

Modelação Matemática da Farmacocinética do Diclofenac

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Modelação Matemática da Farmacocinética do Diclofenac

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Modelação Matemática da Farmacocinética do Diclofenac

Monografia apresentada à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de
mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

O Diclofenac é um anti-inflamatório não esteroide que possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, sendo que é um dos mais prescritos em Portugal. São várias as formas farmacêuticas disponíveis no mercado com o objetivo do tratamento de várias patologias entre elas artrites, lesões músculo-esqueléticas, enxaquecas e inflamações.

A farmacocinética do Diclofenac começou a ser estudada poucos anos depois da sua introdução na prática clínica. A partir de 1979 a farmacocinética do Diclofenac começou a ser modelada matematicamente com recurso a vários tipos de modelos farmacocinéticos, principalmente compartimentais. A utilização de modelos farmacocinéticos de base fisiológica para o Diclofenac ainda é pouco expressiva.

Nesta dissertação é apresentada uma revisão bibliográfica organizada cronologicamente de como a farmacocinética do Diclofenac tem vindo a ser estudada. As referências foram selecionadas e analisadas segundo a informação cinética ou dinâmica que fornecem, de modo a expor os diferentes modelos farmacocinéticos que têm sido propostos, bem como elucidar a sua aplicação.

Uma das questões que tem sido objeto de particular atenção é a possibilidade de recirculação entero-hepática do Diclofenac. Atribui-se à recirculação entero-hepática dos anti-inflamatórios não esteroides um papel-chave no mecanismo de dano que esses fármacos produzem no intestino delgado. Em 2008, Huntjens e colaboradores propuseram um modelo visando modelar este fenómeno (Huntjens *et al.*, 2008). Trata-se de um modelo compartimental que permitiu estudar a recirculação entero-hepática do Diclofenac no rato. Este modelo foi analisado em maior detalhe nesta dissertação, tendo sido simulado em *Microsoft Excel*[®]. Os resultados obtidos mostram que os perfis farmacocinéticos do Diclofenac exibem as características típicas da recirculação entero-hepática, após administração intraperitoneal e oral, tendo sido observados os picos secundários nos compartimentos centrais e compartimentos periféricos.

Palavras-chave: Diclofenac, farmacocinética, modelos compartimentais, modelos farmacocinéticos de base fisiológica, simulação farmacocinética, Microsoft Excel.

Abstract

Diclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug that has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties, being one of the most commonly prescribed drugs in Portugal. There are several pharmaceutical forms marketed for the purpose of treating several pathologies, among them arthritis, musculoskeletal injuries, migrAINEs and inflammations.

The pharmacokinetics of Diclofenac began to be studied a few years after its introduction into clinical practice. Since 1979 the pharmacokinetics of Diclofenac began to be mathematically modeled by several types of pharmacokinetic models, mainly compartmental models. The use of physiologically based pharmacokinetic models for Diclofenac is still not very expressive.

This thesis presents a chronologically organized literature review of how the pharmacokinetics of Diclofenac has been studied. The references were selected and analyzed according to the kinetic or dynamic information provided, in order to expose the different pharmacokinetic models that have been proposed, as well as to elucidate their application.

One of the issues that has been the subject of special attention is the possibility of enterohepatic recirculation of Diclofenac. The enterohepatic recirculation of non-steroidal anti-inflammatory drug has a key role in the mechanism of damage that these drugs produce in the small intestine. In 2008, Huntjens and colleagues proposed a model to describe this phenomenon (Huntjens *et al.*, 2008). This compartmental model allowed to study enterohepatic recirculation of Diclofenac in the rat. This model was analyzed in greater detail in this dissertation and was simulated in *Microsoft Excel*[®]. The results show that the pharmacokinetic profiles of Diclofenac exhibit the typical characteristics of enterohepatic recirculation following intraperitoneal and oral administration, with secondary peaks in the central compartments and peripheral compartments being observed.

Keywords: Diclofenac, pharmacokinetics, compartment models, physiologically based pharmacokinetic modeling, pharmacokinetic simulation, Microsoft Excel.

Metodologia

Este trabalho tem como objetivo apresentar o estado do conhecimento da farmacocinética do Diclofenac e da sua modelação usando modelos compartimentais e farmacocinéticos de base fisiológica. A elaboração desta dissertação teve por base resultados de uma pesquisa bibliográfica abrangendo o período entre setembro de 2017 e outubro de 2018, utilizando as seguintes palavras-chave e frases: Diclofenac, AINEs, NSAID's, pharmacokinetics of Diclofenac, mathematical modeling of pharmacokinetics. Recorreu-se a diversas bases de dados científicas, como a PubMed, a Science Direct, o RCAAP e em motores de busca como o Google Académico.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha família por todo o apoio incondicional e por todo o esforço que fez para que eu concluísse este curso, com o qual sempre sonhei e de que tanto me orgulho. Aos meus amigos Inês Cêrca, André Pinto, Eduarda Duarte, Ana Freitas, Ana Barros, Cátia Ferreira, Ana Cecília, Eduardo Pereira, Luís Vieira, Vítor Sousa, Cecília Pontes, Ana Sousa e Filipa Melo pela paciência que tiveram comigo, pelo apoio e disponibilidade para me ajudarem a conseguir estar nas duas cidades que mais amo, muito obrigada.

Agradeço também a toda a equipa da Farmácia da Prelada por se demonstrarem sempre disponíveis para resolver qualquer dúvida ou problema que me surgisse, pela forma calorosa com que me integraram e por poder dizer que o meu primeiro estágio foi espetacular, já que me ajudaram a tornar-me numa profissional mais completa e preparada.

Um especial obrigada ao Professor Doutor Engenheiro Sérgio Victor Pires Barreira pela oportunidade de realização desta dissertação, pela forma exigente com que me orientou, pela preocupação demonstrada, pela dedicação, simpatia e por toda a sua disponibilidade para me transmitir conhecimentos fundamentais.

A todos, os meus sinceros agradecimentos!

Dedicatória

Ao meu avô

Dedico todo este meu trabalho àquele que já não está comigo, ao meu avô, que partiu sem nunca ter visto a sua neta a chegar ao fim da sua maior etapa. Foi o recordar do seu último olhar, que me ficou marcado alma, e da confiança que depositava em mim que me fez acreditar que era possível.

Índice

Sumário.....	v
Abstract.....	vi
Metodologia.....	vii
Agradecimentos.....	viii
Dedicatória.....	ix
Índice de figuras	xv
Índice de tabelas	xvii
Lista de abreviaturas	xviii
I. INTRODUÇÃO	1
II. O DICLOFENAC COMO PRINCÍPIO ATIVO	3
II.1. Perspetiva histórica	3
II.2. Diclofenac - as indicações terapêuticas de um anti-inflamatório não esteroide.....	6
II.3. Classificação físico-química	6
i Diclofenac	6
ii Diclofenac de Sódio.....	7
iii Diclofenac de Potássio.....	8
iv Diclofenac de Dietilamina	9
v Diclofenac de Epolamina.....	9
vi Diclofenac de Colestiramina.....	9

II.4.	Síntese do Diclofenac.....	10
II.5.	Formas farmacêuticas do Diclofenac em uso e doses terapêuticas administradas.....	10
i	Via oral.....	11
ii	Via cutânea.....	11
iii	Via intramuscular, via intravenosa e via subcutânea.....	12
iv	Via oftálmica.....	13
v	Via retal.....	13
II.6.	Mecanismos de ação do Diclofenac.....	13
i	Mecanismos de ação estabelecidos.....	15
•	Inibição da atividade da enzima ciclo-oxigenase e inibição da síntese de prostanoídes.....	15
ii	Mecanismos de ação putativos.....	16
•	Inibição da síntese de leucotrienos.....	16
•	Inibição das Fosfolipases A2.....	17
•	Mecanismos neuropáticos mediados centralmente: aumento dos níveis de endorfina e inibição da via do recetor N-metil-D-aspartato.....	17
•	Estimulação da via periférica de óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico-canais de potássio.....	17
iii	Mecanismos de ação emergentes.....	17
•	Redução dos níveis plasmáticos e sinoviais da substância P e Interleucina-6.....	17
•	Inibição dos recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma.....	18

•	Inibição do recetor do prostanoide tromboxano.....	18
•	Inibição de canais iónicos de deteção de ácido	18
II.7.	Farmacocinética: as etapas de transformação do Diclofenac no organismo	19
i	Absorção	19
ii	Distribuição.....	20
iii	Biotransformação (metabolização)	21
•	Metabolismo de Fase I	22
•	Metabolismo de Fase II.....	22
iv	Eliminação	22
II.8.	Contraindicações, precauções e advertências especiais	23
i	Contraindicações.....	23
ii	Precauções	24
iii	Advertências Especiais	25
II.9.	Efeitos Adversos	26
i	Efeitos Adversos Gastrointestinais	26
ii	Efeitos Adversos Hepáticos	26
iii	Efeitos Adversos no Sistema Nervoso.....	27
iv	Efeitos Adversos Cardiovasculares.....	27
v	Efeitos Adversos Renais	27
vi	Hipersensibilidade	28
vii	Efeitos Adversos Cutâneos	28

viii Efeitos Adversos Hematopoiéticos	28
II.10. Interações medicamentosas, combinações farmacológicas e outras formas de interação.....	29
II.11. Farmacovigilância em Portugal.....	30
II.12. Dados de consumo em Portugal	31
III. FARMACOCINÉTICA DO DICLOFENAC	32
III.1. Modelos farmacocinéticos compartimentais e modelos farmacocinéticos de base fisiológica	33
III.2. Perspetiva histórica do estudo da farmacocinética do Diclofenac	38
IV. ESTUDO DO FENÓMENO DE RECIRCULAÇÃO ENTERO-HEPÁTICA NO DICLOFENAC ATRAVÉS DA SIMULAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA EM MICROSOFT EXCEL[®], USANDO UM MODELO COMPARTIMENTAL	53
IV.1. A simulação.....	54
IV.2. Desenvolvimento do modelo.....	57
i Método de Euler.....	59
ii Equações diferenciais e fórmulas de recorrência no <i>Microsoft Excel</i> [®]	60
iii Resultados.....	60
V. CONCLUSÕES.....	64
VI. BIBLIOGRAFIA	66
VII. ANEXOS	78
VII.1. Índice de Anexos.....	79
VII.2. Formas Farmacêuticas do Diclofenac comercializadas em Portugal	81

VII.3. Formas farmacêuticas do Diclofenac e dos seus sais existentes na Europa.....	85
VII.4. Farmacovigilância em Portugal.....	89
i Gráfico dos efeitos adversos vinculados ao Diclofenac referentes ao sexo feminino.....	89
ii Gráfico dos efeitos adversos vinculados ao Diclofenac referentes ao sexo masculino.....	90
VII.5. Dados de consumo em Portugal.....	91
VII.6. Perspetiva histórica do estudo da farmacocinética do Diclofenac – Modelos farmacocinéticos.....	92
VII.7. Parâmetros farmacocinéticos do modelo compartimental de Huntjens <i>et al.</i> (2008)	96
VII.8. Equações diferenciais e fórmulas de recorrência correspondentes ao modelo compartimental de Huntjens <i>et al.</i> (2008).....	97
VII.9. Simulação em <i>Microsoft Excel</i> [®] do modelo compartimental de Huntjens <i>et al.</i> (2008).....	102
VII.10. Análise de sensibilidade referente à simulação do modelo compartimental de Huntjens <i>et al.</i> (2008)	103

Índice de figuras

Figura 1: Estrutura química do Diclofenac.	7
Figura 2: Estrutura química do Diclofenac de Sódio.	7
Figura 3: Reação de ciclização do Diclofenac de Sódio em condições ácidas. Adaptado de Palomo (1999).	8
Figura 4: Estrutura química do Diclofenac de Potássio.	8
Figura 5: Estrutura química do Diclofenac de Dietilamina.....	9
Figura 6: Estrutura química do Diclofenac de Epolamina	9
Figura 7: Síntese do Diclofenac. Adaptado de Vardanyan e Hruby (2006).	10
Figura 8: Esquema dos mecanismos de ação estabelecidos, emergentes e putativos do Diclofenac. Os mecanismos de ação emergentes e putativos estão assinalados com um círculo. Adaptado de Gan (2010).	14
Figura 9: Via biossintética representativa da biossíntese dos prostanoídes a partir do ácido araquidónico por via da catalisação das isoformas COX-1/COX-2. O Diclofenac, classicamente, inibe as duas isoformas. Adaptado de Rao e Knaus (2008).	15
Figura 10: Metabolitos do Diclofenac, que incluem o 4-Hidroxiclofenac e 5-Hidroxiclofenac como os principais metabolitos e como metabolitos secundários de fase I, respetivamente; acilglucuronídeos de Diclofenac e Hidroxiclofenac como os principais metabolitos de fase II. Adaptado de Lonappan et al., 2016.	21
Figura 11: Modelo tricompartmental usado na descrição da farmacocinética do Diclofenac administrado por via intravenosa. (X_0 = dose administrada). Adaptado de Willis (1979).	39
Figura 12: Modelo bicompartimental de cinética de primeira ordem. Adaptado de Naito e Tominaga (1985).	40
Figura 13: Modelo bicompartimental usado em que k_e é a constante da velocidade de eliminação do compartimento central, k_{12} é a constante da velocidade do compartimento	

central para o compartimento dos tecidos, k_{21} é a constante da velocidade do compartimento dos tecidos para o compartimento central, k_r é a constante de libertação e k_a é a constante de absorção. Adaptado de Naito e Tominaga (1985). 41

Figura 14: Modelo farmacocinético bicompartimental de 4 segmentos com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Mahmood (1996). 42

Figura 15: Modelo farmacocinético convencional bicompartimental com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Mahmood (1996). 41

Figura 16: Modelo farmacocinético convencional bicompartimental com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Iidkaidek et al. (1998). 43

Figura 17: Modelo farmacocinético convencional bicompartimental com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Standing (2008). 45

Figura 18: Modelo farmacocinético do Diclofenac e do seu metabolito 4-Hidroxiclofenac, responsável pela EHC. Adaptado de Huntjens (2008). 47

Figura 19: Diagrama esquemático da estrutura genérica do modelo PBPK. Adaptado de Ye et al. (2016). 52

Figura 20: Modelo farmacocinético da recirculação entero-hepática Adaptado de Wajima et al. (2002). 56

Figura 21: Variação temporal da quantidade de Diclofenac e do 4-Hidroxiclofenac nos referidos compartimentos. 60

Figura 22: Variação temporal da quantidade de Diclofenac e do 4-Hidroxiclofenac nos referidos compartimentos (continuação). 61

Índice de tabelas

Tabela 1: Nomes relativos às siglas utilizadas na Figura 8. 14

Lista de abreviaturas

5-HETE - 5-Hidroxieicosatetraenóico

AAS - Ácido Acetilsalicílico

ADME - Absorção, de distribuição, do metabolismo e da excreção

AE(s) - Efeito(s) adverso(s)

AINE(s) - Anti-inflamatório(s) não esteroide(s)

ASIC - Canal iónico de deteção de ácido

ATP - Adenosina Trifosfato

AUC - Área sob a Curva de Concentração Plasmática

AVC - Acidente Vascular Cerebral

C_{max} - Concentração Plasmática Máxima

COX - Ciclo-Oxigenase

COX-1 - Ciclo-Oxigenase-1

COX-2 - Ciclo-Oxigenase-2

CYP - Citocromo

EHC - Recirculação Entero-hepática

GI - Gastrointestinal/Gastrointestinais

GMPc - Guanosina monofosfato cíclico

IL-6 - Interleucina-6

IUPAC - *International Union of Pure and Applied Chemistry*

K - Canal de potássio sensível ao ATP

NMDA - Recetor N-metil-D-aspartato

NO - Óxido nítrico

PBPK - Modelos Farmacocinéticos de Base Fisiológica (do inglês *Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling*)

PG(s) - Prostaglandina(s)

PG-D₂ - Prostaglandina D₂

PG-E₂ - Prostaglandina E₂

PG-F_{2a} - Prostaglandina F₂ alfa

PG-H₂ - Prostaglandina H₂

PG-I₂ - Prostaciclina I₂

PG-J₂ - Prostaglandina J₂

PPAR_γ - Recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma-gama

MOA - Mecanismo de ação (do Inglês *Mechanism of Action*)

SNS - Sistema Nacional de Saúde

T_{max} - Tempo para a Concentração Plasmática Máxima

TP - Recetor do Tromboxano

TX - Tromboxano

TX-A₂ - Tromboxano A₂

I. INTRODUÇÃO

O Diclofenac é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Globalmente é o AINE mais prescrito e são várias as formas farmacêuticas comercializadas desde a sua introdução na prática clínica, em 1975, como formulações orais, intravenosas, transdérmicas e supositórios. As condições efetivamente tratadas pelo Diclofenac incluem artrite, lesões músculo-esqueléticas, enxaquecas, analgesia pós-operatória e inflamação (Jhunhunwala e Naik, 2012; Altman *et al.*, 2015).

A eficácia farmacológica do Diclofenac deve-se à sua potente inibição da síntese de prostaglandinas (PGs) e de outras ações pró-nociceptivas em locais periféricos e espinhais. Embora classificado como um inibidor inespecífico da ciclo-oxigenase (COX), o Diclofenac é considerado como um inibidor relativamente específico da isoforma COX-2. Para além destes, muitos outros mecanismos de ação (MOAs), emergentes e putativos, têm vindo a ser propostos para explicar a atividade farmacológica do Diclofenac (Jhunhunwala e Naik, 2012).

A farmacocinética é uma disciplina no âmbito da farmacologia e é definida como o estudo da evolução temporal dos processos de absorção, de distribuição, de metabolismo (ou de biotransformação) e de excreção (ADME¹) de um fármaco, desde que é administrado até que atinge o seu local de ação e que determina a quantidade de fármaco e a taxa de velocidade a que este circula para dentro e para fora dos tecidos. Tem como principal objetivo esclarecer a ação farmacológica, *in vivo*, de um fármaco em diferentes órgãos e tecidos do organismo, tendo em conta a dose administrada, e prever as quantidades do princípio ativo e as suas concentrações em função do tempo nos diferentes tecidos do organismo. A farmacocinética clínica é a aplicação dos princípios farmacocinéticos ao tratamento terapêutico seguro e eficaz de um fármaco num determinado indivíduo (Rang *et al.*, 2007; Gomes e Reis, 2000; Spruill *et al.*, 2014).

O reconhecimento de que a atividade farmacológica de um fármaco depende substancialmente do seu metabolismo e das suas propriedades farmacocinéticas torna o estudo da sua farmacocinética fundamental. Além da afinidade para um local alvo e um

¹ Todas as etapas referidas (ADME) a que um fármaco está sujeito, uma vez no organismo, têm lugar de forma simultânea e não sequencial. Isto é, após a administração é possível verificar a coexistência dos diferentes processos, pois trata-se de um processo dinâmico (Guimarães *et al.*, 2014).

perfil de segurança aceitável, reconhece-se agora que o equilíbrio dos parâmetros farmacocinéticos otimizados e o potencial minimizado de interação medicamentosa (inibição e indução enzimática) melhoram a possibilidade de uma terapia se tornar bem-sucedida. Assim sendo, as empresas do setor farmacêutico investem cada vez mais recursos na previsão das propriedades associadas à ADME dos princípios ativos que pretendem lançar no mercado (McGinnity *et al.*, 2007).

Apesar do uso clínico do Diclofenac remontar à década de 70, a modelação da sua farmacocinética continua a ser objeto de investigação devido às novas formulações comercializadas (Yuan *et al.*, 2017).

Nesta dissertação irá ser abordado o estado da arte em relação à farmacocinética do Diclofenac, efetuando-se uma revisão bibliográfica sobre os estudos publicados desde a comercialização deste fármaco. Irá também ser apresentada uma simulação de um modelo matemático para descrever essa farmacocinética.

II. O DICLOFENAC COMO PRINCÍPIO ATIVO

II.1. Perspetiva histórica

A dor é uma experiência fisiológica e protetora, em resposta a estímulos que sofremos diariamente. Varia de pessoa para pessoa, conforme a raça, a idade, a genética e os perfis fisiológicos, que são amplamente variáveis, contribuindo para a variabilidade inter e intraindividual da dor. Minimizar a dor e a inflamação com o uso de substâncias químicas é uma das práticas mais antigas da humanidade, remontando até, pelo menos, há 3500 anos, quando Hipócrates, um médico grego, já prescrevia extrato de casca e folhas de salgueiro para as dores no parto e para a redução da febre, sendo então este o precursor dos AINEs (Gan, 2010; Rao e Knaus, 2008; Vane e Botting, 1998).

Os AINEs, popularmente conhecidos como “medicamentos que reduzem a febre”, são utilizados pelo Homem há mais de 120 anos e estão entre os agentes terapêuticos analgésicos mais importantes e amplamente utilizados, isoladamente ou em combinação com outras classes de fármacos (Rao e Knaus, 2008; Kummer e Coelho, 2002; McGettigan e Henry, 2013; Vardanyan e Hruby, 2006). São um conjunto de compostos heterogêneos com um ou mais anéis aromáticos ligados a um ácido funcional, constituindo assim um grupo de ácidos orgânicos fracos capazes de eliminar ou aliviar a sensação de dor nos tecidos inflamados, partilhando certas ações terapêuticas e efeitos adversos (Guimarães *et al.*, 2014). Existem muitas indicações clínicas para esta classe de fármacos, incluindo estados de dor aguda e crónica, analgesia, inflamação, febre, profilaxia em doenças cardiovasculares, tratamento de doenças inflamatórias cutâneas e uma série de distúrbios músculo-esqueléticos (Goh e Lane, 2014; Geller *et al.*, 2012; Monteiro *et al.*, 2008; Todd e Sorkin, 1988).

Estes compostos caracterizam-se por serem rápida e completamente absorvidos após administração oral (exceto nas preparações entéricas e de libertação prolongada). Não atravessam imediatamente a barreira hematoencefálica e são metabolizados principalmente pelo fígado (sendo, normalmente, convertidos em metabolitos inativos) e são, predominantemente, excretados por via renal ou por via biliar (Monteiro *et al.*, 2008). Esta classe também se caracteriza por muitos dos fármacos serem de venda livre, de fácil acesso, por serem os mais prescritos e por, conseqüentemente, serem os mais consumidos. Estão disponíveis em inúmeras apresentações, podendo ser administradas tanto por via

oral, retal, cutânea ou intramuscular. No entanto, o uso generalizado de AINEs traz uma grande desvantagem durante a terapia a longo prazo devido aos efeitos indesejáveis significativos sendo que, no caso do Diclofenac, há evidências de que há uma maior probabilidade de este causar ataques cardíacos, derrames e diminuição do número de plaquetas (Rao e Knaus, 2008).

O caso da salicina é paradigmático. É considerado um remédio medicinal histórico, proveniente da casca do salgueiro, que foi descoberto em 1829 por Laroux. A salicina é um composto ativo que é metabolizado em ácido salicílico, possuindo propriedades antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias, mas com sabor amargo e causador de irritação gástrica. Devido a estes efeitos secundários havia a necessidade de novos derivados químicos melhorados (Maclagan, 1876; Samiy e Foster, 1996). Isto conduziu à utilização do salicilato de sódio, a partir de 1875, como um agente antipirético e no tratamento da febre reumática e da gota. A aplicação deste derivado foi um enorme avanço levando a que, em 1897, Felix Hoffman e Arthur Eichengrün acetilassem a molécula de ácido salicílico para produzir o ácido acetilsalicílico (AAS), com um sabor mais palatável, patenteado pela Bayer (Berlim, Alemanha) como *Aspirina*[®] e introduzido por Dresser na prática clínica em 1899 (Monteiro *et al.*, 2008; Sneader, 2000). No entanto, devido à toxicidade do AAS, principalmente a intolerância gastrointestinal (GI), procurou-se sintetizar substâncias com menos AEs. Em 1949, a *Geigy Company* (Basileia, Suíça) descobriu um novo derivado da pirazolidina, a fenilbutazona, que formava sais solúveis de aminofenazona em água, com potente atividade anti-inflamatória e com a capacidade de provocar a excreção de ácido úrico, tornando-se assim o primeiro AINE não-salicilato usado no tratamento de espondilite anquilosante, gota, artrite reumatoide, artrite psoriática e doença mista do tecido conjuntivo. Contudo, esta molécula provoca agranulocitose levando a que, nos dias de hoje, raramente seja utilizada (Monteiro *et al.*, 2008; Brune e Hinz, 2004; Domenjoz, 2006; Sallmann, 1986).

O desenvolvimento de modelos pré-clínicos sobre a inflamação representou um grande avanço na descoberta de novos fármacos com atividade anti-inflamatória mais eficaz e com menos efeitos colaterais, principalmente a nível GI (Chuasuwana *et al.*, 2009). Isto conduziu a que, na década seguinte, se descobrisse a indometacina, o primeiro derivado do ácido acético com propriedades anti-inflamatórias, e à descoberta do ácido mefenâmico e do ibuprofeno (Monteiro *et al.*, 2008; Shen *et al.*, 1963; Sallmann, 1986).

Apenas em 1971 é que foi descoberto o MOA responsável pela atividade farmacológica dos AINEs, quando John Vane, ao estudar a atividade anti-inflamatória da *Aspirina*[®], demonstrou que esta inibia, por uma provável competição com o centro ativo, a atividade das enzimas COX, responsáveis pela conversão de ácido araquidónico em prostanoídes e PGs (Vane e Botting, 1998; Vane, 1971; Monteiro *et al.*, 2008). Começaram então a analisar-se as propriedades estruturais e físico-químicas dos fármacos já existentes, fornecendo assim uma base teórica para a síntese de novos agentes anti-inflamatórios que tivessem uma maior eficácia e uma menor toxicidade, numa tentativa de aumentar a aceitação por parte dos doentes (Monteiro *et al.*, 2008).

Um novo composto hipotético foi então postulado com características estruturais e físico-químicas específicas tais como ter uma acidez constante entre 4 e 5, dois anéis aromáticos não coplanares e um coeficiente de partição² (n-octanol/tampão aquoso, pH 7,4) de aproximadamente 10, conseguindo-se assim assegurar o transporte eficiente entre as membranas biológicas e promover uma forte inibição da COX (Sallmann, 1986).

Com base nestas especificações, o Diclofenac de Sódio foi sintetizado por Alfred Sallmann e Rudolf Pfister e introduzido pela primeira vez pela *Ciba-Geigy* (agora *Novartis AG*, Basileia, Suíça), em 1974 no Japão, como uma formulação oral, criando um AINE com alta atividade e tolerância excepcional (Sallmann, 1986; Altman *et al.*, 2015). Após a sua introdução, ficou logo evidente que apesar das suas propriedades favoráveis na absorção, na eficácia terapêutica e nos AEs limitados, a solubilidade do fármaco originava problemas, sugerindo-se o uso do Diclofenac na forma de sal. A solubilidade do Diclofenac ainda continua a ser um problema nos dias de hoje e, por isso, o fármaco está presente no mercado em várias formas farmacêuticas diferentes (Fini *et al.*, 2005) que serão apresentadas mais à frente.

² O coeficiente de partição de um ácido depende do seu grau de dissociação, isto é, depende da sua constante de ionização e do pH do meio (por exemplo, intestinal ou plasmático) e é este coeficiente que determina, em grande parte, o comportamento farmacocinético de qualquer fármaco, incluindo a sua ADME (Sallmann, 1986).

II.2. Diclofenac - as indicações terapêuticas de um anti-inflamatório não esteroide

O Diclofenac é um fármaco pertencente ao grupo dos AINEs e ao subgrupo químico dos fármacos derivados do ácido fenilacético, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Devido às diversas formas farmacêuticas existentes, apresenta variadas indicações terapêuticas como (Vardanyan e Hruby, 2006; Altman *et al.*, 2015; INFARMED, 2016b; Índice Nacional Terapêutico, 2017): alívio dos sintomas de dor e da inflamação nas formas inflamatórias e degenerativas de reumatismo (artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosa, osteoartrite e espondiloartrite), tendinites, síndromes dolorosas da coluna vertebral (nevrite, nevralgia, ciatalgia, lumbago), reumatismo não articular, reumatismo agudo, entorses, fraturas, distensões ou outras lesões, crises agudas de gota, crises de enxaqueca, inflamação e edema pós-traumáticos e pós-operatórios, neuralgia, mialgia, patologias dolorosas e/ou inflamatórias em ginecologia (dismenorreia primária ou anexite); pode também ser utilizado como adjuvante nas infeções inflamatórias dolorosas graves do ouvido, nasais ou da garganta (faringo-amigdalite e otite). Outras indicações terapêuticas incluem (Geller *et al.*, 2012; Índice Nacional Terapêutico, 2017; Altman *et al.*, 2015): queratose actínica, prevenção de miose intraoperatória durante operações cirúrgicas da catarata, prevenção da inflamação pós-cirúrgica às cataratas ou ao segmento anterior do olho, tratamento da dor ocular no procedimento de queratectomia fotorefrativa, nas primeiras 24 horas após a cirurgia, dor nos defeitos epiteliais da córnea após cirurgia ou trauma e também no tratamento sintomático da conjuntivite alérgica.

II.3. Classificação físico-química

i Diclofenac

O Diclofenac (Figura 1) designa-se, segundo a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), como ácido 2-[[2-(2,6-diclorofenil)amino]fenil]etanóico e tem como fórmula química $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2$. Apresenta uma massa molecular de 296,147 g/mol, tem um pK_a de 4,15 a 25°C, constituindo um ácido fraco, tem um coeficiente de partição n-octanol/água (com pH de 7.4) de 13, indicando uma solubilidade parcial em meios aquosos ou hidrofóbicos e tem um elevado ponto de fusão, de 283-285°C (PubChem, 2017; Altman *et al.*, 2015; Sallmann, 1986).

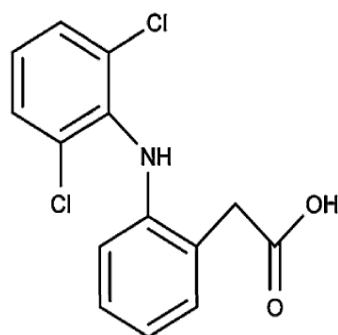


Figura 1: Estrutura química do Diclofenac.

As características estruturais da molécula, nomeadamente a presença de um grupo ácido fenilacético, um grupo amino secundário e um anel benzénico contendo dois átomos de cloro na posição orto produzem uma torção máxima do anel aromático, proporcionando um bom ajuste para o centro ativo do substrato da enzima COX, potenciando a ação inibidora do Diclofenac (Sallmann, 1986; Goh e Lane, 2014). Devido à baixa solubilidade do Diclofenac, já referida anteriormente, este está comercialmente disponível sob a forma de vários sais, apresentados nos pontos seguintes.

ii Diclofenac de Sódio

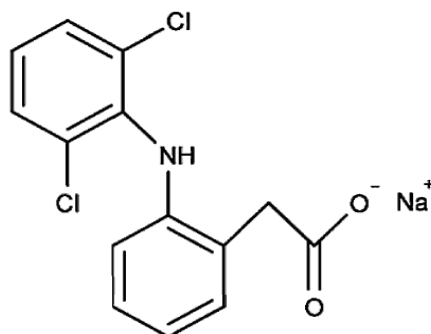


Figura 2: Estrutura química do Diclofenac de sódio.

O Diclofenac de Sódio (Figura 2) é o sal de Diclofenac mais utilizado e trata-se de um pó cristalino, branco ou levemente amarelado, ligeiramente solúvel na água, facilmente solúvel no metanol, solúvel no álcool e pouco solúvel na acetona e ligeiramente higroscópico. Designa-se, segundo a IUPAC, como [2[(2,6-diclorofenil)amino]fenil] acetato de sódio. Apresenta uma massa molecular de 318,1 g/mol e tem um ponto de fusão de 280°C (INFARMED, 2009b). O coeficiente de partição em n-octanol/água com pH 7,4 é de 13,4 e com pH 5,2 é 1,5. A solubilidade do Diclofenac de Sódio depende do pH da solução, sendo que, em soluções ácidas, a sua solubilidade é mais baixa que 1 mg/mL, mas a solubilidade aumenta a pH acima de 6,5. É ligeiramente solúvel em água,

muito solúvel em tampão fosfato de pH 6,8 e praticamente insolúvel em ácido clorídrico com pH de 1,2 (Bertocchi *et al.*, 2005).

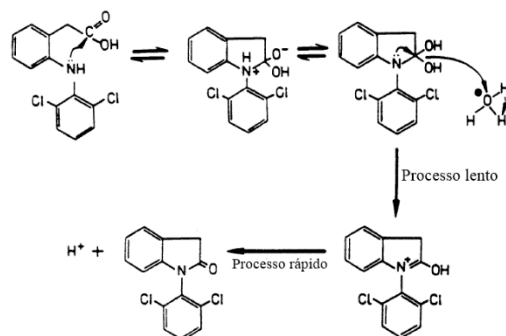


Figura 3: Reação de ciclização do Diclofenac de sódio em condições ácidas. Adaptado de Palomo (1999).

