

Sílvia Raquel Filipe da Silva

---

**Farmacocinética do diazepam**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

---

Porto, 2013



Sílvia Raquel Filipe da Silva

---

## **Farmacocinética do diazepam**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

---

Porto, 2013

Sílvia Raquel Filipe da Silva

---

## **Farmacocinética do diazepam**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

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

---

(Sílvia Raquel Filipe Silva)

## Sumário

O diazepam é um princípio ativo do grupo farmacológico das benzodiazepinas, do qual é o mais representativo, sendo por muitos considerado a molécula modelo deste grupo. É largamente utilizado no tratamento de ansiedades e outros distúrbios físicos e psicológicos associados às mesmas. De forma a otimizar os resultados da prática clínica, considerando o factor variabilidade interindividual, é essencial recorrer à monitorização terapêutica e ao estudo da evolução temporal das concentrações por meio de simulações farmacocinéticas.

A farmacocinética do diazepam vem sendo estudada desde os anos setenta do século XX e tem sido modelada por recurso a vários tipos de modelos farmacocinéticos, nomeadamente, compartimentais (de um, dois ou mais compartimentos) e de base fisiológica, limitados por perfusão ou por difusão, envolvendo diferentes níveis de complexidade, nomeadamente no que toca ao número de órgãos considerados. No que concerne aos modelos compartimentais, grandes avanços foram conseguidos quando a conversão do diazepam nos seus metabolitos (N-desmetildiazepam, temazepam e oxazepam) foi considerada. Todavia, atualmente os modelos de base fisiológica são aqueles que têm merecido mais atenção por parte da comunidade científica.

Nesta tese é apresentada uma revisão bibliográfica organizada em perspectiva histórica de como a farmacocinética do diazepam 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. Adicionalmente e a título exemplificativo, apresenta-se uma simulação de um dos modelos farmacocinéticos de base fisiológica mais citados, de Igari et al. (1983), usando o Microsoft Excel<sup>®</sup>. Os resultados desta simulação quando se utiliza o método de Euler para integrar o sistema de equações diferenciais apresentam uma razoável concordância com as curvas de concentração experimentais para os diferentes órgãos.

**Palavras-chave:** diazepam, farmacocinética, modelo de base fisiológica, método de Euler, Microsoft Excel<sup>®</sup>.

## Summary

Diazepam is the most representative drug of the pharmacological group of benzodiazepines, being considered by many as a model molecule of this group. It is widely used in the treatment of anxiety and other physical and psychological disorders associated therewith. In order to optimize the results of clinical practice, in particular to take into account the intersubject variability, it is essential to implement therapeutic monitoring, to study the time evolution of concentrations and to recourse to pharmacokinetic simulation.

The pharmacokinetics of diazepam has been studied since the early seventies of the past century and has been modeled by use of various pharmacokinetic models, including compartmental (of one, two or more compartments) and physiologically based, limited by diffusion or by perfusion, and with different levels of complexity, particularly with regard to the number of organs considered. In what concerns the compartmental models, major advances were achieved when the conversion of the diazepam into its metabolites (N-desmetildiazepam, temazepam and oxazepam) was considered. Yet, currently the physiologic models are those who have received more attention from the scientific community.

This thesis presents a literature review, organized in historical perspective, of how the pharmacokinetics of diazepam has been studied. References were selected and analyzed according to the dynamic or kinetic information they provide, in order to expose the different pharmacokinetic models that have been proposed, and to clarify their application. Additionally and as an example, it is presented a simulation of one of the most cited a physiologically based pharmacokinetic model using Microsoft Excel<sup>®</sup> and experimental data of Igari et al. (1983). The results of simulation when using the Euler method to integrate the system of differential equations have a reasonable agreement with the experimental diazepam concentration profiles for the different organs.

**Keywords:** Diazepam, pharmacokinetics, physiological based modelling, Euler methods, Microsoft Excel<sup>®</sup>.

## **Agradecimentos**

No final desta monografia, marco de uma longa viagem académica, pretendo agradecer às pessoas cuja vontade convergiu na concretização do meu projeto. Por isso, a todas as pessoas, que de algum modo me auxiliaram neste itinerário, que fique expresso o meu reconhecimento e gratidão.

De modo particular dirijo-me com votos de agradecimento ao meu orientador, o Professor Doutor Sérgio Barreira, pela sua colaboração, compreensão, disponibilidade e auxílio ao construir críticas, opiniões, vias e soluções que foram fundamentais para o encaminhamento deste trabalho.

Fica igualmente uma mensagem de gratulação aos funcionários da Universidade Fernando Pessoa que por meio dos seus conhecimentos, tornaram possível aceder a informação fundamental para o desenvolvimento desta tese. Igualmente, aos da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pela sua inteira colaboração.

Agradeço ao meu irmão, Miguel Silva, pelo apoio especial demonstrado ao longo destes anos, principalmente nos momentos dos apertos em que nada nos parece ajudar.

Aos meus pais pelas palavras enlaçadas e marcadas pela subtilidade e espontaneidade, que tornaram o sonho possível e me deram ao mundo numa forma mais feliz, Adão Silva e Alzira Filipe.

A todos um bem-haja.

## Dedicatória

---

*Ao meu avô que partiu na imensidão do seu partir e me deixou a contar as ondas até não haver mais mar seu para contar.*

*Ao seu último olhar que me traçou a alma das suas convicções e que me fizeram acreditar que era possível.*

---

## Índice

<b>Introdução</b>	14
<b>I. Caracterização do princípio ativo – Diazepam</b>	16
I.1. Diazepam – uma benzodiazepina	16
I.2. Classificação química	17
I.3. Perspetiva histórica da farmacocinética	18
I.4. Mecanismo de acção	19
I.5. Indicações terapêuticas	20
I.6. Farmacocinética – as etapas de transformação do diazepam no organismo	21
i) Absorção	21
ii) Distribuição	22
iii) Biotransformação (metabolização)	22
iv) Eliminação	23
I.7. Precauções e advertências especiais	24
I.8. Efeitos secundários	25
I.9. Interações medicamentosas e outras formas de interação	27
i) Farmacodinâmicos	27
ii) Farmacocinéticos	27
I.10. Contra-indicações	28
<b>II. Farmacocinética</b>	29
II.1. Conceito e relevância	29
II.2. Abordagem compartimental e fisiológica da farmacocinética	34
II.3. Perspetiva histórica do estudo da farmacocinética do diazepam	41

<b>III. Simulação farmacocinética</b>	53
III.1. A simulação	53
i) Desenvolvimento do modelo	54
ii) Método de Euler	57
iii) Equações diferenciais e fórmulas da recorrência no Excel <sup>®</sup>	58
III.2. Resultados de Igari et al.	61
III.3. Resultados	62
<b>Discussão</b>	66
<b>Conclusão</b>	69
<b>Bibliografia</b>	71
<b>Anexos</b>	78
I. A simulação no Excel <sup>®</sup>	79

**Índice de figuras**

<b>Figura 1.</b> Curva dose-resposta para dois sedativos-hipnóticos: os barbitúricos e as benzodiazepinas.	16
<b>Figura 2.</b> Fórmula estrutural do diazepam.	17
<b>Figura 3.</b> Representação esquemática do mecanismo de ação do diazepam: modelo de interação de benzodiazepínicos/receptor GABA.	19
<b>Figura 4.</b> Metabolismo do diazepam.	22
<b>Figura 5.</b> Farmacocinética do diazepam.	23
<b>Figura 6.</b> Relação da farmacocinética e da farmacodinâmica e os factores que afectam cada uma das etapas da obtenção do efeito terapêutico.	31
<b>Figura 7.</b> Relação dos princípios da farmacocinética e da monitorização terapêutica aplicados na prática clínica.	32
<b>Figura 8.</b> Modelo exemplificativo de um modelo monocompartimental após dose intravenosa.	35
<b>Figura 9.</b> Modelo exemplificativo monocompartimental onde a entrada do fármaco no organismo (no compartimento) não é instantânea.	36
<b>Figura 10.</b> Modelo bicompartimental exemplificativo após dose intravenosa.	37
<b>Figura 11.</b> Modelo exemplificativo bicompartimental onde ocorre absorção do fármaco (administração extravenosa).	38
<b>Figura 12.</b> Exemplo de modelo farmacocinético de base fisiológica	41
<b>Figura 13.</b> Modelo tricompartmental aberto proposto por Kaplan et al.	42
<b>Figura 14.</b> Modelo bicompartimental aberto proposto por Klotz et al. para estudar a distribuição e eliminação do diazepam no homem adulto; e, na comparação da farmacocinética e da ligação às proteínas plasmáticas no homem, no cão e no coelho.	43
<b>Figura 15.</b> Modelo de cinco compartimentos proposto por Jack e Colburn para descrever a disposição fisiológica do diazepam e do seu principal metabolito no fluido cérebrospinal.	45
<b>Figura 16.</b> Modelo monocompartimental proposto por Capacio et al.	45
<b>Figura 17.</b> Modelo bicompartimental proposto por Acikgöz et al.	46
<b>Figura 18.</b> Modelo de base fisiológica de onze compartimentos proposto por Igari et al.	48
<b>Figura 19.</b> Modelo de base fisiológica de doze compartimentos proposto por	49

Poulin e Theil.

- Figura 20.** Modelo de base fisiológica de doze compartimentos proposto por Gueorguieva et al. 50
- Figura 21.** Modelo de base fisiológico reduzido. 51
- Figura 22.** Modelo de base fisiológico com um compartimento único ajustável (SAC) incorporado para melhorar a falta de precisão associada a estes modelos, proposto por Gueorguieva et al. 52
- Figura 23.** Parâmetros fisiológicos e farmacológicos utilizados na simulação no Microsoft Excel<sup>®</sup> 58
- Figura 24.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam nos tecidos do rato por Igari et al. 61
- Figura 25.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no sangue venoso do rato. 62
- Figura 26.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no sangue arterial do rato. 62
- Figura 27.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no cérebro do rato. 63
- Figura 28.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no pulmão do rato. 63
- Figura 29.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no coração do rato. 63
- Figura 30.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no fígado do rato. 64
- Figura 31.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no trato gastrointestinal do rato. 64
- Figura 32.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no rim do rato. 64
- Figura 33.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no músculo do rato. 65
- Figura 34.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no pele do rato. 65
- Figura 35.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no músculo do rato. 65

**Índice de tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Parâmetros fisiológicos para a modelação da farmacocinética do diazepam em ratos de 0,25 kg.	55
<b>Tabela 2.</b> Equações diferenciais dos perfis da concentração ao longo do tempo do diazepam.	59
<b>Tabela 3.</b> Fórmulas da recorrência dos diversos compartimentos.	60

## **Introdução**

O diazepam é uma substância ativa que possui uma ação ansiolítica e uma curva dose-resposta muito achatada, daí a designação de tranquilizante seja muito apropriada para este fármaco. O diazepam encaixa no grupo de fármacos indicados na terapêutica de estados ansiedade e sintomas ansiosos, relaxante muscular e anticonvulsivante (Ministério da Saúde/Infarmed, 2011).

