim² 

¹Instituto Federal da Bahia (IFBA), Campus Barreiras; ²Instituto Federal da Bahia (IFBA), Campus Ilhéus

E-mails: mateusqwe13@gmail.com; silvana.amorim@ifba.edu.br

Recebido: 20/04/2025 | Aprovado: 26/05/2025 | Publicado: 17/06/2025

RESUMO: Por meio da modelagem matemática, objetivou-se neste trabalho o estudo da absorção e eliminação no corpo humano do antibiótico Amoxicilina 500g com a administração via oral, utilizando o modelo farmacocinético bicompartimental. Assim, a partir dos dados da Amoxicilina, foram obtidos os coeficientes da equação diferencial que compõe o modelo bicompartimental. Para a obtenção das soluções do modelo, foram utilizados métodos numéricos e ferramenta computacional. Essas soluções retrataram tanto a absorção da concentração do fármaco no sistema gastrointestinal, quanto a eliminação do fármaco no compartimento plasmático. Em comparação com os dados coletados em pesquisas de laboratório encontrados na literatura, as soluções obtidas neste trabalho foram bem próximas, validando assim o modelo bicompartimental proposto.

Palavras-chave: modelo bicompartimental. Amoxicilina. Modelagem matemática.

ABSTRACT: Through mathematical modeling, the objective of this work was to study the absorption and elimination in the human body of the antibiotic Amoxicillin 500g with oral administration, using the bicompartimental pharmacokinetic model. Thus, from the Amoxicillin data, the coefficients of the differential equation that makes up the bicompartimental model were obtained. To obtain the model solutions, numerical methods and computational tools were used. These solutions portrayed both the absorption of the drug concentration in the gastrointestinal system and the elimination of the drug in the plasma compartment. In comparison with the data collected in laboratory research found in the literature, the solutions obtained in this work were very close, thus validating the proposed bicompartimental model.

Keywords: bicompartimental model. Amoxicilin. Mathematical modeling.

1. INTRODUÇÃO

A modelagem matemática é uma estratégia importante para tentar solucionar problemas reais por meio do uso da matemática. Como afirma Bassanezi (2002), essa abordagem consiste em transformar questões do mundo real em problemas matemáticos, encontrando soluções interpretáveis na linguagem cotidiana. Assim, a modelagem matemática, por meio de modelos farmacocinéticos, consegue retratar os diversos processos que ocorrem desde a administração de um medicamento até a sua eliminação do corpo humano.

A farmacocinética envolve o estudo dessas diversas etapas pelas quais um fármaco passa, desde a sua administração até sua eliminação do organismo, a saber: absorção,

distribuição, metabolismo e excreção, Gallo (2012). Segundo Carcamo (1982), a modelagem matemática na farmacocinética permite prever a concentração de medicamentos em diferentes tecidos do organismo humano. Nessa abordagem, diversos modelos farmacocinéticos são encontrados na literatura. Dentre esses, os modelos estudados, neste trabalho, foram o unicompartimental e o bicompartimental, que são descritos por equações diferenciais ordinárias.

Assim, o foco neste trabalho é estudar a concentração do fármaco Amoxicilina 500 mg no plasma sanguíneo humano em função do tempo, utilizando o modelo bicompartimental. Sendo necessário o estudo do modelo unicompartimental com a finalidade de compreender e alimentar coeficientes necessário ao modelo bicompartimental. O processo de introdução da substância farmacológica no organismo, considerado neste trabalho, foi por via oral.

A escolha do fármaco Amoxicilina para a aplicação do modelo deve-se ao seu alto índice de prescrição médica para pacientes que apresentam sintomas de infecções bacterianas. Por se tratar de um antibiótico pertencente ao grupo das penicilinas, este fármaco atua inibindo o crescimento e a reprodução das bactérias, ajudando o sistema imunológico do corpo a combater a infecção.

Portanto, a partir da equação diferencial e dados da Amoxicilina que alimentaram o modelo bicompartimental, foi utilizado o software Scilab com o comando ode a fim de obter a solução numérica do modelo. As soluções obtidas foram comparadas aos dados experimentais de Gonzalez (2001) e as informações técnicas contidas na bula da Amoxicilina (Eurofarma, 2023).