O Diclofenac de Sódio sofre uma ciclização intramolecular sob condições ácidas (Figura 3) encontradas, por exemplo, nos sucos gástricos, o que pode causar a sua inativação, pelo que se recomenda que seja administrado após as refeições. Como consequência da ciclização intramolecular, o íon sódio é perdido e, por isso, a solubilidade do composto diminui (Palomo *et al.*, 1999).

iii Diclofenac de Potássio

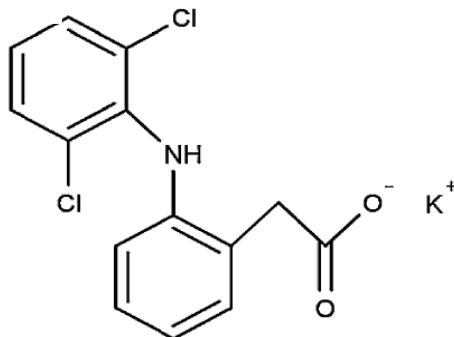


Figura 4: Estrutura química do Diclofenac de Potássio.

O Diclofenac de Potássio (Figura 4) é um pó cristalino, branco ou levemente amarelado, ligeiramente solúvel na água, facilmente solúvel no metanol, solúvel no álcool, pouco solúvel na acetona e é ligeiramente higroscópico. Designa-se, segundo a IUPAC, como [2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acetato de potássio e apresenta uma massa molecular de 334,2 g/mol (INFARMED, 2009a).

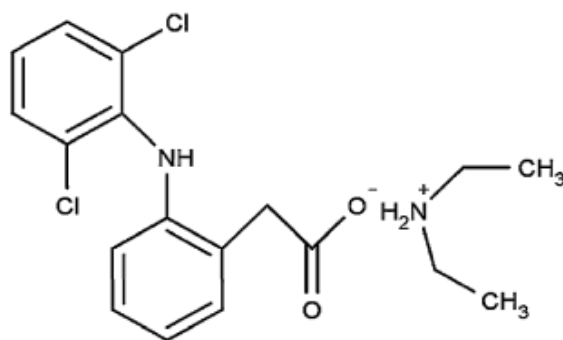
iv Diclofenac de Dietilamina

Figura 5: Estrutura química do Diclofenac de dietilamina

O Diclofenac de Dietilamina (Figura 5) é um pó cristalino branco a bege claro, pouco solúvel em água e acetona, levemente solúvel em etanol e metanol. Designa-se, segundo a IUPAC, como 2-[(2,6-dicloroanilino)fenil] acetato de dietilamónio (Mulgund *et al.*, 2009).

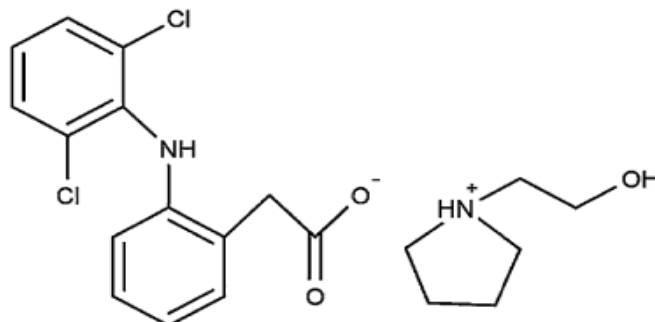
v Diclofenac de Epolamina

Figura 6: Estrutura química do Diclofenac de epolamina

O Diclofenac de Epolamina (Figura 6), também conhecido como Diclofenac de Hidroxiethylpirrolidina, é um sal do Diclofenac, formado pela combinação do ácido diclofenámico com a amina terciária N-(2-hidroxiethyl)-pirrolidina (Petersen e Rovati, 2009; INFARMED, 2016a).

vi Diclofenac de Colestiramina

A combinação de Diclofenac com colestiramina foi desenvolvida de acordo com as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do Diclofenac. A colestiramina é uma resina de permuta iónica que forma um complexo com o Diclofenac e é um copolímero de estireno e divinilbenzeno com funcionalidade de amónio quaternário. A colestiramina é insolúvel e fortemente básica, e por isso a sua capacidade de troca de aniões é amplamente independente do pH (Jhunjhunwala e Naik, 2012).

II.4. Síntese do Diclofenac

O Diclofenac ou ácido 2-[[2-(2,6-diclorofenil)amino]fenil]etanóico, é sintetizado a partir do ácido 2-clorobenzóico e 2,6-dicloroanilina (Figura 7). A reação destes na presença de hidróxido de sódio e cobre resulta no ácido N-(2,6-diclorofenil)antrananílico, cujo grupo carboxílico sofre uma redução devido à presença do hidreto de alumínio e lítio. O álcool 2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-benzílico resultante sofre uma cloração por parte do cloreto de tionilo, que se transforma em cloreto de 2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-benzilo e, adicionalmente, após a reação com cianeto de sódio converte-se em cianeto de 2-[(2,6-diclorofenil)-amino]benzilo. A hidrólise do grupo nitrilo leva à síntese final do Diclofenac (Vardanyan e Hruby, 2006).

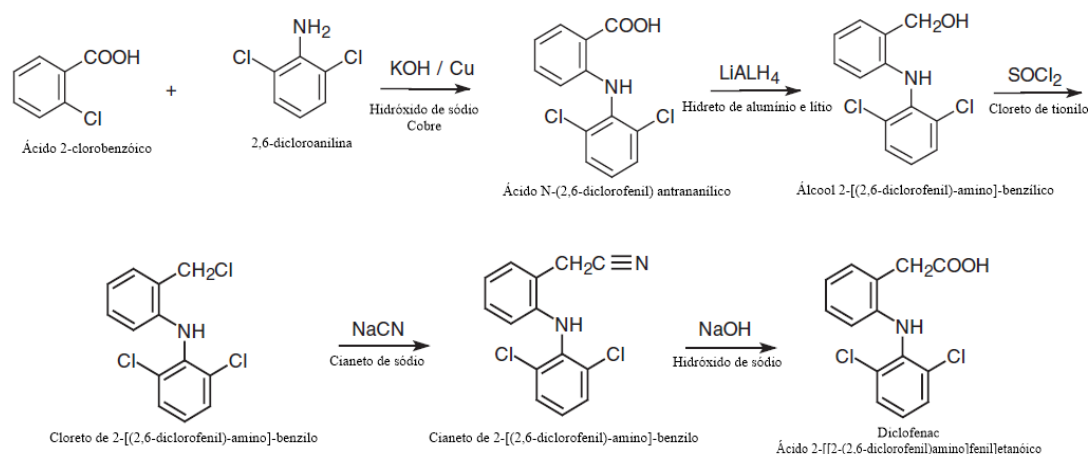


Figura 7: Síntese do Diclofenac. Adaptado de Vardanyan e Hruby (2006).

II.5. Formas farmacêuticas do Diclofenac em uso e doses terapêuticas administradas

Desde a sua introdução em 1973, vários produtos contendo Diclofenac foram desenvolvidos e modificados usando a tecnologia farmacêutica e outros ainda estão sob investigação clínica, com o objetivo de melhorar a eficácia, tolerância e conveniência para o doente, reduzindo a exposição sistémica ao fármaco (Altman *et al.*, 2015; Gan, 2010). Atualmente, são várias as formas farmacêuticas disponíveis no mercado com diferentes nomes comerciais. No Anexo 1 são apresentadas as formulações comerciais disponíveis em Portugal para comercialização e no Anexo 2 são apresentadas as formas farmacêuticas disponíveis na Europa (INFARMED, 2018; INFARMED, 2017b).

i Via oral

Ao longo das últimas décadas, a indústria farmacêutica foi efetuando alterações nas propriedades farmacocinéticas das formas farmacêuticas orais de Diclofenac, conseguindo produzir uma série de características desejáveis, incluindo doses mais convenientes, melhor absorção e rápido início de analgesia (Altman *et al.*, 2015).

Por via oral, em adultos com estados de inflamação, a dose diária inicial recomendada de Diclofenac é de 100 a 150 mg, em que devem ser administrados 50 mg duas a três vezes por dia. Nos casos ligeiros, 75 a 100 mg diários são, geralmente, suficientes e a dose máxima diária é de 150 mg (Índice Nacional Terapêutico, 2017; Direção Geral de Saúde, 2013). Na dismenorreia primária, dever-se-á administrar uma dose de 50 a 100 mg que deve ser individualmente ajustada e, se necessário, aumentada durante vários ciclos menstruais até uma dose máxima de 200 mg por dia. Nas crises de enxaqueca, uma dose inicial de 50 mg deve ser tomada aos primeiros sinais de um ataque iminente e, em casos em que não há alívio da dor após a primeira dose, doses adicionais de 50 mg podem ser tomadas com intervalos de 4 a 6 horas, não excedendo a dose total de 200 mg por dia. Para adolescentes com idade igual ou superior a 14 anos é suficiente uma dose diária de 75 a 100 mg, dividida em duas a três doses, e não deve ser excedida a dose máxima diária de 150 mg (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

ii Via cutânea

As preparações tópicas de Diclofenac de Sódio foram desenvolvidas com o objetivo de tratar a dor e a inflamação locais, limitando a exposição sistémica e minimizando o risco de AEs associados ao tratamento com AINEs sistémicos. Sendo um ácido orgânico, o Diclofenac é lipofílico; os seus sais, por seu lado, são solúveis em água a pH neutro. A combinação dessas duas propriedades torna o Diclofenac capaz de penetrar através das membranas celulares, incluindo o revestimento sinovial das articulações e a pele (Altman *et al.*, 2015).

São várias as vantagens na aplicação de AINEs tópicos em vez dos sistémicos: administração direta no local da dor, evitam o metabolismo de primeira passagem, exposição sistémica reduzida, com um risco menor resultante de efeitos adversos sistémicos (complicações GI, cardiovasculares ou renais), capacidade de usar em doentes

incapazes de tolerar AINEs orais, evitam interações medicamentosas e existe um potencial efeito poupador de dose quando usado com AINEs orais (Hagen e Baker, 2017).

Com base nas propriedades de permeação favoráveis, juntamente com forte inibição da síntese de Prostaglandinas-E₂ (PG-E₂), o Diclofenac exerce uma atividade anti-inflamatória potente quando aplicado topicamente e, por isso, foram desenvolvidas várias formulações incluindo o gel de Diclofenac de Sódio, a solução tópica e adesivos transdérmicos de Diclofenac de Epolamina. Em comparação com os sais de Diclofenac de Sódio e de potássio, o Diclofenac de Epolamina tem uma penetração epidérmica melhorada, proporcionando uma analgesia local rápida e eficaz nos adesivos transdérmicos (Altman *et al.*, 2015; Muri *et al.*, 2009).

O Diclofenac em gel nos adultos deve ser aplicado com uma massagem leve na pele, três a quatro vezes por dia, e a quantidade necessária depende das dimensões da zona dolorosa (por exemplo 2 a 4 g de gel, geralmente 20 mg a 40 mg de substância ativa por aplicação, é suficiente para tratar uma área de superfície cutânea entre 400 a 800 cm²). Os emplastos e sistemas transdérmicos devem ser aplicados duas vezes por dia, de manhã e à noite, na área afetada. A dose diária total máxima é de 2 sistemas transdérmicos/emplastos medicamentosos, mesmo que exista mais de uma área lesionada a tratar, devendo-se tratar uma área de cada vez (Laboratórios Vitória, 2017; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

iii Via intramuscular, via intravenosa e via subcutânea

Por via intramuscular a dose é, geralmente, de uma ampola de 75 mg por dia, injetada profundamente na região glútea, no quadrante superior externo. Excepcionalmente, em casos graves (cólicas por exemplo), podem ser administradas duas injeções de 75 mg por dia, separadas por um intervalo de algumas horas (uma em cada nádega). Alternativamente, é possível combinar uma ampola de 75 mg com outras formas farmacêuticas de Diclofenac (comprimidos ou supositórios), até uma dosagem diária máxima de 150 mg ou combinar uma ampola de 75 mg de Diclofenac com ampolas com outros princípios ativos (uma combinação clássica usada na terapêutica da dor é a de Diclofenac com Tiocolquicosido). Nos sintomas que acompanham as crises graves de enxaqueca, a experiência clínica está limitada ao uso inicial de uma ampola de 75 mg, administrada logo que possível, seguida de supositórios de 100 mg, se necessário, no mesmo dia. A dose total não deve exceder 175 mg no primeiro dia. Por perfusão

endovenosa, no tratamento da dor moderada a grave no pós-operatório, dever-se-á perfundir 75 mg de Diclofenac continuamente, ao longo de um período de 30 minutos a 2 horas e, se necessário, o tratamento poderá ser repetido após algumas horas, não ultrapassando a dose máxima diária de 150 mg (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

iv Via oftálmica

Por esta via, a dose habitualmente utilizada em adultos e idosos, em caso de necessidade de inibição da miose para uma cirurgia da catarata, no pré-operatório, é de 1 gota, até cinco vezes, nas 3 horas anteriores à cirurgia. Nas cirurgias da catarata e do segmento anterior do olho, no pré-operatório, a dose é de 1 gota, até cinco vezes, nas 3 horas anteriores à cirurgia e no pós-operatório é de 1 gota, três vezes, imediatamente após a cirurgia e, em seguida, 1 gota, três a cinco vezes por dia, até ao máximo de 4 semanas. Se for dor ocular associada a uma cirurgia de queratectomia fotorefrativa, no pré-operatório, a dose é de 2 gotas na hora anterior à cirurgia e no pós-operatório é de 2 gotas na hora após a cirurgia e, em seguida, 4 gotas no espaço de 24 horas após a cirurgia (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

v Via retal

Por via retal a posologia, para adultos, deve ser de 1 a 2 supositórios por dia, ou seja, 1 supositório de 12 em 12 horas. A duração do tratamento e a dose máxima dependerão do critério clínico e da patologia em causa. No entanto, a dose diária máxima deve ser de 200 mg e deve assegurar-se um intervalo mínimo entre doses de 4 a 6 horas (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

II.6. Mecanismos de ação do Diclofenac

Todos os AINEs parecem ter propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas e, embora essas características possam ser amplamente explicadas pela inibição das PGs, as diferenças de potência, eficácia e dos perfis de segurança entre os AINEs sugerem que outros MOAs possam estar implicados. Assim, como no caso dos restantes AINEs, o MOA exato do Diclofenac permanece desconhecido. No entanto, vários estudos demonstram que existem MOAs estabelecidos, putativos e emergentes para este AINE (Figura 8) (Gan, 2010).

i Mecanismos de ação estabelecidos

- **Inibição da atividade da enzima ciclo-oxigenase e inibição da síntese de prostanoides**

O MOA mais reconhecido e amplamente aceite para os AINEs é a potente inibição não seletiva da COX, enzima envolvida na cascata do ácido araquidónico e na biossíntese de prostanoides. Estes têm grande propensão para induzir inflamação (resultando em dor), baixar ou elevar a pressão arterial e elevar a temperatura corporal (causando febre). A grande maioria dos efeitos terapêuticos do Diclofenac podem ser explicados por este mecanismo (Goh e Lane, 2014; Muri *et al.*, 2009; Todd e Sorkin, 1988; Vane, 1971; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

Para combater os sintomas de dor e de inflamação, o Diclofenac inibe a ação da COX e, consequentemente, reduz a conversão do ácido araquidónico (Figura 9), proveniente da dieta ou do ácido linoleico, em prostanoides, diminuindo assim a síntese de PGs (pro-inflamatórias e nociceptivas), prostaciclina e tromboxanos (TX), no sangue e no tecido sinovial, nomeadamente a PG-E₂ e o TX-A₂ (Todd e Sorkin, 1988; Monteiro *et al.*, 2008; Gan, 2010; Garnock-Jones, 2014).

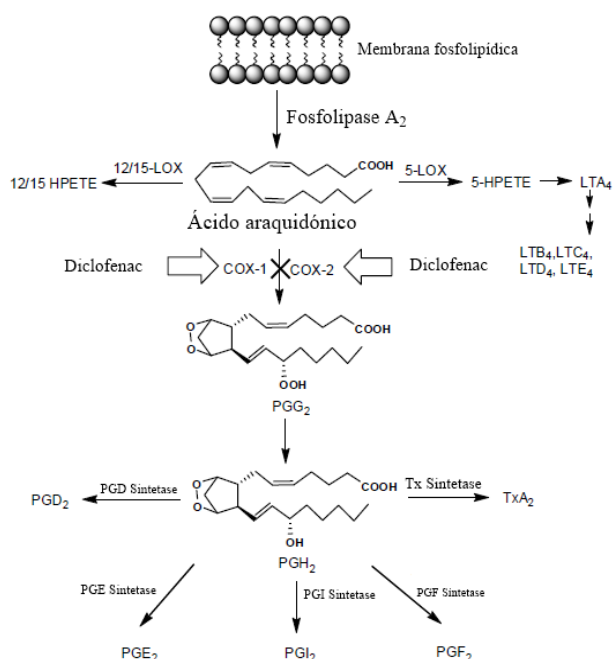


Figura 9: Via biossintética representativa da biossíntese dos prostanoides a partir do ácido araquidónico por via da catalisação das isoformas COX-1/COX-2. O Diclofenac, classicamente, inibe as duas isoformas. Adaptado de Rao e Knaus (2008).

A enzima COX existe pelo menos em três isoformas: a COX-1, COX-2 e a COX-3 (a função desta última ainda não é conhecida por não ser expressa no Homem). A COX-1, constitutiva ou fisiológica, auxilia na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal pela proteção dada pela PG-E₂, da homeostase vascular, da agregação plaquetária, vasodilatação e da regulação do fluxo plasmático renal dada pela PG-I₂ e é constitutivamente expressa na maioria dos tecidos. A COX-2, indutiva ou inflamatória, tem um aumento drástico da sua expressão, quando induzido por células envolvidas em processos inflamatórios (macrófagos e monócitos), no dano tecidual ou em resposta a mediadores pró-inflamatórios (como interleucinas, fatores de crescimento e endotoxinas). Leva à produção de PGs (em particular a PG-E₂), de TX e leucotrienos, que estimulam os recetores nociceptivos, contribuindo para a perceção e mediação da dor, da febre e da inflamação, modula o fluxo sanguíneo glomerular e o balanço hidroeletrólítico (Monteiro *et al.*, 2008; Birmingham e Buvanendran, 2013; Vane e Botting, 1998; Gan, 2010).

Embora o Diclofenac seja comumente referido como um AINE tradicional, que atua inibindo quer a COX-1 quer a COX-2 (reversível ou irreversivelmente), demonstrou-se que tem uma maior seletividade e potência para a inibição da COX-2 do que para a COX-1. A não-seletividade do Diclofenac em relação à COX-1 pode fornecer uma vantagem de segurança em relação aos inibidores específicos da COX-2, que estão vinculados a efeitos cardiovasculares adversos, e uma inibição seletiva da COX-2 pode eliminar efeitos colaterais indesejados, levando a uma melhoria significativa em relação aos AINEs disponíveis atualmente (Gan, 2010; Cordero *et al.*, 1997).

ii Mecanismos de ação putativos

Pesquisas recentes mostram que a atividade farmacológica do Diclofenac vai para além da inibição da COX, incluindo mecanismos de ação multimodais que, potencialmente, aumentam a eficácia e melhoram o perfil dos AEs (Goh e Lane, 2014; Gan, 2010).

• Inibição da síntese de leucotrienos

Sugeriu-se que o Diclofenac provoca o aumento da absorção de ácido araquidónico pelos monócitos e macrófagos, incorporando-o em triglicerídeos, levando à redução da formação de 5-hidroxiieicosatetraenóico (5-HETE) e de leucotrieno C4 (Gan, 2010; Cashman, 1996).

- **Inibição das Fosfolipases A₂**

A afinidade da Fosfolipase A₂ para o Diclofenac mostrou-se semelhante à ligação do Diclofenac à COX-2 e a conformação do Diclofenac nos dois complexos é semelhante. Sugeriu-se que o Diclofenac tem, então, um poder inibidor sobre a Fosfolipase A₂, que tem um papel farmacológico importante porque, quando segregada, promove a inflamação, tanto por meio de contribuições para a produção de prostanoídes, como através da ativação direta de células pró-inflamatórias (Gan, 2010).

- **Mecanismos neuropáticos mediados centralmente: aumento dos níveis de endorfina e inibição da via do recetor N-metil-D-aspartato**

O Diclofenac pode atuar, direta ou indiretamente, na diminuição da concentração de endorfina pituitária, aumentando as concentrações plasmáticas do péptido, que é considerado um índice de entrada nociceptiva no Sistema Nervoso Central. Os recetores de NMDA estão envolvidos na transmissão nociceptiva sináptica na medula espinhal, onde o Diclofenac mostrou atenuar a hiperalgesia mediada pelo recetor NMDA em ratos através da via L-arginina-NO-GMPc (Gan, 2010).

- **Estimulação da via periférica de óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico-canais de potássio**

Além do seu papel na modulação da capacidade da resposta muscular vascular e GI lisa, a via de NO-GMPc parece ter um papel importante na analgesia periférica e central. A ação analgésica do Diclofenac também parece ser devida à regulação funcional de recetores de dor periféricos sensibilizados, em resultado da estimulação da via L-arginina-NO-GMPc para ativar os canais de potássio sensíveis ao ATP (Adenosina Trifosfato), fornecendo um efeito antinociceptivo (Gan, 2010).

iii Mecanismos de ação emergentes

- **Redução dos níveis plasmáticos e sinoviais da substância P e Interleucina-6**

A substância P é um neuropeptídeo pró-inflamatório que desempenha um papel em várias doenças inflamatórias, encontrando-se no plasma e no líquido sinovial de doentes com

artrite. O Diclofenac interfere no efeito quimiotático da substância P em monócitos e leucócitos polimorfonucleados, fornecendo assim um efeito analgésico ao inibir a via do leucotrieno pelo esgotamento da substância P. No entanto, esta hipótese precisa ser investigada especificamente em seres humanos (Gan, 2010).

São várias as citocinas envolvidas na inflamação inicial como a IL-6 e, hipoteticamente, o Diclofenac regula a expressão e a produção da IL-6 de forma independente da produção de PG-E₂, podendo também ocorrer o bloqueio desta PG (Gan, 2010).

- **Inibição dos recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma**

A modulação do PPAR γ está envolvida em processos inflamatórios, onde o Diclofenac tem afinidade para este, aumentando a sua atividade, havendo redução da proliferação celular, diminuindo a viabilidade celular e induzindo a apoptose. No entanto, o Diclofenac pode inibir a sinalização PPAR γ , atuando como um antagonista competitivo, promovendo a inflamação, bloqueando a atividade anti-inflamatória da PPAR γ . Porém, o Diclofenac, por meio da inibição da COX, pode inibir indiretamente a sinalização mediada pelo PPAR γ , havendo a libertação de várias citocinas anti-inflamatórias (Gan, 2010).

- **Inibição do recetor do prostanoide tromboxano**

O TX-A₂, através do recetor acoplado à proteína G, promove a ativação e agregação de plaquetas. O Diclofenac inibe a produção de TX-A₂, inibindo significativamente a agregação plaquetária podendo sugerir uma vantagem potencial de segurança cardiovascular (Gan, 2010).

- **Inibição de canais iónicos de deteção de ácido**

A acidose nos tecidos é um componente da inflamação que contribui para a sensação de dor por excitação direta de neurónios sensitivos nociceptivos através dos ASIC. O Diclofenac inibe os canais seletivamente, impedindo a inflamação induzida pela sua expressão nos neurónios sensoriais (Gan, 2010).

II.7. Farmacocinética: as etapas de transformação do Diclofenac no organismo

Os efeitos farmacológicos causados pelos fármacos resultam de uma combinação de processos observados em três fases: a fase biofarmacêutica, a fase farmacocinética e a fase farmacodinâmica. Na fase biofarmacêutica ocorre a desintegração da forma farmacêutica, a libertação da substância ativa e a dissolução do princípio ativo nas membranas biológicas. Na fase farmacocinética ocorre a ADME do fármaco. Na fase farmacodinâmica ocorre o processo de interação do fármaco com o seu recetor, resultando em estímulos que, após uma série de fenómenos, se traduzem no efeito biológico (Korolkovas e Burckhalter, 1988). A seguir, irá ser discutida a fase farmacocinética do Diclofenac.

i Absorção

O Diclofenac é absorvido rápida e eficientemente após administração oral, retal ou intramuscular. Após administração oral, tanto em doses únicas como doses múltiplas, a absorção sistémica de Diclofenac é diretamente proporcional à dose dentro do intervalo de 25 a 150 mg, não ocorrendo acumulação após doses múltiplas. As concentrações máximas são obtidas após 2 a 3 horas, exceto com a formulação de revestimento entérico, em que as concentrações máximas são retardadas em 0,5 a 2 horas, embora alguns comprimidos possam permanecer no estômago vazio até 24 horas. A ingestão concomitante de alimentos, embora não afete a extensão de absorção, vai atrasar o tempo a que se atinge a concentração plasmática máxima (C_{max}) em 2,5 a 12 horas. Apesar de completamente absorvido pelo trato GI, quando administrado como uma solução ou suspensão oral, cápsula ou comprimido, a molécula sofre metabolização de primeira passagem no fígado, reduzindo a sua biodisponibilidade em 50 a 60% da dose administrada. O fármaco encontra-se na forma não ionizada, em condições ácidas, apresentando baixa solubilidade, o que conseqüentemente dificulta a sua solubilização e posterior absorção. No entanto, dissolve-se bem no fluído intestinal, o que possibilita a sua absorção ao longo do trato GI (Altman *et al.*, 2015; Davies e Anderson, 1997; Todd e Sorkin, 1988; Gan, 2010).

A taxa de absorção do Diclofenac pode variar, interindividual e intraindividualmente, dependendo da forma de sal usada, composição e forma farmacêutica, tempo de

administração em relação à ingestão de alimentos, horário da toma do fármaco, da dose total aplicada cutaneamente, grau de hidratação e toma concomitante com outros fármacos. A absorção de Diclofenac pode ser inconsistente, com C_{max} e tempo para C_{max} (T_{max}) variáveis. Outras inconsistências podem surgir devido a diferenças no indivíduo, ao pH do trato GI, precipitação parcial da dose nas condições ácidas no estômago, taxa de esvaziamento gástrico de tempo variável, agitação mecânica no estômago e recirculação entero-hepática (EHC) (este tópico vai ser abordado na simulação do modelo farmacocinético compartimental realizado no capítulo IV) (Altman *et al.*, 2015; Davies e Anderson, 1997; Todd e Sorkin, 1988; Gan, 2010).

ii Distribuição

O Diclofenac liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, em cerca de 99%. O volume aparente de distribuição, determinado após a administração oral, está entre 5 e 10 litros em humanos (0,1 a 0,2 L/kg), o que sugere que a ligação aos tecidos é sensivelmente menor do que a ligação às proteínas plasmáticas. A molécula concentra-se não só na circulação sistémica, mas também nos tecidos inflamados, onde o ambiente de baixa acidez reduz a ligação às proteínas plasmáticas, aumentando assim a fração livre de fármaco, facilitando a difusão nos espaços intracelulares onde pode exercer o seu efeito terapêutico (Todd e Sorkin, 1988; Altman *et al.*, 2015; Davies e Anderson, 1997; Geller *et al.*, 2012).

A membrana sinovial é o principal local de ação proposto para os AINEs na artrite reumatoide, onde foram encontradas concentrações substanciais de Diclofenac, tanto no fluído como nos tecidos sinoviais. Os estudos do fluído sinovial indicam que, após a administração da dose oral, retal ou intramuscular, as concentrações máximas no líquido sinovial foram alcançadas 2 a 4 horas após a C_{max} (Todd e Sorkin, 1988; Davies e Anderson, 1997; INFARMED, 2016b; Idkaidek *et al.*, 1998). O Diclofenac de Sódio foi detetado no fluído sinovial até 11 horas após a administração de um comprimido revestido entérico de 50 mg e até 25 horas após a administração de um comprimido de 100 mg com libertação lenta. Desconhece-se se a difusão no líquido sinovial das articulações contribui para a eficácia terapêutica do Diclofenac. A sua persistência no local da inflamação e a inibição das enzimas COX-2 nas células inflamatórias poderiam explicar a duração do seu efeito terapêutico, que se estende para além da semi-vida plasmática. No entanto, o efeito terapêutico prolongado também pode estar relacionado com a sua semi-vida

farmacodinâmica prolongada após a administração de altas doses. Vários estudos mostraram que o tratamento com Diclofenac de Sódio diminui significativamente os níveis de PG-E₂ no líquido sinovial, bem como os níveis de citocinas inflamatórias como a IL-6 e a substância P (Altman *et al.*, 2015; Davies e Anderson, 1997).

O volume relativamente baixo de distribuição do Diclofenac indica que a distribuição intacta do fármaco, para além da circulação periférica ou do compartimento central, é muito pequena. O Diclofenac e os seus metabolitos atravessam a placenta em animais. A molécula não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica mas os seus metabolitos mais polares estão presentes no líquido cefalorraquidiano em baixas concentrações (Altman *et al.*, 2015).

iii Biotransformação (metabolização)

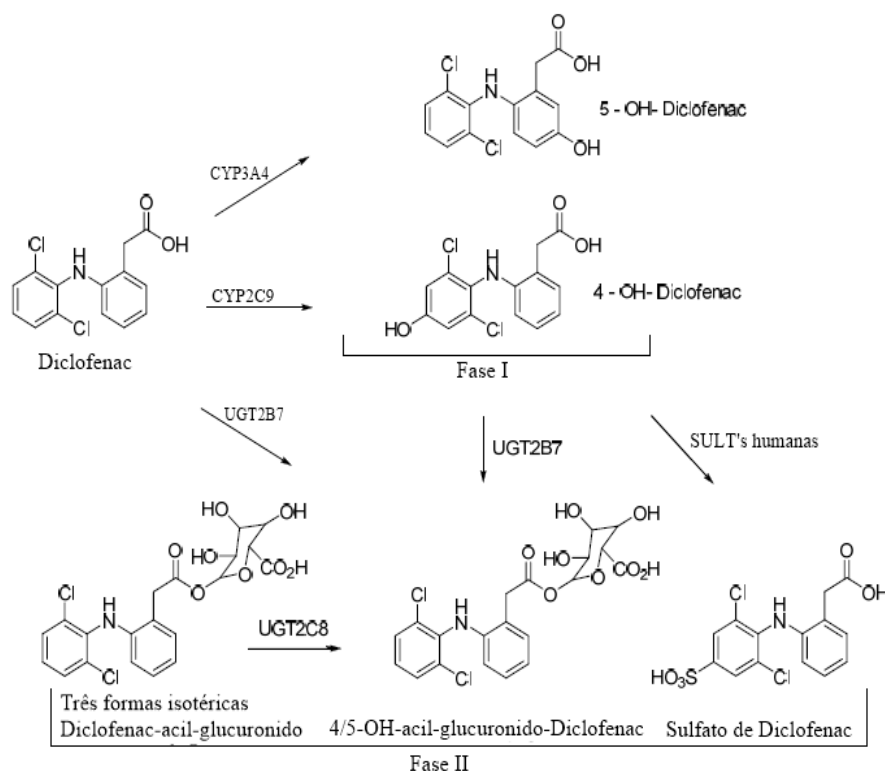


Figura 10: Metabolitos do Diclofenac, que incluem o 4-HidroxiDiclofenac e 5-HidroxiDiclofenac como o principal metabolito e como metabolito secundário de fase I, respetivamente, e os acilglucuronídeos de Diclofenac e de HidroxiDiclofenac como os principais metabolitos de fase II. Adaptado de Lonappan *et al.*, 2016.

Na administração oral, o Diclofenac sofre metabolismo de primeira passagem com cerca de 60% do fármaco a atingir a circulação sistémica na sua forma inalterada. No corpo humano, os derivados do Diclofenac são encontrados na urina e no plasma (Geller *et al.*, 2012). A biotransformação de Diclofenac consiste principalmente em duas vias: hidroxilação de fase I dos dois anéis fenilo pelo citocromo P450 (CYP), subfamílias

CYP2C9, 3A4 e 3A5, e conjugação de fase II do ácido glucorónico com o grupo ácido carboxílico, formando glucuronido de Diclofenac e glucuronidos de Hidroxiclofenac, que são tóxicos devido à formação de isoglucuronidos eletrofílicos reativos. Os derivados hidroxilados e metoxilados do Diclofenac estão presentes nas suas formas livres, bem como formas conjugadas com o ácido glucorónico (Ngui *et al.*, 2000; Sarkar *et al.*, 2017; Lonappan *et al.*, 2016).

- **Metabolismo de Fase I**

O metabolismo oxidativo do Diclofenac é catalisado por enzimas do citocromo P450, que, por hidroxilação dos anéis aromáticos, dão origem ao 4-Hidroxiclofenac (ácido 2-[2,6-dicloro-4-hidroxifenilamino]feniletanoico) e ao 5-Hidroxiclofenac (ácido 2-[2,6-diclorofenilamino]-5-hidroxifeniletanoico), principais metabolitos no ser humano. Ambos foram implicados na formação de intermediários benzoquinoneimina, que reagem ainda com a glutatona ou com proteínas microssomais (Sarkar *et al.*, 2017; Lonappan *et al.*, 2016). Outros metabolitos são o ácido 3'-Hidroxiclofenac (ácido 2-[2,6-dicloro-3-hidroxifenilamino]feniletanoico) e o 4',5-diHidroxiclofenac (ácido 2-[2,6-dicloro-4-hidroxifenilamino]-5-hidroxifeniletanoico). Estes metabolitos têm ação anti-pirética e anti-inflamatória insignificante comparada com o Diclofenac (Lonappan *et al.*, 2016).