O uso desta substância ativa merece atenção cuidada para que se atinja eficazmente o sucesso terapêutico. Este sucesso não depende somente da seleção correta e racional do medicamento, mas também das características fisiológicas (sexo, idade, raça) e patológicas (insuficiência renal, insuficiência hepática e outras doenças concomitantes) do indivíduo (Jack e Colburn, 1983; Mugunthan et al, 2011). Assim, torna-se importante a determinação de esquemas posológicos padrões e outros ajustados às mais diversas situações clínicas, matéria que é da incumbência da farmacocinética. A farmacocinética descreve e prevê, a partir de modelos matemáticos, a quantidade de fármaco nos diferentes tecidos no organismo e a variação da sua concentração ao longo do tempo, permitindo portanto avaliar os processos que sofre o fármaco no organismo: absorção, distribuição, metabolização e eliminação (Aarons, L., 2005; Gueorguieva et al., 2006a; Gueorguieva et al, 2006b).

Estes estudos que podem ser baseados em modelos matemáticos compartimentais ou não compartimentais (ou fisiológicos) permitem, mediante simulação numérica, determinar os teores do fármaco e dos seus metabolitos em diferentes locais do organismo (Acikgoz et al, 2009; Gueorguieva et al., 2006b; Thompson e Beard, 2011). Os primeiros assumem que numa fracção de material biológico, o fármaco se dispõe uniformemente. Este modelo trata-se de um conceito meramente cinético, cuja entidade não é necessariamente fisiológica no sentido estrito já que tecidos e órgãos muito diversos podem ser englobados no mesmo compartimento (Gueorguieva et al., 2005). Os modelos farmacocinéticos de base fisiológica, por seu turno, são modelos que se baseiam em mecanismos conhecidos do comportamento dos sistemas biológicos. Os parâmetros são estabelecidos de acordo com os princípios da cinética, da física e química, da biofísica, da fisiologia e da patologia, resultando, numa interpretação identificável e direta na biologia ou biofísica do sistema. A distribuição do fármaco para um órgão é parametrizada pelo fluxo sanguíneo, volume do órgão e difusão do fármaco

intra- e intercompartimental (Gueorguieva et al., 2006a; Igari et al., 1983). As informações obtidas destes estudos permitem, por sua vez, não só obter dados importantes para o uso adequado como a via de administração e a posologia (doses e intervalos de doses), como também informações de variações que ocorram em função de determinadas patologias, efeitos colaterais, principais sítios de distribuição e vias de excreção.

Para demonstrar a aplicabilidade dos estudos farmacocinéticos ao caso particular do diazepam, este trabalho inclui uma simulação farmacocinética de um modelo de base fisiológica proposto por Igari et al. Com base no referido modelo é proposto um conjunto de equações diferenciais que descrevem matematicamente a cinética do diazepam no rato. A simulação foi implementada no *software* não especializado Microsoft Excel<sup>®</sup> recorrendo-se ao método de Euler para integrar o sistema de equações diferenciais.

Nesta dissertação pretende-se abordar as diversas propriedades e usos do diazepam, dando particular ênfase à farmacocinética desta substância ativa. O trabalho engloba a apresentação do estado da arte no que toca ao tratamento da farmacocinética do diazepam e, como já foi referido, à modelação e simulação de um modelo de base fisiológica que foi proposto para esta molécula quando administrada por via intravenosa, tendo por base dados experimentais disponíveis na bibliografia.

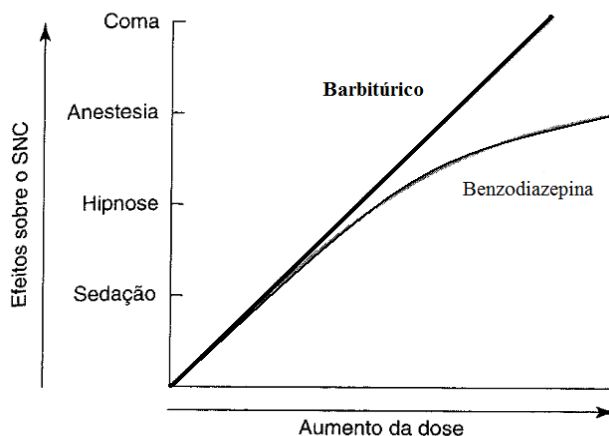
## I. CARACTERIZAÇÃO DO PRÍNCIPIO ATIVO – DIAZEPAM

### I.1. Diazepam – Uma benzodiazepina

O diazepam é um princípio ativo do grupo farmacológico das benzodiazepinas, do qual é o mais representativo, sendo por muitos considerado o protótipo deste grupo. Esta substância ativa possui uma especificidade de ação ansiolítica e uma curva dose-resposta muito achatada, daí que a designação de tranquilizante seja muito apropriada (Garret et al., 1994; Katzung et al., 2009).

No ramo da neuropsicofarmacologia, existem dois grandes grupos de fármacos que devem ser diferenciados – os barbitúricos e as benzodiazepinas. Embora tendo-se presente a possibilidade de uma significativa sobreposição dos respectivos perfis farmacológicos em algumas áreas de atuação, consoante a dose e a via de administração, os fármacos benzodiazepínicos diferem dos primeiros no facto de possuírem seletividade na ação “calmante”, ansiolítica e corretora da tensão emocional, com menor capacidade de provocar sonolência (Clayton e Stock, 2002; Mugunthan et al, 2011). As benzodiazepinas não provocam anestesia geral, depressão respiratória ou paralisia bulbar fatal, mesmo quando usadas em doses múltiplas das terapêuticas, ao contrário do que acontece com os sedativos barbitúricos (Guimarães et al, 2006). Estas diferenças são evidenciadas na Figura 1.

Os barbitúricos exibem uma inclinação linear, típica de agentes sedativo-hipnóticos (Gilman e Goodman, 2001).



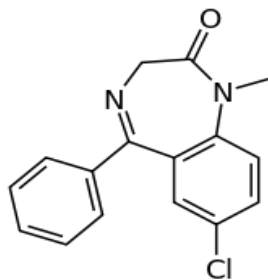
**Figura 1.** Curva dose-resposta para dois sedativos-hipnóticos: os barbitúricos e as benzodiazepinas. Adaptado de Katzung et al., 2009.

Os desvios de uma relação dose-resposta linear que ocorrem nas benzodiazepinas, exigem incrementos proporcionalmente maiores da dose para obter-se uma depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) mais profunda do que a hipnose, resultando assim, numa superior margem de segurança que, por conseguinte, fornece uma importante razão para o seu uso clínico extenso no tratamento dos estados de ansiedade e distúrbios do sono (Katzung et al, 2009).

As benzodiazepinas afiguram-se, portanto, como fármacos muito eficazes, que têm uma menor probabilidade de interagir com outros medicamentos, de provocar overdose e menor potencial de provocar dependência quando comparados com os barbitúricos (Clayton e Stock, 2002).

## I.2. Classificação química

O diazepam representado na Figura 2 ( $C_{16}H_{13}ClN_2O$  ou 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona) existe nas condições ambientais sob a forma um pó cristalino branco ou quase branco, muito pouco solúvel na água e solúvel em etanol. Apresenta um pKa de 3,4 (Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005; Kaplan et al., 1973; Korolkovas e Burckhalter, 1988).



**Figura 2.** Fórmula estrutural do diazepam.

A sua estrutura consiste num núcleo 1,4-benzodiazepínico, que possui um grupo carboxamida no anel heterocíclico com sete membros. É necessário um átomo de cloro na posição 7 para conferir atividade sedativo-hipnótica. (Gilman e Goodman, 2001; Katzung et al, 2009).

### I.3. Perspectiva histórica da farmacocinética

As características indesejáveis dos barbitúricos, nomeadamente o seu potencial de indução de dependência psicológica e fisiológica, motivou o desenvolvimento das benzodiazepinas e outros agentes sedativo-hipnóticos de nova geração, que evitassem estes inconvenientes (Chaste, F., 1995; Ennaceur et al., 2008; Katzung et al., 2009).

A história das benzodiazepinas começa no momento em que infecciólogos pretendendo alargar a atividade da benzilpenicilina às bactérias Gram negativo, combinaram o antibiótico original com fenoxietanol. Estes trabalhos, realizados em Londres, na British Drug House por William Bradley, não foram muito conclusivos. O próximo avanço foi dado por Leo Sternbach. Ao fugir das perseguições nazis, refugia-se a partir de 1940 na Suíça e trabalha nos laboratórios Hoffmann-La Roche de Basileia. Aí, retoma em 1954, os projetos farmacêuticos que iniciara vinte anos antes em Cracóvia. Neste laboratório, foi-lhe proposto encontrar medicamentos ansiolíticos com estrutura inovadora, com a possibilidade de sintetizar numerosos derivados, e de estrutura facilmente substituível para chegar a um composto mais potente e menos tóxico (Landau et al, 1999). Partindo da fenotiazina, Sternbach com a colaboração de Lowell Randall, que o orientou para o estudo de três tipos de propriedades: miorelaxantes, sedativos e anticonvulsivos, pensou em implantar uma cadeia lateral básica no núcleo tricíclico (Gilman e Goodman, 2001). Todavia, um erro de síntese lançou os dois investigadores numa pista errada.

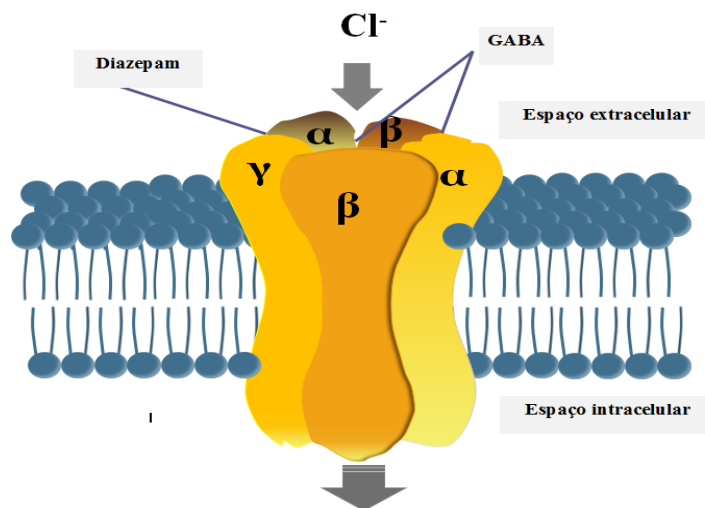
A 15 de Maio de 1958, Sternbach ao compreender o seu erro, retoma os trabalhos e apresenta uma patente para o clordiazepóxido (Librium<sup>®</sup>), medicamento que, com os seus congéneres, as benzodiazepinas, iria tornar-se no maior sucesso da história da indústria farmacêutica. A comercialização começou em 1960 (Chaste, F., 1995).