1.1 Modelagem Matemática e Farmacocinética

O desenvolvimento de modelos matemáticos que simulam o comportamento de um fármaco no corpo humano é uma ferramenta que possibilita a obtenção de resultados sem a necessidade de experimentos em seres vivos, reduzindo os custos de experimentos invasivos e evitando riscos à integridade dos mesmos.

O processo de modelagem matemática, em síntese, segue as etapas descritas a seguir. Dado um problema real, realiza-se um levantamento de dados e, a partir destes, constrói-se um modelo matemático. Para a solução desse modelo é escolhido um método numérico ou um método analítico. Caso a escolha seja numérica, pode-se utilizar uma ferramenta computacional com a finalidade de obter resultados. Por fim, a partir dos resultados, é feita a validação e chega-

se a uma conclusão ou, se houver necessidade, reformula-se o modelo matemático e/ou escolhe-se um novo método de resolução do problema (Ruggiero, 1997).

A farmacocinética é definida como o estudo que analisa o percurso que um fármaco realiza no organismo vivo, mais especificamente as etapas que a substância percorre na corrente sanguínea após sua administração.

Conforme Gallo (2012), a modelagem farmacocinética tem como objetivo prever a variação da concentração de substâncias no organismo vivo em função do tempo. Para a elaboração de um modelo matemático que visa estudar a absorção de um fármaco, é necessário ter um certo domínio das informações referentes a todos os processos e etapas, desde a administração até a excreção da substância.

Assim, um elemento farmacocinético significativo no processo de absorção e eliminação do fármaco, a ser analisado neste trabalho, é a concentração plasmática. Após a administração, o fármaco é distribuído aos órgãos e tecidos por meio do sistema circulatório. Como não é viável medir clinicamente a concentração do fármaco nos diferentes órgãos e tecidos, a concentração plasmática é o foco principal da análise.

É considerada a hipótese de que a concentração plasmática reflete a concentração da droga, ou fármaco, no local de sua ação. De maneira geral, sempre que ocorrer uma alteração na concentração plasmática, significa que houve uma mudança no local de ação da droga, mas o inverso não é necessariamente verdadeiro. Se ocorrer uma alteração em um tecido, isso não implicará, necessariamente, em uma mudança na concentração plasmática (Rosenbaum, 2016).

A concentração plasmática (C_p) pode ser vista, matematicamente, como uma função f_p que varia com a dosagem do fármaco e o tempo de sua atuação no organismo, ou seja, $C_p = f_p(\text{dose}, \text{tempo})$, onde f_p é uma função farmacocinética que pode estar relacionada aos processos de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação (ADME) do fármaco no corpo humano, Gallo (2012). Os processos de ADME são importantes fatores que fazem parte da análise da modelagem farmacocinética, que estuda modelos para a função f_p .

Dada a importância da concentração plasmática, mais conceitos da farmacocinética serão apresentados com o objetivo de estudar modelos para a função f_p . Assim, o conceito de volume de distribuição aparente (V) relacionada a concentração plasmática (C_p) e a quantidade de fármaco no corpo (Q_f) pode ser descrito da seguinte forma:

$$V = \frac{Q_f}{C_p}. \quad (1)$$

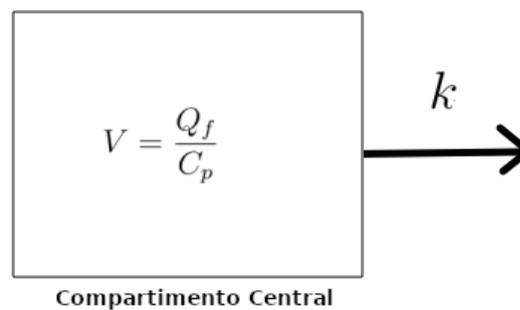
Em complementação à definição tratada na Equação (1), Gallo (2012) acrescenta que o volume aparente se deve à maneira como a droga é distribuída no organismo. Quanto menor o valor

de V , maior será a concentração plasmática. Isso ocorre devido à capacidade dos órgãos e tecidos de absorverem a droga.