- **Metabolismo de Fase II**

Tanto o Diclofenac como os seus metabolitos hidroxilados sofrem de glucuronidação e sulfatação (Kirchheiner *et al.*, 2003). O 1-O-acil-glucoronido-Diclofenac parece ser reativo, na medida em que modifica covalentemente as proteínas celulares, presumivelmente através de uma migração de acilo seguida por formação de imina com grupos amino livres de proteínas (Sarkar *et al.*, 2017).

iv Eliminação

O Diclofenac é eliminado principalmente pelo metabolismo hepático e posterior excreção urinária, biliar e fecal do fármaco e dos metabolitos. No ser humano a excreção renal é predominante, por volta dos 65% enquanto que a excreção biliar, sob a forma de glucuronido e conjugados de sulfato, pode atingir os 35%. Menos de 1% é excretado como fármaco inalterado (Davies e Anderson, 1997; Williams e Buvanendran, 2011;

Geller *et al.*, 2012). O tempo de semi-vida plasmática do Diclofenac, na maioria dos tecidos, é de 1,2 a 2 horas. A semi-vida aparente para eliminação no líquido sinovial é de 3 a 6 horas. Quatro dos metabolitos, incluindo os dois metabolitos principais, apresentam igualmente semi-vidas plasmáticas curtas, de 1 a 3 horas (Yuan *et al.*, 2017; JABA, 2009).

A possibilidade teórica de excreção do Diclofenac no leite materno e da sua absorção pelo lactente existe. No entanto, há estudos que se contradizem onde, por um lado, uns afirmam que não se encontrou o fármaco no leite materno e outros afirmam que pequenas quantidades podem ser detetadas. A ausência de fármaco apreciável no leite materno pode ser atribuída à forte ligação entre o Diclofenac e as proteínas plasmáticas e ao menor pH do leite materno em comparação com o plasma, levando a supor que a exposição infantil ao Diclofenac através do leite materno seja mínima (Altman *et al.*, 2015; Davies e Anderson, 1997).

II.8. Contraindicações, precauções e advertências especiais

i Contraindicações

O Diclofenac está contraindicado em casos de hipersensibilidade (crise de asma, irritação cutânea, rinite alérgica) à própria molécula, a substâncias quimicamente próximas, ao AAS ou a outros AINEs. Não deve ser usado em doentes com Porfíria (doença hepática rara), devido à possibilidade do desencadeamento de uma crise, em casos de úlcera gástrica ou intestinal ou de história recorrente ou outras hemorragias ativas como hemorragia ou perfuração GI (se tem sangue nas fezes ou fezes escuras) e em indivíduos com historial de hemorragia GI ou perfuração relacionada com terapêutica anterior com AINEs. No último trimestre de gravidez não pode ser administrado devido ao aumento do risco de complicações para a mãe (durante o parto, por exemplo) e para a criança. Não deve ser utilizado também em casos de doença grave hepática ou renal, insuficiência cardíaca grave ou doença cardíaca estabelecida e/ou doença cerebrovascular (ataque cardíaco, um ataque vascular cerebral (AVC) ou obstruções dos vasos sanguíneos do coração ou cérebro) ou se fez uma operação para eliminar ou contornar estas obstruções, em casos de doença arterial periféricas ou se existem problemas na formação de células sanguíneas ou problemas de coagulação (ATRAL, 2017; GSK, 2016; GSK, 2014a; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

ii Precauções

É necessária precaução se o doente estiver a tomar Diclofenac simultaneamente com outros medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios incluindo o AAS, corticosteroides, anti-trombóticos ou AINEs sistémicos. Esta toma concomitante deve ser evitada devido à ausência de evidências que demonstrem benefícios de sinergias e ao potencial surgimento de efeitos indesejáveis adicionais, como o aumento do risco de ulceração ou de hemorragia (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

É também necessária precaução se alguma vez o doente tiver tido problemas GI, tais como úlceras no estômago, hemorragia ou fezes negras, mal-estar gástrico ou azia após tomar anti-inflamatórios no passado. O risco de hemorragia GI é mais elevado com doses mais elevadas do AINE, em indivíduos com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração e em idosos. Para reduzir o risco de toxicidade GI, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz. Se o doente tem uma colite ulcerosa ou doença de Crohn deve ser exercida uma vigilância médica cuidadosa dado que estas condições podem ser exacerbadas. A coadministração de agentes protetores (por exemplo, inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada nestes indivíduos, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente AAS em doses baixas ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de eventos GI. Estes doentes devem ser instruídos no sentido de reportar qualquer sintoma abdominal pouco usual (especialmente hemorragias GI), sobretudo nas fases iniciais do tratamento (INFARMED, 2016b; GSK, 2016; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

Em doentes com insuficiência hepática, renal, ou sanguínea, é imperativo realizar análises ao sangue durante o tratamento com Diclofenac, para monitorizar tanto a função hepática (nível de transaminases) como a sua função renal (nível de creatinina) ou contagens sanguíneas (nível de leucócitos, hemácias e plaquetas) para se considerar se o tratamento precisa de ser interrompido ou se a dose necessita de ajuste, já que a incidência de AEs depende da dose. Caso se registre persistência ou agravamento das anomalias nos testes relativos à função hepática, desenvolvimento de sinais ou sintomas clínicos consistentes com o desenvolvimento de doença hepática, ou ocorrência de quaisquer outras manifestações (por exemplo eosinofilia ou exantema), o tratamento com Diclofenac deve ser interrompido (INFARMED, 2016b; Altman *et al.*, 2015; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

Há casos de indivíduos com hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada em que o uso de Diclofenac provocou retenção de líquidos e edema, pelo que estes deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados. Indivíduos com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares como hipertensão, hiperlipidemia, Diabetes Mellitus ou no caso de serem fumadores, devem ser tratados com Diclofenac após cuidadosa avaliação (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

As necessidades para o alívio sintomático e a resposta à terapêutica devem ser reavaliadas periodicamente para os indivíduos com: problemas cardíacos ou pressão arterial elevada, problemas hepáticos ou renais, risco acrescido de desidratação (devido a patologias, diarreia, antes e/ou após uma cirurgia importante), pés inchados sem causa traumática associada, alterações da coagulação sanguínea ou outras doenças do sangue e lúpus eritematoso ou outras doenças mistas do tecido conjuntivo (INFARMED, 2016b; GSK, 2016).

Indivíduos com doença asmática, doença obstrutiva das vias respiratórias, rinite alérgica sazonal, infeções crónicas do trato respiratório (especialmente se ligadas a sintomas similares a rinite alérgica) ou polipose nasal são habitualmente mais sensíveis ao Diclofenac, tendo reações como exacerbações asmáticas, edemas localizados cutâneos ou das mucosas (doença de Quincke) ou urticária e, por isto, é necessária precaução especial (Laboratórios Vitória, 2017; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

Por questões médicas, recomenda-se precaução no tratamento de idosos e deve-se utilizar a dose mínima eficaz nestes indivíduos ou naqueles que apresentem um peso corporal reduzido (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

iii Advertências Especiais

Têm sido detetados, com todos os AINE, incluindo o Diclofenac, casos de hemorragias GI, ulceração ou perfuração GI potencialmente fatais e que têm geralmente consequências graves no idoso. Se ocorrerem estes eventos em indivíduos medicados com Diclofenac, o tratamento deverá ser interrompido. Podem ocorrer também, muito raramente, reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica e o maior risco de aparecimento destas reações é durante o primeiro mês de tratamento. Por isso, a administração de Diclofenac deve ser interrompida aos primeiros sinais de *rash* cutâneo, lesões mucosas ou outras

manifestações de hipersensibilidade. O Diclofenac não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo dos 14 anos e só é utilizado em mulheres grávidas ou em amamentação, quando estritamente necessário (Índice Nacional Terapêutico, 2017; INFARMED, 2016b; GSK, 2013; GSK, 2014a).

II.9. Efeitos Adversos

Os AEs do Diclofenac são, na sua maioria, leves e transitórios e a sua incidência e severidade são comparáveis com os causados por outros AINES. O perfil de tolerabilidade do Diclofenac está bem estabelecido, uma vez que foi adquirida ampla experiência com o fármaco na prática clínica. Somente 12% dos doentes experimentam efeitos colaterais leves e transitórios e apenas 2% necessitam da retirada do Diclofenac da sua medicação. Os efeitos secundários geralmente ocorrem nos primeiros 6 meses de tratamento e tal como acontece com qualquer outro fármaco, que tenha uma utilização tão extensa como o Diclofenac, são vários os AEs associados. A redução de prostanoídes pela inibição das enzimas COX e a falta de estabilidade no ambiente ácido do estômago (no caso de administração oral) são os maiores responsáveis pelos principais efeitos colaterais (Todd e Sorkin, 1988; Monteiro *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2005; Altman *et al.*, 2015; Geller *et al.*, 2012).

i Efeitos Adversos Gastrointestinais

Os AEs mais comuns que afetam o trato GI incluem dor epigástrica, náuseas, vômitos (raramente com sangue), diarreia e indigestão (sinais de dispepsia), dor abdominal, obstipação, aftas, flatulência, perda de apetite. Menos frequentemente podem ocorrer úlceras pépticas e fezes negras ou com sangue (sinais de hemorragia GI). Podem ocorrer, raramente, sinais de disfunção esofágica e cáibra do abdómen superior especialmente após as refeições (sinais de doença intestinal diafragmática) (Altman *et al.*, 2015; Todd e Sorkin, 1988; INFARMED, 2016b; Geller *et al.*, 2012; GSK, 2016).

ii Efeitos Adversos Hepáticos

O uso do Diclofenac tem sido associado a lesões hepáticas raras, mas às vezes graves, e o mecanismo da hepatotoxicidade parece ser complexo e multifatorial, envolvendo vários mecanismos farmacológicos e metabólicos (Park *et al.*, 2005; Ngui *et al.*, 2000) ou relacionados possivelmente com razões imunológicas ou não imunológicas como a

formação de metabolitos reativos (Shen *et al.*, 1999). Casos de hepatite têm sido relacionados com o uso do Diclofenac com evidências histológicas de hepatite crónica ativa (Monteiro *et al.*, 2008). Os AEs hepáticos associados são amarelecimento da pele e olhos (sinais de hepatite/insuficiência hepática) (GSK, 2016).

iii Efeitos Adversos no Sistema Nervoso

Nesta classe os AEs incluem febre, cefaleias graves e repentinas, vertigem, sonolência, depressão, insónia, ansiedade, mal-estar e irritabilidade, desorientação, pesadelos, distúrbios psicóticos, tremor ou edemaciamento das mãos e dos pés (sinais de parestesia), alterações do paladar (sinais de disgeusia), perturbações da memória, perturbações da visão (sinais de deficiência visual, visão turva, diplopia), ruídos nos ouvidos (zumbido), pescoço rígido, dificuldade em falar e convulsões (Geller *et al.*, 2012; INFARMED, 2016b; GSK, 2016; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

iv Efeitos Adversos Cardiovasculares

Acredita-se que o Diclofenac está associado a um aumento do risco cardiovascular (enfarte do miocárdio, AVC, ataque cardíaco ou insuficiência cardíaca) com sinais de dor torácica súbita e opressiva, falta de ar, desmaio, pressão arterial elevada, dificuldade de respirar quando deitado ou inchaço dos pés ou pernas (Monteiro *et al.*, 2008; INFARMED, 2016b; GSK, 2016; GSK, 2013). As evidências clínicas e pré-clínicas indicam que a supressão da síntese da PG-I₂ aumenta o risco de hipertensão e trombose, especialmente após a administração de altas doses de Diclofenac (Altman *et al.*, 2015). Como os riscos cardiovasculares do Diclofenac podem aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser usada a menor dose diária eficaz, durante o mais curto período de tempo (Índice Nacional Terapêutico, 2017).

v Efeitos Adversos Renais

Os AEs renais do Diclofenac incluem qualquer alteração na aparência (sangue na urina ou excesso de proteínas na urina) ou na quantidade da urina (diminuição acentuada de produção de urina), demonstrando sinais de problemas nos rins. Podem ocorrer também alterações da função hepática, como por exemplo nos níveis de transaminases (GSK, 2016; Índice Nacional Terapêutico, 2017).

vi Hipersensibilidade

Uma reação alérgica de hipersensibilidade ou reação local (dermatite de contacto) ao Diclofenac são caracterizada por respiração sibilante, falta de ar ou sensação de aperto no peito (asma), erupção cutânea com pápulas ou urticária, rinite, edema da face, lábios, boca, língua ou garganta, associados a eritema e prurido, o que causa dificuldade em engolir, hipotensão (pressão arterial baixa) e desmaios (GSK, 2014a; GSK, 2014b; GSK, 2013; GSK, 2016; Índice Nacional Terapêutico, 2017). O uso de preparações tópicas, particularmente se for prolongado, pode levar ao desenvolvimento de fenómenos de sensibilização, devendo assim suspender-se o tratamento (ATRAL, 2017).

vii Efeitos Adversos Cutâneos

Pode ocorrer erupção súbita na pele (urticária), por vezes com pústulas ou pápulas, hemorragias ou hematomas não usuais, inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, reações cutâneas locais como vermelhidão da pele, sensação de ardor, prurido, lesões cutâneas púrpuras e inflamação da pele com descamação. Há um aumento da sensibilidade cutânea ao sol, em que os possíveis efeitos são queimaduras solares com comichão, inchaço e formação de bolhas. Muito raramente ocorrem reações bolhosas incluindo síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica e queda de cabelo (GSK, 2013; GSK, 2014b; GSK, 2016; Laboratórios Vitória, 2017; Índice Nacional Terapêutico, 2017). Como os doentes com osteoartrite do joelho provavelmente usarão AINEs tópicos durante muitos anos, é importante entender melhor a sua segurança a longo prazo. Estudos de longo prazo (52 semanas) sobre o tratamento com Diclofenac gel ou com uma solução tópica demonstraram que estes foram geralmente bem tolerados e os AEs mais frequentes foram apenas de pele seca no local de aplicação e dermatite de contato (com e sem vesículas) (Altman *et al.*, 2015).

viii Efeitos Adversos Hematopoiéticos

Há um aumento do risco, em 10 vezes, de anemia aplásica, manifestando-se como anemia hemolítica, trombocitopenia, epistaxe, leucopenia, neutropenia e agranulocitose (com febre elevada, infeções frequentes, dor de garganta persistente). O uso de Diclofenac também tem sido associado à inibição da agregação plaquetária, a tempo de sangramento prolongado, a sangramento localizado e espontâneo, bem como a hematomas (Geller *et al.*, 2012; INFARMED, 2016b).

II.10. Interações medicamentosas, combinações farmacológicas e outras formas de interação

São várias as interações medicamentosas que podem ocorrer com o Diclofenac (Todd e Sorkin, 1988; INFARMED, 2016b; Geller *et al.*, 2012):

- A administração concomitante de AINEs/corticosteroides com o Diclofenac aumenta a incidência de efeitos GI e diminuição da concentração plasmática do AINE;
- A administração concomitante de agentes anticoagulantes/antiplaquetários com o Diclofenac aumenta o risco de hemorragia;
- A administração concomitante de antidiabéticos orais com o Diclofenac pode provocar efeitos hipoglicemiantes ou hiperglicemiantes, sendo necessário alterar a dose do antidiabético;
- A administração concomitante de diuréticos ou agentes anti-hipertensores com o Diclofenac pode provocar uma diminuição no efeito do AINE;
- O Colestipol/Colestiramina atrasam a absorção do Diclofenac e por isso é recomendada a administração do AINE 1 hora antes ou 4 a 6 horas depois da administração do Colestipol/Colestiramina;
- Têm sido referidos casos isolados de convulsões na administração concomitante do Diclofenac com antibacterianos do grupo das quinolonas;
- Os antiácidos atrasam a absorção do Diclofenac, não afetando a sua extensão geral;
- O Diclofenac diminui a depuração do lítio e as concentrações plasmáticas deste elemento químico podem-se tornar tóxicas;
- O Diclofenac aumenta as concentrações plasmáticas de digoxina, devendo-se monitorizar os níveis séricos do digitálico;
- A administração concomitante de Ácido Clodrónico com o Diclofenac pode provocar disfunção renal;
- O Ceritinib inibe de forma competitiva o metabolismo do Diclofenac;
- O Diclofenac deve ser administrado em doses inferiores àquelas que seriam usadas em indivíduos não tratados com Ciclosporina, pois o uso concomitante destes fármacos resulta num aumento significativo da biodisponibilidade do AINE havendo uma redução do seu efeito de primeira passagem, levando a um aumento da nefrotoxicidade da ciclosporina com a possível consequência de insuficiência renal reversível;

- A administração concomitante da solução de Cloreto de Potássio, Cloreto de Sódio e Glucose com o Diclofenac pode originar uma hipercalemia fatal, particularmente em indivíduos com insuficiência renal;
- A administração concomitante das vitaminas B₁, B₆ e B₁₂ com Diclofenac tem evidenciado uma ação potencializadora do efeito analgésico e anti-inflamatório AINE, através de uma interação sinérgica, proporcionando um início de ação mais rápido, uma redução no tempo de tratamento e redução posológica.

II.11. Farmacovigilância em Portugal

Segundo o INFARMED (2017a), a farmacovigilância é “a ciência e o conjunto de atividades relacionados com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis ou qualquer outro problema de segurança relacionado com medicamentos, visando melhorar a segurança destes, em defesa do utente e da Saúde Pública”. A informação recolhida através da notificação de AEs por qualquer profissional de saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro...) ou qualquer cidadão (o próprio indivíduo, familiar ou cuidador), é vital para garantir a monitorização contínua e eficaz da segurança dos medicamentos disponíveis no mercado. Isto permite identificar possíveis AEs, desconhecidos ou não, e implementar medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência. Desde o início do Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal que se tem verificado um aumento crescente das notificações. Para esta dissertação, foi disponibilizada, por parte do INFARMED, a informação sobre os AEs vinculados ao Diclofenac que foram notificados durante os anos de 2014, 2015 e 2016. Para análise dos dados, foram excluídos indivíduos cujo sexo e/ou faixa etária não se encontravam identificados e foram eliminadas categorias de AEs repetidas no mesmo indivíduo.

Foram então analisados 110 indivíduos, 70 de sexo feminino e 40 de sexo masculino, com idades compreendidas entre os 12 anos e os 88 anos. Foram divididos em 3 faixas etárias (dos 12 aos 17 anos; dos 18 anos aos 64 anos; e dos 65 anos ou mais). É possível dizer que 42 dos 110 indivíduos apresentavam apenas um tipo de AE, 36 indivíduos mostravam dois tipos, 22 indivíduos exibiam três tipos, 6 indivíduos apresentavam quatro tipos, 1 indivíduo mostrou cinco tipos, 2 indivíduos exibiam seis tipos e 1 indivíduo apresentava sete tipos de AEs. 70 indivíduos apresentaram AEs relacionados unicamente com o Diclofenac. Os restantes 40 indivíduos exibiram reações devido à administração concomitante com outros medicamentos, em que mais de metade eram interações com

AINEs como o AAS, Nimesulide e o Ibuprofeno e outros analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos como o Paracetamol, a Colquicina, a Prednisolona e o Metamizol. As restantes interações eram com relaxantes musculares, vitaminas, anti-epiléticos, alcaloides, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, anti-hipertensores, anti-ulcerosos e benzodiazepinas. É também possível afirmar que 34 indivíduos foram considerados casos graves, ou seja, se não interviesse um profissional de saúde os casos poderiam evoluir para uma anomalia congénita ou malformação, resultar em incapacidade temporária/definitiva, motivar/prolongar a hospitalização ou colocar a vida em risco e ser fatal. Porém, todos os AEs tiveram uma resolução espontânea, exceto o caso da neoplasia benigna/maligna/não específica que teve outro tipo de resolução.

Os gráficos relativos à farmacovigilância apresentados no Anexo 3, para o sexo feminino, e no Anexo 4, para o sexo masculino, permitem concluir que são poucos os casos em indivíduos mais jovens. O AE mais predominante, tanto no sexo feminino como no masculino, na faixa etária dos 18 aos 64 anos, é o distúrbio do tecido cutâneo e subcutâneo. Na faixa etária dos 65 anos ou mais, em ambos os sexos, não há nenhum AE que se destaque. No geral, o sexo feminino é o mais afetado pelas reações adversas que podem decorrer do uso do Diclofenac.

II.12. Dados de consumo em Portugal

O Diclofenac é o AINE mais prescrito em todo o mundo, sendo classificado como o oitavo mais vendido e foi usado por mais de 1 bilhão de doentes (McGettigan e Henry, 2013). Segundo os relatórios anuais da estatística do medicamento do INFARMED (1999 - 2014), a substância ativa Diclofenac de Sódio (até 2003) e Diclofenac (de 2003 a 2014) situa-se entre o 3º e o 27º lugar em número de embalagens vendidas e participadas pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) desde 1999, não entrando nestes dados as embalagens vendidas, mas não participadas pelo SNS e as utilizadas em meio hospitalar, pelo que os valores apresentados certamente pecam por defeito. Os dados disponibilizados pelo INFARMED apontam para um consumo deste AINE em larga escala na população portuguesa. O número de embalagens vendidas tem sido mais ou menos constante de 1999 a 2009, conforme se pode constatar pelos dados apresentados na Tabela incluída nos Anexo 5. No entanto, o consumo de Diclofenac tem vindo a diminuir desde 2005, atingindo em 2014 o menor número de embalagens vendidas (metade do que era vendido em 2005).

III. FARMACOCINÉTICA DO DICLOFENAC

A administração de um fármaco num organismo, a partir de uma forma farmacêutica, submete as suas moléculas a uma série de processos que se podem resumir em libertação e à ADME até à obtenção do efeito farmacoterapêutico (Berrozpe *et al.*, 1997). Hoje em dia considera-se que a ação de um fármaco no organismo se divide em três fases: a fase biofarmacêutica, a fase farmacocinética e a fase farmacodinâmica (Silva, 2010; LeBlanc, 2000).

A farmacodinâmica estuda a relação entre a concentração do fármaco no seu local de ação e a respetiva resposta farmacológica, incluindo os efeitos fisiológicos e bioquímicos que influenciam a interação com o fármaco (Shargel *et al.*, 2004). Esta área da farmacologia aborda as ações farmacológicas dos mecanismos pelos quais os fármacos atuam, e determinam a magnitude do efeito numa concentração específica (Katzung *et al.*, 2013).

A farmacocinética pode definir-se como o estudo, em função do tempo, do processo de ADME das quantidades ou concentrações do fármaco e/ou dos seus metabolitos, *in vivo*, em diferentes fluidos fisiológicos, órgãos, tecidos ou excreções do organismo, tendo em conta a dose administrada que se traduzem depois no efeito farmacoterapêutico. Também tem em conta os fatores que os modificam, recorrendo a modelos matemáticos que, ao descreverem o trajeto do fármaco no organismo, permitem fazer previsões sobre a quantidade de fármaco disponível e as suas concentrações em função do tempo nos diferentes tecidos organismo para exercer ação fisiológica. A relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica é óbvia, uma vez que todos os processos farmacocinéticos influenciam a intensidade e a duração da resposta farmacológica, podendo atuar como um fator limitante da mesma (Rang *et al.*, 2007; Berrozpe *et al.*, 1997; Guimarães *et al.*, 2014; Gomes e Reis, 2000).

Os seres vivos consistem em sistemas complexos, não sendo simples o estabelecimento de relações quantitativas entre a dose de fármaco, a via de administração utilizada e a quantidade ou concentração de fármaco nas distintas zonas anatómicas ao longo do tempo de duração do tratamento. A metodologia mais rigorosa de que se dispõe hoje em dia para responder às problemáticas da farmacocinética assenta na utilização dos chamados modelos farmacocinéticos para descrever as variações, ao longo do tempo, dos processos de administração e ADME dos fármacos, com vista a alcançar uma adequada descrição

da sua evolução temporal. A variável básica desses estudos é a concentração do fármaco e dos seus metabolitos nos diferentes fluidos, tecidos e excreções. As referidas quantidades ou concentrações servem de dados para a construção de modelos que, por sua vez, permitem uma interpretação profícua dos mesmos. Para tal, estes são reduzidos a um número significativo de parâmetros figurativos que são analisados usando uma representação matemática que reproduz uma parte ou a totalidade de um organismo. Por isso, com o objetivo de alcançar uma adequada descrição da evolução temporal dos níveis do fármaco, recorre-se então a modelos farmacocinéticos, os quais expressam matematicamente as velocidades dos processos de absorção, distribuição e eliminação que, finalmente, conduzem a equações que permitem compreender, interpretar e predizer as quantidades ou concentrações do fármaco no organismo em função do tempo. Estas equações são formuladas, fundamentalmente, a partir do princípio de conservação da massa, usando modelos compartimentais e modelos fisiológicos que permitem, mediante a simulação numérica, determinar os teores do fármaco e dos seus metabolitos em diferentes locais do organismo. Estes modelos são, como é óbvio, uma simplificação dos processos complexos que ocorrem no organismo. Todavia, tornaram-se indispensáveis na farmacocinética uma vez que fornecem, ainda assim, a descrição mais realista que se consegue ter da ADME do fármaco (Silva, 2010; Berrozpe *et al.*, 1997).

III.1. Modelos farmacocinéticos compartimentais e modelos farmacocinéticos de base fisiológica

Os modelos farmacocinéticos são classificados em dois grandes grupos: os modelos compartimentais e os modelos de base fisiológica. Num modelo compartimental, o organismo é representado de forma simplificada, como sendo composto por um sistema de compartimentos/tanques que comunicam entre si. Um compartimento não representa necessariamente um órgão ou região anatómica, mas sim um grupo de tecidos que tenham uma afinidade semelhante para o fármaco ou que tenham uma irrigação sanguínea similar, ou seja, é considerado como um espaço imaginário ou um reservatório circunscrito por uma membrana não específica onde se considera que o fármaco se distribui uniformemente num determinado volume dentro de cada compartimento. Os modelos compartimentais são sempre compostos por um compartimento central e por um ou mais compartimentos periféricos a ele ligados (Barreira, 2014; LeBlanc, 2000; Gomes e Reis, 2000).

Os modelos compartimentais variam no seu número de compartimentos, em que os mais utilizados são os monocompartimentais, os bicompartimentais e os tricompartmentais. A distribuição de um fármaco considera-se do tipo monocompartimental quando é rápida e uniforme por todo o organismo, ou seja, quando o organismo se comporta como um único compartimento central. Este é considerado o mais simples dos modelos, e representa os fármacos que após administração, se distribuem por todos os tecidos atingindo rapidamente o equilíbrio. Na administração por via intravascular toda a dose de fármaco entra na circulação sistémica, não havendo lugar à absorção; se for por via extravascular a absorção deve ser considerada (Welling, 1997; Shargel *et al.*, 2004; Spruill *et al.*, 2014).

O fármaco move-se dinamicamente entre compartimentos, de tal forma que, cada molécula tem igual probabilidade de abandonar o compartimento. Este processo de troca de massas entre compartimentos é traduzido por constantes de velocidade. Desta forma, o modelo matemático envolvido é um sistema de equações diferenciais que é obtido quando se aplica o princípio de conservação de massa ao fármaco em cada um dos compartimentos que compõem o modelo. Este sistema expressa a velocidade a que a quantidade ou concentração de fármaco ou o seu efeito farmacológico é afetado ao longo do tempo em cada compartimento (Cardoso, 2012; Dart, 2004; Allen Jr *et al.*, 2007).

De acordo com Barreira (2014), o princípio de conservação da massa que permite determinar a quantidade de fármaco A em para o compartimento i é:

$$\begin{aligned}
 & \text{[Massa de A que entra no compartimento i por unidade de tempo]} \\
 & + \text{[Massa de A que se produz no compartimento i por unidade de tempo]} \\
 & = \text{[Massa de A que sai do compartimento i por unidade de tempo]} \\
 & + \text{[Massa de A consumida no compartimento i por unidade de tempo]} \\
 & + \text{[Taxa de variação da massa de A no compartimento i]}
 \end{aligned}$$

Em linguagem matemática escreve-se simplesmente:

$$m_{A \text{ entrada}} + m_{A \text{ produzida}} = m_{A \text{ saída}} + m_{A \text{ consumida}} + \frac{dm_A}{dt}$$

Onde A_{entrada} pode representar a taxa que a dose é administrada (caso o compartimento seja o de entrada do fármaco no organismo) ou ser dada por $k \times m$, em que k representa uma constante de proporcionalidade, que geralmente traduz a distribuição de fármaco entre dois compartimentos interligados. $A_{\text{produzida}}$ é um termo geralmente dado por uma

equação da cinética enzimática, $A_{saída}$ é geralmente dado por km_A , em que k pode representar uma constante de distribuição entre dois compartimentos, ou traduzir excreção e $A_{consumida}$ traduz a metabolização enzimática (em caso disso) sendo geralmente representada por equações do tipo Michaelis-Menten. Na sua versão mais geral, o princípio de conservação de massa diz que a massa que entra num sistema por unidade de tempo é igual à massa que sai do sistema por unidade de tempo mais a massa que se acumula por unidade de tempo (Dart, 2004; Allen Jr *et al.*, 2007; Barreira, 2014).

Os modelos compartimentais podem subdividir-se em modelos compartimentais cinéticos lineares e em não-lineares. Nos modelos lineares os processos cinéticos seguem uma cinética de primeira ordem, indicando que a velocidade de reação, transferência de um fármaco entre compartimentos ou taxa a que o fármaco é eliminado do compartimento é diretamente proporcional à sua quantidade ou concentração de fármaco, quando não existem variações de volume. Nestes casos, os parâmetros farmacocinéticos não variam em função da dose e a concentração do fármaco, num determinado tempo, é proporcional à dose administrada e à área sob a curva de concentração plasmática (AUC) correspondendo, portanto, a uma função linear. Os processos de absorção, distribuição e de eliminação não são sempre de primeira ordem, deixando de haver uma relação linear entre a dose que se administra e a concentração plasmática, devido a processos de saturação, como por exemplo a saturação da ligação às proteínas plasmáticas, sendo estes modelos denominados de não-lineares ou modelos dependentes da dose. Porém, na maioria dos casos, os modelos não-lineares devem-se, basicamente, a um processo de eliminação saturável com cinética de Michaelis-Menten (Cardoso, 2012; Berrozpe *et al.*, 1997; Dart, 2004; LeBlanc, 2000).

Embora os modelos compartimentais sejam os mais utilizados em farmacocinética, é importante salientar que um compartimento nem sempre se refere a uma entidade fisiológica tratando-se, por isso, de uma unidade concetual, já que, muitas vezes zonas muito próximas e muito relacionadas no organismo podem pertencer a compartimentos distintos. A principal desvantagem dos modelos compartimentais reside precisamente no facto dos compartimentos não corresponderem a entidades anatómicas ou fisiológicas exatas. Como tal, não permitem calcular a concentração do princípio ativo ou agente tóxico em todos os órgãos ou tecidos dado que, para isso, é necessário conhecer certas características anatomofisiológicas, como a dimensão do órgão, o seu débito sanguíneo,

a permeabilidade das membranas e a afinidade do princípio ativo para o tecido (Barreira, 2014).

Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) foram reportados pela primeira vez na literatura científica por Teorell em 1937 e descrevem a farmacocinética dos fármacos de acordo com a estrutura anatómica e fisiológica real dos órgãos. Os compartimentos representam tecidos e espaços orgânicos concretos e os seus volumes correspondem aos volumes fisiológicos desses órgãos e tecidos de um organismo, baseando-se na fisiologia (fluxos de sangue, parâmetros das reações enzimáticas), anatomia dos órgãos ou tecidos (volume dos órgãos, volume de sangue), fisiopatologia (alterações no fluxo, vias de biotransformação), transporte (permeabilidade através das membranas, difusão dos fármacos) e nas propriedades físico-químicas da substância ativa (massa molecular, grau de ionização, carga elétrica, lipossolubilidade, estereoisomerismo) de modo a obterem informação adequada para relacionar a farmacocinética compartimental e a farmacologia molecular. Estes modelos são capazes de descrever a ADME do composto no interior desse organismo. Como no caso dos modelos compartimentais, um modelo de base fisiológica também é matematicamente descrito por um sistema de equações diferenciais que resultam da aplicação do princípio de conservação da massa só que, neste caso, a cada órgão, tecido ou região corporal corresponde uma equação diferencial específica para descrever os processos de ADME do fármaco tido em conta. Estas equações são bastante complexas e dependem das características do fármaco, do tipo de órgão e massa molecular, lipofilia por exemplo e da cinética dos processos em que o mesmo intervém (Aarons, 2005; Espie *et al.*, 2009; LeBlanc, 2000; Berrozpe *et al.*, 1997; Pery *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2011; Wagner, 1983; Gueorguieva *et al.*, 2006; Dahl *et al.*, 2010).