Em 1963, foi lançado o diazepam (Valium<sup>®</sup>), mais miorelaxante, no entanto, apenas recebe a autorização de introdução no mercado no dia 1 de Abril de 1964 (Roche, 2010). Metabolito e produto de hidrólise do clordiazepóxido, o diazepam assume em alguns anos uma posição de líder mundial no *ranking* dos medicamentos mais vendidos. Estes dois produtos marcaram a história da Roche já que um dos pontos altos desta pesquisa foi a descoberta do receptor das benzodiazepinas no cérebro (Hoffmann-La Roche, 2007; Landau et al., 1999)

Hoje em dia, os ansiolíticos continuam a ocupar os primeiros lugares de vendas nas farmácias. Este fenómeno estende-se, também, a Portugal. Segundo dados do Infarmed de 2009, os psicofármacos – ansiolíticos e sedativo-hipnóticos, estão no segundo lugar do *ranking* de vendas, logo atrás dos anti-hipertensores. O diazepam, entre todas as substâncias ativas do mercado nacional ocupa a 21ª posição no ranking de vendas (Ministério da saúde, 2009).

#### I.4. Mecanismo de ação

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC (Katzung et al., 2009; Rang e Dale, 2008; Sigel e Steinmann, 2012).



**Figura 3.** Representação esquemática do mecanismo de ação do diazepam: modelo interação de benzodiazepínicos/receptor GABA. O receptor GABA consiste em cinco subunidades organizadas em torno de um canal iónico de cloreto. Numa dessas subunidades existem os locais de ligação das benzodiazepinas. A ativação do receptor pelo GABA abre o canal de cloreto, permitindo a entrada dos íons cloreto para dentro da célula, resultando na hiperpolarização (inibição) do neurónio. A ocupação do espaço de ligação das benzodiazepinas pelo diazepam, acompanhando o GABA, potencia a sua ação inibitória.

Os benzodiazepínicos atuam seletivamente como agonistas nos receptores GABA, mais especificamente na subunidade GABA<sub>A</sub>, que medeia a transmissão sináptica inibitória em todo o SNC (Gaillard et al., 2006; Sigel e Steinmann, 2012).

Os benzodiazepínicos intensificam a ação do GABA ao facilitar a abertura dos canais de cloreto, promovendo a hiperpolarização das células onde atuam. Daqui resulta um aumento da frequência de eventos de abertura destes canais, tal como, demonstram estudos electrofisiológicos (Gilman e Goodman, 2001; Katzung et al., 2009; Ministério da saúde, 2011).

Estes fármacos, do qual faz parte o diazepam, ligam-se especificamente a um local deste receptor, distinto de onde se liga o GABA, e atuam alostericamente, aumentando a afinidade do GABA pelo receptor, tal como se mostra na Figura 3 (Rang e Dale, 2008; Sigel e Steinmann, 2012).

Os benzodiazepínicos são mais seletivos (do que os barbitúricos por não envolverem mais sítios de ligação), resultando portanto numa margem de segurança maior como já se referiu atrás (Katzung et al., 2009; Sigel e Steinmann, 2012).

### **I.5. Indicações terapêuticas**

No Prontuário Terapêutico Nacional (2011) o diazepam encaixa no grupo de fármacos indicados na terapêutica de estados ansiedade e sintomas ansiosos, relaxante muscular e anticonvulsivante.

O diazepam está indicado no tratamento sintomático da ansiedade, tensão e outros distúrbios físicos ou psicológicos associados à ansiedade (por exemplo, alterações de comportamento ou esquizofrenia) (Gaillard et al, 2006; Ramos, A., 2004; Roche, 2010).

É útil na terapêutica adjuvante para a diminuição dos espasmos musculares reflexos devido a trauma local como na inflamação, ferimento, lesão do desporto, posições incorretas durante o sono, torcicolos (Garret et al., 1994; Rang e Dale, 2008; Roche, 2010), mas também para combater espasticidade resultante de ferimentos na coluna vertebral ou nos interneurónios da supra-espinal, tais como paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome do homem rígido ou síndrome de Stiff-man (Roche, 2010; Sellers, E., 1978; Udani et al., 1997).

Na literatura especializada, é ainda referenciado com ação antiepilética e anestésica (Gilman e Goodman, 2001). O diazepam possui propriedades terapêuticas efetivas no tratamento da abstenção alcoólica (Ramos, A., 2004) e no tétano (embora em doses

superiores às do efeito tranquilizante) (Okoromah e Lesi, 2009). É, ainda, reportado o seu uso em exames médicos como endoscopia e broncoscopia (Ennaceur et al., 2008; Guimarães et al., 2006; Sellers, E., 1978).

Contudo, as benzodiazepinas só estão indicadas quando a doença é grave, incapacitante ou sujeita o doente a uma angústia extrema (Roche, 2010).

Existem situações para as quais a prescrição de diazepam se torna questionável. O recurso a este fármaco é desnecessário e até de eficácia discutível no tratamento de uma pequena ou média ansiedade ou insónia, podendo mesmo acarretar efeitos nefastos. Prescrevê-lo para tratamento de ansiedade em situações que exijam concentração, como acontece em exames de condução ou uma apresentação em público, pode resultar no resultado oposto ao desejado (Gilman e Goodman, 2001; Katzung et al., 2009).

#### **I.6. Farmacocinética – as etapas de transformação do diazepam no organismo**

O diazepam distingue-se das demais benzodiazepinas essencialmente pelas suas propriedades farmacocinéticas (Ellinwood et al., 1985; Ministério da saúde, 2011).

##### **i) Absorção**

Em administração oral, a absorção do diazepam é rápida, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas entre os 30 e 90 minutos após a administração (Roche, 2010). O diazepam é bem absorvido pelo que tem uma biodisponibilidade sistémica de 70-100% (Rang e Dale, 2008).

O diazepam pode ser também administrado por via intravenosa em epiléticos quando não é possível administrar oralmente; ou no tratamento agudo da febre convulsa, como solução retal (Walker e Whittlesea, 2007). Após uma injeção intramuscular de diazepam em pessoas saudáveis, alcoólicos crónicos ou em abstinência, a absorção é lenta (o pico de concentração plasmática ocorre após 10-12h do início da infusão) e errática, mas completa. Como consequência os efeitos clínicos são atrasados e imprevisíveis, pelo que não deve ser administrado por esta via (Sellers, E., 1978). A absorção a partir de supositórios segue o mesmo perfil (Walker e Whittlesea, 2007).

## ii) Distribuição

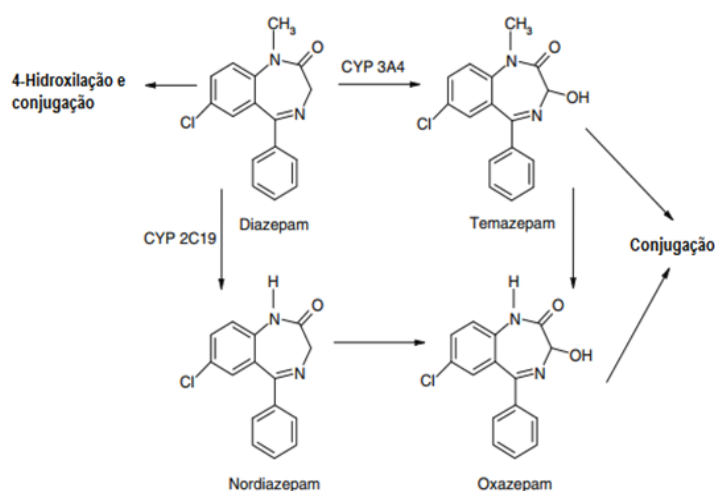
O diazepam tal como outras benzodiazepinas é largamente distribuído pelo organismo. Esta substância ativa é das mais lipofílicas do seu grupo farmacológico, e apresenta um volume de distribuição aumentado nos indivíduos do sexo feminino e indivíduos com mais de 70 anos de idade. Este volume de distribuição em estado de equilíbrio poderá ser devido, em parte, ao prolongado tempo de semi-vida (3 horas) (Roche, 2010; Sellers, E., 1978).

O diazepam e seus metabolitos unem-se extensamente às proteínas plasmáticas, estimando-se que a fracção ligada atinja os 98% (Range e Dale, 2008; Roche, 2010).

Devido ainda à sua lipofília, o diazepam atravessa a placenta e aparece em quantidades residuais no leite de amamentação (a sua concentração no leite materno é cerca de 1/10 da concentração no plasma materno) (Roche, 2010). A sua concentração no cérebro, fígado e baço ultrapassa a quantidade não ligada no plasma (Sellers, E., 1978).

## iii) Biotransformação (metabolização)

O diazepam é submetido à biotransformação a nível hepático, sofrendo um metabolismo oxidativo mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 do citocromo P450, dando origem a metabolitos com atividade farmacológica como N-desmetildiazepam (ou nordazepam), temazepam (ou 3-hidroxiázepam) e oxazepam (Andresen et al., 2013; Roche, 2010), Figura 4.



**Figura 4.** Metabolismo do diazepam.

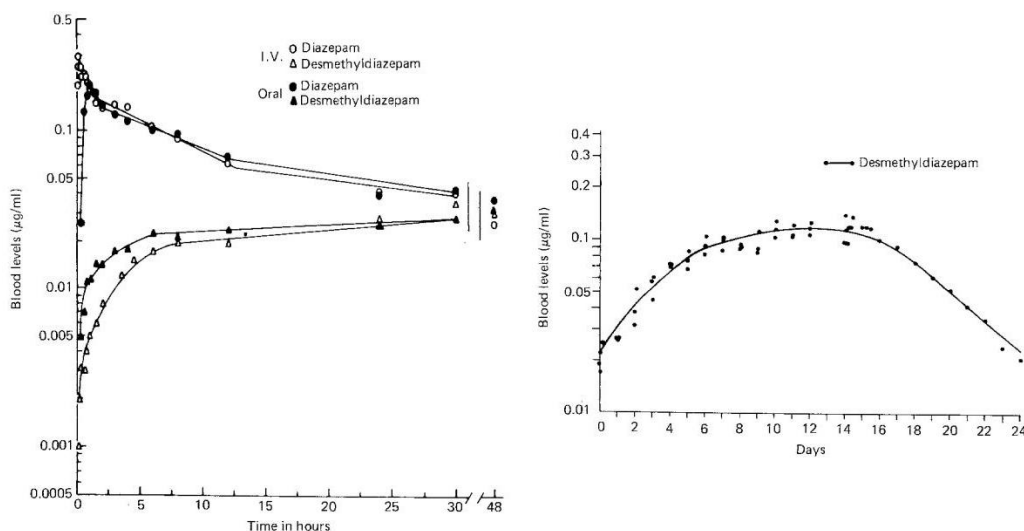
Como demonstrado por estudos *in vitro*, a reação de hidroxilação deve-se à ação principalmente da isoforma CYP3A, enquanto a N-desmetilação é mediada por ambas a CYP3A e a CYP2C19. Resultados de estudos *in vivo* em humanos voluntários confirmaram as observações *in vitro* (Acikgoz et al., 2009; Acikgoz et al., 2012; Andresen et al., 2013).