Com base no estudo da concentração plasmática de um fármaco, diversos modelos relacionados aos processos de ADME são encontrados; em particular, neste trabalho, são abordados um modelo unicompartimental e um bicompartimental, sendo esse último o foco deste artigo.

O tipo de modelagem de um compartimento central, ver Figura 1, também denominado modelagem unicompartimental, é um dos modelos farmacocinéticos mais simples, sendo que o corpo humano é visto como um único compartimento.

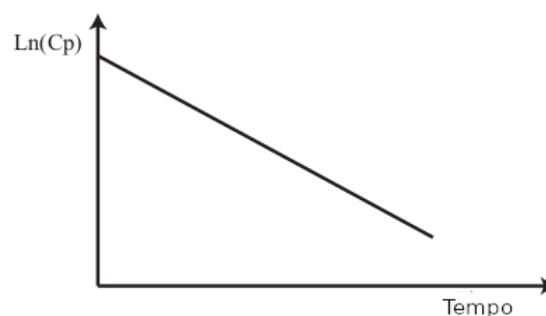
Figura 1: ilustração do corpo humano na ótica do modelo unicompartimental.



Fonte: Rosenbaum (2016)

Como ilustrado na Figura 1, percebe-se que uma modelagem unicompartimental consiste em apenas um compartimento central. O compartimento é caracterizado por um volume (V), pela quantidade de fármaco que contém (Q_f) e pela concentração plasmática (C_p). Sendo k a constante de eliminação. Para essa modelagem o medicamento é administrado por via intravenosa. Assim, durante o período inicial, após a injeção do fármaco, a velocidade de absorção pelos tecidos é tão elevada que as concentrações plasmáticas parecem ser influenciadas apenas pela eliminação do medicamento, caindo exponencialmente, como visto no gráfico da Figura (2).

Figura 2: gráfico semilogarítimo na concentração plasmática de um fármaco no corpo humano em função do tempo considerando a administração venosa.



Fonte: Rosenbaum (2016)

Considera-se, nessa modelagem unicompartmental, que o único compartimento é o sangue e que a única rota de eliminação do fármaco no corpo ocorre pelos rins. Sendo assim, com base na Equação (1) e no balanço de massa no compartimento plasmático, a variação da concentração plasmática em função do tempo $\left(\frac{dC_p}{dt}\right)$ será dada pela relação entre a taxa de eliminação renal da concentração inicial (k) e a razão entre a concentração plasmática (C_p) e o volume aparente (V), como na seguinte equação:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{-kC_p}{V} \quad (2)$$

A equação diferencial (2) é o modelo matemático da modelagem farmacológica unicompartmental. A solução da Equação (2) é obtida diretamente pelo método das variáveis separáveis, que poderá ser visto em Zill (2016). Assim, aplicando o método de resolução obtém-se:

$$C_p = C_0 e^{\frac{-k}{V}t}, \quad (3)$$

sendo C_0 a concentração plasmática inicial.

Considerando $k_e = \frac{k}{V}$ a constante de eliminação total do fármaco por todas as vias de eliminação do corpo humano, reescrevemos a Equação (3) como:

$$C_p = C_0 e^{-k_e t}. \quad (4)$$

Para definir o valor de k_e é necessário o conhecimento da meia-vida do fármaco que será considerado na modelagem. Assim, define-se meia-vida como o tempo necessário para que uma substância (fármaco) decaia para metade de sua massa inicial, o tempo de meia-vida é representado como $t_{\frac{1}{2}}$. Jambhekar (2009) destaca que, a partir do momento da administração de uma dose, quando o equilíbrio é estabelecido, a meia-vida de eliminação pode ser definida como o tempo (em h, min, dia, etc.) no qual a massa ou quantidade do fármaco inalterado torna-se metade, ou seja, 50% da massa inicial do medicamento.