A maior limitação dos modelos PBPK e o impedimento do seu uso alargado é a escassez de dados fisiológicos para o organismo humano, tornando-os fortemente dependentes dos estudos em animais e de um intensa simplificação dos tecidos (Gueorguieva *et al.*, 2006; Seng *et al.*, 2006). Nos modelos PBPK todos os tecidos, exceto os pulmões, recebem a molécula via circulação arterial sistémica e perdem-na através do sangue venoso, considerando-se ainda que a concentração no sangue venoso que abandona o tecido se encontra sempre em equilíbrio com a concentração tecidular, equilíbrio esse que é governado por um coeficiente de partição (Barreira, 2014). O uso destes modelos, tanto

em farmacologia como em toxicologia, tem aumentado significativamente nos últimos anos. A sua “natureza” fisiológica permite determinar as relações de concentração-efeito de um medicamento no organismo, sendo esta mais uma das razões pelas quais são muito usados atualmente. Existem dois subtipos de modelos fisiológicos (PBPK): modelos limitados por fluxo/perfusão e modelos limitados pela permeabilidade da membrana/difusão (Thompson e Beard, 2011; Thompson *et al.*, 2012). Num modelo de fluxo limitado, a concentração em cada órgão é descrita por uma equação diferencial de balanço de massa, da seguinte forma:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{Q}{V} \times \left(C_{in} - \frac{C}{P_t} \right)$$

Onde Q corresponde ao fluxo de sangue, V é o volume total do compartimento, C_{in} é a concentração de fármaco do fluxo da entrada no compartimento (normalmente sangue arterial), P_t é o coeficiente de partição do fármaco (entre o tecido e o sangue venoso) e C é a concentração de fármaco no compartimento homogéneo. No entanto, para um órgão eliminador, a equação de balanço material passa a ser uma das seguintes:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{Q \times \left(C_{in} - \frac{C}{P_t} \right) - \frac{V_{max} \times C}{K_M + P_t \times C}}{V}$$

Onde V_{max} corresponde a velocidade máxima de metabolismo, K_M é a constante de Michaelis-Menten. Ou:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{Q}{V} \times \left(C_{in} - \frac{C}{P_t} \right) - Cl \times C_{in}$$

Na qual, Cl corresponde à *clearance* do órgão excretor.

Relativamente aos modelos limitados pela permeabilidade da membrana/difusão, estes são os indicados quando se quer tratar de moléculas de elevada massa molecular e para descrever tecidos onde a transferência de massa para fora do espaço vascular é limitada pela permeabilidade da barreira membranar. Os tecidos que possuem uma barreira de permeabilidade são, portanto, modelados com uma equação que tem em conta a permeabilidade limitada e que requer a consideração de dois subcompartimentos: um para o sangue tecidular e outro para a matriz celular, uma vez que a transferência de massa entre o sangue e as células dos tecidos passa a ser um processo limitante (Barreira, 2014; Berrozpe *et al.*, 1997; Thompson *et al.*, 2012). Então, duas equações diferenciais

ordinárias, com a permeação entre o espaço vascular e extravascular, definem a permeabilidade-limitada no modelo de dois subcompartimentos:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{Q}{V_1} \times (C_{in} - C_1) - \frac{k}{V_1} \times (C_1 - \frac{C_2}{Pt})$$

E,

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{k}{V_1} \times (C_1 - \frac{C_2}{Pt})$$

Sendo C_1 a concentração do fármaco no subcompartimento vascular, C_2 a concentração no subcompartimento extravascular, V_1 o volume vascular, V_2 é o volume extravascular, e k a área de superfície de permeabilidade. Estas equações podem ser entendidas como uma extensão do modelo homogéneo com a adição da permeação entre os dois subcompartimentos. Atendendo à exigência em número de variáveis e parâmetros farmacocinéticos no modelo limitado por permeabilidade, este torna-se mais realístico, mas também é mais laborioso computacionalmente (Gueorguieva *et al.*, 2006; LeBlanc, 2000; Thompson *et al.*, 2012).

III.2. Perspetiva histórica do estudo da farmacocinética do Diclofenac

A farmacocinética do Diclofenac começou a ser estudada poucos anos depois da sua introdução na prática clínica. Até 1979, nenhum estudo tinha dado uma análise detalhada da sua farmacocinética, mas existiam já indicações de que o Diclofenac tinha um comportamento multicompartmental no organismo (Willis *et al.*, 1979), de que circulava no intestino e no fígado e que se ligava, em altas concentrações, às proteínas plasmáticas (Riess *et al.*, 1978).

Willis *et al.* (1979) foram os primeiros a procurar investigar o perfil farmacocinético do Diclofenac, após uma única injeção intravenosa rápida e também após administração de doses orais únicas. Notaram que, após a injeção intravenosa, os níveis plasmáticos do AINE decaíam rapidamente e 5,5 horas após a administração já estavam abaixo dos limites de deteção. Após as doses orais com comprimidos revestidos entéricos, o intervalo de tempo entre a administração do fármaco e o aparecimento do fármaco no plasma, e também o tempo a atingir o pico de concentração de Diclofenac variaram entre 1,0 e 4,5 horas. No entanto, assim que a absorção do fármaco começava, os perfis plasmáticos do Diclofenac eram semelhantes em indivíduos diferentes. Os níveis máximos de Diclofenac no plasma variaram de 1,4 a 3,0 $\mu\text{g/mL}$. O tempo médio de semi-vida do

fármaco no plasma foi de 1,8 horas após as doses orais, não sendo significativamente maior que o valor de 1,1 horas após doses intravenosas. Metade do Diclofenac administrado oralmente não atingiu a circulação sistémica o que, segundo os autores, seria devido, predominantemente, ao metabolismo de primeira passagem.

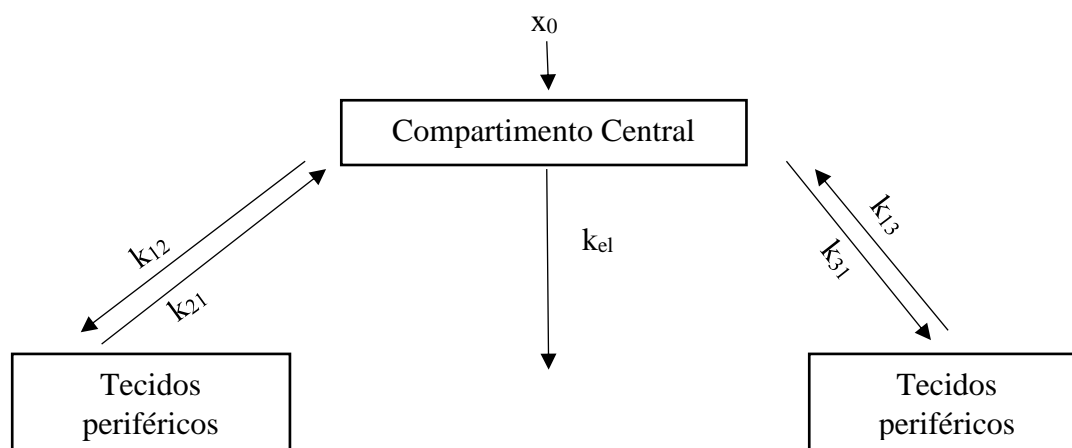


Figura 11: Modelo tricompartmental usado na descrição da farmacocinética do Diclofenac administrado por via intravenosa. (X_0 = dose administrada). Adaptado de Willis (1979).

Embora estes resultados não impliquem necessariamente um modelo farmacocinético particular, os dados foram compatíveis com um modelo cinético aberto de três compartimentos, com a eliminação a ocorrer do compartimento central (Figura 11). Neste modelo, que incorpora compartimentos periféricos "profundos" e "superficiais", as constantes cinéticas do modelo foram $k_{12} = 5.5 \text{ h}^{-1}$, $k_{21} = 5.2 \text{ h}^{-1}$, $k_{13} = 2.6 \text{ h}^{-1}$, $k_{31} = 0.8 \text{ h}^{-1}$ e $k_{el} = 8.5 \text{ h}^{-1}$. Este modelo sugere uma absorção extensiva de fármaco por tecidos extravasculares. Os valores relativamente altos para k_{12} e k_{21} indicam uma distribuição rápida do fármaco entre os compartimentos periféricos central e superficial, enquanto que os valores mais baixos para k_{13} e k_{31} refletem um intercâmbio lento entre compartimento central e profundo. O valor diminuto de k_{31} em relação a k_{13} é consistente com a libertação lenta do fármaco do tecido periférico profundo até o compartimento central. A absorção extensiva e a retenção de Diclofenac pelos tecidos extravasculares podem explicar pelo qual este exerce um efeito terapêutico prolongado apesar do seu rápido desaparecimento da circulação.

Em 1985, a farmacocinética de uma pomada com uma base de gel de metilcelulose³ de Diclofenac de Sódio em coelhos foi estudada por Naito e Tominaga (1985). A utilização desta nova forma farmacêutica tinha como objetivo permitir que uma alta concentração

³ Outros tipos de pomadas do mesmo fármaco tinham uma absorção percutânea desfavorável, com resultados negativos em relação à sua concentração plasmática (Naito e Tominaga, 1985).

de fármaco atingisse a lesão inflamatória, prevenindo distúrbios no trato GI como resultado da administração oral de um agente anti-inflamatório e atingindo uma concentração plasmática suficiente para obter um efeito sistémico efetivo. O Diclofenac de Sódio raramente era absorvido percutaneamente quando administrado como pomada simples, pomada hidrofílica ou usando o carboxileno como polímero para a base de pomada.

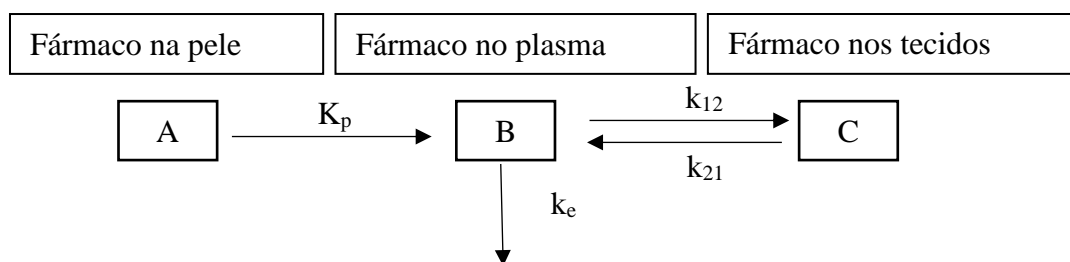


Figura 12: Modelo bicompartimental de cinética de primeira ordem. Adaptado de Naito e Tominaga (1985).

Para estudar a farmacocinética da absorção percutânea da pomada de Diclofenac de Sódio foram usados valores obtidos por injeções intravenosas de Diclofenac de Sódio e a farmacocinética foi estudada por modelos bicompartimentais contendo duas constantes de taxa de primeira ordem. Presumiu-se que a absorção percutânea do Diclofenac seguia o modelo da Figura 12.

O k_r não é considerado como uma constante de velocidade simples, mas sim como uma constante da velocidade de libertação aparente, incluindo a constante da taxa de difusão e outros fatores desconhecidos. O valor de k_a obtido para o modelo foi 0.10 h^{-1} e foi considerado então que, assim que o Diclofenac de Sódio é libertado da pomada, é absorvido de acordo com uma constante de velocidade de absorção regular. Para estudar a retenção na pele da pomada, aplicou-se a mesma na região abdominal dos coelhos, que depois foi removida. Foi observado que, mesmo usando uma base de pomada de metilcelulose, existia algum grau de retenção do Diclofenac entre o estrato córneo e a derme. Para além disto, os autores também puderam concluir que existe uma infiltração de Diclofenac na pele, embora leve, visto que 6 horas após a aplicação da pomada, a concentração de Diclofenac na periferia da área de aplicação e as respetivas proporções sobre a concentração obtida a partir do local de aplicação foram de 2,8% e 0,3%. A concentração plasmática foi medida sequencialmente após a pomada ser aplicada na região abdominal e o Diclofenac estava presente no plasma 10 horas depois da sua administração, como resultado da libertação do Diclofenac de Sódio retido na pele para o plasma, presumindo-se assim que a farmacocinética da pomada segue o modelo

bicompartimental contendo um processo de libertação com uma cinética de 1ª ordem (Figura 13).

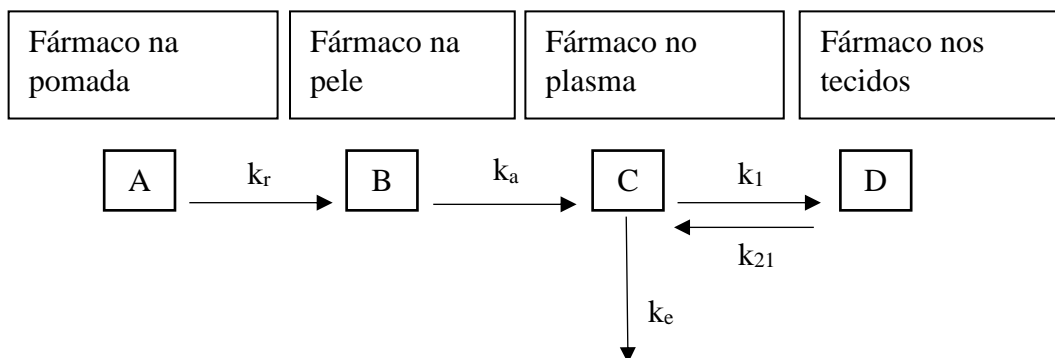


Figura 13: Modelo bicompartimental usado em que k_e é a constante da velocidade de eliminação do compartimento central, k_{12} é a constante da velocidade do compartimento central para o compartimento dos tecidos, k_{21} é a constante da velocidade do compartimento dos tecidos para o compartimento central, k_r é a constante de libertação e k_a é a constante de absorção. Adaptado de Naito e Tominaga (1985).

Mahmood (1996) descreveu a análise farmacocinética de uma formulação oral de libertação modificada de Diclofenac de Sódio usando modelos de absorção de múltiplos segmentos, no qual se supôs que o trato GI pode ser dividido em vários segmentos, em que em cada um fármaco tem o seu próprio tempo de libertação e constantes de taxa de absorção. Os modelos de absorção de multi-segmento foram introduzidos para fármacos que dão perfis de absorção irregulares ou descontínuos, fornecendo uma alternativa adequada à análise das concentrações plasmáticas de fármacos que são, após a administração oral, absorvidos em diferentes segmentos do trato GI com diferentes taxas e tempos de latência. Foram estudados vinte indivíduos adultos saudáveis que receberam um comprimido de libertação modificada de Diclofenac de Sódio de 100 mg após jejum, um comprimido de libertação modificada de *Voltaren*[®] de 100 mg depois de um pequeno-almoço padronizado e uma solução aquosa tamponada de sódio com 100 mg de Diclofenac após o jejum.

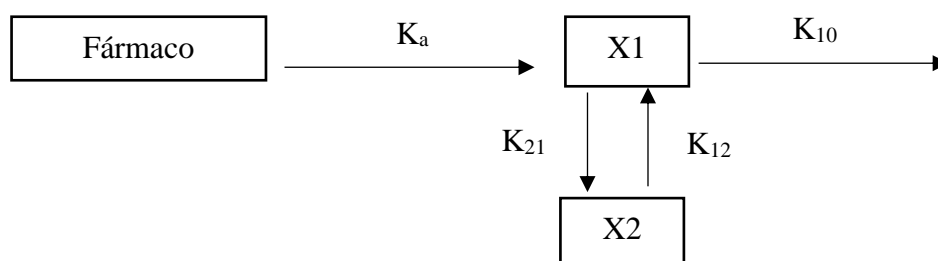


Figura 14: Modelo farmacocinético convencional bicompartimental com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Mahmood (1996).

Os dados da concentração-tempo no plasma para comprimidos de Diclofenac de Sódio com libertação prolongada foram ajustados tanto por um método farmacocinético

convencional (Figura 14), assumindo uma absorção de 1ª ordem, como por um modelo de absorção de múltiplos segmentos (Figura 15), onde a absorção ocorre em diferentes segmentos do trato GI, usando o programa *TOPFIT 2.0*[®]. A concentração plasmática calculada com base no modelo de absorção multi-segmento encontrou-se correlacionada com a concentração plasmática observada.

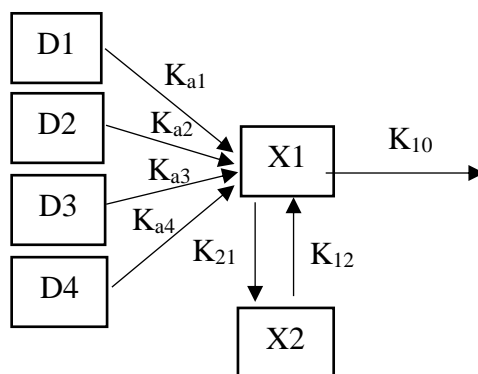


Figura 15: Modelo farmacocinético bicompartimental de 4 segmentos com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Mahmood (1996).

Houve diferenças marcantes nos perfis de concentração plasmática-tempo para os diferentes indivíduos e o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas variou de 2 a 5 horas na maioria dos indivíduos e o número de picos variou de sujeito para sujeito. Face a estes resultados, Mahmood (1996) concluiu que os dados farmacocinéticos de Diclofenac de Sódio podem ser mais corretamente descritos por um modelo de absorção de múltiplos segmentos do que por um modelo farmacocinético convencional. Os resultados também mostram que os modelos de absorção de vários segmentos são adequados para a análise farmacocinética de dados plasmáticos de concentração de fármacos com picos irregulares ou múltiplos nos perfis de absorção e também para a análise farmacocinética de preparações de libertação modificada. Este modelo também é útil para a predição das concentrações plasmáticas após a administração oral múltipla e para o desenho de regimes de dosagem adequados para fármacos que originam múltiplos picos de concentração.

Idkaidek *et al.* (1998) tinha como objetivo determinar a farmacocinética do Diclofenac de Sódio na população por ajuste simultâneo de dados de três diferentes formulações de fármacos, incluindo formulações orais de libertação modificada, de revestimento entérico e uma formulação de supositório. Outro objetivo destes investigadores era determinar as biodisponibilidades relativas das formulações de libertação modificada e de supositório em comparação com a formulação convencional de revestimento entérica e, portanto, a

sua adequação como formulações farmacêuticas. Os investigadores realizaram três estudos separados, em que todos os indivíduos em estudo eram do sexo masculino, não fumadores e sem histórico de doença grave e foram convidados a abster-se de medicação durante pelo menos 1 semana antes dos estudos. Os voluntários receberam doses únicas de comprimidos de libertação modificada (31 voluntários) ou de revestimento entérico (23 voluntários) de Diclofenac de Sódio com 250 mL de água após um jejum durante a noite de pelo menos 10 horas e não eram permitidos alimentos e bebidas durante 4 horas após a administração da dose. Com os supositórios de Diclofenac de Sódio, os 30 voluntários foram convidados a administrar o medicamento após jejum noturno, sendo que se alimentaram 0,5, 5 e 11 horas após a administração da dose.

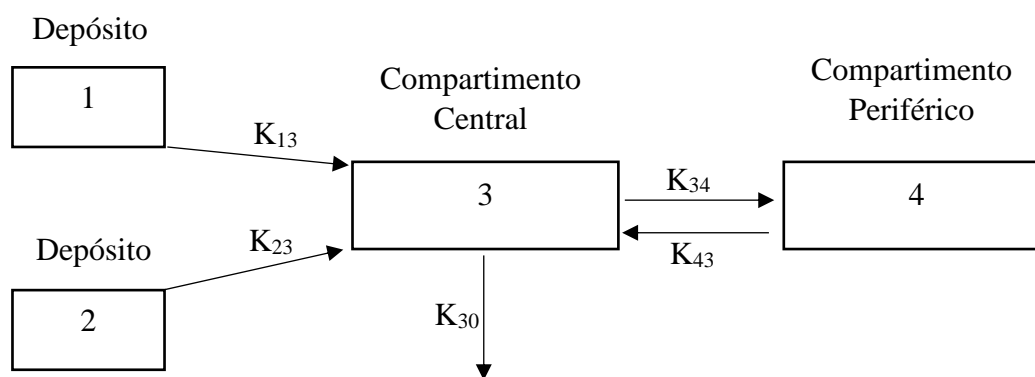


Figura 16: Modelo farmacocinético convencional bicompartimental com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Iidkaidek *et al.* (1998).

Foram avaliados modelos de um, dois e três compartimentos usando *TOPFIT*, mas apenas o modelo bicompartimental (Figura 16) com dois compartimentos de depósito se ajustou aos dados para todos os indivíduos e para todas as formulações. O modelo tem nove parâmetros básicos, quatro dos quais comuns a todas as formas farmacêuticas, enquanto que os outros parâmetros variam conforme a forma farmacêutica; tem também quatro variabilidades interindividuais que são modeladas de acordo com um modelo de erro combinado e proporcional combinado. Os dados das formulações orais de libertação modificada e revestidos entéricos e a formulação de supositórios de Diclofenac sódico foram utilizados simultaneamente usando *NONMEM*[®] e o modelo linear geral *ADVAN 5*[®] tendo sido determinados os parâmetros de absorção e disposição, níveis séricos e perfis de absorção (estes últimos foram determinados utilizando o programa *TOPFIT*[®]).

A absorção *in vivo* para a formulação de libertação modificada é um processo lento de primeira ordem que é independente do pH, do esvaziamento gástrico e da motilidade GI. Segue um modelo de “*flip flop*”, uma vez que as constantes da taxa de disposição são

maiores que as constantes de taxa de absorção. No entanto, o Diclofenac sódico é mais solúvel em pH básico (cerca de 4000 vezes) em comparação com o pH ácido, explicando os picos duplos no perfil plasmático da formulação de libertação prolongada. A absorção do fármaco não ionizado da formulação de libertação modificada no estômago é diminuída pela precipitação do fármaco. Uma vez que o fármaco é esvaziado para o intestino, a libertação contínua e a absorção direta ocorrem durante 24 horas por todo o resto do trato GI. Isto sugere que ocorre a absorção do fármaco do cólon uma vez que o fármaco é altamente lipofílico.

A absorção da formulação entérica revestida é essencialmente completa (95%) em cerca de 7,5 horas, enquanto a preparação de libertação modificada é completa a 95% às 24 horas. Isso sugere uma absorção provável no cólon no caso da formulação de libertação modificada, uma vez que a absorção é apenas 75% completa durante as primeiras 10 horas. Isto indica que, para um fármaco ter boa biodisponibilidade como uma formulação de libertação prolongada, ela deve ter boa permeabilidade e lipofilia, de modo que seja absorvida por todo o intestino delgado e cólon. A biodisponibilidade relativa de libertação modificada é de 90 a 99% em comparação com a formulação com revestimento entérico, sugerindo a sua adequação como uma formulação alternativa ao produto com revestimento entérico. A formulação com revestimento entérico é absorvida e eliminada rapidamente, o que explica a necessidade da formulação de libertação prolongada. O seu mecanismo de libertação surge da lixiviação do fármaco através do revestimento entérico dissolvente quando o comprimido entra no pH intestinal básico. Então, ocorre a desintegração completa causando absorção contínua e essencialmente completa ao longo do intestino delgado. O fenómeno do pico duplo é devido a grandes diferenças nos valores individuais de T_{max} . O supositório fornece vantagens de um início de ação mais rápido devido à maior permeabilidade no cólon e de menor irritação gástrica a doentes com sensibilidade gástrica aos AINEs. A alta permeação pode ser devida à irritação local da mucosa retal pelo fármaco e/ou à alta difusão passiva do fármaco, já que sua concentração é elevada no reto em comparação com o intestino delgado. A absorção do supositório é essencialmente completa em cerca de 4,5 horas. No entanto, a biodisponibilidade relativa da formulação do supositório é baixa (55%), em comparação com a formulação oral com revestimento entérico, uma vez que a base do supositório induz a defecação que resulta na remoção do medicamento antes da absorção completa. Isto indica que a formulação do supositório não é adequada para muitos doentes.

Standing *et al.* (2008) quis desenvolver um modelo farmacocinético populacional para uma nova suspensão de Diclofenac (50 mg/5 mL) em voluntários adultos e doentes pediátricos para ser possível recomendar uma dose para a dor aguda em crianças. Em adultos, 25 mg de Diclofenac tem apenas metade da eficácia comparativamente a uma dose de 50 mg, mas 50 mg e 100 mg são igualmente eficazes (efeito teto⁴) na dor aguda pós-operação, sendo que o Diclofenac possui uma farmacocinética linear nesta faixa, já que poderá haver uma saturação da enzima-alvo. O Diclofenac é frequentemente usado "off-label" em crianças para dor aguda, mas a dosagem ótima não está exatamente estabelecida (a dosagem de Diclofenac em estudos pediátricos clínicos varia entre 0,5 e 2,5 mg/kg), não existindo uma formulação pediátrica oral registada de Diclofenac. Como a dose adulta ideal de Diclofenac para dor aguda é de 50 mg, a simulação do modelo tinha como objetivo prever uma dose pediátrica para atingir uma AUC semelhante a 50 mg em adultos.

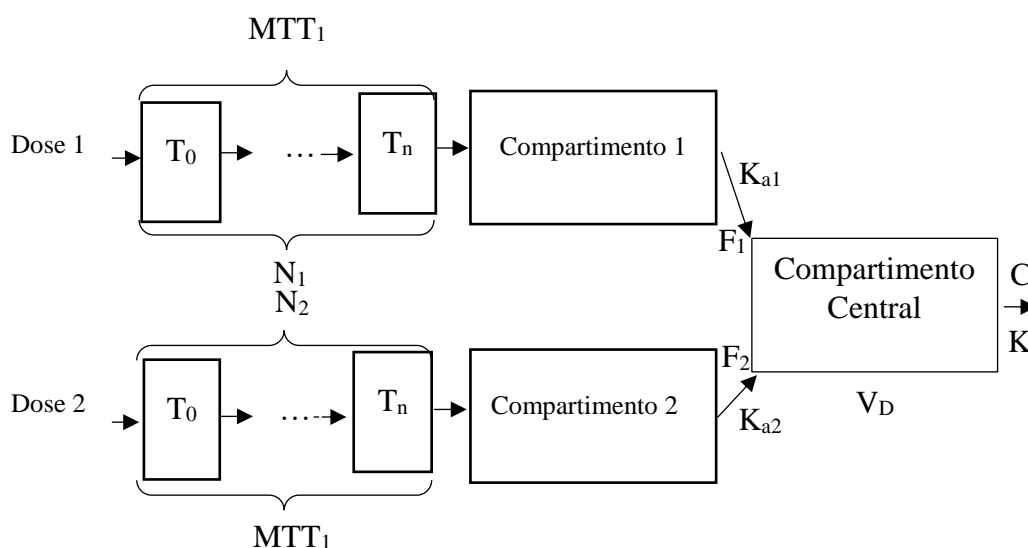


Figura 17: Modelo farmacocinético convencional bicompartimental com absorção de 1ª ordem. Adaptado de Standing (2008).

As amostras de sangue foram retiradas no início e no final da cirurgia e na remoção da cânula venosa de 70 crianças (de 1 a 12 anos, peso 9 a 37 kg) que receberam uma dose oral pré-operatória de 1 mg/kg. Estes foram reunidos com dados de 30 voluntários adultos. A modelação farmacocinética da população foi realizada com *NONMEM*[®] e foi utilizado um modelo de compartimento de disposição única com eliminação de primeira ordem e compartimentos de absorção dupla (Figura 17). As estimativas de *clearance* estandardizada (CL/F) e volume (V_D/F) foram 53,98 L/h/70 kg e 4,84 L/70 kg,

⁴ A expressão é definida como "o fenómeno em que um fármaco atinge um efeito máximo e por isso o aumento da dosagem de fármaco não aumenta sua eficácia" (Baker, 2004).

respetivamente. Das doses simuladas investigadas, 1 mg/kg obteve uma AUC pediátrica (0,12 horas) com proporções de 1,00, 1,08 e 1,18 para idades compreendidas entre os 1 a 3 anos, 4 a 6 anos e 7 a 12 anos, respetivamente para uma AUC de adulto, com 50 mg (0,12 horas). Este estudo mostrou que 1 mg de Diclofenac por kg, produzia uma exposição semelhante em crianças de 1 a 12 anos como 50 mg em adultos e que é improvável que os doentes obtenham benefícios adicionais com doses mais elevadas. O sistema de mg/kg pode não ser o ideal na medida em que a *clearance* muda de forma linear com o peso, mas fornece uma fórmula simples e fácil de lembrar, pela qual os profissionais de saúde pediátricos podem calcular a dose. Além disso, a formulação de suspensão dá a flexibilidade para administrar doses baseadas neste sistema a crianças de diferentes idades.

No mesmo ano em que o estudo de Standing e colaboradores foi publicado Huntjens *et al.* (2008) estudaram a EHC do Diclofenac. Este é um fenómeno farmacocinético comum que tem sido mal modelado em animais. A EHC leva ao aparecimento de múltiplos picos no perfil concentração-tempo e aumento da exposição, o que pode ter implicações para o efeito do fármaco. Já tinha sido provado que o Diclofenac está sujeito a este fenómeno (Peris-Ribera *et al.*, 1991). O objetivo desta investigação foi desenvolver um modelo farmacocinético populacional para o Diclofenac que descrevesse este fenómeno e avaliasse as suas consequências para a farmacodinâmica deste fármaco. Além disso, foram realizadas simulações para avaliar a influência da EHC na inibição da PG-E₂, um biomarcador para a farmacodinâmica do Diclofenac na atividade da COX-2.

A farmacocinética do Diclofenac foi caracterizada em ratos machos após administração intraperitoneal e oral. Amostras de sangue foram colhidas em momentos pré-definidos após a dosagem para determinar as concentrações plasmáticas ao longo do tempo. Uma abordagem paramétrica usando modelação de efeitos mistos não-lineares foi aplicada para descrever a EHC. A análise farmacocinética foi realizada utilizando a rotina ADVAN5[®] e ADVAN6[®] no programa NONMEM[®]. Para o Diclofenac, a EHC foi descrita por um modelo compartimental com taxa de transferência periódica e taxa de formação de metabolitos. Os perfis de concentração-tempo do Diclofenac foram analisados usando um modelo oscilatório de EHC (Figura 18), proposto inicialmente por Wajima *et al.* (2002) mas modificado por Huntjens *et al.* (2008) para o caso específico do Diclofenac.

Neste modelo, assume-se que o metabolismo extra-hepático e o metabolismo de primeira passagem ocorrem após administração intraperitoneal e *per os*.

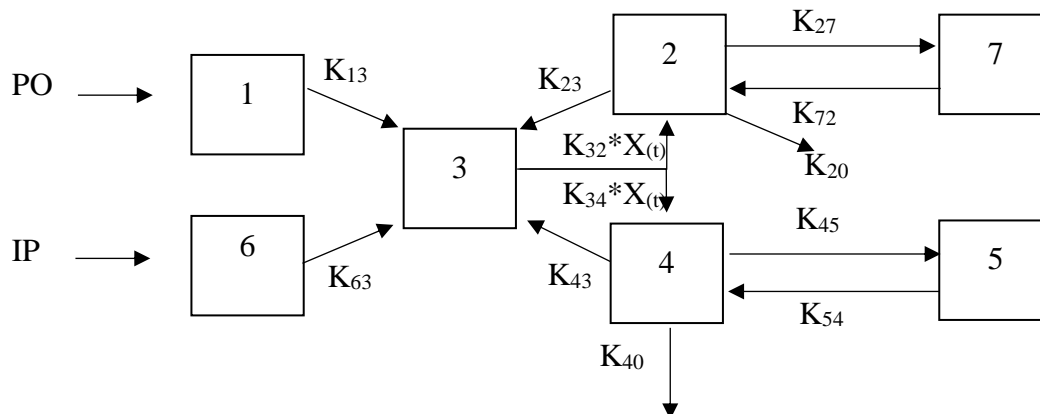


Figura 18: Modelo farmacocinético do Diclofenac e do seu metabolito 4-HidroxiDiclofenac, responsável pela EHC. Adaptado de Huntjens (2008).

O compartimento central do Diclofenac (compartimento 2) e do metabolito (compartimento 4) estão ligados diretamente ao compartimento de EHC (compartimento 3), através do qual o metabolito é também eliminado da circulação sistémica. A absorção subsequente de qualquer composto no compartimento central é descrita pela taxa de transferência periódica. Assumiu-se que todo o fármaco libertado no compartimento de EHC permanece biodisponível. A deposição sistémica do Diclofenac e do 4-Hidroxidiclofenac é descrita por compartimentos separados (compartimentos 5 e 7, respetivamente). A *clearance* do fármaco foi testada para o Diclofenac e para o metabolito e a eliminação foi determinada no compartimento central do fármaco e do metabolito. A formação complementar de metabolitos, que não está associada à EHC, foi caracterizada por uma constante de taxa de eliminação separada (k_{20}).