O oxazepam e o temazepam são depois conjugados com o ácido glucurónico (Andresen et al., 2013; Rang e Dale, 2008; Roche, 2010).

O desmetildiazepam apresenta um tempo de semi-vida mais longo que o próprio diazepam, sendo de aproximadamente 60 horas podendo produzir efeitos cumulativos e prolongados quando usado repetidamente. Este metabolito chega a ser mais ativo que o diazepam (Klotz et al., 1975; Ramos, A., 2004).

#### iv) Eliminação

A concentração plasmática de diazepam decai de forma bifásica ao longo do tempo. Numa fase inicial, verifica-se a distribuição rápida e extensa, e seguindo-se a fase de eliminação terminal prolongada, tal como demonstra a Figura 5 (semi-vida até 48 h).



**Figura 5.** Farmacocinética do diazepam. No gráfico da esquerda representam-se os níveis de diazepam e nordiazepam no sangue após dose única de diazepam de 10 miligramas por via intravenosa e por via oral. Observa-se o desaparecimento muito lento do diazepam e do desmetildiazepam depois das 20h. No gráfico da direita representa-se a acumulação de nordiazepam, decorrente da administração diária durante duas semanas de diazepam. Observa-se, após os 15 dias, o declínio lento depois da suspensão da administração de diazepam (Ferreira, J., 1980; Rang et al., 2008).

O diazepam e seus metabolitos são excretados principalmente na urina predominantemente na forma conjugada, sendo, no entanto, o oxazepam conjugado com ácido glucorónico o produto urinário encontrado em maior quantidade (Kaplan et al., 1973; Klotz et al., 1975). A depuração do diazepam é de 20-30 ml/min (Roche, 2010).

### **I.7. Precauções e advertências especiais**

A dose de diazepam deve ser cuidadosamente individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e não deverá ser excedida a dose máxima recomendada. Deve ser tida em conta a história clínica do doente no que respeita ao abuso de álcool ou drogas (Andresen et al., 2013). A duração do tratamento deverá ser tão curta quanto possível e nunca superior a 2-3 meses, incluindo a fase de redução gradual da dose (Mugunthan et al., 2011). O doente deve ser avaliado regularmente e a necessidade de continuar o tratamento deve ser estimada especialmente no caso de o doente não apresentar sintomas. Deve-se ainda alertar para possíveis fenómenos de *rebound*, síndrome de privação e tolerância (Roche, 2010).

Na população idosa deve ser administrada uma dose reduzida. Estes doentes devem ser monitorizados regularmente no início do tratamento a fim de reduzir a dose e/ou a frequência de administração, bem como prevenir uma sobredosagem devido a acumulação do fármaco (Mugunthan et al., 2011). A dose deve ser reduzida igualmente quando se verifica insuficiência hepática e/ou insuficiência respiratória crónica. Esta última acresce o risco de depressão respiratória (Ramos, A., 2004; Roche, 2010).

Na população pediátrica as benzodiazepinas não devem ser administradas sem uma avaliação cuidadosa da sua necessidade. O tratamento deve ser o mais breve possível, uma vez que a segurança e a eficácia em doentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas (Iqbal et al., 2002). Nas grávidas sucede o mesmo. O uso do diazepam no primeiro trimestre de gestação tem sido associado ao aumento do risco de malformações congénitas, no entanto, em falta de alternativa deverá ser avaliado o risco/benefício da situação em concreto para a mãe (Bellantuono et al., 2013). Como já foi referido, o diazepam passa para o leite materno, pelo que não deve ser administrado durante o período da amamentação (Iqbal et al., 2002). Contudo, na classificação de fármacos de acordo com os seus efeitos sobre o feto quando administrados a mulheres

grávidas (A, B, C, D), segundo os critérios definidos pela Food and Drug Administration, o diazepam recebe a classificação pela categoria B que corresponde à ausência de risco fetal, demonstrada em experimentação animal ou em estudos humanos (Garret et al., 1994).

Sedação, amnésia, dificuldades da concentração e alteração da função muscular podem afectar negativamente a aptidão de conduzir ou de utilizar máquinas. Assim, doentes que realizem tarefas que exijam capacidade de reacção devem ser advertidos destes factos (Andresen et al., 2013; Roche, 2010).

Aos doentes que seguem uma terapêutica continuada com o diazepam é, atualmente, tomada em linha de conta a farmacogenómica. Isto é, o estudo do polimorfismo genético que determina a acção das enzimas envolvidas no metabolismo deste fármaco. Alterações polimórficas podem resultar em metabolizadores rápidos ou deficientes, levando a uma toxicologia grave ou a uma falha terapêutica, por alteração da concentração plasmática do diazepam e seus metabolitos (Andresen et al., 2013).

### **I.8. Efeitos secundários**

Os efeitos secundários do diazepam variam consoante a dosagem e o período de utilização, podendo ser classificados em efeitos tóxicos decorrentes do uso terapêutico normal; sobredosagem aguda; e, tolerância e dependência (Ramos, A., 2004).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são fadiga, sonolência e fraqueza muscular. Estes efeitos estão geralmente relacionados com a dose e ocorrem predominantemente no início da terapêutica e desaparecem habitualmente com a continuação da administração.

Podem ocorrer outros efeitos indesejáveis decorrentes da toma do diazepam a vários níveis, dos quais se destacam:

- i) Doenças do sistema nervoso: ataxia, disartria, fala indistinta, cefaleias, tremor, tonturas. Pode ocorrer amnésia anterógrada com dosagens terapêuticas, aumentando o risco nas dosagens mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados (Ramos, A., 2004).

**ii)** Perturbações do foro psiquiátrico: sabe-se que reações paradoxais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírio, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos podem estar associados à utilização de benzodiazepinas. Caso estes efeitos ocorram, o medicamento deverá ser descontinuado. A sua ocorrência é mais comum nas crianças e nos idosos. Verifica-se ainda, por vezes, confusão, adormecimento das emoções, estado de vigília diminuído, depressão, líbido aumentada ou diminuída (Ennaceur et al., 2008; Ministério da Saúde, 2011; Ramos, A., 2004; Rang e Dale, 2008; Roche, 2010).

**iii)** Doenças gastrointestinais: náuseas, boca seca ou hipersalivação, obstipação e outras perturbações gastrointestinais (Gilman e Goodman, 2001; Ramos, A., 2004).

**iv)** Vasculopatias e cardiopatias: hipotensão, depressão circulatória; insuficiência cardíaca, incluindo paragem cardíaca (Ramos, A., 2004; Roche, 2010).

**v)** Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória (Gilman e Goodman, 2001; Katzung et al, 2009; Rang e Dale, 2008).

**vi)** Outros: icterícia, vertigens (devido a afecções do ouvido), reações cutâneas, doenças renais e urinárias como incontinência e retenção urinária, afecções oculares como diplopia, visão turva. Aparecimento de parâmetros alterados em exames complementares de diagnóstico como frequência cardíaca irregular e, muito raramente, transaminases aumentadas (relacionado com dano hepático) e fosfatase alcalina aumentada (Roche, 2010).

O uso crónico, mesmo em dosagens terapêuticas, pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física<sup>1</sup>. A descontinuação da terapêutica pode originar o síndrome de privação ou o fenómeno de *rebound*<sup>2</sup>. Pode-se observar o fenómeno de tolerância<sup>3</sup> (Ennaceur et al., 2010; Ministério da saúde, 2011; Mugunthan et al., 2011; Rang e Dale,

---

<sup>1</sup> O uso continuado de benzodiazepinas leva ao desenvolvimento de dependência física e psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento.

<sup>2</sup> A paragem brusca do tratamento será acompanhada de sintomas de privação.

<sup>3</sup> Ocorrência da diminuição da eficácia do diazepam após o uso repetido ao longo de um período prolongado.

2008; Walker e Whittlesea, 2007). Atendendo que o risco de ocorrência da síndrome de privação e *rebound* é maior após interrupção brusca do tratamento, recomenda-se que a dosagem seja diminuída gradualmente (Ramos, A., 2004).

Em casos de sobredosagem, as benzodiazepinas causam habitualmente sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Apesar do diazepam, raramente colocar a vida em risco, se tomado isoladamente, pode originar arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e coma (Gilman e Goodman, 2001; Roche, 2010).

O coma, se ocorrer, persiste em geral poucas horas mas pode prolongar-se, sobretudo em doentes idosos. O efeito depressor respiratório das benzodiazepinas é mais grave em doentes portadores de doença respiratória (Rang e Dale, 2008). Na presença de álcool, pode ocorrer depressão respiratória grave ou até morte por potenciação dos efeitos clínicos do diazepam (Andresen et al., 2013; Roche, 2010).

### **I.9. Interações medicamentosas e outras formas de interação**

As interações mais descritas são de carácter farmacodinâmico ou farmacocinético. São de carácter farmacodinâmico quando alteram o efeito aguardado da administração dos fármacos; e de carácter farmacocinético quando a coadministração dos fármacos têm implicações nas etapas da cinética dos mesmos.

#### **i) Farmacodinâmicos**

Pode ocorrer intensificação dos efeitos na sedação, na respiração e na hemodinâmica quando o diazepam é coadministrado com quaisquer depressores de ação central, tais como antipsicóticos, ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, hipnóticos, analgésicos narcóticos, antiepiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos ou álcool (Guimarães et al., 2006; Matilla, M., 1984; Rang e Dale, 2008).

#### **ii) Farmacocinéticos**

Substratos que sejam moduladores de CYP3A e/ou de CYP2C19 podem potencialmente alterar a farmacocinética de diazepam. Fármacos como cimetidina, cetoconazol, fluvoxamina, fluoxetina e omeprazol, que são inibidores das referidas isoenzimas, podem originar uma sedação aumentada e prolongada (Ramos, A., 2004; Roche, 2010).

A cisaprida pode produzir um aumento temporário do efeito sedativo das benzodiazepinas administradas oralmente, porque acelera a sua absorção (Walker e Whittlesea, 2007).

O tabaco aumenta o metabolismo das benzodiazepinas, podendo ser necessárias doses maiores para manter os efeitos sedativos em utentes fumadores (Ramos, A., 2004).

### **I.10. Contra-indicações**

O diazepam encontra-se contra-indicado em situações de hipersensibilidade a esta substância ativa ou a excipientes da formulação; em caso em que haja relato de hipersensibilidade às benzodiazepinas, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave, síndrome de apneia do sono e miastenia gravis.