Assim, pelo conceito de meia-vida, temos que $C_p\left(t_{\frac{1}{2}}\right) = 0,5C_0$, utilizando a Equação (4), obtém-se: $0,5C_0 = C_0 e^{-k_e t_{\frac{1}{2}}}$. Isolando a constante de eliminação k_e tem-se:

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}}}. \quad (5)$$

A Equação (5) é utilizada para encontrar as constantes de eliminação de cada fármaco em particular, sendo que o tempo de meia-vida poderá ser encontrada diretamente nas bulas dos

fármacos. Essa equação será indispensável para a composição do modelo bicompartimental, foco deste trabalho.

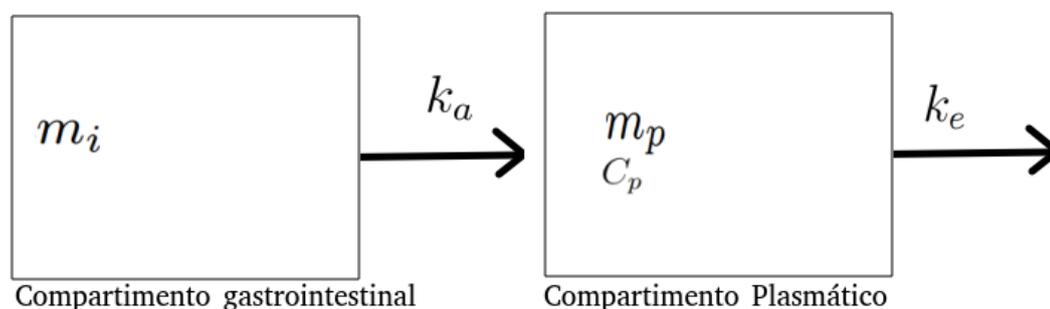
Na modelagem bicompartimental, o corpo é visto como dois compartimentos: o compartimento central e o compartimento periférico. A distribuição do fármaco ocorre de forma rápida nos tecidos que constituem o compartimento central, mas a distribuição de uma quantidade significativa do fármaco para outros tecidos ocorre a uma taxa visivelmente mais lenta em comparação à modelagem unicompartimental. Esses últimos tecidos constituem o compartimento periférico.

O compartimento central é denominado compartimento plasmático, enquanto o compartimento periférico é denominado compartimento gastrointestinal. O compartimento gastrointestinal é o local onde a droga, neste caso o fármaco, será administrada; ele realizará trocas com o compartimento plasmático, que é o compartimento relacionado ao sangue. Após ser administrado no compartimento gastrointestinal, o fármaco passa para o compartimento plasmático, onde é distribuído e eliminado.

Gallo (2012) afirma que ao estudar esse tipo de modelagem bicompartimental, percebe-se a presença da dependência de dois fatores: a biodisponibilidade, ou constante de absorção (k_a), e a constante de eliminação (k_e), que variam de acordo com a dosagem da substância.

Nessa perspectiva, observa-se que o processo bicompartimental possui o seguinte comportamento: a massa do medicamento (m_i) entra no compartimento gastrointestinal, sendo posteriormente transferida para a corrente sanguínea (compartimento plasmático) a uma taxa de absorção k_a , e, por fim, é eliminada a uma taxa de eliminação k_e , (Gallo, 2012).

Figura 3: Ilustração dos compartimentos gastrointestinal e plasmático da modelagem bicompartimental do fármaco no corpo humano. Sendo m_i e m_p , respectivamente, massa do fármaco nos compartimentos gastrointestinal e plasmático.



Fonte: próprio autor.