A biodisponibilidade relativa após administração *per os* foi estimada em 72%, o que é comparável aos resultados não compartimentais de Peris-Ribera *et al.* (1991) que relataram 79% de biodisponibilidade relativa. Huntjens e colaboradores reconhecem que o modelo proposto para o Diclofenac e o seu metabolito pode parecer fisiologicamente irrealista, na medida em que todo fármaco no compartimento da EHC pode reentrar no compartimento central. Um modelo com compartimentos separados para a vesícula biliar, para o fígado e para o trato GI e estimativa da fração biodisponível desses compartimentos forneceria uma descrição mais fisiológica do processo de EHC. No entanto, tal tentativa resultou em superparametização do modelo. Com base nas previsões do modelo, a EHC causa um aumento de 95% na exposição sistémica ao Diclofenac. Estas descobertas

mostram a relevância de explorar a EHC de maneira quantitativa para interpretar com precisão os resultados farmacodinâmicos *in vivo*, em particular inter-espécies. As simulações realizadas por Huntjens *et al.* (2008) para avaliar o impacto da EHC na farmacodinâmica e, potencialmente, o seu significado para o escalonamento dos dados de animais para humanos, revelam que este processo pode prolongar a inibição da PG-E₂. No entanto, a EHC não parece afetar a inibição máxima da PG-E₂. A partir das simulações com Diclofenac, a inibição total da PG-E₂ em ratos com ducto biliar canulado foi ligeiramente maior do que em ratos com EHC intacta, mas tal efeito foi de curta duração. Este efeito é reduzido se levarmos em conta a contribuição do metabolito, que é 10 vezes menos potente que o composto original.

Shintaku *et al.* (2009) avaliou as propriedades de transferência transplacentária do Diclofenac e determinou o efeito do ácido L-láctico na transferência transplacentária deste AINE. O uso de AINEs em gestantes é conhecido por levar a toxicidade fetal ou neonatal, como hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e constrição prematura do ducto arterioso. O Diclofenac foi classificado como um dos mais potentes indutores da constrição do ducto arterioso em ratos e quando administrado durante a gravidez a termo, o Diclofenac penetra prontamente no sangue fetal, inibindo a síntese de PGs e induzindo constrição do ducto arterioso, causando hipertensão pulmonar no recém-nascido. Portanto, vale a pena investigar detalhadamente a cinética da transferência de Diclofenac da mãe para o feto.

O Diclofenac inibe a transferência de ácido L-láctico, um substrato conhecido para transportadores de monocarboxilato e diminui o pH intracelular. Portanto, é provável que o Diclofenac seja transportado por um transportador acoplado a prótons, como um transportadores de monocarboxilato, na placenta humana, e esse transporte é inibido pelo ácido L-láctico. No entanto, nenhum estudo foi conduzido para analisar a interação cinética entre o Diclofenac e o ácido L-láctico no tecido placentário humano, daí a relevância do estudo de Shintaku *et al.* (2009). Os objetivos do estudo desses autores foram analisar quantitativamente as propriedades de transferência de Diclofenac através da placenta através de uma combinação de experiências de perfusão placentária humana e modelação farmacocinética transplacentária e examinar o efeito do ácido L-láctico na cinética do Diclofenac.

Os vasos maternos e fetais da placenta humana foram perfundidos num único passo com uma solução contendo Diclofenac. O modelo farmacocinético transplacentário (Anexos 6 e 7) foi ajustado aos perfis temporais das concentrações de fármaco no efluente e na placenta para obter parâmetros farmacocinéticos transplacentários. Além disso, o ião cloreto na solução de perfusão foi parcialmente substituído por ácido L-láctico para observar a mudança nas propriedades de transferência transplacentária do Diclofenac.

O valor da razão da taxa de quantidade de Diclofenac transferida através da placenta para a infundida no estado estacionário foi de 2,22%. Segundo os autores o modelo farmacocinético transplacentário poderia explicar adequadamente a transferência transplacentária de Diclofenac com *clearance* de influxo de perfusão materno e fetal para o tecido placentário de 0,276 e 0,0345 mL/min/g de cotilédone e constantes de taxa de efluxo do tecido placentário para perfusados maternos e fetais de 0,406 e 0,0337 min⁻¹, respetivamente. Ao considerar a ligação às proteínas, a proporção de concentração de tecido/plasma da placenta em humanos para o Diclofenac foi estimada em 0,108 mL/g de cotilédone. Os modelos farmacocinéticos baseados na fisiologia materna e fetal podem ser conectados pelo presente modelo farmacocinético transplacentário, para fornecer uma previsão do perfil de concentração plasmática fetal do Diclofenac após a administração à mãe, embora ainda deva ser investigado como estimar quantitativamente as propriedades de distribuição e depuração do fármaco no feto durante a gestação a termo. O risco de hipertensão pulmonar ou constrição prematura do ducto arterioso em recém-nascidos pode ser previsto pela combinação do modelo atual com um modelo farmacodinâmico que explica as reações adversas acima.

Polak *et al.* (2012) apresentaram um modelo mecanístico de absorção dérmica com a formulação, estrato córneo, epiderme-derme viável e compartimentos sanguíneos, ao qual associaram um banco de dados da variabilidade fisiológica dérmica humana que inclui género, etnia e variações no local de aplicação. Os principais desafios na previsão da concentração-perfil temporal dos fármacos na circulação sistémica após a aplicação dérmica estão relacionados com a integração dos efeitos de vários fatores físico-químicos, como peso molecular, lipofilia (equilíbrio lipofílico-hidrofílico), variações de pH, presença de co-solventes e intensificadores de penetração no veículo que transporta o composto, com os fatores biológicos influentes do sistema, tais como idade, hidratação

da pele, local de aplicação, metabolismo e interação fármaco-pele (isto é, ligação às proteínas).

O modelo desenvolvido foi incorporado no simulador *Simcyp*, que é uma plataforma e um banco de dados "bottom-up" para modelação mecanicista e simulação do processo de disposição de fármacos usando um modelo farmacocinético de corpo inteiro com base fisiológica. O modelo construído é validado utilizando os dados farmacocinéticos clínicos de cinco formulações tópicas diferentes de Diclofenac. O efeito de intensificadores de penetração, local de aplicação, variabilidade genética, fisiológica e demográfica foram incorporados para simular os ensaios clínicos. As camadas da pele foram descritas como um modelo de camadas uniformes, como mostrado no Anexo 9 e Anexo 10, mostrando que as moléculas de fármaco no modelo movem-se apenas através das camadas e não por canais lipídicos intermediários. O transporte passivo é simulado com base em suas características físico-químicas. O fluxo sanguíneo da pele é considerado proporcional à área de aplicação, independentemente do local de aplicação e o movimento das moléculas do fármaco através da pele assume ser linear e a formulação do fármaco é assumida como sendo uma solução aquosa como padrão.

O modelo de absorção dérmica mecanística aplicado, quando combinado com a base de dados fisiológicos da pele, foi capaz de demonstrar bem a farmacocinética clínica e a variabilidade populacional observadas em vários estudos de validação.

Kambayashi *et al.* (2014) estudaram o perfil de dissolução do Diclofenac, a partir de uma forma farmacêutica entérica revestida por uma cápsula de gelatina dura de unidade múltipla, para desenvolver um modelo preditivo do seu perfil farmacocinético oral.

O método de remo foi utilizado para obter os perfis de dissolução desta forma farmacêutica em meios biorrelevantes, sendo a exposição a condições gástricas simulada para variar o comportamento de esvaziamento gástrico dos *pellets*. A cinética de esvaziamento gástrico relevante para *pellets* de unidades múltiplas foi incorporada num modelo PBPK, utilizando uma população de doentes virtual para explicar as variações fisiológicas na cinética de esvaziamento. O modelo farmacocinético fisiológico para formas farmacêuticas de unidades múltiplas foi construído usando o *software STELLA*[®], juntamente com os perfis de dissolução biorrelevantes, para simular os perfis de concentração plasmática do Diclofenac, tanto em jejum e como depois de uma refeição.

Os perfis de concentração plasmática versus tempo, após uma única administração oral de cápsulas de 50 mg em jejum e após refeição, foram retirados da literatura. O Anexo 11 mostra a estrutura modelo utilizada para a simulação *in silico* neste estudo, em que a permeabilidade da membrana do estômago e do cólon foi considerada insignificante.

Os parâmetros farmacocinéticos de distribuição e eliminação de Diclofenac após a administração intravenosa também foram retirados da literatura, seguindo um modelo tricompartmental, com volumes médios de distribuição em que V_1 era 39 mL/kg, V_2 de 39 mL/kg e V_3 de 93 mL/kg. Utilizando os dados anteriores no modelo no Anexo 11, Kambayashi e colaboradores obtiveram as seguintes constantes de transferência entre os compartimentos: $k_{12} = 5,5 \text{ h}^{-1}$, $k_{21} = 5,2 \text{ h}^{-1}$, $k_{13} = 2,6 \text{ h}^{-1}$ e $k_{31} = 0,8 \text{ h}^{-1}$ e uma constante de eliminação k_{10} foi de $8,5 \text{ h}^{-1}$. Os autores também concluíram que a biodisponibilidade absoluta do fármaco ronda os 54% após a administração oral. Os resultados mostraram ainda que os perfis plasmáticos eram mais sensíveis ao esvaziamento gástrico do que a um pH superior GI. Esta abordagem pode ser útil para o desenvolvimento de outros medicamentos com formas farmacêuticas para administração em unidades múltiplas.

Recentemente Ye e colaboradores recorreram a um modelo genérico farmacocinético (PBPK) para prever os perfis de concentração plasmática em função do tempo para fármacos que se ligam facilmente a proteínas, entre eles o Diclofenac (Ye *et al.*, 2016), sendo que o modelo é apresentado na Figura 19. Prever a farmacocinética de fármacos que se ligam extensivamente a proteínas é difícil. Além disso, uma vez que os dados disponíveis sobre a ligação de fármacos a proteínas plasmáticas são frequentemente recolhidos utilizando plasma não tamponado, os dados de ligação imprecisos resultantes podem contribuir para previsões incorretas.

No estudo de Ye e colaboradores a distribuição nos tecidos foi estimada a partir de dados de lipofilia *in vitro*, da ligação às proteínas plasmáticas e da relação sangue/plasma. Os valores previstos (parâmetros farmacocinéticos, perfil de concentração plasmática-tempo) foram comparados com dados já existentes na literatura para avaliar a precisão do modelo. O metabolismo extra-hepático é, no entanto, um importante fator que contribui para a *clearance* do fármaco pois há evidências de metabolismo intestinal do Diclofenac. No modelo genérico de PBPK (Figura 19) assume-se apenas a depuração hepática, e o intestino é modelado como um órgão não eliminador. As estimativas de *clearance* podem ser significativamente melhoradas através da modelação da depuração intestinal, se esta

depuração dos órgãos contribuir significativamente para a depuração global do fármaco. Na ausência de dados do metabolismo intestinal *in vitro* e contribuição relativa do intestino para a depuração global, é difícil modelar a depuração intestinal com confiança suficiente para obter estimativas significativas. Para o Diclofenac, a fase de distribuição não é suficientemente bem simulada pelo modelo, sendo que se fossem considerados os transportadores já referidos, poderiam melhorar a previsão de distribuição do AINE.

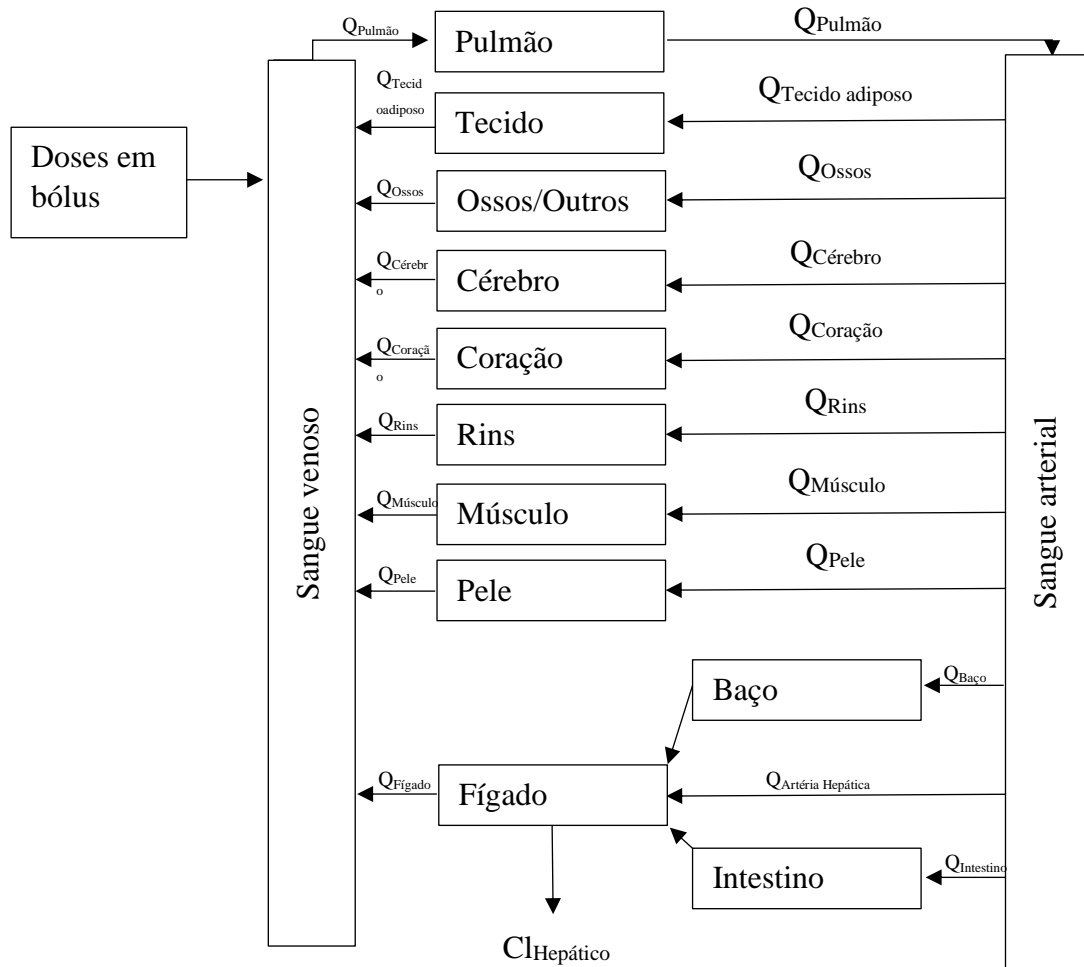


Figura 19: Diagrama esquemático da estrutura genérica do modelo PBPK. Adaptado de Ye et al. (2016).

IV. ESTUDO DO FENÓMENO DE RECIRCULAÇÃO ENTERO-HEPÁTICA NO DICLOFENAC ATRAVÉS DA SIMULAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA EM *MICROSOFT EXCEL*[®], USANDO UM MODELO COMPARTIMENTAL

A EHC pode afetar notavelmente os parâmetros farmacocinéticos, como a semi-vida plasmática e AUC, bem como as estimativas da biodisponibilidade dos fármacos. Uma compreensão profunda deste fenómeno e das suas consequências sobre os efeitos farmacológicos dos fármacos afetados é importante e decisiva na conceção e no desenvolvimento precoce de novos medicamentos. A EHC dos AINEs é um componente chave do mecanismo de dano que esses medicamentos produzem no intestino delgado. A EHC de um composto ocorre por excreção biliar e reabsorção intestinal, algumas vezes com conjugação hepática e desconjugação intestinal e leva a eliminação prolongada dos fármacos e farmacocinética e farmacodinâmica alteradas. O estudo de EHC de qualquer fármaco é complicado devido à indisponibilidade de um modelo pertinente (Blackler *et al.*, 2014; Malik *et al.*, 2016).

Como já foi referido, a tradução matemática de um modelo farmacocinético é um sistema de equações diferenciais deduzidas a partir da aplicação do princípio de conservação de massa a cada órgão considerado no modelo, cuja solução é a variação temporal da concentração de fármaco nesse compartimento. A resolução deste sistema de equações exige, na maioria das vezes, a utilização de *softwares* dedicados, comercialmente disponíveis, existindo uma grande variedade de diferentes programas de modelação farmacocinética difundidos pela sua utilidade e fiabilidade neste tipo de análise. Para simplificar essas análises, vários pacotes de *software* foram desenvolvidos e comercializados. O *software* mais antigo e mais utilizado em modelação farmacocinética é *NONMEM*[®], desenvolvido no princípio da década de 1980. Mas outros podem ser seleccionados consoante a versatilidade e robustez requerida para lidar com os métodos numéricos a implementar no modelo, como por exemplo: o *WinBugs*[®], o *MCSim*[®], *GastroPlus*[®], o *SimCyp*[®] e o *PCNONLIN*[®] (Ribbing *et al.*, 2007; Henin *et al.*, 2012; McGinnity *et al.*, 2007; Korpela e Olkkola, 1990).

Na maioria das vezes, muitos desses pacotes disponíveis comercialmente são caros ou têm um grau de dificuldade elevado na sua aprendizagem. Portanto, vale a pena explorar a possibilidade de alternativas económicas e fáceis de usar para análise farmacocinética

e farmacodinâmica. O *Microsoft Excel*[®] tem sido amplamente usado por cientistas para recolha, cálculo e análise de dados (Zhang *et al.*, 2010).

Para completar o estudo farmacocinético apresentado nesta dissertação mostra-se, neste capítulo, através de uma abordagem simples e utilizando um *software* disponibilizado com o *Microsoft Office*[®], o *Microsoft Excel*[®], se pode realizar uma simulação de um modelo farmacocinético compartimental para o Diclofenac. O modelo escolhido foi o proposto por Huntjens *et al.* (2008) (Figura 18).

IV.1. A simulação

A EHC é um processo complexo, composto por um circuito de várias etapas sequenciais. Inclui o metabolismo no fígado, em que, após a transferência da circulação sistémica para o fígado, um fármaco submetido a EHC é excretado dos hepatócitos para os canais biliares em formas inalteradas e/ou metabolizadas. A bÍlis e o fármaco são armazenados na vesícula biliar até serem ejetadas na hora das refeições ou drenadas diretamente para o duodeno, chamada secreção biliar. Durante o jejum, estima-se que cerca de 75% da bÍlis chegue à vesícula biliar, enquanto os 25% restantes não vão para a vesícula biliar e são drenados diretamente para o duodeno. O fator controle neste processo está relacionado com o equilíbrio entre a pressão secretora biliar no fígado, a pressão no ducto cístico e a pressão no esfíncter de Oddi. Após a ingestão de alimentos, cerca de 75% da bÍlis armazenada na vesícula biliar é excretada no duodeno, uma vez que a vesícula biliar se contrai durante 30 minutos. A vesícula biliar então relaxa e o esfíncter de Oddi se contrai, provocando o reinício do ciclo de armazenamento da bÍlis na vesícula biliar. No intestino, os metabolitos excretados podem ser convertidos de volta ao fármaco original, com intervenção da flora intestinal (metabolismo intestinal). Uma fração do fármaco é então reabsorvido no intestino de volta para a circulação portal para o fígado. Como uma etapa adicional, pode ocorrer a eliminação fecal de uma fração dos compostos excretados pela bÍlis, onde esta fração varia entre fármacos. Uma percentagem do fármaco absorvido é, então, transportada para a circulação sistémica, e o restante sofre metabolismo hepático e/ou excreção biliar subsequente, após o qual o ciclo de EHC se repete (Okour, 2015).

A presença de EHC resulta em alterações importantes do perfil farmacocinético, incluindo modificação da semivida aparente do fármaco (semi-vidas aparentes mais longas) e da AUC e no aparecimento de múltiplos picos secundários no perfil de

concentração-tempo (Okour, 2015; Roberts *et al.*, 2002). Geralmente, as taxas de formação da EHC e de metabolitos são ignoradas e não são realizadas experiências específicas para caracterizar o seu papel na farmacocinética sistémica (Huntjens *et al.*, 2008). Várias estratégias de modelação, com intenção de capturar o processo de EHC foram implementadas na literatura farmacocinética (Okour, 2015). Anteriormente, diferentes abordagens de modelação foram desenvolvidas para descrever a EHC em humanos, no qual os compartimentos foram modificados para incorporar a entrada adicional no intestino a partir da EHC. Frequentemente, esses modelos baseiam-se no esvaziamento biliar cíclico, embora modelos mais complexos com intervalos irregulares possam descrever melhor a verdadeira variação fisiológica. Porém, apesar da disponibilidade de modelos de efeitos mistos não-lineares para EHC em humanos, pouca atenção tem sido dada à descrição desse fenómeno farmacocinético em animais e não foram feitos esforços para descrever este processo em espécies pré-clínicas que captam a ocorrência de múltiplos picos, que são responsáveis pela grande variabilidade interindividual e que são relevantes para extrapolação e ampliação de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos através de espécies, particularmente quando a vesícula biliar está ausente (Huntjens *et al.*, 2008).

A modelação farmacocinética pode ser usada para investigar se as alterações na EHC relacionadas com a farmacocinética do fármaco podem influenciar os efeitos na farmacodinâmica ou aumentar o risco de efeitos colaterais, como a toxicidade GI. De facto, foi hipotetizado que os inibidores da COX, que não estão sujeitos a EHC, são menos propensos a produzir danos intestinais (Reuter *et al.*, 1997; Seitz e Boelsterli, 1998).

No desenvolvimento de medicamentos, é essencial estimar com precisão a *clearance* de fármacos e as relações concentração-efeito, já que esta informação é necessária para prever subsequentemente a dose clínica apropriada em humanos. Na maioria dos estudos pré-clínicos, os fármacos são inicialmente administrados via intravenosa, bólus e seguido por administração *per os*. Geralmente, as taxas de formação de metabolitos e de EHC são ignoradas e não são realizadas experiências específicas para caracterizar o seu papel na cinética sistémica (Huntjens *et al.*, 2008).

Wajima *et al.* (2002) abordou o desafio do esvaziamento múltiplo da vesícula biliar de uma forma elegante, implementando uma função sinusoidal trigonométrica na modelação da EHC, desenvolvendo um modelo farmacocinético explicando a EHC dos

medicamentos quando administrados por diferentes vias, dosagem única ou repetida e com qualquer número de compartimentos (Malik *et al.*, 2016). A constante de taxa de transferência periódica do compartimento biliar para o compartimento central (plasma) é descrita usando uma função sinusoidal. Esta solução resultou num número ilimitado de esvaziamentos da vesícula biliar, em combinação com uma codificação muito mais simples (Lehr *et al.*, 2009). O modelo consiste em três compartimentos, o intestino, o central e a vesícula biliar como demonstrado na Figura 20.

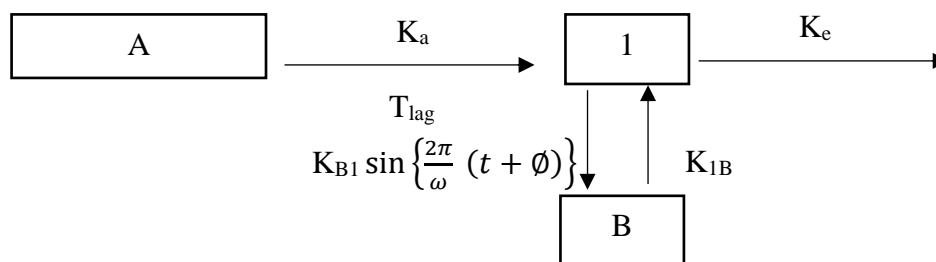


Figura 20: Modelo farmacocinético da recirculação entero-hepática Adaptado de Wajima *et al.* (2002).

K_a representa a constante da taxa de absorção de primeira ordem, k_e representa a constante da taxa de eliminação. Para simplificar o modelo e minimizar o número de parâmetros, presume-se que o fármaco é transferido diretamente do compartimento biliar para o compartimento sanguíneo. O modelo assumiu uma constante de taxa de transferência de primeira ordem para o fármaco do compartimento central para a vesícula biliar. No entanto, a constante de taxa de transferência da vesícula biliar para o compartimento central (K_{B1}) é acoplada a uma função sinusoidal como $K_{B1} * f(t)$, onde $f(t)$ é definido de acordo com a seguinte equação (Wajima *et al.*, 2002; Okour, 2015):

$$f(t) = \sin \left\{ \frac{2\pi}{x} (t + u) \right\} \text{ se } f(t) \geq 0$$

$$f(t) = 0 \text{ se } f(t) < 0$$

O parâmetro K_{B1} é a constante máxima da taxa de transferência do compartimento da biliar para o compartimento central, o parâmetro "x" é a duração de uma onda sinusoidal completa e reflete a frequência das aberturas da vesícula biliar (representando assim um ciclo de EHC), o parâmetro "u" representa o tempo de atraso do período desde o primeiro tempo de dosagem (Wajima *et al.*, 2002; Okour, 2015; Malik *et al.*, 2016). A abordagem de libertação com base numa função sinusoidal permite modelar vários ciclos de esvaziamento da vesícula biliar (Wajima *et al.*, 2002; Okour, 2015).

IV.2. Desenvolvimento do modelo

Huntjens *et al.* (2008) avaliaram o processo de EHC no Diclofenac com o uso da função seno com o objetivo de desenvolver um modelo farmacocinético de EHC, a partir do modelo de Wajima *et al.* (2002), para o Diclofenac em ratos machos *Sprague–Dawley*.

Na literatura apenas existiam publicações com caráter descritivo, o que restringia a extrapolação dos dados para diferentes condições experimentais (Peris-Ribera *et al.*, 1991). Peris-Ribera *et al.* (1992) relataram um pico secundário de concentração após administração de Diclofenac *per os* e intravenosa, com valores de T_{max} variando entre 2 e 4 horas. Em contraste com a análise não compartimental, uma abordagem baseada em modelos compartimentais permite uma caracterização adicional da influência da EHC em parâmetros farmacocinéticos, tais como a biodisponibilidade e a *clearance* (Huntjens *et al.*, 2008). Além disso, os modelos farmacocinéticos de base fisiológica podem ser usados para investigar se as alterações relacionadas com a EHC podem influenciar os efeitos farmacodinâmicos ou aumentar o risco de AEs, como a efeitos GI (Reuter *et al.*, 1997; Seitz e Boelsterli, 1998). De facto, foi hipotetizado que os inibidores da COX que não estão sujeitos a EHC menos propensos a produzir danos intestinais (Reuter *et al.*, 1997). No entanto, este tipo de modelo mais complexo ainda não foi utilizado no caso do Diclofenac.

Como apresentado na Figura 18, irá ser analisado um modelo compartimental proposto por Huntjens *et al.* (2008). É composto por 7 compartimentos, onde estão incluídos, com base na via de administração, o compartimento 1 que representa o local de administração *per os* e o compartimento 6 que representa o local de administração intraperitoneal. Foi necessário um compartimento de deposição separado para contabilizar a contribuição do principal metabolito, o 4-Hidroxiclofenac, após administração *per os* e intraperitoneal e, por isto, o fármaco original e o metabolito têm, cada um, dois compartimentos de deposição (central e periférico), em que o compartimento 2 é o compartimento central do Diclofenac, o compartimento 4 é o compartimento central do metabolito do Diclofenac, o compartimento 5 descreve a deposição do metabolito e o compartimento 7 descreve a deposição do Diclofenac. Supôs-se que o Diclofenac é transferido do trato GI (compartimento 1) para o compartimento central (compartimento 2) e que o metabolito é transferido do trato GI (compartimento 1) para o compartimento central (compartimento 4) (Malik *et al.*, 2016). Um compartimento adicional da vesícula biliar está ligado aos

dois compartimentos centrais do Diclofenac e do 4-Hidroxiclofenac, ou seja, o compartimento 2 e o compartimento 4 estão ligados diretamente ao compartimento de EHC (compartimento 3), através do qual o metabolito é também eliminado da circulação sistémica. Para representar o fluxo biliar periódico, as constantes de taxa de transferência do compartimento de EHC para os compartimentos centrais foram modeladas de forma não linear usando a função sinusoidal (Huntjens *et al.*, 2008; Okour, 2015):

$$X(t) = \left(\sin \left(2 \times \pi \times \frac{\text{time}}{\text{frequência}} \right) \right) \text{ se } X(t) \geq 0$$

$$X(t) = 0 \text{ se } X(t) < 0$$

Onde a frequência é a periodicidade da reciclagem (que representa um ciclo de EHC), que é restrito a ser um divisor de 24 horas. A absorção subsequente de qualquer composto no compartimento central é descrita pela taxa de transferência periódica. Assumiu-se que todo o fármaco libertado no compartimento de EHC permanece biodisponível (F3). A disposição sistémica do Diclofenac e do 4-Hidroxiclofenac é descrita por compartimentos (compartimentos 5 e 7, respetivamente). A formação complementar de metabolitos, que não está associada à EHC, foi caracterizada por uma taxa constante de eliminação separada (k_{20}). No início do processo de construção do modelo, o volume de distribuição do compartimento central do metabolito (compartimento 4) foi fixado em 1. Assim, o sistema de equações diferenciais que descrevem a farmacocinética do Diclofenac neste modelo, formuladas de acordo com o princípio de conservação da massa referido anteriormente, engloba as seguintes equações (Huntjens *et al.*, 2008):

- Compartimento 1: $\frac{d}{dt}(a_1) = -k_{13} \times a_1 \times F_1$
- Compartimento 2: $\frac{d}{dt}(a_2) = -k_{20} \times a_2 - k_{23} + k_{32} \times a_3 \times X(t) \times F_3 + k_{72} \times a_7 - k_{27} \times a_2$
- Compartimento 3: $\frac{d}{dt}(a_3) = k_{63} \times a_6 \times F_6 + k_{13} \times a_1 \times F_1 + k_{23} \times a_2 + k_{72} \times a_7 + k_{43} \times a_4 - (k_{32} + k_{34}) \times a_3 \times X(t) \times F_3$
- Compartimento 4: $\frac{d}{dt}(a_4) = k_{54} \times a_5 - k_{45} \times a_4 - k_{40} \times a_4 - k_{43} \times a_4 + k_{34} \times a_3 \times X(t) \times F_3$
- Compartimento 5: $\frac{d}{dt}(a_5) = -k_{54} \times a_5 + k_{45} \times a_2$
- Compartimento 6: $\frac{d}{dt}(a_6) = -k_{63} \times a_6 \times F_6$
- Compartimento 7: $\frac{d}{dt}(a_7) = -k_{72} \times a_7 + k_{27} \times a_2$

i Método de Euler

De acordo com Barreira (2014), um sistema de equações diferenciais pode ser resolvido numericamente recorrendo-se ao método numérico de Euler. O método de Euler tem como ponto de partida a assunção que a derivada de uma função num ponto pode ser aproximada pela taxa de variação média $\frac{dy}{dx}(x_0) \approx \frac{y_1 - y_0}{x_1 - x_0}$. Rearranjando, obtêm-se o resultado $y_1 \approx y_0 + \frac{dy}{dx}(x_0)(x_1 - x_0)$, ou seja, conhecida a derivada da função no ponto inicial $\frac{dy}{dx}(x_0)$ é possível obter um valor aproximado da função no ponto x_1 . Com o valor da função e da derivada no ponto x_1 podemos obter a função num ponto x_2 e assim sucessivamente. Este é o método numérico mais simples para resolver problemas de valor inicial e foi proposto por Leonard Euler. A sua fórmula de recorrência escrita para quaisquer pontos é $y_{i+1} \approx y_i + f(x_i, y_i) \times h$, onde $f = \frac{dy}{dx}$. O método de Euler fornece uma aproximação tanto melhor quanto menor o passo, em que $h = (x_{i+1} - x_i)$, porque a taxa de variação média torna-se uma melhor aproximação da derivada quando assim acontece.

Aplicando este método às equações diferenciais relativas ao nosso modelo farmacocinético, obtêm-se as seguintes fórmulas de recorrência para as concentrações nos órgãos incluídos no modelo:

- Compartmento 1: $a_{1(i+1)} = a_{1(i)} - k_{13} \times a_1 \times F_1 \times (t_{i+1} - t_1)$
- Compartmento 2: $a_{2(i+1)} = a_{2(i)} - k_{20} \times a_2 - k_{23} + k_{32} \times a_3 \times X(t) \times F_3 + k_{72} \times a_7 - k_{27} \times a_2 \times (t_{i+1} - t_1)$
- Compartmento 3: $a_{3(i+1)} = a_{3(i)} + k_{63} \times a_6 \times F_6 + k_{13} \times a_1 \times F_1 + k_{23} \times a_2 + k_{72} \times a_2 + k_{43} \times a_4 - (k_{32} + k_{34}) \times a_3 \times X(t) \times F_3 \times (t_{i+1} - t_1)$
- Compartmento 4: $a_{4(i+1)} = a_{4(i)} + k_{54} \times a_5 - k_{45} \times a_4 - k_{40} \times a_4 - k_{43} \times a_4 + k_{34} \times a_3 \times X(t) \times F_3 \times (t_{i+1} - t_1)$
- Compartmento 5: $a_{5(i+1)} = a_{5(i)} - k_{54} \times a_5 + k_{45} \times a_2 \times (t_{i+1} - t_1)$
- Compartmento 6: $a_{6(i+1)} = a_{6(i)} - k_{63} \times a_6 \times F_6 \times (t_{i+1} - t_1)$
- Compartmento 7: $a_{7(i+1)} = a_{7(i)} - k_{72} \times a_7 + k_{27} \times a_2 \times (t_{i+1} - t_1)$

ii Equações diferenciais e fórmulas de recorrência no *Microsoft Excel*[®]

Estabelecidos os parâmetros farmacocinéticos do Diclofenac (apresentados no Anexo 13) e as respetivas equações diferenciais e fórmulas da recorrência (apresentadas nos Anexos 14 e 15), é possível avançar para a simulação no *Microsoft Excel*[®]. Para tal é necessário introduzir as equações anteriores no programa e a forma como tal foi feito é apresentado no Anexo 16.

iii Resultados

Nas Figuras seguintes apresentam-se os resultados da simulação levada a cabo usando o *Microsoft Excel*[®]. Assumiu-se uma dose oral única de 10 mg/kg e uma dose intraperitoneal única de 10 mg/kg, e a simulação foi levada até aos 670 minutos. A folha de *Microsoft Excel*[®] correspondente a estes resultados é apresentada no Anexo 16.