As benzodiazepinas não estão recomendadas no tratamento de primeira linha da doença psicótica e não devem ser utilizadas isoladamente no tratamento da depressão ou ansiedade associada à depressão, podendo levar ao suicídio (Roche, 2010).

## II. FARMACOCINÉTICA

### II.1. Conceito e relevância

A administração de um princípio ativo implica diferentes etapas até obtenção do efeito farmacoterapêutico. Entre elas, a fase biofarmacêutica (que corresponde à libertação da substância ativa da forma farmacêutica e dissolução da substância nas membranas biológicas), a fase farmacocinética, à qual se sucede a fase farmacodinâmica (LeBlanc et al, 1997).

De forma simplificada, a farmacocinética define-se como o estudo, em função do tempo, dos processos de absorção, distribuição, biotransformação (ou metabolização) e excreção os fármacos (ADME)<sup>4</sup> que se traduzirão no efeito farmacoterapêutico (Guimarães et al., 2006; Rang e Dale, 2008).

O termo farmacocinética foi introduzido pela primeira vez por F.H. Dost, em 1953, no seu texto, *Der Blütspiegel-Kinetic der Konzentrationsabläufe in der Frieslauflüssigkeit*. No entanto, alguns trabalhos que abordam o mesmo assunto tinham sido publicados anteriormente, mas não cunhavam ainda a palavra cinética. O termo farmacocinética é definido de diversas formas consoante os autores. Literalmente, a palavra em si significa a aplicação da cinética em *pharmakon*, a palavra grega que exprime a ideia de farmácia, medicamento, remédios e venenos. A cinética, por sua vez, surgiu com o estudo da teoria do movimento e advém do grego *kineticos*, sendo aquele ramo de conhecimento que envolve o estudo da alteração de uma ou mais variáveis, em função do tempo (Wagner, J., 1981).

Segundo alguns autores, farmacocinética é entendida como a disciplina que se ocupa do estudo, em função do tempo, das quantidades ou concentrações do fármaco e/ou dos seus metabolitos, nos fluidos biológicos, tecidos e excreções. As referidas quantidades ou concentrações servem de dados para a construção de modelos adequados que, por seu turno, permitem uma interpretação profícua dos mesmos. Para tal, estes são reduzidos a um número significativo de parâmetros figurativos que são analisados

---

<sup>4</sup> Todas as etapas referidas (absorção, distribuição, metabolização e excreção) 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.

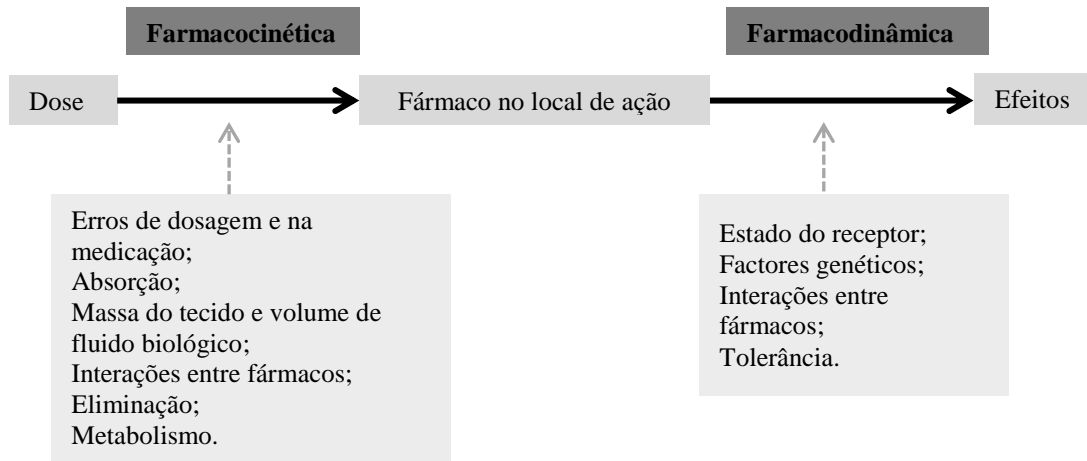
usando uma representação matemática que reproduz uma parte ou a totalidade do organismo (American society of health-system, (s/d)).

Uma definição similar é dada por outros autores como se segue: «Farmacocinética preocupa-se com o estudo e caracterização dos aspectos implicados na absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) e, com a relação entre eles e a intensidade dos efeitos terapêuticos e os efeitos adversos dos medicamentos. Envolve a aplicação de técnicas matemáticas e bioquímicas num contexto fisiológico e farmacológico» (Kaplan et al., 1973; Wagner, J., 1981).

Os estudos farmacocinéticos são fundamentais para o desenvolvimento e estudo dos fármacos (Danhof et al., 2009). A farmacocinética como disciplina científica baseada em mecanismos fisiológicos e patológicos foi desenvolvida empiricamente por meio de aproximações descritivas, até se reconhecer uma relação farmacocinética-farmacodinâmica. Atualmente, aceita-se que os modelos mecanísticos cinéticos e dinâmicos fornecem já uma visão bastante aproximada da realidade, no entanto, recorrem frequentemente a dados de estudos toxicológicos pré-clínicos em animais, do âmbito toxicocinética, que são frequentemente utilizados para transpor a dose para humanos. A toxicocinética tem também a incumbência de verificar se os níveis plasmáticos nos animais são proporcionais à dose administrada; estimar a área sob a curva e a concentração máxima, parâmetros essenciais para prever o perfil farmacocinético do fármaco; evidenciar diferenças farmacocinéticas entre grupos de tratamento, duração do tratamento ou outros; estimar a variabilidade interindividual; e, identificar níveis anormais de fármaco (Acikgöz et al., 2009; Dahl et al., 2009; Igari et al., 1982; Urso et al., 2002).

É importante distinguir farmacocinética de farmacodinâmica. Apesar de interligadas, a farmacodinâmica, última etapa para a obtenção do efeito farmacoterapêutico, estuda a intensidade dos efeitos da substância ativa no organismo, em função do tempo, após a sua administração. Normalmente verifica-se uma proporcionalidade direta entre os efeitos farmacológicos e a concentração de fármaco nos receptores do local alvo. Assim, quanto maior a concentração do fármaco nos receptores, maior a intensidade dos efeitos farmacológicos. No entanto, alguns fatores podem influenciar a resposta, como a densidade de receptores à superfície celular, o mecanismo pelo qual é transmitido o sinal no interior da célula (mensageiros secundários), tolerância, competitividade entre

fármacos pelo mesmo receptor, ou factores regulatórios que controlam a transcrição dos genes e a produção de proteínas (Danhof et al., 2007). Portanto, existem diferentes níveis regulatórios que modificam a sensibilidade de cada indivíduo, resultando, em intensidades de efeitos variáveis (Greenblatt et al., 2000). Na Figura 6 exibe-se a relação entre a farmacocinética e os diferentes factores que afectam o efeito farmacoterapêutico.



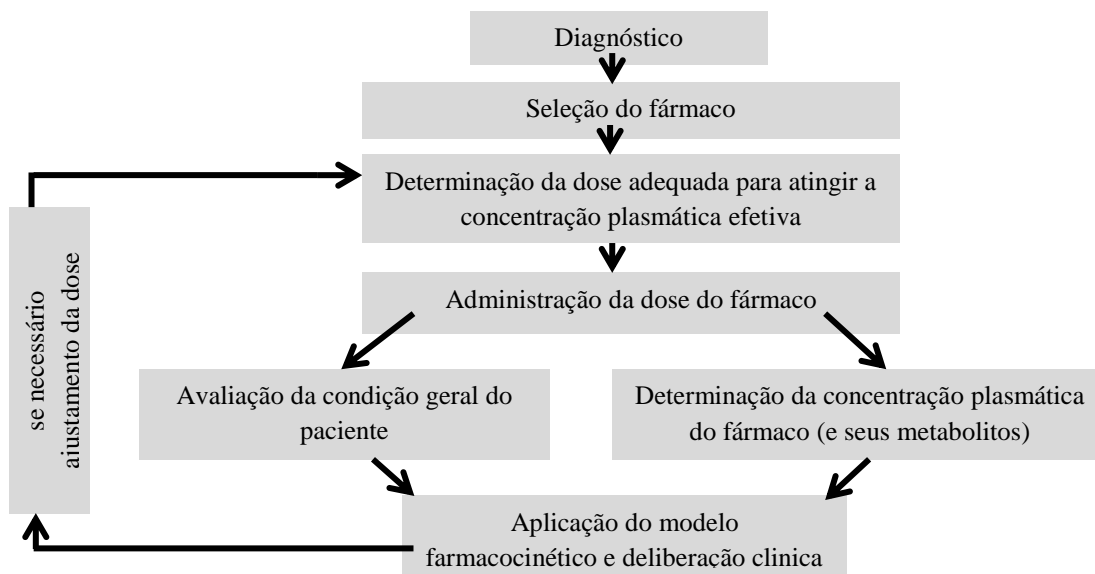
**Figura 6.** Relação da farmacocinética e farmacodinâmica e os factores que afectam cada uma das etapas da obtenção do efeito farmacoterapêutico.

Nos últimos 30 anos a utilização da farmacocinética clínica na psiquiatria e psicofarmacologia foi ganhando cada vez mais relevância, consequência, em grande parte, dos rápidos avanços observados na química analítica. Nestes avanços estão incluídas novas técnicas de elevada sensibilidade e especificidade que permitem uma quantificação rigorosa, tanto do fármaco, como dos seus metabolitos nos fluidos biológicos facilmente amostráveis<sup>5</sup>. Estas facilitam, portanto, a determinação de uma correlação entre os níveis de fármaco e os efeitos terapêuticos observados, isto é, viabilizam a monitorização da terapêutica do doente em questão, seja em terapêuticas de doses únicas ou em terapêuticas crónicas (Acikgöz et al., 2009; Chatuverdi et al., 2001; Kaplan et al., 1973; LeBlanc et al., 1997).

<sup>5</sup> Os receptores onde o fármaco se liga, e onde ocorre uma proporcionalidade direta entre a concentração e os efeitos, são normalmente inacessíveis, pelo que se usam outro tipo de amostras como sangue (plasma ou soro), urina e outras secreções.

Os melhoramentos nos métodos de quantificação facilitam a construção de modelos farmacocinéticos fulcrais para a interpretação da relação farmacocinética-farmacodinâmica, e, portanto, monitorização do doente. Além disto, permitem a obtenção de informações para experiências futuras que de outro modo seriam morosas e dispendiosas (American society of health-system, (s/d)).

A realidade atual da farmacocinética clínica deve o seu avanço também à disponibilidade em geral de métodos interativos de computação que auxiliam a análise de regressão não linear. Na era pré-computadores, apenas os problemas mais simples de modelação podiam ser resolvidos por aproximação, geralmente, após linearização. Atualmente, os problemas mais complexos, que envolvem a determinação simultânea de um número considerável de variáveis farmacocinéticas clinicamente relevantes, podem ser rapidamente resolvidos (Greenblatt et al., 2000).