O balanço de massa no compartimento gastrointestinal pode ser visto como a igualdade da variação da massa inicial do fármaco, em relação ao tempo, $\left(\frac{dm_i}{dt}\right)$ com o produto negativo da constante de eliminação k_a pela massa inicial do fármaco m_i , assim, matematicamente temos:

$$\frac{dm_i}{dt} = -k_a m_i. \quad (6)$$

Já no compartimento plasmático, a variação da massa do fármaco no compartimento plasmático em relação ao tempo $\left(\frac{dm_p}{dt}\right)$ é dada pela entrada da massa do fármaco ($k_a m_i$), trazida do compartimento gastrointestinal, e saída da massa do fármaco do compartimento plasmático ($-k_e m_p$). Em termos matemático temos:

$$\frac{dm_p}{dt} = k_a m_i - k_e m_p. \quad (7)$$

Juntando as Equações (6) e (7) temos o sistema de equações que rege o modelo farmacológico bicompartimental:

$$\begin{cases} \frac{dm_i}{dt} = -k_a m_i \\ \frac{dm_p}{dt} = k_a m_i - k_e m_p \end{cases}. \quad (8)$$

Para a resolução do Sistema (8) faz-se necessário encontrar a constante de absorção k_a , sendo que para a constante de eliminação k_e será utilizado a Equação (5). Para isso, escreve-se a solução da Equação (6) ($m_i = m_0 e^{-k_a t}$) e substitui na Equação (7), da seguinte forma:

$$\frac{dm_p}{dt} = k_a (m_0 e^{-k_a t}) - k_e m_p, \quad (9)$$

sendo m_0 a massa inicial do fármaco no corpo humano.

Reescrevendo a Equação (9) na forma geral de uma equação diferencial linear e aplicando o método do fator integrante (Zill, 2016) para resolver a equação, obtém-se:

$$m_p(t) = \frac{k_a m_0}{k_e - k_a} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}). \quad (10)$$

Utilizando a Equação (10), é possível obter a constante de absorção k_a a partir do ponto de máximo da função, ou seja, calculando sua primeira derivada e igualando-a a zero com $t = t_{max}$, sendo t_{max} o tempo máximo do fármaco no corpo humano, assim, tem-se:

$$-k_e e^{-k_e t_{max}} + k_a e^{-k_a t_{max}} = 0 \quad (11)$$

Tendo conhecimento da constante de eliminação total k_e , calculada pela Equação (5), e do tempo de concentração máxima t_{max} , obtidos nas bulas dos fármacos, é possível obter a constante de absorção k_a . Assim, neste trabalho, foi utilizado o método numérico de zero de funções denominado método da Bisseccção, (Ruggiero, 1997), para solucionar a Equação (11).

3. APLICAÇÃO DO MODELO BICOMPARTIMENTAL COM O FÁRMACO AMOXICILINA

De acordo com Larini (2009), fármaco é uma substância química estruturalmente definida utilizada para fornecer elementos essenciais ao organismo, na prevenção e no tratamento de doenças, infecções, situações de desconforto e na correção de funções orgânicas desajustadas.

Com o objeto do estudo da modelagem matemática do desenvolvimento do fármaco na corrente sanguínea humana, será utilizado o modelo bicompartimental aplicado no fármaco Amoxicilina na forma de comprimidos de 500 mg. Este fármaco é um antibiótico com o princípio ativo pertencente ao grupo das penicilinas, com um espectro de ação notavelmente amplo contra patógenos bacterianos comuns na prática clínica e em hospitais.

A escolha do fármaco Amoxicilina para este trabalho é devido ao quantitativo elevado de prescrição médica para pacientes. A pesquisa realizada por Tavares (2008) mostrou que, em relação às prescrições de anti-microbianos, a Amoxicilina aparece em primeiro lugar, correspondendo a 48,7% das prescrições médicas em comparação com outros antibióticos antimicrobianos conhecidos, como Azitromicina, Cefalexina, Norfloxacino e Levofloxacino. Isso evidencia a importância do estudo da Amoxicilina na modelagem matemática.

O artigo utilizado para a validação dos dados encontrados neste trabalho é o de (Gonzalez, 2001), no qual, é realizado um experimento com nove voluntários saudáveis sobre o comportamento da formulação de 750 mg de Amoxicilina, em comprimidos dispersíveis, versus a formulação padrão de 500 mg em cápsulas. A partir dos dados desse artigo e da bula Eurofarma (2023), também será possível o cálculo das constantes de eliminação (k_e) e absorção (k_a) do fármaco Amoxicilina por meio das Equações (5) e (11), respectivamente.