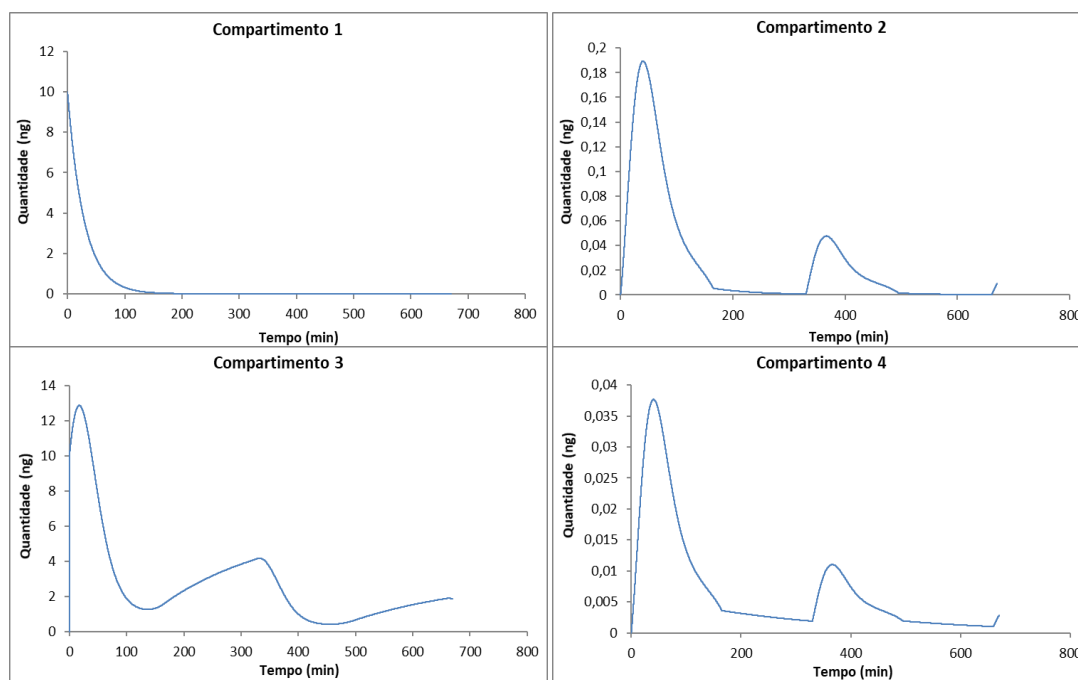


Figura 21: Variação temporal da quantidade de Diclofenac e do 4-HidroxiDiclofenac nos referidos compartimentos.

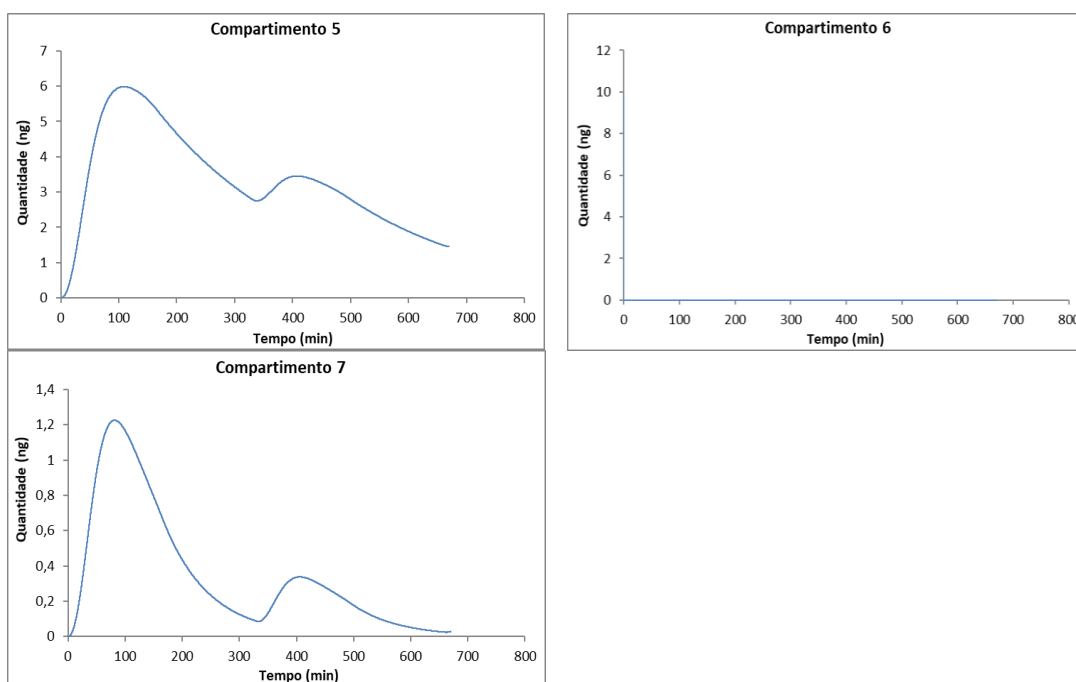


Figura 22: Variação temporal da quantidade de Diclofenac e do 4-HidroxiDiclofenac nos referidos compartimentos (continuação).

iv Discussão dos resultados da simulação

A Figura 20 e a Figura 21 apresentam os resultados da simulação referente ao modelo compartimental de efeitos mistos não-lineares de Huntjens *et al.* (2008) apresentado na Figura 18 para uma dose oral única de 10 mg/kg e uma dose intraperitoneal única de 10 mg/kg. Como já foi referido este modelo procura descrever o comportamento farmacocinético do Diclofenac e do seu principal metabolito 4-Hidroxiclofenac na EHC em ratos. As concentrações plasmáticas de Diclofenac foram analisadas em conjunto com o 4-Hidroxiclofenac para permitir um modelação integrada (Huntjens *et al.*, 2008). A simulação foi levada até aos 670 minutos.

Há estudos que indicam que ratos tratados oralmente com 10 mg/kg de Diclofenac equivalem a uma dose clínica de 120 mg em humanos de 70 kg (Zhong *et al.*, 2016). Nos ratos, o tempo de semi-vida de eliminação do Diclofenac é mais longo do que noutras espécies, chegando a cerca de 15 horas, devido à sua EHC (Torres-Lopez *et al.*, 1997).

Os resultados da simulação permitem constatar que os perfis farmacocinéticos do Diclofenac exibem as características típicas da EHC, após administração intraperitoneal e oral em ratos, já que foram observados os picos secundários nos compartimentos centrais e compartimentos periféricos (compartimentos 2, 7, 4 e 5).

A biodisponibilidade após administração intraperitoneal não foi significativamente diferente de 100%, daí não aparecer um gráfico da evolução da quantidade de fármaco para o compartimento 6.

As quantidades de 4-Hidroxiclofenac no compartimento periférico (compartimento 5) foram muito elevadas, em comparação com as quantidades do composto original no seu compartimento de deposição (compartimento 7), após administração *per os* e intraperitoneal e não mostrou atrasos associados ao seu aparecimento ou reabsorção.

Com vista a analisar o efeito do valor dos parâmetros farmacocinéticos nos perfis de quantidade de fármaco em função do tempo nos diferentes compartimentos, procedeu-se a uma análise de sensibilidade, aumento ou diminuindo em 10% no parâmetro de frequência e nas constantes k_{32} e k_{34} . Os gráficos que correspondem às variações encontram-se em Anexo (Anexo 17, 18, 19, 20, 21 e 22).

Quando se alterou o valor de k_{32} (Anexo 17), aumentando-o em 10%, verificou-se que no compartimento 2 houve um aumento da quantidade máxima atingida nos diferentes picos, não havendo um deslocamento da curva; no compartimento 5 as quantidades máximas atingidas foram ligeiramente inferiores às da simulação; no compartimento 4 e compartimento 7 não ocorreram alterações. Por outro lado, ao diminuir o valor de k_{32} (Anexo 18) em 10%, no compartimento 2 e no compartimento 7 ocorreu uma diminuição da quantidade máxima atingida nos múltiplos picos, sem deslocação da curva; no compartimento 5 a quantidade máxima atingida nos múltiplos picos aumentou ligeiramente, sem ocorrer um deslocamento da curva; no compartimento 4 não ocorreram alterações.

Quando se alterou o valor de k_{34} (Anexo 19), aumentando-o em 10%, verificou-se que no compartimento 4 houve um aumento da quantidade máxima atingida nos diferentes picos, não havendo um deslocamento da curva; no compartimento 5 as quantidades máximas atingidas foram ligeiramente superiores às da simulação; no compartimento 2 e compartimento 7 não ocorreram alterações. Por outro lado, ao diminuir o valor de k_{34} (Anexo 20) em 10%, no compartimento 4 ocorreu uma diminuição da quantidade máxima atingida nos múltiplos picos, sem deslocação da curva; no compartimento 5 a quantidade máxima atingida nos múltiplos picos aumentou ligeiramente, sem ocorrer um

deslocamento da curva; no compartimento 2 e no compartimento 7 não ocorreram alterações.

Quando se alterou o valor da frequência, diminuindo-o em 10% (Anexo 21), verificou-se que nos compartimento 2, 4, 5 e 7 houve um deslocamento dos múltiplos picos que passaram a ocorrer em tempos inferiores aos da simulação original, aparecendo também no gráfico um novo pico (no caso do compartimento 5 inicia-se apenas parte de um terceiro pico); não houve alteração das quantidades máximas atingidas. Quando se alterou o valor da frequência, aumentando-o em 10% (Anexo 22), verificou-se que nos compartimentos 2 e 4 os múltiplos picos aparecem mais tarde do que na simulação original, havendo também um alargamento da curva e um aumento do intervalo entre os múltiplos picos; nos compartimentos 5 e 7 houve um ligeiro atraso entre a ocorrência dos picos em relação à simulação e houve também um aumento do intervalo entre picos; não houve alteração das quantidades máximas atingidas.

O compartimento periférico do metabolito (compartimento 5) é sensível a qualquer tipo de alteração realizada na simulação.

Os efeitos colaterais dos AINEs parecem desempenhar um papel importante na patogénese dos danos do intestino delgado, onde a EHC dos AINEs aumenta a exposição do epitélio intestinal a esses fármacos. Uma vez que a permeabilidade da mucosa é aumentada, a bÍlis, o conteúdo abdominal e, mais importante, as bactérias, penetram e aumentam o dano induzindo a inflamação (Patrignani *et al.*, 2011).

Estes resultados mostram que o modelo, inicialmente proposto por Wajima *et al.* (2002), com uma taxa de transferência periódica, pode descrever os padrões de EHC do Diclofenac em ratos.

O *Microsoft Excel*[®] não é, de todo, um programa específico para a realização de simulações farmacocinéticas, tornando-se lento e, por vezes, incapaz de assimilar todos os dados necessários, deixando o utilizador limitado. Porém, tem a importante vantagem de ser um programa acessível e disponível para todos.

V. CONCLUSÕES

O Diclofenac está disponível no arsenal médico há mais de 40 anos e chegou a ser considerado o AINE ideal em virtude das suas propriedades químicas e estereoquímicas. O seu perfil farmacológico de segurança e eficácia encontra-se bem documentado na literatura. A procura contínua de formas farmacêuticas com melhores propriedades levou ao aparecimento de uma ampla gama de medicamentos com Diclofenac destinados ao tratamento de diversas condições dolorosas como lombalgias, artrites, dores pós-traumáticas e pós-cirúrgicas, dismenorreias, cólica renal e biliar.

Os AINEs têm um tremendo benefício nos estados de dor com inflamação, mas os efeitos colaterais podem limitar seu uso. Apesar dos avanços sem precedentes na descoberta de fármacos, o desenvolvimento de uma terapia segura, eficaz e económica para o tratamento de condições inflamatórias ainda apresenta um grande desafio.

O Diclofenac é um excelente exemplo de como a tecnologia farmacêutica pode criar novos medicamentos que continuam a ser úteis na prática clínica, utilizando moléculas pré-existentes.

A farmacocinética do Diclofenac começou a ser estudada no fim dos anos 70 e têm sido sugeridos diferentes modelos farmacocinéticos, quer compartimentais quer fisiológicos que apresentam diferentes níveis de aprofundamento sobre o conhecimento deste fármaco.

Apesar de o Diclofenac ter um MOA principal, diversos investigadores têm dedicado o seu tempo a tentar compreender os seus MOAs emergentes e putativos, que ainda não estão totalmente esclarecidos. Devido a isto, têm sido publicados inúmeros estudos para tentar explicar a sua farmacocinética e farmacodinâmica nas variadas formas farmacêuticas e os fatores que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica do Diclofenac.

O Diclofenac exibe EHC significativa em humanos, processo que tem sido frequentemente identificado em estudos clínicos de fase I ou, ainda mais tarde, no desenvolvimento clínico. Até ao momento, não há conhecimento de nenhuma tentativa de pesquisa que tenha como objetivo descrever a EHC, de maneira quantitativa, em animais.

A exposição prolongada ao fármaco como consequência EHC pode ter sérias implicações, em particular quando a segurança do fármaco é uma preocupação, como é o caso de muitos AINEs. Estudos anteriores demonstraram que a toxicidade GI do Diclofenac se pode dever tanto aos efeitos locais como sistémicos e à EHC. Portanto, devido às contribuições dos efeitos locais, a modificação das formulações de Diclofenac pode reduzir a toxicidade GI.

O modelo usado foi o proposto por Huntjens *et al.* (2008), que utilizou uma função sinusoidal para controlar a taxa de esvaziamento da vesícula biliar, já que esta função apresenta um comportamento cíclico, tendo como vantagem a modelação de vários ciclos de esvaziamento da vesícula biliar. Além disso, a função seno é uma função contínua e, portanto, mais fácil de utilizar em simulação numérica. Por outro lado, tem como desvantagem não fornecer flexibilidade em termos de modelação de irregularidades observadas nos ciclos de esvaziamento da vesícula biliar, pois o tempo e a duração de cada ciclo não podem ser controlados separadamente.

De uma perspetiva de modelação, os resultados ilustram que os conceitos de taxa de transferência periódica e de um compartimento de conversão com reabsorção de primeira ordem oferecem uma alternativa viável para caracterizar a EHC em animais.

Para futuras investigações sugere-se a utilização de um modelo com compartimentos separados para a bÍlis, fÍgado e trato GI, com uma estimativa da fração biodisponÍvel desses compartimentos, fornecendo assim uma descrição mais fisiolÓgica do processo de EHC. Apesar de tal modelo já ter sido experimentado, este resultou em superparametização do mesmo. Para o efeito, seria necessária uma análise integrada, incluindo dados experimentais de ratos com cânula biliar, para descrever melhor a formação de metabolitos e a taxa de EHC. A isto, propunha-se a análise mais aprofundada de duas questões relevantes para o desenvolvimento pré-clínico de fármacos: qual é a consequência da EHC para a farmacocinética e farmacodinâmica e como se traduz os resultados dos animais para seres humanos?

VI. BIBLIOGRAFIA

- Aarons, L. (2005). Physiologically based pharmacokinetic modelling: a sound mechanistic basis is needed. *Br J Clin Pharmacol*, 60, pp. 581-583.
- Allen Jr, J.; Popovich, N. G. e Ansel, H. C. (2007). *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. Porto Alegre. Artmed Editora.
- Altman, R.; Bosch, B.; Brune, K., *et al.* (2015). Advances in NSAID development: evolution of Diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, 75, pp. 859-877.
- Atral. (2017). *Resumo das Características do Medicamento - Diclodent* [Em linha]. Disponível em <http://www.atral.pt/medicamentos/medicamentos-de-venda-livre/74-diclodent> [Consultado em 23-11-2017].
- Baker, H. (2004). *Illustrated Medical Dictionary*. Lotus Press.
- Barreira, S. (2014). *Matemática aplicada às Ciências Farmacêuticas*. Lisboa. Escola Editora.
- Berrozpe, J. D.; Lanao, J. M. e Delfina, J. M. P. (1997). *Biofarmacia y farmacocinética*. Madrid. Síntesis.
- Bertocchi, P.; Antoniella, E.; Valvo, L., *et al.* (2005). Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets--a comparative study on the dissolution profiles. *J Pharm Biomed Anal*, 37, pp. 679-685.
- Birmingham, B. e Buvanendran, A. (2013). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Acetaminophen, and COX-2 Inhibitors. *Practical Management of Pain: Fifth Edition.*, pp. 553-568.
- Blackler, R. W.; Gemici, B.; Manko, A., *et al.* (2014). NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol*, 19, pp. 11-16.
- Brune, K. e Hinz, B. (2004). The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 50, pp. 2391-2399.

- Cardoso, A. S. C. (2012). *Modelos não lineares de efeitos mistos na farmacocinética da ciclosporina em doentes transplantados renais*. Universidade de Lisboa.
- Cashman, J. N. (1996). The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*, 52 Suppl 5, pp. 13-23.
- Chuasuwana, B.; Binjesoh, V.; Polli, J. E., *et al.* (2009). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and Diclofenac potassium. *J Pharm Sci*, 98, pp. 1206-1219.
- Cordero, J. A.; Alarcon, L.; Escribano, E., *et al.* (1997). A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pharm Sci*, 86, pp. 503-508.
- Dahl, S. G.; Aarons, L.; Gundert-Remy, U., *et al.* (2010). Incorporating physiological and biochemical mechanisms into pharmacokinetic-pharmacodynamic models: a conceptual framework. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 106, pp. 2-12.
- Dart, R. C. (2004). *Medical Toxicology*. Filadélfia. Lippincott, Williams & Wilkins.
- Davies, N. M. e Anderson, K. E. (1997). Clinical pharmacokinetics of Diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet*, 33, pp. 184-213.
- Direção Geral de Saúde. (2013). *Anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2* [Em linha]. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0132011-de-27062011-atualizada-a-13022013.aspx> [Consultado em 25-11-2017].
- Domenjoz, R. (2006). The Pharmacology of Phenylbutazone Analogues. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 86, pp. 263-291.
- Espie, P.; Tytgat, D.; Sargentini-Maier, M. L., *et al.* (2009). Physiologically based pharmacokinetics (PBPK). *Drug Metab Rev*, 41, pp. 391-407.
- Fini, A.; Fazio, G.; Rosetti, F., *et al.* (2005). Diclofenac salts. III. Alkaline and earth alkaline salts. *J Pharm Sci*, 94, pp. 2416-2431.

- Gan, T. J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*, 26, pp. 1715-1731.
- Garnock-Jones, K. P. (2014). Diclofenac potassium powder for oral solution: a review of its use in patients with acute migraine. *CNS Drugs*, 28, pp. 761-768.
- Geller, M.; Krymchantowski, A. V.; Steinbruch, M., *et al.* (2012). Utilização do Diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. *Rev Bras Clin Med*, 10, pp. 29-38.
- Goh, C. F. e Lane, M. E. (2014). Formulation of Diclofenac for dermal delivery. *Int J Pharm*, 473, pp. 607-616.
- Gomes, M. e Reis, A. (2000). *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem hospitalar*. São Paulo. Atheneu.
- GSK. (2013). *Resumo das Características do Medicamento - Voltaren Plast* [Em linha]. Disponível em <http://www.voltaren.pt/products/Plast.html> [Consultado em 23-11-2017].
- GSK. (2014a). *Resumo das Características do Medicamento - Voltaren Emulgel* [Em linha]. Disponível em <http://www.voltaren.pt/products/emulgel.html> [Consultado em 23-11-2017].
- GSK. (2014b). *Resumo das Características do Medicamento - Voltaren Emulgelex* [Em linha]. Disponível em <http://www.voltaren.pt/products/Emulgelex.html> [Consultado em 23-11-2017].
- GSK. (2016). *Resumo das Características do Medicamento - Voltaren 25* [Em linha]. Disponível em <http://www.voltaren.pt/products/voltaren-25-capsulas.html> [Consultado em 23-11-2017].
- Gueorguieva, I.; Aarons, L.; Ogungbenro, K., *et al.* (2006). Optimal design for multivariate response pharmacokinetic models. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 33, pp. 97-124.
- Guimarães, S.; Moura, D. e Silva, P. S. (2014). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Porto. Porto Editora.

- Hagen, M. e Baker, M. (2017). Skin penetration and tissue permeation after topical administration of Diclofenac. *Curr Med Res Opin*, 33, pp. 1623-1634.
- Henin, E.; Bergstrand, M.; Standing, J. F., *et al.* (2012). A mechanism-based approach for absorption modeling: the Gastro-Intestinal Transit Time (GITT) model. *AAPS J*, 14, pp. 155-163.
- Huntjens, D. R.; Strougo, A.; Chain, A., *et al.* (2008). Population pharmacokinetic modelling of the enterohepatic recirculation of Diclofenac and rofecoxib in rats. *Br J Pharmacol*, 153, pp. 1072-1084.
- Idkaidek, N. M.; Amidon, G. L.; Smith, D. E., *et al.* (1998). Determination of the population pharmacokinetic parameters of sustained-release and enteric-coated oral formulations, and the suppository formulation of Diclofenac sodium by simultaneous data fitting using NONMEM. *Biopharm Drug Dispos*, 19, pp. 169-174.
- Índice Nacional Terapêutico. (2017). *Diclofenac* [Em linha]. Disponível em <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/Diclofenac/informacao-geral> [Consultado em 25-11-2017].
- INFARMED. (1999 - 2014). *Estatística do Medicamento* [Em linha]. Disponível em <http://www.INFARMED.pt/web/INFARMED/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/estatistica-anual/relatorios-anuais> [Consultado em 26-10-2017].
- INFARMED (2009a). *Farmacopeia Portuguesa 9: edição oficial - Monografia D - Diclofenac Potássico*. Lisboa. INFARMED.
- INFARMED (2009b). *Farmacopeia Portuguesa 9: edição oficial - Monografia D - Diclofenac Sódico*. Lisboa. INFARMED.
- INFARMED. (2016a). *Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem, via de administração dos medicamentos e dos requerentes nos Estados membros - Diclofenac de Epolamina* [Em linha]. Disponível em https://app10.INFARMED.pt/pt/medicamentos/uso_humano/arbitragens/conclui

- [das/Diclofenac_epolamina/Anexos_6240_2016.pdf](#) [Consultado em 26-10-2017].
- INFARMED. (2016b). *Prontuário Terapêutico* [Em linha]. Disponível em <http://app10.INFARMED.pt/prontuario/index.php> [Consultado em 30-10-2017].
- INFARMED. (2017a). *Farmacovigilância* [Em linha]. Disponível em http://www.INFARMED.pt/web/INFARMED/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia [Consultado em 08-12-2017].
- INFARMED. (2017b). *Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados-membros - Diclofenac* [Em linha]. Disponível em <http://www.INFARMED.pt/documents/15786/1886316/Diclofenac+anexo/db3d47b1-fb25-4a91-8e35-cee82bb624f5> [Consultado em 26-10-2017].
- INFARMED. (2018). *Pesquisa de Preços de Medicamentos - Diclofenac* [Em linha]. Disponível em <http://www.INFARMED.pt/web/INFARMED/servicos-online/pesquisa-do-medicamento> [Consultado em 18-10-2018].
- JABA. (2009). *Resumo das Características do Medicamento - Frenalgil Gel* [Em linha]. Disponível em <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmaceuticos/medicamentos-nao-sujeitos-a-receita-medica/frenalgil-gel> [Consultado em 23-11-2017].
- Jhunjhunwala, H. R. e Naik, A. K. (2012). New Dimension in Pain Management: Diclofenac-Colestyramine. *Indian Journal of Clinical Practice*, 22, pp. 627-631.
- Kambayashi, A.; Blume, H. e Dressman, J. B. (2014). Predicting the oral pharmacokinetic profiles of multiple-unit (pellet) dosage forms using a modeling and simulation approach coupled with biorelevant dissolution testing: case example Diclofenac sodium. *Eur J Pharm Biopharm*, 87, pp. 236-243.
- Katzung, B. G.; Masters, S. B. e Trevor, A. J. (2013). *Farmacologia Básica & Clínica*. Nova Iorque. McGraw Hill.

- Kirchheiner, J.; Meineke, I.; Steinbach, N., *et al.* (2003). Pharmacokinetics of Diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol*, 55, pp. 51-61.
- Korolkovas, A. e Burckhalter, J. H. (1988). *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro. Nova Guanabara.
- Korpela, R. e Olkkola, K. T. (1990). Pharmacokinetics of intravenous Diclofenac sodium in children. *Eur J Clin Pharmacol*, 38, pp. 293-295.
- Kummer, C. L. e Coelho, T. C. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues. *Rev Bras Anestesiol*, 52, pp. 498-512.
- Laboratórios Vitória. (2017). *Resumo de Características do Medicamento - Fenil-V Gelcreme 10 mg/g gel* [Em linha]. Disponível em <https://www.labvitoria.pt/pt/products?mt=5> [Consultado em 24-11-2017].
- Leblanc, P. P. (2000). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Lisboa. Edições Piaget.
- Lehr, T.; Staab, A.; Tillmann, C., *et al.* (2009). A quantitative enterohepatic circulation model: development and evaluation with tesofensine and meloxicam. *Clin Pharmacokinet*, 48, pp. 529-542.
- Lonappan, L.; Brar, S. K.; Das, R. K., *et al.* (2016). Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. *Environ Int*, 96, pp. 127-138.
- Maclagan, T. (1876). The Treatment of Rheumatism by Salicin and Salicylic Acid. *Br Med J*, 1, pp. 627.
- Mahmood, I. (1996). Pharmacokinetic analysis of the absorption characteristics of Diclofenac sodium in man by use of a multi-segment absorption model. *J Pharm Pharmacol*, 48, pp. 1260-1263.
- Malik, M. Y.; Jaiswal, S.; Sharma, A., *et al.* (2016). Role of enterohepatic recirculation in drug disposition: cooperation and complications. *Drug Metab Rev*, 48, pp. 281-327.

- Mcgettigan, P. e Henry, D. (2013). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*, 10, pp. 1001-1388.
- Mcginnity, D. F.; Collington, J.; Austin, R. P., *et al.* (2007). Evaluation of human pharmacokinetics, therapeutic dose and exposure predictions using marketed oral drugs. *Curr Drug Metab*, 8, pp. 463-479.
- Monteiro, E. C. A.; Trindade, J. M. F.; Duarte, Â. L. B. P., *et al.* (2008). Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). *Temas de Reumatologia Clínica*, 9, pp. 53-63.
- Mulgund, S. V.; Phoujdar, M. S.; Londhe, S. V., *et al.* (2009). Stability indicating HPLC method for simultaneous determination of mephenesin and Diclofenac diethylamine. *Indian J Pharm Sci*, 71, pp. 35-40.
- Muri, E. M. F.; Sposito, M. M. M. e Metsavaht, L. (2009). Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. *ACTA FISIATRA*, 16, pp. 186-190.
- Naito, S. I. e Tominaga, H. (1985). Percutaneous absorption of Diclofenac sodium ointment. *International Journal of Pharmaceutics*, 24, pp. 115-124.
- Ngui, J. S.; Tang, W.; Stearns, R. A., *et al.* (2000). Cytochrome P450 3A4-mediated interaction of Diclofenac and quinidine. *Drug Metab Dispos*, 28, pp. 1043-1050.
- Okour, M. F. (2015). *The Pharmacokinetics of Enterohepatic Circulation*. Doctor of Philosophy, Faculty of University of Minnesota.
- Palomo, M. E.; Ballesteros, M. P. e Frutos, P. (1999). Analysis of Diclofenac sodium and derivatives. *J Pharm Biomed Anal*, 21, pp. 83-94.
- Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; Maggs, J. L., *et al.* (2005). The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45, pp. 177-202.
- Patrignani, P.; Tacconelli, S.; Bruno, A., *et al.* (2011). Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 4, pp. 605-621.

- Peris-Ribera, J. E.; Torres-Molina, F.; Garcia-Carbonell, M. C., *et al.* (1992). General treatment of the enterohepatic recirculation of drugs and its influence on the area under the plasma level curves, bioavailability, and clearance. *Pharm Res*, 9, pp. 1306-1313.
- Peris-Ribera, J. E.; Torres-Molina, F.; Garcia-Carbonell, M. C., *et al.* (1991). Pharmacokinetics and bioavailability of Diclofenac in the rat. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 19, pp. 647-665.
- Pery, A. R.; Brochot, C.; Zeman, F. A., *et al.* (2013). Prediction of dose-hepatotoxic response in humans based on toxicokinetic/toxicodynamic modeling with or without in vivo data: a case study with acetaminophen. *Toxicol Lett*, 220, pp. 26-34.
- Petersen, B. e Rovati, S. (2009). Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity. *Clin Drug Investig*, 29, pp. 1-9.
- Polak, S.; Ghobadi, C.; Mishra, H., *et al.* (2012). Prediction of concentration-time profile and its inter-individual variability following the dermal drug absorption. *J Pharm Sci*, 101, pp. 2584-2595.
- Pubchem. (2017). *Diclofenac* [Em linha]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033#section=Top> [Consultado em 10-10-2017].
- Rang, H. P.; Flower, R. J.; Hendersen, G., *et al.* (2007). *Rang & Dale Farmacologia*. Rio de Janeiro. Elsevier.
- Rao, P. e Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*, 11, pp. 81-110.
- Reuter, B. K.; Davies, N. M. e Wallace, J. L. (1997). Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology*, 112, pp. 109-117.

- Ribbing, J.; Nyberg, J.; Caster, O., *et al.* (2007). The lasso--a novel method for predictive covariate model building in nonlinear mixed effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 34, pp. 485-517.
- Riess, W.; Stierlin, H.; Degen, P., *et al.* (1978). Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. *Scand J Rheumatol Suppl*, pp. 17-29.
- Roberts, M. S.; Magnusson, B. M.; Burczynski, F. J., *et al.* (2002). Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 41, pp. 751-790.
- Sallmann, A. R. (1986). The history of Diclofenac. *Am J Med*, 80, pp. 29-33.
- Samiy, N. e Foster, C. S. (1996). The role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in ocular inflammation. *Int Ophthalmol Clin*, 36, pp. 195-206.
- Sarkar, U.; Ravindra, K. C.; Large, E., *et al.* (2017). Integrated Assessment of Diclofenac Biotransformation, Pharmacokinetics, and Omics-Based Toxicity in a Three-Dimensional Human Liver-Immunocompetent Coculture System. *Drug Metab Dispos*, 45, pp. 855-866.
- Seitz, S. e Boelsterli, U. A. (1998). Diclofenac acyl glucuronide, a major biliary metabolite, is directly involved in small intestinal injury in rats. *Gastroenterology*, 115, pp. 1476-1482.
- Seng, K. Y.; Vicini, P. e Nestorov, I. A. (2006). A fuzzy physiologically based pharmacokinetic modeling framework to predict drug disposition in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, pp. 5037-5040.
- Shargel, L.; Yu, A. e Wu-Pong, S. (2004). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. Nova Iorque. McGraw-Hill.
- Shatkin, J. A. e Brown, H. S. (1991). Pharmacokinetics of the dermal route of exposure to volatile organic chemicals in water: a computer simulation model. *Environ Res*, 56, pp. 90-108.