**Figura 7.** Relação dos princípios de farmacocinética e da monitorização terapêutica aplicados na prática clínica.

Considera-se na monitorização terapêutica, que a resposta farmacológica é estritamente relacionada com a concentração do fármaco no local de ação. E, para tal, é necessário possuir previamente a informação que estabelece a janela terapêutica do fármaco que pode ser obtida das experiências e das práticas clínicas. Por janela terapêutica entende-se o intervalo de concentrações no qual o fármaco é seguro e efetivo no tratamento de

determinada doença. Esta delimita a área de uma representação gráfica dos efeitos terapêuticos, em função da concentração do fármaco no organismo. Diz-se, ainda, que acima da concentração superior da janela terapêutica há uma elevada probabilidade de que os efeitos tóxicos decorrentes da terapêutica sejam observados. Abaixo da área referida, há uma probabilidade de não serem alcançados os efeitos pretendidos. No entanto, não existem limites absolutos que permitam classificar as concentrações em subterapêuticas, terapêuticas ou tóxicas, havendo até, usualmente, uma “área cinzenta” para a maioria dos fármacos em que estas categorias se sobrepõem devido à variabilidade individual na resposta de cada paciente. Daí a relação necessária entre a farmacocinética e a monitorização terapêutica (Figura 7). Portanto, não só as características farmacocinéticas do fármaco podem influenciar a variabilidade da concentração plasmática alcançada, mas também a própria variabilidade interindividual que é primariamente atribuída a um ou mais dos seguintes factores:

- i)** Variação na absorção do fármaco;
- ii)** Variação na distribuição do fármaco;
- iii)** Diferenças na capacidade individual de metabolizar e eliminar o fármaco (ex.: factores genéticos);
- iv)** Estados patológicos (insuficiência hepática ou renal) ou estados fisiológicos (ex.: idades extremas, obesidade) que alteram a absorção, distribuição ou eliminação do fármaco;
- v)** Interações entre fármacos.

A monitorização da terapêutica usando os dados das concentrações dos fármacos é útil quando:

- i)** Existe uma boa correlação entre a resposta farmacológica e a concentração plasmática. Ao longo de pelo menos um determinado intervalo de concentrações, a intensidade dos efeitos farmacológicos devem aumentar proporcionalmente. A relação permite prever os efeitos farmacológicos com a mudança de concentração no plasma da substância ativa;
- ii)** O fármaco tem um índice terapêutico estreito (a concentração terapêutica é próxima da tóxica);

**iii)** Os efeitos farmacológicos desejados do medicamento não podem ser avaliados facilmente por outros meios simples (ex.: determinação de pressão sanguínea).

Por outro lado, o valor da monitorização terapêutica é limitada nas situações em que:

- i)** Não há um intervalo terapêutico bem definido;
- ii)** A formação de metabolitos farmacologicamente ativos do fármaco complica a aplicação dos dados das concentrações plasmáticas. A não ser que, as concentrações dos metabolitos sejam também consideradas.
- iii)** Efeitos tóxicos possam ocorrer a uma inexplicada baixa concentração de fármaco;
- iv)** Não há consequências significativas associadas à administração do fármaco.

Atualmente os clínicos estão mais conscientes da importância dos princípios farmacocinéticos e da monitorização terapêutica para chegar a decisões clínicas seguras e efetivas, otimizando o tratamento. As decisões para o correto uso dos fármacos passam pela seleção da melhor via de administração e da dose adequada às necessidades do indivíduo em questão (Urso et al., 2002).

## **II.2. Abordagem compartimental e fisiológica da farmacocinética**

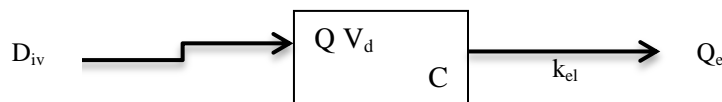
Os seres vivos consistem em sistemas complexos não sendo simples o estabelecimento de relações quantitativas entre a dose de fármaco, a via de administração empregue e a quantidade ou concentração de fármaco nas distintas zonas anatómicas, ao longo do tempo de duração do tratamento (Berrozpe et al., 2000). Com vista a alcançar uma adequada descrição da evolução temporal dos níveis do fármaco, recorre-se a modelos nos quais se 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 corpo em função do tempo (Aarons, L., 2005; Berrozpe et al., 2000).

Os modelos farmacocinéticos podem ser classificados hierarquicamente pela sua complexidade. No nível mais baixo ocorre o modelo empírico, frequentemente descrito pela soma de termos exponenciais, como a equação seguinte (Gueorguieva et al., 2005):

$$C(t) = \sum C_i \cdot e^{-\lambda_i t} \quad (1)$$

Este modelo descreve os perfis típicos concentração-tempo em muitos casos e pode ser usado para determinar parâmetros farmacocinéticos primários, como a clearance e o tempo de semi-vida. É usado, também, para descobrir o regime posológico. Embora úteis para a descrição dos dados de interpolação, os modelos empíricos são pobres em extrapolação, pois os parâmetros não possuem uma interpretação fisiológica tornando-se difíceis de prever quando ocorrem mudanças fisiológicas implícitas (Aarons, L., 2005; Dahl et al., 2009; LeBlanc et al., 1997).

O problema anteriormente referido pode ser parcialmente resolvido pela adoção da abordagem compartimental com a respectiva parametrização fisiológica (Aarons, L., 2005; Gueorguieva et al., 2006a). Estes modelos são os mais utilizados nos estudos farmacocinéticos. Um modelo compartimental clássico é apresentado na Figura 8.



**Figura 8.** Modelo exemplificativo de um modelo monocompartimental após dose intravenosa.  $D_{iv}$  corresponde à dose administrada por via intravenosa;  $k_{el}$  a velocidade de eliminação do fármaco e  $Q_e$  a quantidade eliminada.

No modelo, o compartimento, apresentado pela caixa, caracteriza-se por possuir um determinado volume ( $V$ ) e no qual existe uma dada quantidade de fármaco ( $Q$ )<sup>6</sup>, representa uma fracção de material biológico no qual se supõe que o fármaco esteja uniformemente distribuído. Assim, um compartimento pode agrupar zonas orgânicas similares em termos cinéticos. No entanto, trata-se de um conceito meramente cinético, cuja entidade não é necessariamente fisiológica no sentido estrito (Berrozpe et al., 2000;

<sup>6</sup> Portanto, a concentração de fármaco ( $C$ ) no compartimento virá dada pelo quociente entre  $Q$  e  $V$  ( $C = Q/V$ ).

LeBlanc et al., 1997). E, conseqüentemente são vistos como modelos semi-mecanísticos (Aarons, L., 2005).

Dentro dos modelos compartimentais ainda é possível considerar os modelos cinéticos lineares e os não lineares. Os primeiros definem-se como aqueles nos quais os processos cinéticos respondem a uma cinética de primeira ordem. Isto é, neles verifica-se proporcionalidade direta entre as velocidades de reação ou de transferência de fármaco e a quantidade ou concentração de fármaco, quando não há variação do volume. Assim, os parâmetros farmacocinéticos não sofrem variação ao alterar-se a dose. Então, a concentração do fármaco num determinado tempo é proporcional à dose administrada e à área compreendida sob a curva no perfil concentração-tempo, correspondendo, portanto, a uma função linear. Os segundos, os modelos não lineares, ou modelos dependentes da dose, observam-se quando ao variar a dose, o valor de um ou mais parâmetros farmacocinéticos se modificam, e, portanto, a concentração não é diretamente proporcional à dose. Geralmente estes modelos estão associados a situações onde se verificam processos de saturação, como a saturação de um processo de transporte ativo no decorrer da absorção do fármaco (LeBlanc et al., 1997).

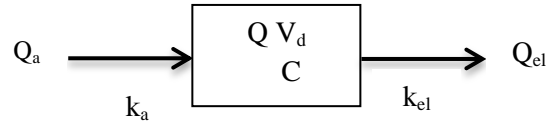
Os modelos são ainda classificados quanto ao número de compartimentos. Os modelos monocompartimentais, tais como o precedentemente apresentado (Figura 8), assumem que a distribuição do fármaco é instantânea. E, nele,  $D_{iv}$  corresponde à dose administrada de fármaco por via intravenosa,  $V_d$  o volume de distribuição do fármaco,  $C$  a concentração do fármaco no compartimento (a esse tempo),  $k_{el}$  a constante de eliminação (de primeira ordem) e  $Q_{el}$  a quantidade de fármaco eliminada. Assim, a equação que traduz a aplicação do princípio de conservação da massa ao fármaco no compartimento é a seguinte (Danhof et al., 2007):

$$\frac{dQ}{dt} = -k_{el} \cdot Q \quad (2)$$

Dividindo por  $V_d$  ambos os membros, obtém-se a expressão de velocidade em função da concentração do fármaco no compartimento:

$$\frac{dC}{dt} = -k_{el} \cdot C \quad (3)$$

Quando a administração não é intravenosa, existe uma fase ou período durante o qual o fármaco é absorvido. E, o modelo, neste caso é o seguinte (Figura 9):



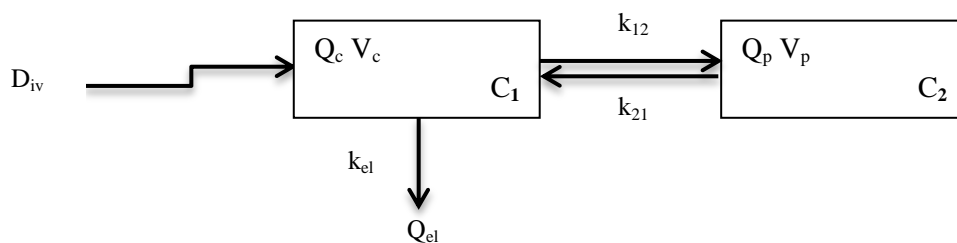
**Figura 9.** Modelo monocompartimental onde a entrada do fármaco no organismo não é instantânea.

No qual,  $Q_a$  é a quantidade de fármaco remanescente no local de absorção, num determinado momento após a administração extravascular. A constante  $k_a$  representa a constante de absorção, que se presume de primeira ordem (Berrozpe et al., 2000). A equação que rege a variação da quantidade de fármaco no organismo é, neste caso:

$$\frac{dQ}{dt} = k_a \cdot Q_a - k_{el} \cdot Q \quad (4)$$

Na equação,  $k_a \cdot Q_a$  representa a velocidade de absorção do fármaco e  $k_{el} \cdot Q$  a velocidade de eliminação.

Quando os fármacos assim o requerem, um modelo poderá consistir em mais compartimentos, no entanto, deverão ser adicionados na quantidade mínima necessária, para não originar um procedimento matemático complexo (Gueorguieva et al., 2006a). Por exemplo, o modelo bicompartimental é aquele que, em grau de complexidade, se segue ao monocompartimental (Figura 10). Neste modelo o compartimento central corresponde a tecidos onde se alcança rapidamente o equilíbrio na distribuição do fármaco (mencionada até como instantânea) e, o periférico a tecidos onde a distribuição necessita de um período de tempo mais alargado para atingir o equilíbrio.