No modelo do Sistema de Equações (8) utilizou-se para o tempo máximo (t_{max}) oito horas e para o tempo de meia-vida os seguintes valores: 1 h, 1,2 h e 1,3 h, como em Gonzalez (2001) e Eurofarma (2023). Além desses, utilizou-se também o valor de 0,9 h para fins de comparação. Os resultados obtidos para as constantes de eliminação (k_e) e absorção (k_a) estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1: Valores das constantes de absorção (k_a) e de eliminação (k_e), para os tempos de meia-vida $t_{\frac{1}{2}}$ de 0.9h, 1h, 1.2h e 1.3h, para uma administração de 500 mg de Amoxicilina via ora.

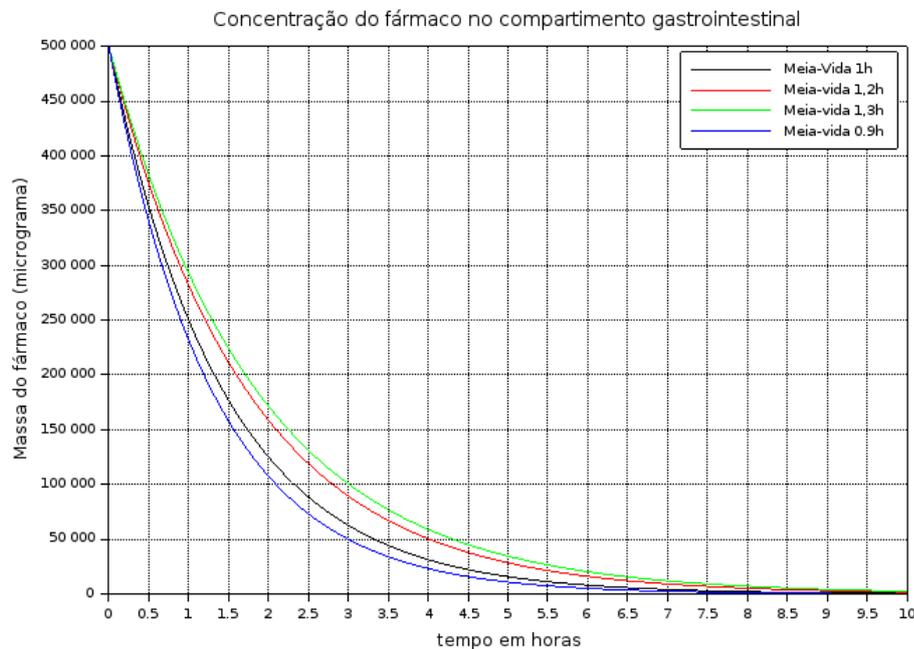
$t_{\frac{1}{2}}$	k_e	k_a
1h	0,693	0,6914062
1,2h	0,57775	0,5742188
1,3h	0,533076923076923	0,5351562

0,9h	0,769	0,7695312
------	-------	-----------

Fonte: próprio autor

Com os dados da Tabela 1, os valores das constantes k_a e k_e foram atribuídos no Sistema de Equações (8) e com o auxílio de um código computacional escrito no *Scilab*, o comando *ode* foi utilizado na resolução numérica desse sistema. Assim, os resultados obtidos para cada valor de $t_{\frac{1}{2}}$ está exposto nos gráficos das Figuras 3 e 4.

Figura 3: Concentração gastrointestinal de uma ministração de 500mg de Amoxicilina para os parâmetros farmacocinéticos da Tabela 1.