- Shen, S.; Marchick, M. R.; Davis, M. R., *et al.* (1999). Metabolic activation of Diclofenac by human cytochrome P450 3A4: role of 5-hydroxyDiclofenac. *Chem Res Toxicol*, 12, pp. 214-222.
- Shen, T. Y.; Windholz, T. B.; Rosegay, A., *et al.* (1963). Non-Steroid Anti-Inflammatory Agents. *Journal of the American Chemical Society*, 85, pp. 488-489.
- Shintaku, K.; Hori, S.; Tsujimoto, M., *et al.* (2009). Transplacental pharmacokinetics of Diclofenac in perfused human placenta. *Drug Metab Dispos*, 37, pp. 962-968.
- Silva, P. (2010). *Farmacologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.
- Sneider, W. (2000). The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*, 321, pp. 1591-1594.
- Spruill, W. J.; Wade, W. E.; Dipiro, J. T., *et al.* (2014). Concepts in Clinical Pharmacokinetics. *American Society of Health-System Pharmacists*, pp. 19-27.
- Standing, J. F.; Howard, R. F.; Johnson, A., *et al.* (2008). Population pharmacokinetics of oral Diclofenac for acute pain in children. *Br J Clin Pharmacol*, 66, pp. 846-853.
- Tan, Y. M.; Clewell, H.; Campbell, J., *et al.* (2011). Evaluating pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with computational models in supporting cumulative risk assessment. *Int J Environ Res Public Health*, 8, pp. 1613-1630.
- Thompson, M. D. e Beard, D. A. (2011). Development of appropriate equations for physiologically based pharmacokinetic modeling of permeability-limited and flow-limited transport. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 38, pp. 405-421.
- Thompson, M. D.; Beard, D. A. e Wu, F. (2012). Use of partition coefficients in flow-limited physiologically-based pharmacokinetic modeling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 39, pp. 313-327.
- Todd, P. A. e Sorkin, E. M. (1988). Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 35, pp. 244-285.

- Torres-Lopez, J. E.; Lopez-Munoz, F. J.; Castaneda-Hernandez, G., *et al.* (1997). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effect of Diclofenac in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 282, pp. 685-690.
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature-New Biology*, 231, pp. 232-235.
- Vane, J. R. e Botting, R. M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res*, 47 Suppl 2, pp. 78-87.
- Vardanyan, R. S. e Hruby, V. J. (2006). Analgesics. *Synthesis of Essential Drugs*. Amsterdam, Elsevier, pp. 19-55.
- Wagner, J. G. (1983). *Farmacocinética Clínica*. Editorial Reverte.
- Wajima, T.; Yano, Y. e Oguma, T. (2002). A pharmacokinetic model for analysis of drug disposition profiles undergoing enterohepatic circulation. *J Pharm Pharmacol*, 54, pp. 929-934.
- Welling, P. G. (1997). *Pharmacokinetics: processes, mathematics, and applications*. Washington, D. C. American Chemical Society.
- Williams, B. e Buvanendran, A. (2011). Nonopioid Analgesics: NSAIDs, COX-2 Inhibitors, and Acetaminophen. *Essentials of Pain Medicine.*, pp. 130-139.
- Willis, J. V.; Kendall, M. J.; Flinn, R. M., *et al.* (1979). The pharmacokinetics of Diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*, 16, pp. 405-410.
- Ye, M.; Nagar, S. e Korzekwa, K. (2016). A physiologically based pharmacokinetic model to predict the pharmacokinetics of highly protein-bound drugs and the impact of errors in plasma protein binding. *Biopharm Drug Dispos*, 37, pp. 123-141.
- Yuan, J.; Ma, H.; Cen, N., *et al.* (2017). A pharmacokinetic study of Diclofenac sodium in rats. *Biomed Rep*, 7, pp. 179-182.

Zhang, Y.; Huo, M.; Zhou, J., *et al.* (2010). PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*, 99, pp. 306-314.

Zhong, Z. Y.; Sun, B. B.; Shu, N., *et al.* (2016). Ciprofloxacin blocked enterohepatic circulation of Diclofenac and alleviated NSAID-induced enteropathy in rats partly by inhibiting intestinal beta-glucuronidase activity. *Acta Pharmacol Sin*, 37, pp. 1002-1012.

VII. ANEXOS

VII.1. Índice de Anexos

Anexo 1: Listagem dos fármacos com Diclofenac como princípio ativo disponíveis em Portugal. Adaptado de INFARMED (2017c).	81
Anexo 2: Listagem das formas farmacêuticas do Diclofenac e derivados na Europa. Adaptado de INFARMED (2017b).	85
Anexo 3: Gráfico relativo ao número e tipo de efeitos adversos provocados pelo Diclofenac ocorridos no sexo feminino de 2014 a 2016.	89
Anexo 4: Gráfico relativo ao número e tipo de efeitos adversos provocados pelo Diclofenac ocorridos no sexo masculino de 2014 a 2016.	90
Anexo 5: Dados de Consumo do Diclofenac em Portugal, por embalagem (INFARMED, 1999 - 2014).	91
Anexo 6: Modelo farmacocinético da transferência do Diclofenac através da placenta (Perfusão mãe-feto). Adaptado de Shintaku (2009).	92
Anexo 7: Modelo farmacocinético da transferência do Diclofenac através da placenta (Perfusão feto-mãe). Adaptado de Shintaku (2009).	92
Anexo 8: Nomes relativos às siglas utilizadas nos Anexos 6 e 7.....	93
Anexo 9: Elementos funcionais do modelo dérmico proposto por Polak et al. (2012). O modelo dérmico incorporado é baseado no modelo de três compartimentos de Shatkin e Brown (1991), que divide a pele em dois compartimentos: Estrato Córneo e Epiderme Viável mais Derme. O segundo compartimento está conectado ao compartimento de sangue. O transporte do fármaco pode ocorrer da formulação para o Estrato Córneo, do Estrato córneo para Epiderme viável mais Derme, de Epiderme viável mais Derme para Sangue, mas o modelo também considera qualquer movimento na direção inversa ao mesmo tempo, embora a transferência do Estrato córneo para formulações de fármaco é rara.	93
Anexo 10: Suposições no modelo da pele; comparação com a situação fisiológica. O modelo assume um efeito insignificante dos apêndices da pele sobre a absorção do fármaco e ignora o potencial metabolismo da pele Adaptado de Polak (2012).	94

Anexo 11: Estrutura do modelo utilizada para simular os perfis farmacocinéticos do Diclofenac após a administração de uma forma de dosagem de unidades múltiplas (pellets). Adaptado de Kambayashi et al. (2014).	95
Anexo 12: Parâmetros farmacocinéticos da população e variabilidade inter e intraindividual do Diclofenac após administração intraperitoneal, per os e intravenosa baseado no modelo da Figura 18. Adaptado de Huntjens et al. (2008).	96
Anexo 13: Equações diferenciais, tal como foram introduzidas no Microsoft Excel [®] , correspondentes ao modelo compartimental proposto por Huntjens et al. (2008).	97
Anexo 14: Fórmulas da recorrência obtidas após aplicação do método de Euler tal como foram introduzidas no <i>Microsoft Excel</i> [®]	100
Anexo 15: Simulação em <i>Microsoft Excel</i> [®] do modelo compartimental de Huntjens et al. (2008).	102
Anexo 16: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam do aumento em 10% do valor do parâmetro k_{32}	103
Anexo 17: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam da diminuição em 10% do valor do parâmetro k_{32}	103
Anexo 18: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam do aumento em 10% do valor do parâmetro k_{34}	104
Anexo 19: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam da diminuição em 10% do valor do parâmetro k_{34}	104
Anexo 20: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam do aumento em 10% do valor da frequência (periodicidade de um ciclo entero-hepático).	104
Anexo 21: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam da diminuição em 10% do valor da frequência (periodicidade de um ciclo entero-hepático).	104

VII.2. Formas Farmacêuticas do Diclofenac comercializadas em Portugal

Anexo 1: Listagem dos fármacos com Diclofenac como princípio ativo disponíveis em Portugal. Adaptado de INFARMED (2017c).

NOME DO MEDICAMENTO	FORMA FARMACÊUTICA	DOSAGEM	TAMANHO DA EMBALAGEM
Cataflam®	Comprimido revestido	50 mg	10 unidade(s)
Cataflam®	Comprimido revestido	50 mg	60 unidade(s)
Dagesil®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Dicipan®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclodent® 0.074% Solução Bucal	Solução bucal	0,74 mg/ mL	1 unidade(s) - 200 mL
Diclodent® 0.074% Solução Bucal	Solução bucal	0,74 mg/mL	1 unidade(s) - 100 mL
Diclofenac Alter® 50 mg Comprimidos	Comprimido revestido	50 mg	10 unidade(s)
Diclofenac Alter® 50 mg Comprimidos	Comprimido revestido	50 mg	60 unidade(s)
Diclofenac Azevedos®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Bluepharma®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Cinfa®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Farnoz®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Gêflama®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Generis® 50 mg Comprimidos Revestidos	Comprimido revestido	50 mg	10 unidade(s)
Diclofenac Generis® 50 mg Comprimidos Revestidos	Comprimido revestido	50 mg	60 unidade(s)
Diclofenac Germed® 10 mg/g Gel	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Germed® 10 mg/g Gel	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 150 g
Diclofenac Labesfal®	Supositório	100 mg	12 unidade(s)
Diclofenac Labesfal®	Cápsula de libertação prolongada	100 mg	30 unidade(s)

Modelação Matemática da Farmacocinética do Diclofenac

Diclofenac Labesfal®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Labesfal®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	10 unidade(s)
Diclofenac Labesfal®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	60 unidade(s)
Diclofenac Labesfal®	Comprimido revestido	50 mg	60 unidade(s)
Diclofenac Labesfal®	Comprimido revestido	50 mg	10 unidade(s)
Diclofenac Mylan®	Cápsula de libertação prolongada	100 mg	30 unidade(s)
Diclofenac Pharmakern®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Ratiopharm®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	20 unidade(s)
Diclofenac Ratiopharm®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	60 unidade(s)
Diclofenac Retard Ratiopharm®	Comprimido de libertação prolongada	100 mg	30 unidade(s)
Diclofenac Sandoz® 10 mg/g Gel	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Sandoz® 50 mg Comprimidos revestidos	Comprimido revestido	50 mg	10 unidade(s)
Diclofenac Sandoz® 50 mg Comprimidos revestidos	Comprimido revestido	50 mg	60 unidade(s)
Diclofenac Tolife®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclofenac Wellsmed®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclogel®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Diclospray®	Solução para pulverização cutânea	40 mg/g	1 unidade(s) - 25 g
Diflac®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Dofene®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Fenac-Gel®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Fenil-V®	Supositório	100 mg	12 unidade(s)
Fenil-V®	Solução injetável	75 mg/2 mL	3 unidade(s) - 2 mL
Fenil-V®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	10 unidade(s)

Fenil-V®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	60 unidade(s)
Fenil-V® Dispersível	Comprimido dispersível	46,5 mg	10 unidade(s)
Fenil-V® Dispersível	Comprimido dispersível	46,5 mg	60 unidade(s)
Fenil-V® Gelcreme	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Fenil-V® Retard	Cápsula de libertação prolongada	100 mg	30 unidade(s)
Flameril®	Solução injetável	75 mg/3 mL	3 unidade(s) - 3 mL
Flameril® Retard	Comprimido de libertação prolongada	100 mg	30 unidade(s)
Flector Tissugel®	Sistema transdérmico	140 mg	10 unidade(s)
Frenalgil®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Holactiv®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Olfen®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Olfen®	Emplastro medicamentoso	140 mg	10 unidade(s)
Olfen®	Comprimido revestido	50 mg	60 unidade(s)
Olfen®	Comprimido revestido	50 mg	20 unidade(s)
Painex®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Reuloran®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Reumolide®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Solaraze®	Gel	30 mg/g	1 unidade(s) - 25 g
Solaraze®	Gel	30 mg/g	1 unidade(s) - 50 g
Voltaren®	Solução injetável	75 mg/3 mL	3 unidade(s) - 3 mL
Voltaren®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	10 unidade(s)
Voltaren®	Colírio, solução	1 mg/mL	1 unidade(s) - 5 mL
Voltaren®	Comprimido gastrorresistente	50 mg	60 unidade(s)

Voltaren®	Supositório	100 mg	12 unidade(s)
Voltaren® 25	Cápsula mole	25 mg	10 unidade(s)
Voltaren® 25	Cápsula mole	25 mg	20 unidade(s)
Voltaren® 75	Comprimido de libertação prolongada	75 mg	10 unidade(s)
Voltaren® 75	Comprimido de libertação prolongada	75 mg	60 unidade(s)
Voltaren® Colírio Unidoses	Colírio, solução	0,3 mg/0,3 mL	20 unidade(s) - 3 mL
Voltaren® Colírio Unidoses	Colírio, solução	0,3 mg/0,3 mL	40 unidade(s) - 3 mL
Voltaren® Emulgel	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 60 g
Voltaren® Emulgel	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 150 g
Voltaren® Emulgel	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Voltaren® Emulgel	Gel em recipiente pressurizado	21,4 mg/g	1 unidade(s) - 100 mL
Voltaren® Emulgel	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 120 g
Voltaren® Emulgelex	Gel	23,2 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Voltaren® Emulgelex	Gel	23,2 mg/g	1 unidade(s) - 180 g
Voltaren® Emulgelex	Gel	23,2 mg/g	1 unidade(s) - 120 g
Voltaren® Plast	Emplastro medicamentoso	140 mg	5 unidade(s)
Voltaren® Rapid	Comprimido revestido	50 mg	10 unidade(s)
Voltaren® Rapid	Cápsula mole	50 mg	10 unidade(s)
Voltaren® Rapid	Comprimido revestido	50 mg	60 unidade(s)
Voltaren® Retard	Comprimido de libertação prolongada	100 mg	30 unidade(s)
Wergyl®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g
Zaflex®	Gel	10 mg/g	1 unidade(s) - 100 g

VII.3. Formas farmacêuticas do Diclofenac e dos seus sais existentes na Europa

Anexo 2: Listagem das formas farmacêuticas do Diclofenac e derivados na Europa. Adaptado de INFARMED (2017b).

DENOMINAÇÃO COMUM INTERNACIONAL	VIA DE ADMNISTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	DOSAGEM
Diclofenac de Sódio	Via oral	Cápsula gastroresistente	50 mg
			75 mg
		Cápsula	50 mg
			75 mg
			100 mg
		Comprimido revestido por película	25 mg
			50 mg
			100 mg
		Comprimido solúvel	50 mg
		Comprimido de libertação prolongada	75 mg
			100 mg
			150 mg
		Comprimido	12,5 mg
			25 mg
			50 mg
			75 mg
			100 mg
		Comprimido de libertação modificada	75 mg
			100 mg

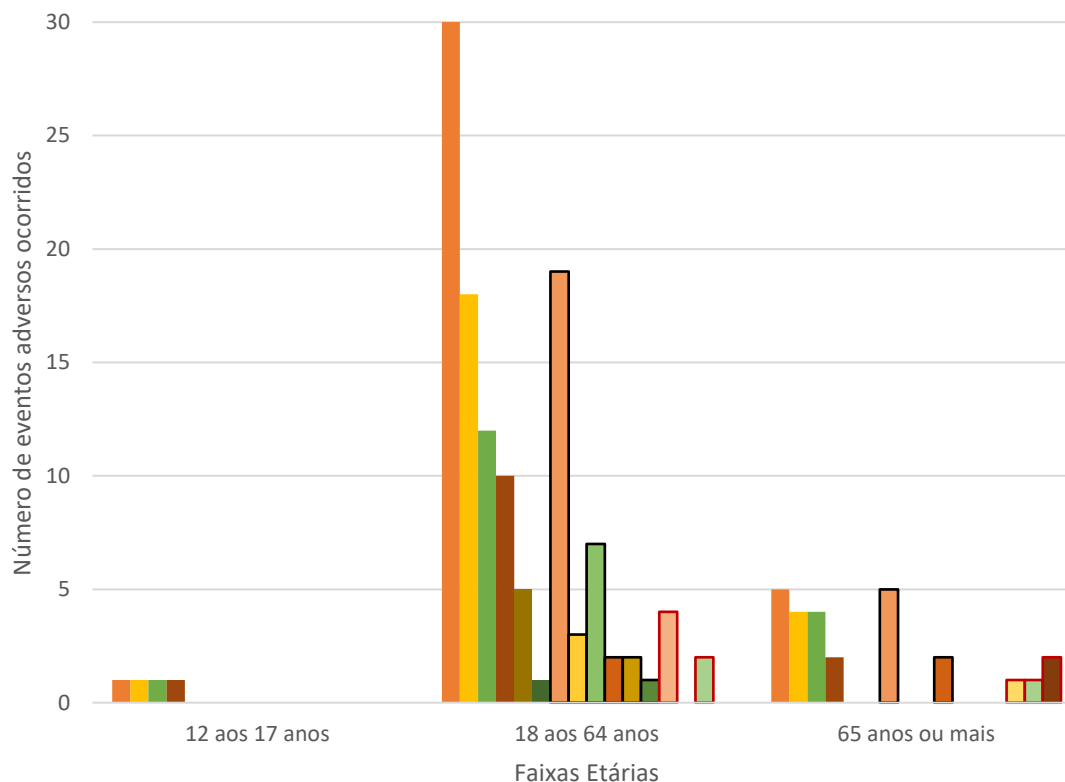
		Comprimido gastrorresistente	25 mg
		50 mg	
		75 mg	
		Comprimido revestido	50 mg
		Cápsula de libertação prolongada	75 mg
		Cápsula de libertação modificada	75 mg
			100 mg
	Solução oral	80 gotas	
	Via intramuscular/via intravenosa	Solução injetável/para perfusão	75 mg/2 mL
			75 mg/3 mL
	Via intravenosa	Solução para perfusão	75 mg/250 mL
	Via intramuscular, via subcutânea	Solução injetável	75 mg/mL
	Via oftálmica	Solução oftálmica	1 mg/mL
	Via cutânea	Gel	10 mg/g
			30 mg/g
		Solução tópica	15 mg/g
			20 mg/g
Adesivo tópico	13 mg/g		
Spray	40 mg/g		
Via retal	Supositório	25 mg	
		50 mg	
		100 mg	
Diclofenac ácido	Via oral	Cápsula mole gastrorresistente	50 mg

		Comprimido solúvel	46,5 mg
		Comprimido dispersível	46,5 mg
		Comprimido para suspensão oral	46,5 mg
		Solução bucal	0,074 mg/mL
Diclofenac de Potássio	Via oral	Comprimido revestido por película	12,5 mg
			25 mg
			50 mg
		Pó para solução oral	50 mg
		Comprimido revestido	12,5 mg
			25 mg
			50 mg
		Cápsula mole	12,5 mg
			25 mg
		Gotas orais, solução	15 mg/mL
			50 mg/mL
		Comprimido	12,5 mg
50 mg			
Diclofenac de Epolamina	Via oral	Granulado para solução oral	25 mg
			50 mg
		Comprimido	50 mg
		Granulado	50 mg
	Comprimido gastrorresistente	25 mg	
	Via cutânea	Adesivo transdérmico	180 mg

Diclofenac de Colestiramina	Via oral	Cápsula	140 mg
			145,6 mg

VII.4. Farmacovigilância em Portugal

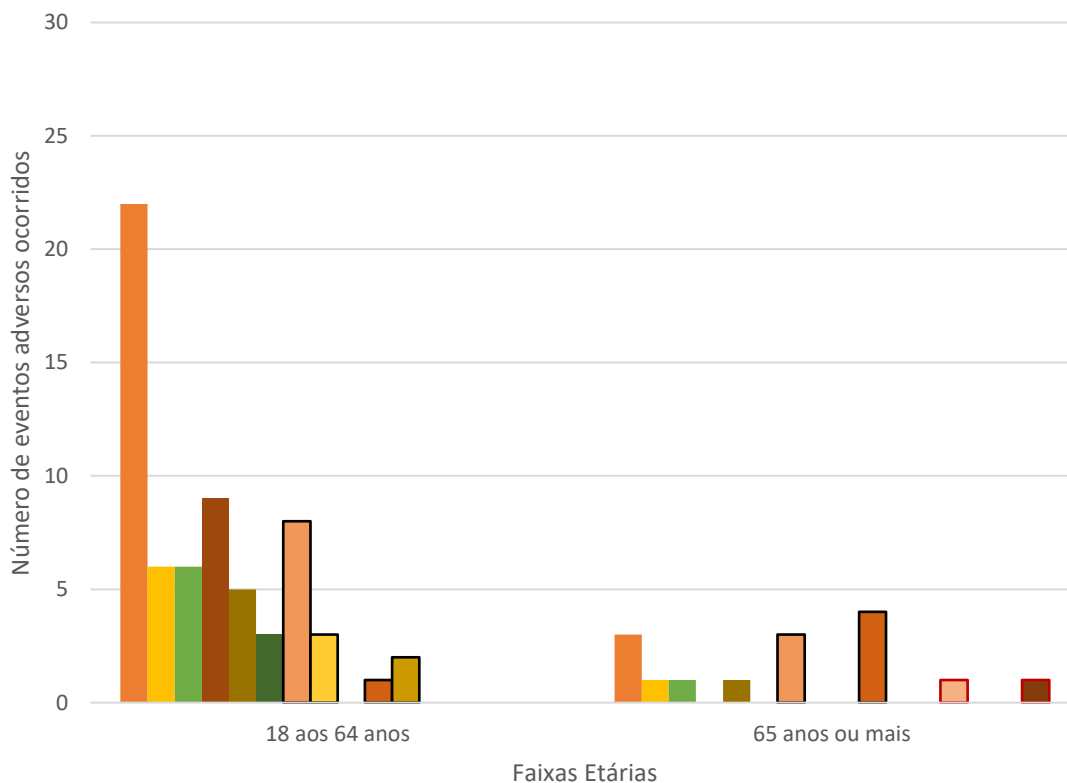
i Gráfico dos efeitos adversos vinculados ao Diclofenac referentes ao sexo feminino



- Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo
- Distúrbios do Sistema Imune
- Distúrbios Gastrointestinais
- Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino
- Distúrbios do Sistema Nervoso
- Distúrbios Cardíacos
- Distúrbios Gerais e das Condições do Local de Administração
- Infecções e Infestações
- Distúrbios Oculares
- Distúrbios Renais e Urinários
- Distúrbios Vasculares
- Problemas do Produto
- Lesões, Intoxicações e Complicações Processuais
- Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo Cistos e Pólipos)
- Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático
- Em Investigação

Anexo 3: Gráfico relativo ao número e tipo de efeitos adversos provocados pelo Diclofenac ocorridos no sexo feminino de 2014 a 2016.

ii Gráfico dos efeitos adversos vinculados ao Diclofenac referentes ao sexo masculino



- Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo
- Distúrbios do Sistema Imune
- Distúrbios Gastrointestinais
- Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino
- Distúrbios do Sistema Nervoso
- Distúrbios Cardíacos
- Distúrbios Gerais e das Condições do Local de Administração
- Infecções e Infestações
- Distúrbios Oculares
- Distúrbios Renais e Urinários
- Distúrbios Vasculares
- Problemas do Produto
- Lesões, Intoxicações e Complicações Processuais
- Neoplasias Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo Cistos e Pólipos)
- Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático
- Em Investigação

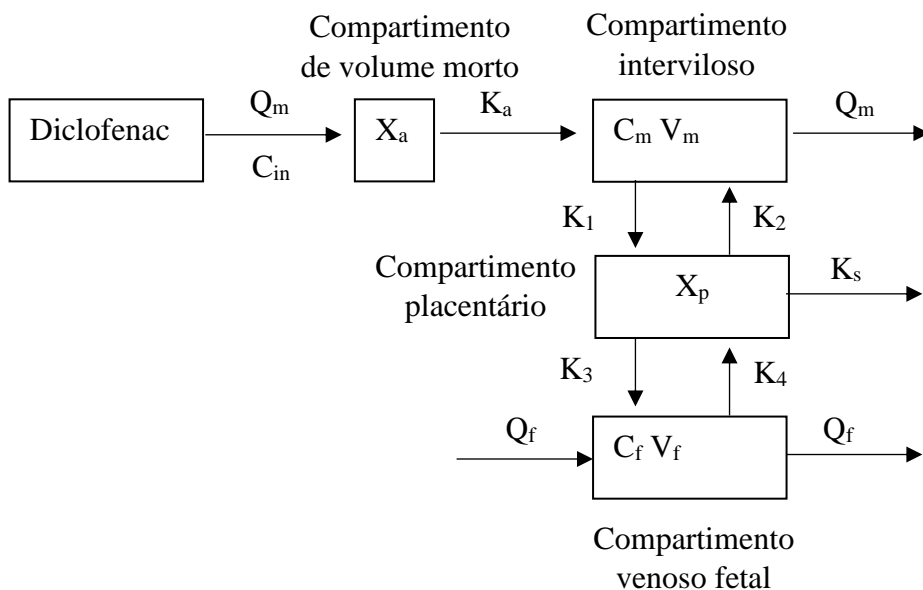
Anexo 4: Gráfico relativo ao número e tipo de efeitos adversos provocados pelo Diclofenac ocorridos no sexo masculino de 2014 a 2016.

VII.5. Dados de consumo em Portugal

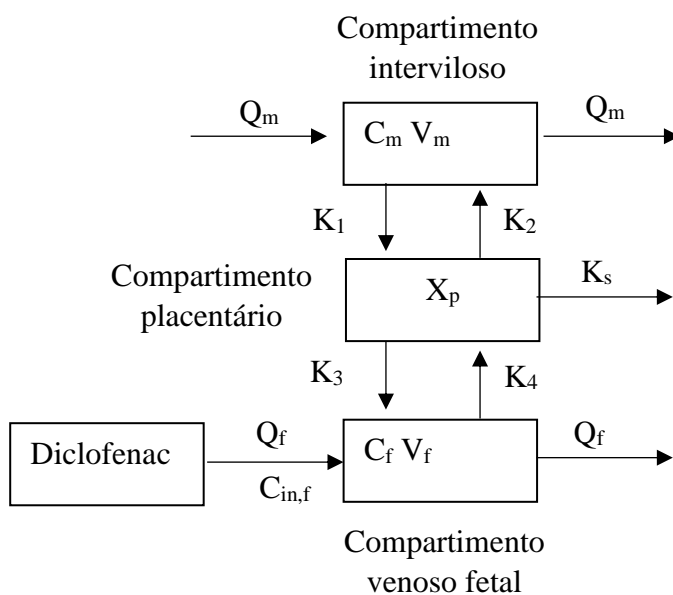
Anexo 5: Dados de Consumo do Diclofenac em Portugal, por embalagem (INFARMED, 1999 - 2014).

Ano	Nº de embalagens	Posição
1999	1 659 235	5º Lugar
2001	1 952 214	4º Lugar
2002	2 017 747	3º Lugar
2003	1 986 824	4º Lugar
2004	2 014 443	4º Lugar
2005	2 019 393	4º Lugar
2006	2 009 755	3º Lugar
2007	1 947 175	7º Lugar
2008	1 945 838	7º Lugar
2009	1 817 520	10º Lugar
2010	1 374 041	13º Lugar
2011	1 295 809	17º Lugar
2012	1 139 920	22º Lugar
2013	1 114 155	25º Lugar
2014	1 054 952	27º Lugar

VII.6. Perspetiva histórica do estudo da farmacocinética do Diclofenac – Modelos farmacocinéticos



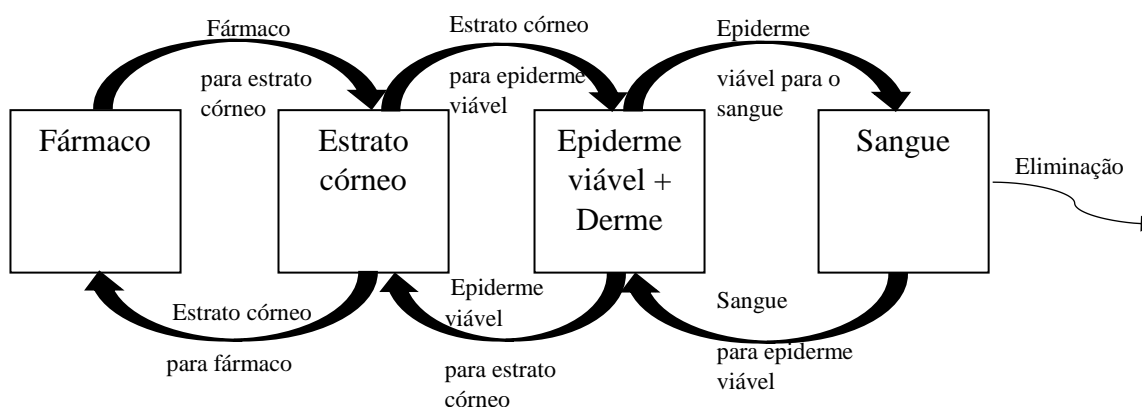
Anexo 6: Modelo farmacocinético da transferência do Diclofenac através da placenta (Perfusão mãe-feto). Adaptado de Shintaku (2009).



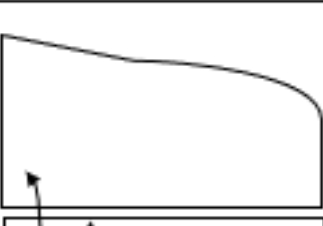
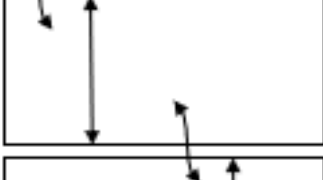
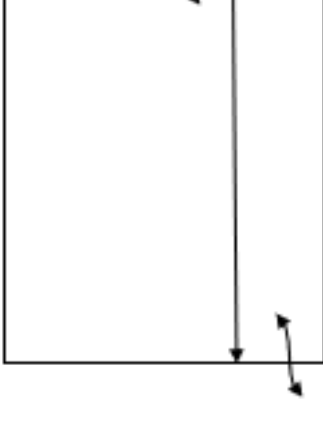
Anexo 7: Modelo farmacocinético da transferência do Diclofenac através da placenta (Perfusão feto-mãe). Adaptado de Shintaku (2009).

Anexo 8: Nomes relativos às siglas utilizadas nos Anexos 6 e 7.

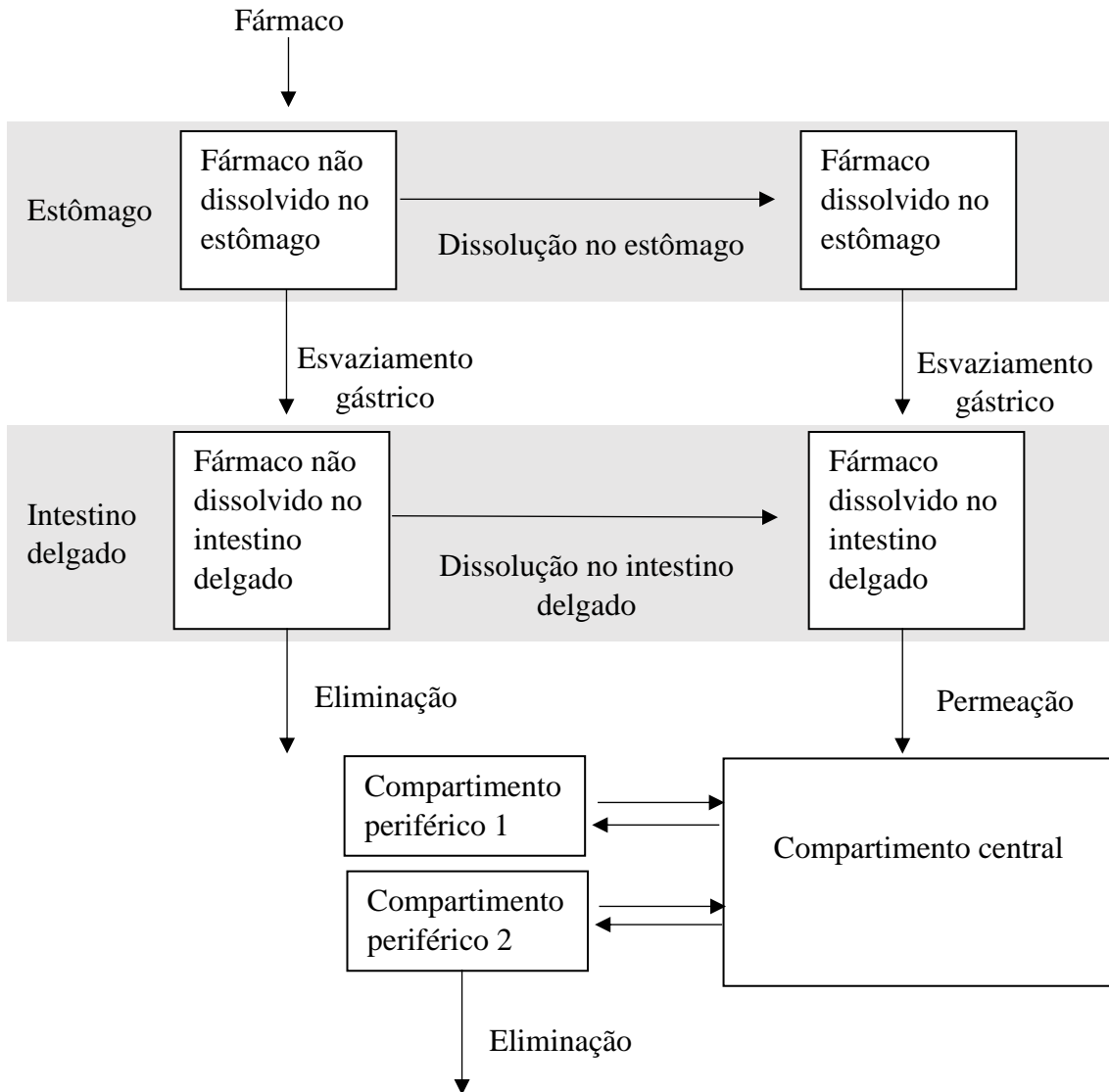
Abreviatura	Nome	Abreviatura	Nome
$C_{in,f}$	Concentração de fármaco no influxo fetal	C_m	Concentração de fármaco no compartimento materno
C_f	Concentração de fármaco no compartimento intravascular fetal	X_p	Quantidade de fármaco no compartimento placentário
K_a	Constante de influxo de primeira ordem	K_1 e K_4	<i>Clearance</i> de influxo
K_2 e K_3	Constante de taxa de efluxo de primeira ordem	K_s	Constante da taxa de eliminação
Q_m	Taxa de efluxo materna	Q_f	Taxa de fluxo fetal
V_m	Volume do compartimento materno	V_f	Volume intravascular de tecido placentário
X_a	Quantidade de fármaco no compartimento de volume morto		



Anexo 9: Elementos funcionais do modelo dérmico proposto por Polak et al. (2012). O modelo dérmico incorporado é baseado no modelo de três compartimentos de Shatkin e Brown (1991), que divide a pele em dois compartimentos: Estrato Córneo e Epiderme Viável mais Derme. O segundo compartimento está conectado ao compartimento de sangue. O transporte do fármaco pode ocorrer da formulação para o Estrato Córneo, do Estrato córneo para Epiderme viável mais Derme, de Epiderme viável mais Derme para Sangue, mas o modelo também considera qualquer movimento na direção inversa ao mesmo tempo, embora a transferência do Estrato córneo para formulações de fármaco é rara.