**Figura 10.** Modelo bicompartimental exemplificativo após administração intravenosa.

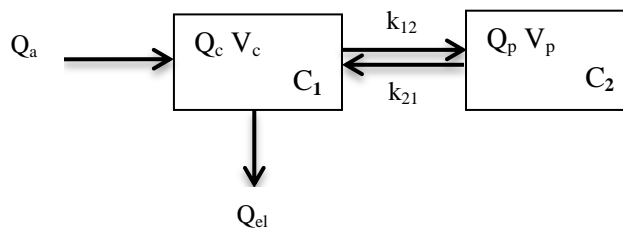
Relativamente ao compartimento central do modelo bicompartimental,  $Q_c$  representa a quantidade de fármaco e  $V_c$  o volume do dito compartimento.  $Q_p$  corresponde à quantidade de fármaco no compartimento periférico,  $V_p$  ao volume do compartimento periférico,  $k_{12}$  à constante de distribuição de fármaco de um compartimento central (compartimento 1) para o periférico (compartimento 2),  $k_{21}$  à constante de retorno do periférico ao central e  $k_{el}$  à constante de eliminação do fármaco. A equação que descreve a variação da quantidade de fármaco no compartimento central é a seguinte:

$$\frac{dQ_c}{dt} = k_{21} \cdot Q_p - k_{12} \cdot Q_c - k_{el} \cdot Q_c \quad (5)$$

Esta equação não pode ser resolvida isoladamente porque nela figuram como incógnitas  $Q_p$  e  $Q_c$ . É, portanto, também necessário a equação de balanço do compartimento periférico, sendo assim, o modelo bicompartimental vai ser modelado matematicamente por um sistema de duas equações diferenciais.

$$\begin{cases} \frac{dQ_c}{dt} = k_{21} \cdot Q_p - k_{12} \cdot Q_c - k_{el} \cdot Q_c & (6) \\ \frac{dQ_p}{dt} = k_{12} \cdot Q_c - k_{21} \cdot Q_p & (7) \end{cases}$$

Se a administração do fármaco se efetua por via não intravenosa e a absorção é de primeira ordem, o modelo passa a ser o apresentado na Figura 11.



**Figura 11.** Modelo bicompartimental onde ocorre absorção do fármaco (administração extravenosa).

E a equação que resulta da aplicação do princípio de conservação da massa ao compartimento central é a seguinte:

$$\frac{dQ_c}{dt} = k_a \cdot Q_a + k_{21} \cdot Q_p - k_{12} \cdot Q_c - k_{el} \cdot Q_c \quad (8)$$

Todavia, existem várias situações nas quais a farmacocinética compartimental não fornece as melhores respostas, como ocorre por exemplo, quando não existe relação estreita entre resposta e a concentração plasmática; o equilíbrio de distribuição alcança-se muito lentamente; ou, as constantes fisiológicas modificam-se inesperadamente, o que acontece com alguns pacientes graves, em particular, os anestesiados. Nestas situações os modelos farmacocinéticos mais compreensivos são os modelos baseados em considerações fisiológicas (Berrozpe et al., 2000; Gueorguieva et al., 2006a).

Os modelos farmacocinéticos fisiológicos – PBPK, (Figura 12) são modelos compartimentais, mas que diferem dos clássicos no facto dos compartimentos representarem tecidos e espaços orgânicos concretos e os seus volumes corresponderem aos volumes fisiológicos desses órgãos e tecidos (Aarons, L., 2005; Gueorguieva et al., 2006b). Portanto, os modelos farmacocinéticos fisiológicos baseiam-se na fisiologia (fluxo sanguíneo, parâmetros das reações enzimáticas), anatomia dos órgãos ou tecidos (por exemplo, volume de sangue), fisiopatologia (alterações no fluxo), transporte (permeabilidade através das membranas) e nas propriedades físico-químicas (massa molecular, grau de ionização, carga eléctrica, lipossolubilidade, estereoisomerismo) dos fármacos (Wagner, J., 1983), de modo a obterem informação adequada para relacionar a farmacocinética compartimental e a farmacologia molecular (Berrozpe et al., 2000; Dahl et al., 2009; Gueorguieva et al., 2006b).

A maior limitação dos modelos PBPK, e o impedimento do seu alargado uso, 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., 2006a; Igari et al., 1983; Seng et al., 2007).

Os modelos PBPK usados em farmacocinética são geralmente descritos como sendo um dos dois tipos: limitados por fluxo/perfusão ou limitados por permeabilidade/difusão (Thompson e Beard, 2011; Thompson et al., 2012). Nos modelos limitados por fluxo cada órgão é descrito por uma equação diferencial de balanço de massa do tipo:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{Q}{V} \left( C_{in} - \frac{C}{k} \right) \quad (9)$$

Onde  $C$  é a concentração do fármaco no compartimento homogêneo,  $C_{in}$  corresponde à concentração de fármaco do fluxo de entrada no compartimento (normalmente do sangue arterial),  $Q$  é o fluxo,  $V$  o volume total do órgão ou tecido, e  $k$  é o coeficiente de partição do fármaco (entre o tecido e o sangue venoso).

Quando se trata de um órgão eliminador, a equação de balanço material passa a ser:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{Q}{V} \left( C_{in} - \frac{C}{k} \right) - Cl \cdot C_{in} \quad (10)$$

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

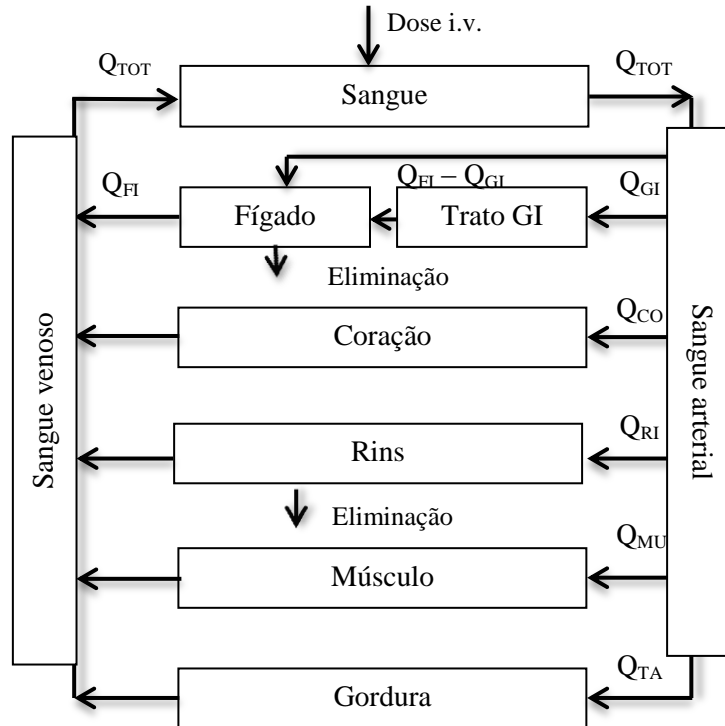
O outro modelo compartimental PBPK estandardizado é o indicado para descrever tecidos onde a transferência de massa para fora do espaço vascular é limitada pela permeabilidade da barreira membrana. Os tecidos que possuem uma barreira de permeabilidade são, portanto, modelados com uma equação que tem em conta a permeabilidade-limitada e que requer a consideração de dois subcompartimentos (Berrozpe et al., 2000; 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:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{Q}{V_1} (C_{in} - C_1) - \frac{SP}{V_1} \left( C_1 - \frac{C_2}{k} \right) \quad (11)$$

E,

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{SP}{V_1} \left( C_1 - \frac{C_2}{k} \right) \quad (12)$$

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  $SP$  a área de superfície de permeabilidade. A equação 11 e 12 podem ser entendidas como uma extensão do modelo homogêneo 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 (LeBlanc et al, 1997; Gueorguieva et al., 2006a; Gueorguieva et al., 2006b; Thompson et al., 2012).



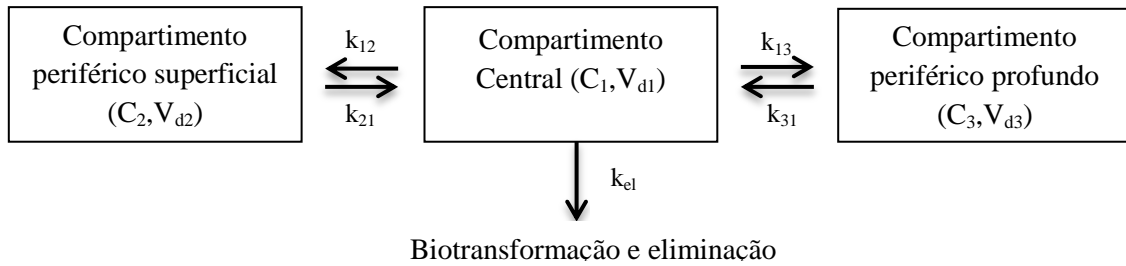
**Figura 12.** Exemplo de modelo farmacocinético de base fisiológica. Onde  $Q_{TOT}$ ,  $Q_{GI}$ ,  $Q_{FI}$ ,  $Q_{CO}$ ,  $Q_{RI}$ ,  $Q_{MU}$ ,  $Q_{TA}$  representam o fluxo sanguíneo nos compartimentos sangue venoso, gastrointestinal, hepático, coração, rim músculo e tecido adiposo, respectivamente. A eliminação ocorre no fígado e nos rins.

Os parâmetros nos modelos farmacocinéticos caracterizam o perfil concentração-tempo de um fármaco no organismo sendo, por isso, essenciais na individualização posológica da terapêutica, com vista a maximizar a sua eficácia e reduzir os efeitos adversos. Além disso, são úteis na investigação e desenvolvimento farmacêutico (Igari et al., 1983).

### II.3. Perspectiva histórica do estudo da farmacocinética do diazepam

Kaplan et al., em 1973, foram dos primeiros a estudar o perfil farmacocinético do diazepam após administração intravenosa e administração oral, tanto aguda, como crónica. Para tal, e de acordo com os dados experimentais, estabeleceram um modelo tricompartmental aberto (Figura 13), consistindo num compartimento central e dois periféricos, o superficial e o profundo. Do valor das constantes de velocidade de transferência do fármaco entre os compartimentos, determinaram-se as razões das  $k_{21}/k_{12}$  e  $k_{31}/k_{13}$ , que sugerem um rápido equilíbrio e uma transferência livre entre o compartimento central e o periférico superficial, e um equilíbrio mais lento entre o central e o profundo. Isto, permitiu aos autores concluir que a velocidade à qual o

diazepam retorna ao compartimento central do compartimento periférico profundo,  $k_{31}$ , é o factor controlador da biotransformação e eliminação do diazepam. Assim, este compartimento poderia representar órgãos como cérebro, o coração e o sistema digestivo, já que nestes o diazepam apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas, ou aos tecidos, resultando numa libertação lenta do fármaco.