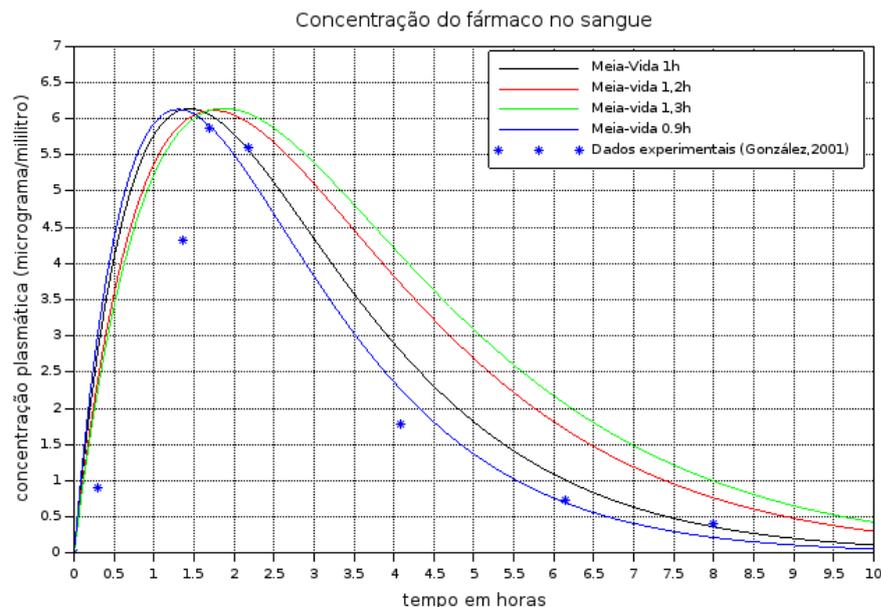


Fonte: próprio autor.

O gráfico da Figura 3 ilustra o comportamento da massa, em microgramas, do fármaco no compartimento gastrointestinal em relação ao tempo, em horas, com uma administração inicial de 500 mg de Amoxicilina via oral. Em $t = 0$, a massa inicial equivale a 500 mg = 500.000 µg. Com o decorrer do tempo, percebe-se que a massa do fármaco decai exponencialmente até não haver evidências do mesmo no organismo, nas proximidades de $t = 8h$. Além disso, é notável que quanto menor o valor da meia-vida utilizada para o fármaco, mais rapidamente ele é transportado do compartimento gastrointestinal para o compartimento plasmático. Ou seja, para $t_{\frac{1}{2}} = 0,9h$, a massa do fármaco aproxima-se de zero mais rapidamente do que para $t_{\frac{1}{2}} = 1,3h$.

O comportamento observado nos gráficos da Figura (3) aproxima-se dos dados apresentados nas literaturas de Gallo (2012) e Gonzáles (2001).

Figura 4: Gráficos da solução do Sistema de Equações (8) que relaciona a concentração plasmática e o tempo, para uma ministração inicial de Amoxicilina 500 mg, em comparação com os resultados de concentração plasmática obtidos em Gonzalez (2001).



Fonte: próprio autor.

Na Figura 4 podem ser observados os gráficos que relacionam a concentração plasmática e o tempo obtidos nas soluções numéricas do Sistema de Equações (10) e os dados experimentais, indicados por asteriscos, de Gonzales (2001).

Nos gráficos da Figura 4, percebe-se um crescimento acentuado da concentração de Amoxicilina na corrente sanguínea nas primeiras horas após a administração, um fato característico de antibióticos com rápida ação. Após atingir a concentração máxima, ou seja, o máximo que o fármaco consegue atingir na dosagem administrada, que é aproximadamente $C_{max} \approx 6,0 \mu\text{g}$, validada por Eurofarma (2023), a curva referente à concentração plasmática passa a ter um comportamento decrescente, caracterizando a eliminação do fármaco do organismo. É possível observar que o comportamento dos valores de concentração das curvas, da Figura 4, está próximo aos dados experimentais de Gonzales (2001), que estão em asteriscos.

Como não houve uma nova administração de amoxicilina, a curva chega a um ponto onde se caracteriza a eliminação total do fármaco no organismo.

3. CONCLUSÃO

O presente estudo utilizou a modelagem matemática na farmacocinética para descrever a absorção e eliminação da Amoxicilina no corpo humano. Assim, o foco deste trabalho foi o estudo da concentração do fármaco Amoxicilina no plasma sanguíneo em função do tempo, utilizando o modelo bicompartimental.