<p>Volume da formulação medicamentosa e área de aplicação</p>		<p>Coefficiente de partição estrato córneo – água (K)</p>
<p>Grossura do estrato córneo e percentagem de gordura</p>		<p>Constante de permeabilidade do estrato córneo (k_{scw}) [cm/h]</p>
<p>Grossura do estrato córneo e da derme e percentagem de gordura</p>		<p>Epiderme viável + Derme – Coeficiente de partição do estrato córneo Constante de permeabilidade da epiderme viável (k_{scw}) [cm/h]</p>
<p>Fluxo sanguíneo local</p>		<p>Coefficiente de partição entre o sangue e a epiderme viável + derme</p>

Anexo 10: Suposições no modelo da pele; comparação com a situação fisiológica. O modelo assume um efeito insignificante dos apêndices da pele sobre a absorção do fármaco e ignora o potencial metabolismo da pele Adaptado de Polak (2012).



Anexo 11: Estrutura do modelo utilizada para simular os perfis farmacocinéticos do Diclofenac após a administração de uma forma de dosagem de unidades múltiplas (*pellets*). Adaptado de Kambayashi et al. (2014).

VII.7. Parâmetros farmacocinéticos do modelo compartimental de Huntjens *et al.* (2008)

Anexo 12: Parâmetros farmacocinéticos da população e variabilidade inter e intraindividual do Diclofenac após administração intraperitoneal, *per os* e intravenosa baseado no modelo da Figura 18. Adaptado de Huntjens *et al.* (2008).

Parâmetros	Descrição	Estimativa
k_{20} (min^{-1})	Constante da taxa de eliminação	0.728
k_{40} (min^{-1})	Constante da taxa de eliminação	0.728
V_2 (mL)	Volume do compartimento central do Diclofenac	8.5
V_4 (mL)	Volume do compartimento central do 4-Hidroxiclofenac	1
k_{32} (min^{-1})	Constante da taxa de transferência do compartimento de recirculação entero-hepática para o compartimento central do Diclofenac	0.048
k_{13} (min^{-1})	Constante da taxa de absorção oral	0.048
k_{34} (min^{-1})	Constante da taxa de transferência do compartimento de recirculação entero-hepática para o compartimento central do 4-hidroxiclofenac	0.048
k_{23} (min^{-1})	Constante da taxa de excreção biliar do Diclofenac	0.857
Frequência (min)	Frequência da recirculação entero-hepática	330
F_1 (%) <i>per os</i>	Fração biodisponível do Diclofenac após administração <i>per os</i>	72.1
F_3 (%) ⁵	Fração biodisponível do fármaco a partir da recirculação entero-hepática	1
F_6 (%) ⁶	Estimativa da biodisponibilidade para o compartimento 6	1
k_{43} (min^{-1})	Constante da taxa de excreção biliar do 4-Hidroxiclofenac	5.12
k_{45} (min^{-1})	Constante da taxa de transferência intercompartimental do 4-Hidroxiclofenac	3.23
k_{54} (min^{-1})	Constante da taxa de transferência intercompartimental do 4-Hidroxiclofenac	0.0061
k_{27} (min^{-1})	Constante da taxa de transferência intercompartimental do Diclofenac	0.184
k_{72} (min^{-1})	Constante da taxa de transferência intercompartimental do Diclofenac	0.0139
k_{63} (min^{-1})	Constante da taxa de absorção intraperitoneal	1000

⁵ Assumiu-se que todo o fármaco libertado no compartimento de recirculação entero-hepática permanece biodisponível e por isso assume-se o valor de 1.

⁶ A biodisponibilidade após administração intraperitoneal não foi significativamente diferente de 100% e por isso assume-se o valor de 1.

VII.8. Equações diferenciais e fórmulas de recorrência correspondentes ao modelo compartimental de Huntjens *et al.* (2008)

Anexo 13: Equações diferenciais, tal como foram introduzidas no *Microsoft Excel*[®], correspondentes ao modelo compartimental proposto por Huntjens *et al.* (2008).

Compartimento 1	Equação	$\frac{d}{dt}(a_1) = -k_{13} \times a_1 \times F_1$
	Excel [®]	$=-\$B\$8*E4*\$B\12
Compartimento 2	Equação	$\frac{d}{dt}(a_2) = -k_{20} \times a_2 - k_{23} + k_{32} \times a_3 \times X(t) \times F_3 + k_{72} \times a_7 - k_{27} \times a_2$
	Excel [®]	$=-\$B\$5*F4-\$B\$10*F4+\$B\$7*G4*S4*\$B\$18+\$B\$17*K4-\$B\$16*F4$
Compartimento 3	Equação	$\frac{d}{dt}(a_3) = k_{63} \times a_6 \times F_6 + k_{13} \times a_1 \times F_1 + k_{23} \times a_2 + k_{72} \times a_2 + k_{43} \times a_4 - (k_{32} + k_{34}) \times a_3 \times X(t) \times F_3$
	Excel [®]	$=\$B\$19*J4*\$B\$20+\$B\$8*E4*\$B\$12+\$B\$10*F4+\$B\$13*H4-(\$B\$7+\$B\$9)*G4*S4*\$B\18

Compartmento 4	Equação	$\frac{d}{dt}(a_4) = k_{54} \times a_5 - k_{45} \times a_4 - k_{40} \times a_4 - k_{43} \times a_4 + k_{34} \times a_3 \times X(t) \times F_3$
	Excel®	$= \$B\$15 * I4 - \$B\$14 * H4 - \$B\$6 * H4 - \$B\$13 * H4 + \$B\$9 * G4 * S4 * \$B\18
Compartmento 5	Equação	$\frac{d}{dt}(a_5) = -k_{54} \times a_5 + k_{45} \times a_2$
	Excel®	$= -\$B\$15 * I4 + \$B\$14 * H4$
Compartmento 6	Equação	$\frac{d}{dt}(a_6) = -k_{63} \times a_6 \times F_6$
	Excel®	$= -\$B\$19 * J4 * \$B\20

Compartmento 7	Equação	$\frac{d}{dt}(a_7) = -k_{72} \times a_7 + k_{27} \times a_2$
	Excel®	$=-\$B\$17*K4+\$B\$16*F4$
X(t)	Equação	$X(t) = \left(\sin\left(2 \times \pi \times \frac{time}{frequência}\right)\right) \text{ se } X(t) \geq 0$ $X(t) = 0 \text{ se } X(t) < 0$
	Excel®	$=SE(SEN(2*PI()/\$B\$11*D4)<0;0;SEN(2*PI()/\$B\$11*D4))$

Anexo 14: Fórmulas da recorrência obtidas após aplicação do método de Euler tal como foram introduzidas no *Microsoft Excel*[®].

Compartmento 1	Equação	$a_{1(i+1)} = a_{1(i)} - k_{13} \times a_1 \times F_1 \times (t_{i+1} - t_1)$
	Excel [®]	=E4+L4*\$E\$2
Compartmento 2	Equação	$a_{2(i+1)} = a_{2(i)} - k_{20} \times a_2 - k_{23} + k_{32} \times a_3 \times X(t) \times F_3 + k_{72} \times a_7 - k_{27} \times a_2 \times (t_{i+1} - t_1)$
	Excel [®]	=F4+M4*\$E\$2
Compartmento 3	Equação	$a_{3(i+1)} = a_{3(i)} + k_{63} \times a_6 \times F_6 + k_{13} \times a_1 \times F_1 + k_{23} \times a_2 + k_{72} \times a_2 + k_{43} \times a_4 - (k_{32} + k_{34}) \times a_3 \times X(t) \times F_3 \times (t_{i+1} - t_1)$
	Excel [®]	=G4+N4*\$E\$2

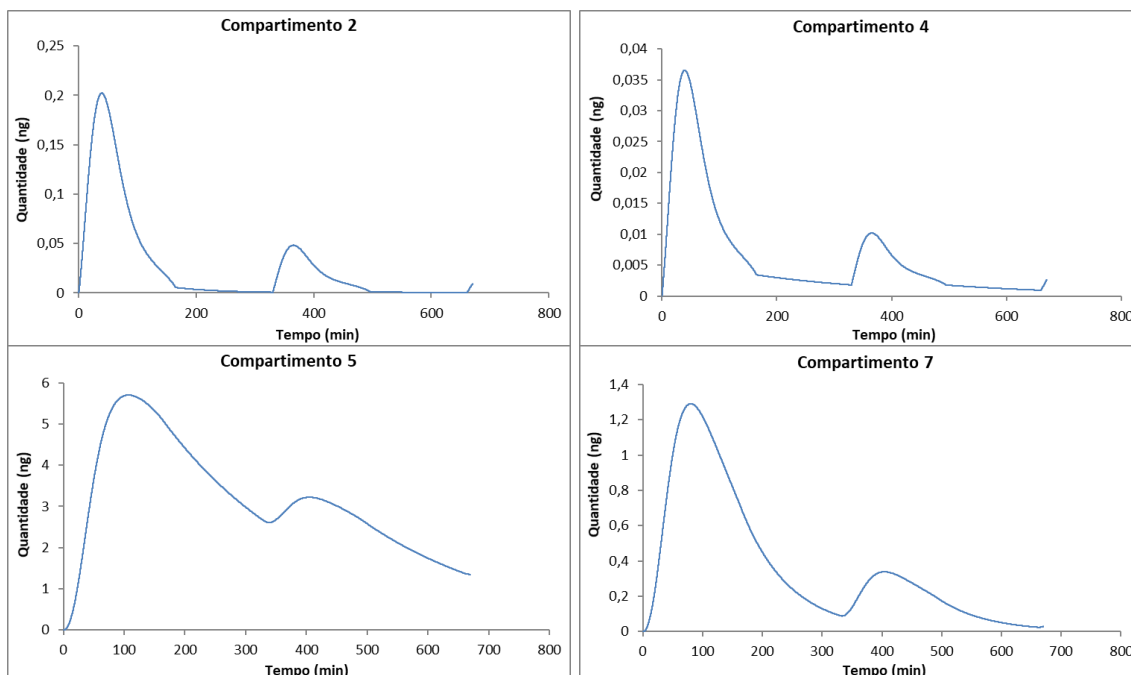
Compartmento 4	Equação	$a_{4(i+1)} = a_{4(i)} + k_{54} \times a_5 - k_{45} \times a_4 - k_{40} \times a_4 - k_{43} \times a_4 + k_{34} \times a_3 \times X(t) \times F_3 \times (t_{i+1} - t_1)$
	Excel®	=H4+O4*\$E\$2
Compartmento 5	Equação	$a_{5(i+1)} = a_{5(i)} - k_{54} \times a_5 + k_{45} \times a_2 \times (t_{i+1} - t_1)$
	Excel®	=I4+P4*\$E\$2
Compartmento 6	Equação	$a_{6(i+1)} = a_{6(i)} - k_{63} \times a_6 \times F_6 \times (t_{i+1} - t_1)$
	Excel®	=J4+Q4*\$E\$2
Compartmento 7	Equação	$a_{7(i+1)} = a_{7(i)} - k_{72} \times a_7 + k_{27} \times a_2 \times (t_{i+1} - t_1)$
	Excel®	=K4+R4*\$E\$2

VII.9. Simulação em *Microsoft Excel*[®] do modelo compartimental de Huntjens *et al.* (2008)

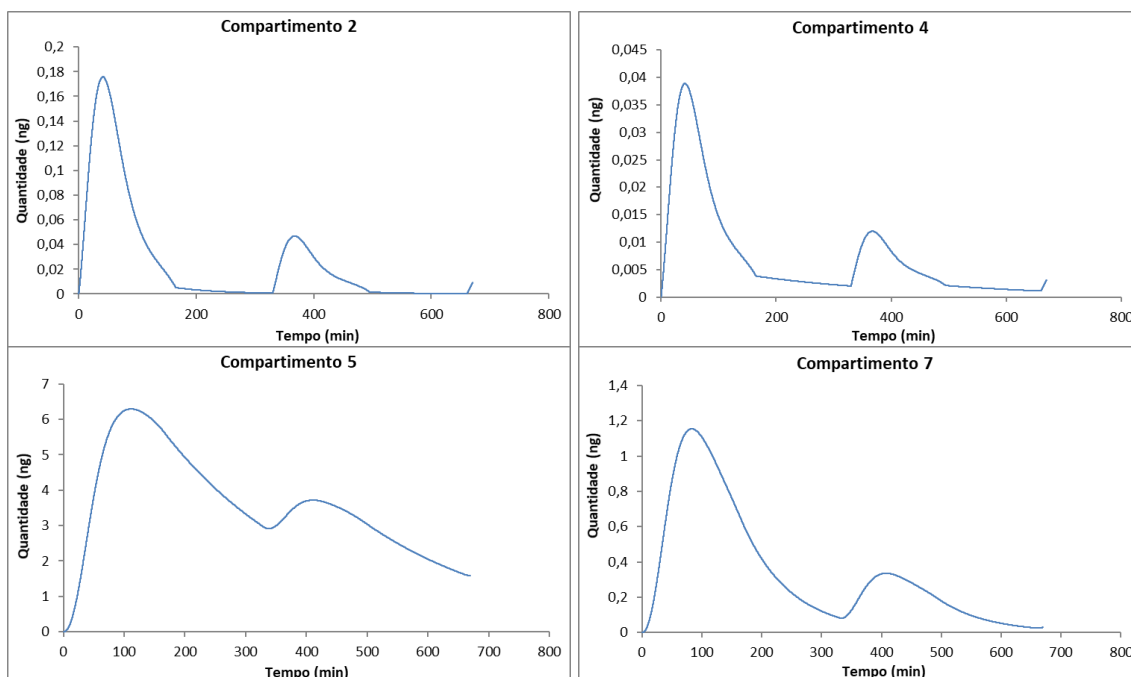
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
1																								
2				h	0,001																			
3				t	a1	a2	a3	a4	a5	a6	a7	da1	da2	da3	da4	da5	da6	da7	X(t)		k32a3X(t)F3	(k32+k34)a3X(t)F3	k34a3X(t)F3	
4				0	10	0	0	0	0	10	0	-0,34608	0	10000,3	0	0	-10000	0	0	0	0	0	0	
5	k20	0,728	min-1	0,001	9,99965	0	10,0003	0	0	0	0	-0,34607	9,1E-06	0,34605	9,1E-06	0	0	0	1,9E-05	1,9E-05	9,1395E-06	1,8279E-05	9,1395E-06	
6	k40	0,728		0,002	9,99931	9,1E-09	10,0007	9,1E-09	0	0	0	-0,34606	1,8E-05	0,34602	1,8E-05	3E-08	0	1,7E-09	3,8E-05	3,8E-05	1,828E-05	3,65592E-05	1,828E-05	
7	k32	0,048		0,003	9,99896	2,7E-08	10,001	2,7E-08	3E-11	0	1,7E-12	-0,34604	2,7E-05	0,34599	2,7E-05	8,8E-08	0	5E-09	5,7E-05	5,7E-05	2,742E-05	5,48408E-05	2,742E-05	
8	k13	0,048		0,004	9,99862	5,5E-08	10,0014	5,5E-08	1,2E-10	0	6,7E-12	-0,34603	3,6E-05	0,34596	3,6E-05	1,8E-07	0	1E-08	7,6E-05	7,6E-05	3,6562E-05	7,31235E-05	3,6562E-05	
9	k34	0,048		0,005	9,99827	9,1E-08	10,0017	9,1E-08	2,9E-10	0	1,7E-11	-0,34602	4,6E-05	0,34593	4,5E-05	2,9E-07	0	1,7E-08	9,5E-05	9,5E-05	4,5704E-05	9,14076E-05	4,5704E-05	
10	k23	0,857		0,006	9,99792	1,4E-07	10,0021	1,4E-07	5,9E-10	0	3,4E-11	-0,34601	5,5E-05	0,3459	5,4E-05	4,4E-07	0	2,5E-08	0,00011	0,00011	5,4846E-05	0,000109693	5,4846E-05	
11	w	330	min	0,007	9,99758	1,9E-07	10,0024	1,9E-07	1E-09	0	5,9E-11	-0,346	6,4E-05	0,34587	6,2E-05	6,1E-07	0	3,5E-08	0,00013	0,00013	6,399E-05	0,000127979	6,399E-05	
12	F1	0,721		0,008	9,99723	2,6E-07	10,0028	2,5E-07	1,6E-09	0	9,4E-11	-0,34598	7,3E-05	0,34584	7,1E-05	8,1E-07	0	4,7E-08	0,00015	0,00015	7,3134E-05	0,000146267	7,3134E-05	
13	k43	5,12		0,009	9,99689	3,3E-07	10,0031	3,2E-07	2,4E-09	0	1,4E-10	-0,34597	8,2E-05	0,34581	7,9E-05	1E-06	0	6E-08	0,00017	0,00017	8,2278E-05	0,000164556	8,2278E-05	
14	k45	3,23		0,01	9,99654	4,1E-07	10,0035	4E-07	3,5E-09	0	2E-10	-0,34596	9,1E-05	0,34578	8,8E-05	1,3E-06	0	7,5E-08	0,00019	0,00019	9,1423E-05	0,000182847	9,1423E-05	
15	k54	0,0061		0,011	9,99619	5E-07	10,0038	4,9E-07	4,8E-09	0	2,8E-10	-0,34595	1E-04	0,34575	9,6E-05	1,6E-06	0	9,2E-08	0,00021	0,00021	0,00010057	0,000201138	0,00010057	
16	k27	0,184		0,012	9,99585	6E-07	10,0042	5,9E-07	6,4E-09	0	3,7E-10	-0,34594	0,00011	0,34572	0,0001	1,9E-06	0	1,1E-07	0,00023	0,00023	0,00010972	0,000219431	0,00010972	
17	k72	0,0139		0,013	9,9955	7,1E-07	10,0045	6,9E-07	8,3E-09	0	4,8E-10	-0,34592	0,00012	0,34569	0,00011	2,2E-06	0	1,3E-07	0,00025	0,00025	0,00011886	0,000237725	0,00011886	
18	F3	1		0,014	9,99516	8,3E-07	10,0048	8E-07	1E-08	0	6,1E-10	-0,34591	0,00013	0,34566	0,00012	2,6E-06	0	1,5E-07	0,00027	0,00027	0,00012801	0,000256021	0,00012801	
19	k63	1000	min-1	0,015	9,99481	9,5E-07	10,0052	9,2E-07	1,3E-08	0	7,6E-10	-0,3459	0,00014	0,34563	0,00013	3E-06	0	1,8E-07	0,00029	0,00029	0,00013716	0,000274318	0,00013716	
20	F6	1		0,016	9,99446	1,1E-06	10,0055	1,1E-06	1,6E-08	0	9,4E-10	-0,34589	0,00014	0,3456	0,00014	3,4E-06	0	2E-07	0,0003	0,0003	0,00014631	0,000292616	0,00014631	
669992				669,988	8,5E-10	0,00921	1,84982	0,00281	1,46157	0	0,02892	-2,9E-11	0,0009	-0,01128	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18903	0,18903	0,01678397	0,033567941	0,01678397	
669993				669,989	8,5E-10	0,00921	1,84981	0,00281	1,46157	0	0,02892	-2,9E-11	0,0009	-0,01128	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18905	0,18905	0,01678553	0,033571057	0,01678553	
669994				669,99	8,5E-10	0,00921	1,8498	0,00281	1,46157	0	0,02892	-2,9E-11	0,0009	-0,01128	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18906	0,18906	0,01678709	0,033574172	0,01678709	
669995				669,991	8,5E-10	0,00921	1,84979	0,00281	1,46157	0	0,02892	-2,9E-11	0,0009	-0,01129	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18908	0,18908	0,01678864	0,033577288	0,01678864	
669996				669,992	8,5E-10	0,00921	1,84978	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,01129	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,1891	0,1891	0,0167902	0,033580403	0,0167902	
669997				669,993	8,5E-10	0,00921	1,84977	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,01129	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18912	0,18912	0,01679176	0,033583518	0,01679176	
669998				669,994	8,5E-10	0,00921	1,84975	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,01129	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18914	0,18914	0,01679332	0,033586633	0,01679332	
669999				669,995	8,5E-10	0,00921	1,84974	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,01129	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18916	0,18916	0,01679487	0,033589748	0,01679487	
670000				669,996	8,5E-10	0,00921	1,84973	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,01129	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18918	0,18918	0,01679643	0,033592863	0,01679643	
670001				669,997	8,5E-10	0,00921	1,84972	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,01129	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,1892	0,1892	0,01679799	0,033595978	0,01679799	
670002				669,998	8,5E-10	0,00921	1,84971	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,0113	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18921	0,18921	0,01679955	0,033599092	0,01679955	
670003				669,999	8,5E-10	0,00922	1,8497	0,00281	1,46157	0	0,02893	-2,9E-11	0,0009	-0,0113	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18923	0,18923	0,0168011	0,033602207	0,0168011	
670004				670	8,5E-10	0,00922	1,84969	0,00281	1,46157	0	0,02894	-2,9E-11	0,0009	-0,0113	0,00017	0,00017	0	0,00129	0,18925	0,18925	0,01680266	0,033605322	0,01680266	
670005																								

Anexo 15: Simulação em *Microsoft Excel*[®] do modelo compartimental de Huntjens *et al.* (2008).

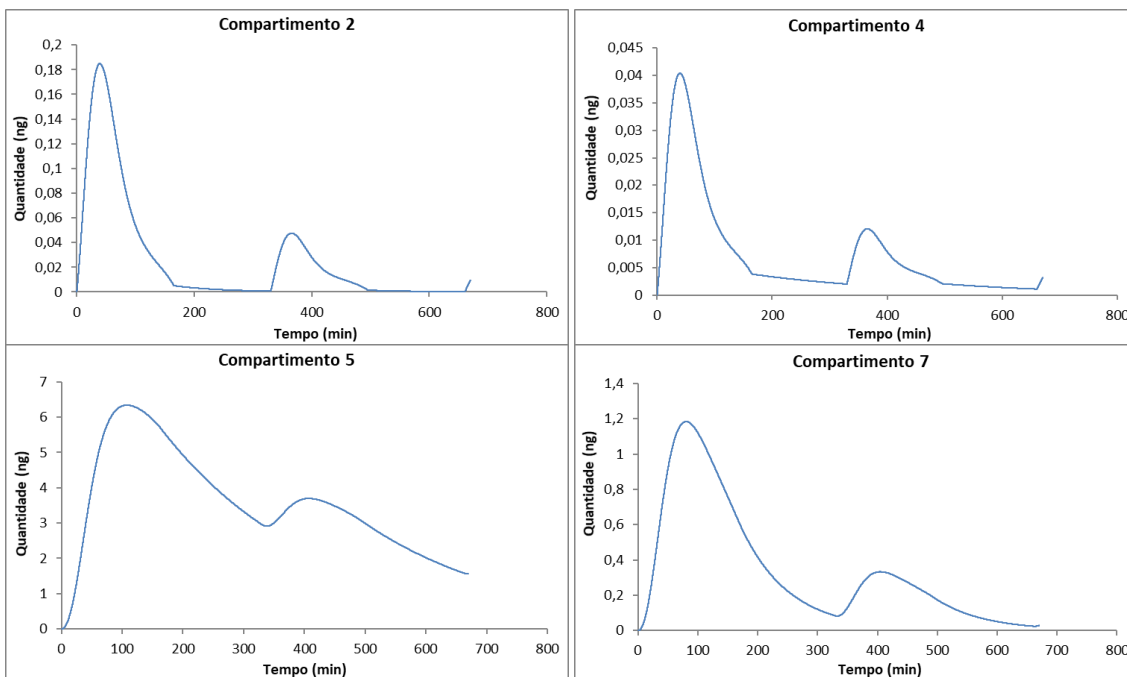
VII.10. Análise de sensibilidade referente à simulação do modelo compartimental de Huntjens *et al.* (2008)



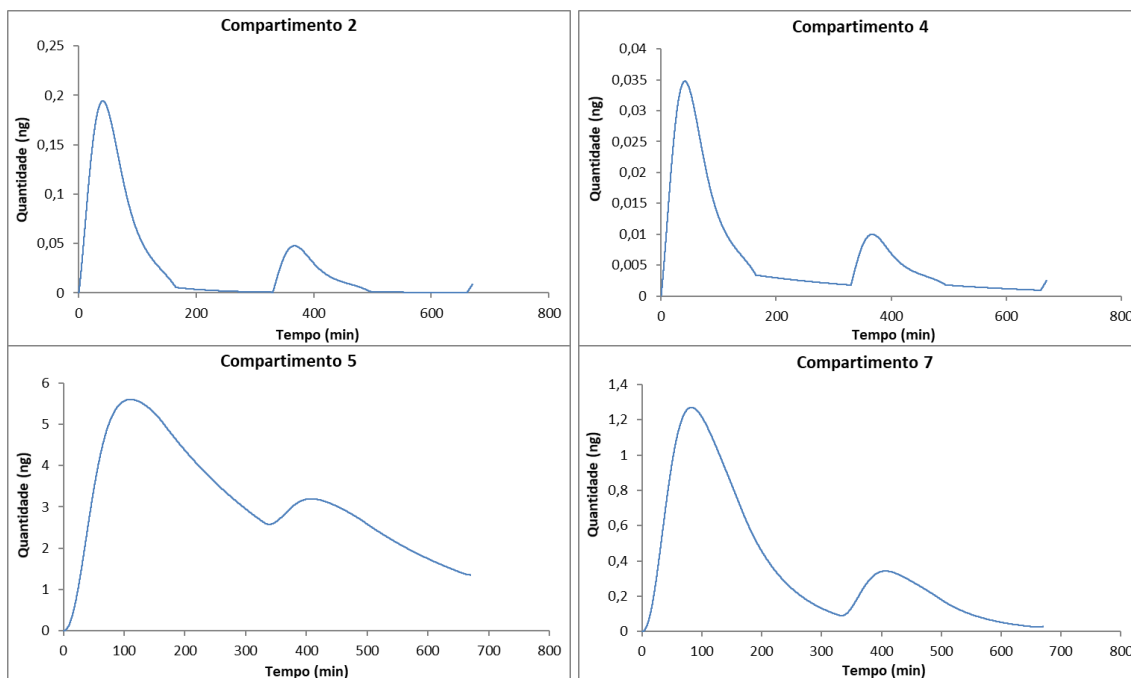
Anexo 16: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam do aumento em 10% do valor do parâmetro k_{32} .



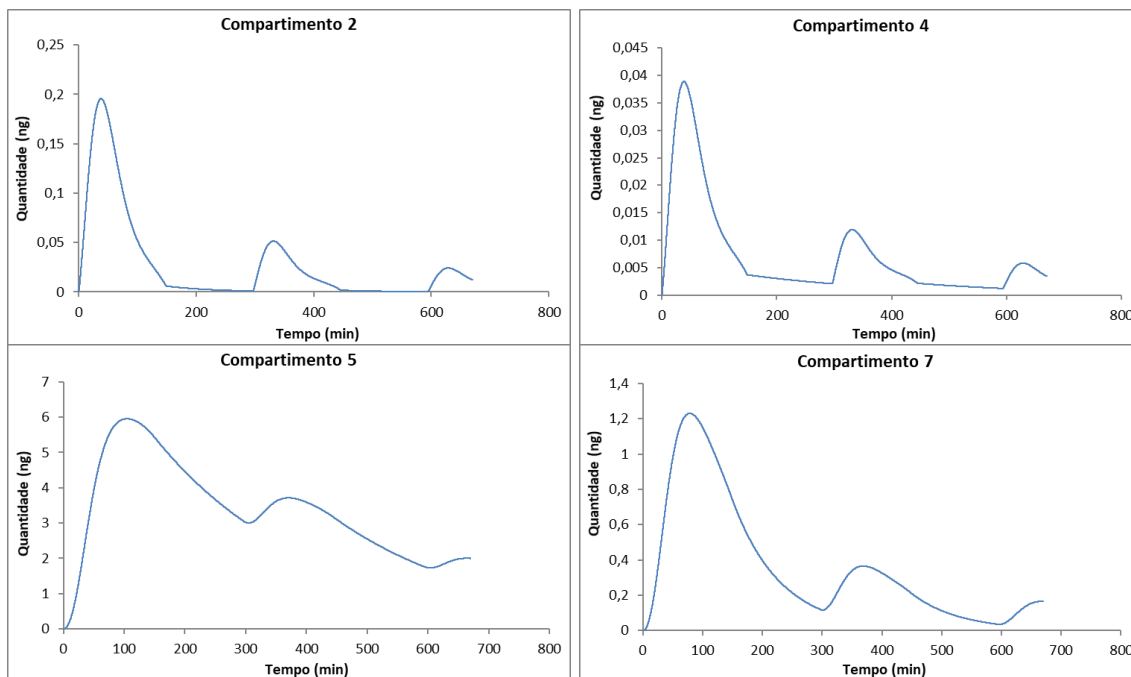
Anexo 17: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam da diminuição em 10% do valor do parâmetro k_{32} .



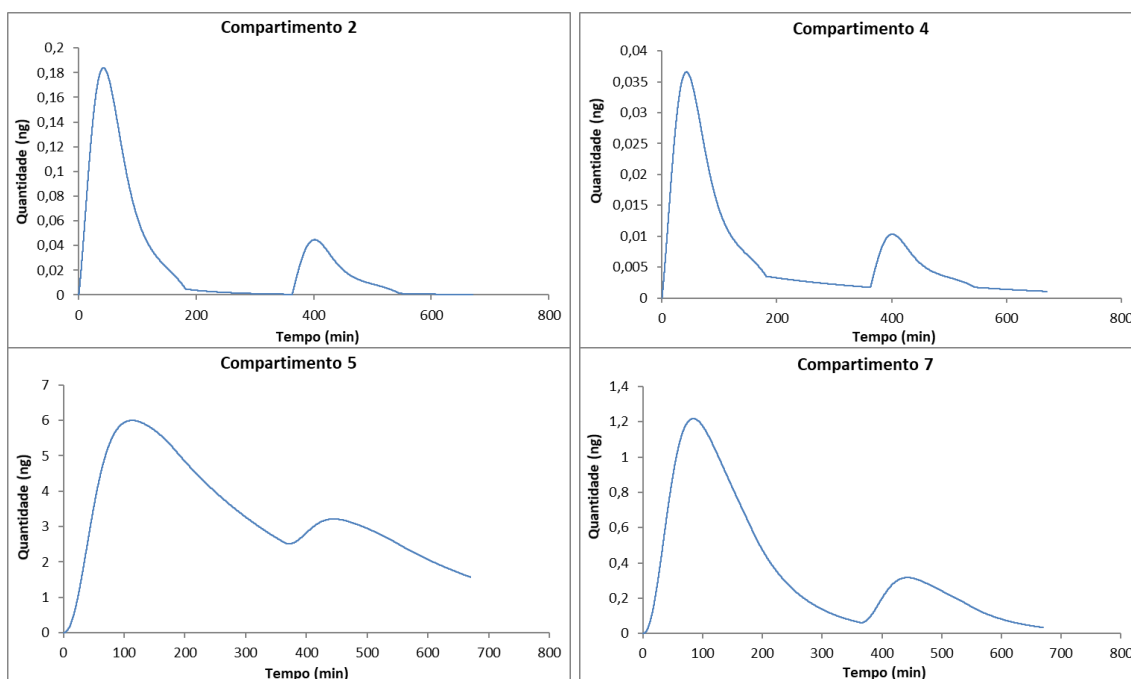
Anexo 18: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam do aumento em 10% do valor do parâmetro k_{34} .



Anexo 19: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam da diminuição em 10% do valor do parâmetro k_{34} .



Anexo 21: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam da diminuição em 10% do valor da frequência (período de um ciclo entero-hepático).



Anexo 20: Gráficos para análise de sensibilidade, que resultam do aumento em 10% do valor da frequência (período de um ciclo entero-hepático).