Para o modelo bicompartimental, foram definidos os seguintes coeficientes: a constante de absorção k_a e de eliminação k_e . Essas constantes foram definidas para os compartimentos gastrointestinal e plasmático, respectivamente. Com base nos dados farmacocinéticos obtidos na literatura, sobre a Amoxicilina, e nos valores referentes à sua meia-vida, realizaram-se cálculos das constantes de absorção k_a e de eliminação k_e .

Portanto, considerando o modelo farmacocinético bicompartimental aplicado à Amoxicilina em uma administração via oral de 500 mg no corpo humano, realizaram-se simulações computacionais utilizando métodos numéricos, obtendo-se resultados referentes à concentração da Amoxicilina nos compartimentos gastrointestinal e plasmático. Esses resultados demonstraram um comportamento exponencial na eliminação do fármaco no compartimento gastrointestinal e, no compartimento sanguíneo, observou-se um comportamento inicialmente crescente até atingir a dosagem máxima, seguido por uma queda tendendo a zero.

Observou-se também que no compartimento sanguíneo a concentração plasmática atinge seu ponto máximo em um intervalo de tempo consideravelmente curto, o que é característico das penicilinas como a Amoxicilina, que possuem uma meia-vida muito curta. Assim, nota-se que o fármaco é eliminado do organismo em um intervalo de tempo relativamente pequeno, validando o tempo de atuação de oito horas indicado nas bulas, (Eurofarma, 2023). Em comparação com os valores da meia-vida utilizados, percebe-se que quanto menor o valor da meia-vida, mais rapidamente o fármaco é eliminado do organismo, o que confirma a definição do tempo de meia-vida de um fármaco.

A comparação dos resultados da concentração plasmática, obtidos pela solução do modelo bicompartimental, com os dados laboratoriais contidos em González (2001), mostrou-se satisfatória, mesmo considerando a dificuldade de obtenção de informações sobre o tema devido à quantidade reduzida de publicações. Por fim, a partir destes resultados, conclui-se que a modelagem matemática pode ser útil nos estudos farmacocinéticos. Trabalhos futuros terão como objetivo procurar métodos e modelos que tornem os resultados mais precisos e equiparados aos testes laboratoriais.]

REFERÊNCIAS

- BASSANEZI, Carlos Rodiney. **Ensino – aprendizagem com modelagem matemática**. São Paulo: Contexto, 2002. 3. Edição.
- CARCAMO, Edison Cid. **Introducción a la farmacocinética**. Washington D.C.: Eva V. Chesneau, 1982.
- EUROFARMA. **Bula para profissional da saúde**. 2023. Acessado em 10-01-2024. Disponível em: <https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/amoxicilina-tri-hidratada-capsula-dura-bula-profissional-eurofarma.pdf>.
- GALLO, Milton. **Modelagem farmacocinética e análise de sistemas lineares para a predição da concentração de medicamentos no corpo humano**. 2012. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo.
- GONZALEZ, Perez. Estudio Farmacocinetico de dos formulaciones de Amoxicilina 500 mg TID en Capsulas vs. 750 mg BID en tabletas dispersibles en voluntarios humanos sanos. **Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica**, 2001.
- JAMBHEKAR, Sunil S; BREEN, Philip J et al. **Basic pharmacokinetics**. Pharmaceutical press London, 2009. v. 76.
- LARINI, Lourival. **Fármacos e medicamentos**. Artmed Editora, 2009. ROSENBAUM, Sara E. **Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics: An integrated textbook and computer simulations**. John Wiley & Sons, 2016.
- ROSENBAUM, Sara E. **Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics: An integrated textbook and computer simulations**. John Wiley & Sons, 2016.
- RUGGIERO, Márcia A Gomes; LOPES, Vera Lúcia da Rocha. **Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais**. São Paulo, SP: Makron Books, 1997.
- TAVARES, Noemia UL; BERTOLDI, Andréa D; MUCCILLO-BAISCH, Ana Luiza. **Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil**. Cadernos de saúde pública, SciELO Public Health, v. 24, p. 1791–1800, 2008.
- ZILL, Dennis G. **Equações diferenciais com aplicações em modelagem**. Estados Unidos: Cengage Learning, v. 10, 2016.