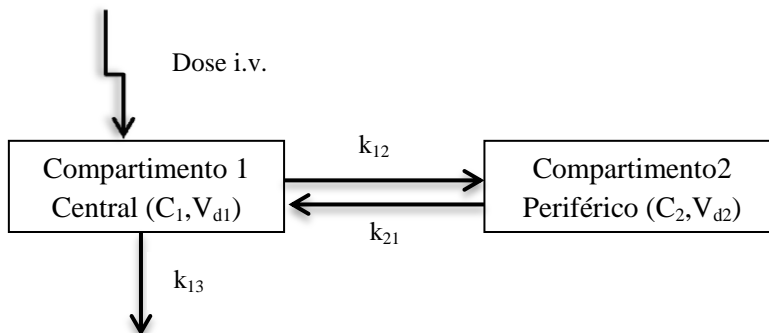


**Figura 13.** Modelo tricompartimental aberto proposto por Kaplan et al. no qual constantes  $k_{12}$ ,  $k_{13}$  descrevem as velocidades individuais de distribuição do diazepam do compartimento central para os periféricos, superficial e profundo, respectivamente; e,  $k_{21}$  e  $k_{31}$  dos respectivos periféricos para o compartimento central. Do valor das constantes, calculam-se as razões  $k_{21}/k_{12}$  e  $k_{31}/k_{13}$ , que sugerem um rápido equilíbrio e uma transferência livre entre o compartimento central e o periférico superficial, e um mais lento entre o central e o profundo. O modelo permite concluir que o passo controlador da velocidade de eliminação do diazepam do organismo é a velocidade à qual o fármaco é libertado do compartimento periférico profundo.

Klotz et al. (1975) procuraram na sua investigação descobrir os efeitos da idade e da doença hepática na distribuição e eliminação do diazepam, no homem adulto, através de um modelo bicompartimental aberto (Figura 14). Concluíram que há uma notável influência da idade sobre o tempo de semi-vida do fármaco no organismo, que, no entanto, não interfere na clearance plasmática. Daqui resulta, que nos indivíduos mais idóneos, o diazepam permanece mais tempo no organismo, mas a constância da clearance indica que não há acumulação de diazepam. Além disto, a ligação às proteínas plasmáticas não demonstrou ser afectada pela idade. Nos pacientes com cirrose verificou-se um prolongamento exacerbado da meia-vida do diazepam.

Estes autores defendem que uma falta de reconhecimento do papel central das mudanças do volume de distribuição na farmacocinética levaria à falsa conclusão que uma maior concentração de diazepam seria detectada nos indivíduos idóneos.

A farmacocinética e a ligação às proteínas plasmáticas do diazepam foram comparadas no homem, no cão e no coelho (Klotz et al., 1976). O diazepam foi administrado intravenosamente em diferentes doses de forma a obterem-se níveis plasmáticos similares nas diferentes espécies. Depois da injeção intravenosa, os níveis plasmáticos do diazepam decaíram biexponencialmente nos animais. Neste estudo, os dados foram analisados segundo um modelo bicompartimental aberto (Figura 14). Do estudo resultou que o tempo de semi-vida, a clearance e o volume de distribuição do diazepam no estado-estacionário difere extraordinariamente de umas espécies para outras, enquanto a ligação do diazepam e do desmetildiazepam às proteínas plasmáticas é similar entre todas as espécies. Assim, deve-se acautelar o peso dos factores farmacocinéticos, pois determinam a disposição do diazepam nos diferentes organismos, pelo que, os autores defendem que a farmacocinética do diazepam não pode ser simplesmente extrapolada dos animais para o homem.



**Figura 14.** Modelo bicompartimental aberto proposto por Klotz et al., para estudar a influência da idade e da doença hepática na distribuição e eliminação do diazepam no homem adulto; e, na comparação da farmacocinética e da ligação às proteínas plasmáticas no homem, no cão e no coelho. Neste modelo, o diazepam é distribuído instantaneamente para um compartimento central, do qual é subsequentemente distribuído reversivelmente para um compartimento periférico ou irreversivelmente eliminado, de acordo com um declínio biexponencial.

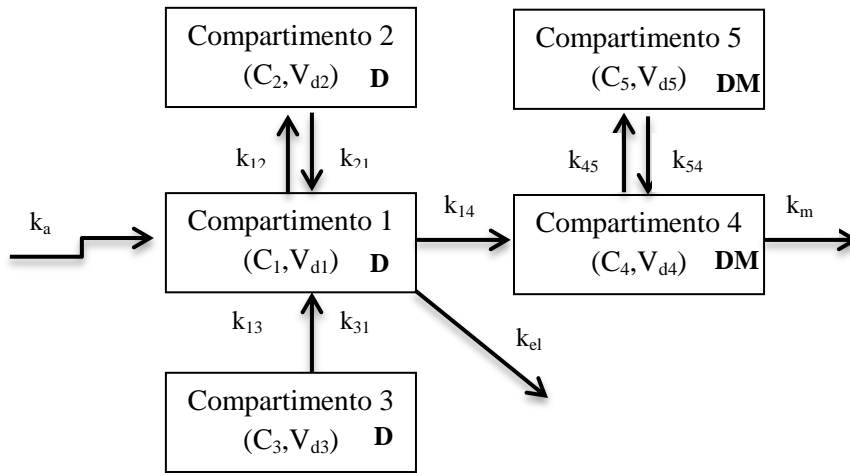
Hendel et al., 1976, partem do mesmo modelo que Klotz et al., 1976, para investigarem a relação da cinética do diazepam, com as consequências neurofisiológicas e neuropsicológicas e a sua relação com a função hepática. O estudo foi desenvolvido em indivíduos com vários graus de dano hepático e indivíduos normais, após administração endovenosa. Concluíram que não há diferença na resposta à administração aguda nos pacientes com função hepática comprometida. Contudo, foi verificada uma correlação

linear entre o prolongamento do tempo de reação (em termos de efeitos neuropsicológicos) e o logaritmo da concentração plasmática.

Ghoneim et al., 1981, debruçaram a sua análise sobre as divergências rásicas, entre caucasianos e orientais, e a sua possível influência na cinética do diazepam e os, consequentes efeitos mentais e psicomotores. Os níveis de diazepam foram calculados segundo um modelo bicompartimental no qual a concentração do fármaco demonstra decair rapidamente do compartimento central para o compartimento periférico. A avaliação da *performance* mental ao longo do tempo sugeriu que o cérebro estaria incluído no compartimento central, pois a elevada lipossolubilidade do fármaco e a boa irrigação deste órgão permite um rápido equilíbrio entre o sangue e o cérebro.

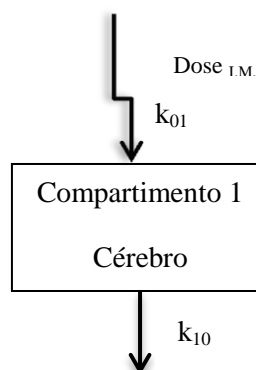
Os efeitos mentais e subjetivos decorrentes da administração do diazepam foram semelhantes em ambas as raças, apesar dos orientais terem demonstrado uma menor clearance do fármaco. Portanto, pode-se especular que após uma dose repetida de diazepam, os orientais poderão atingir concentrações mais elevadas, o que, por sua vez, poderá induzir uma depressão mais profunda do sistema nervoso.

Jack e Colburn, 1983, propuseram-se a construir um modelo que previsse as concentrações ao longo do tempo do diazepam e do desmetildiazepam, adaptável ao fluido cérebroespinal. Para tal, fizeram uso de dados de Kaplan et al, 1976 para construir um modelo de cinco compartimentos aberto (Figura 15). Assumindo, que não ocorre indução ou inibição do metabolismo do diazepam, estes autores concluíram que o modelo estabelecido é adequado para predizer as respectivas concentrações no fluido cérebroespinal após administração única ou crónica deste fármaco.



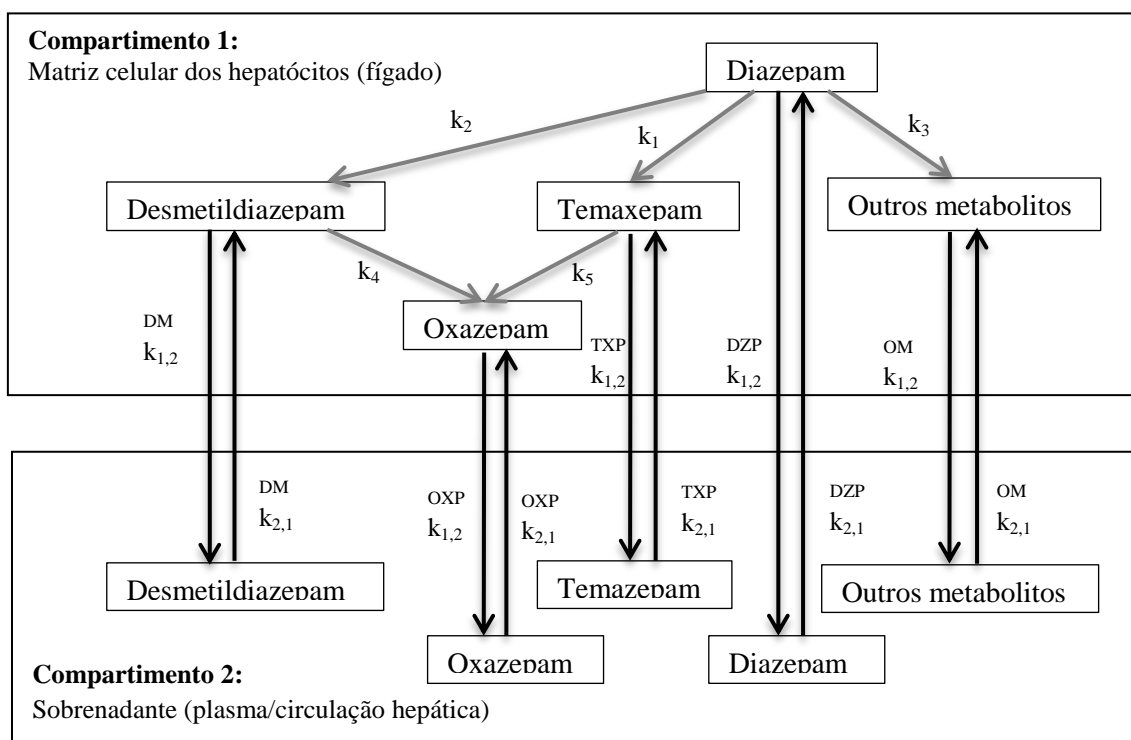
**Figura 15.** Modelo de cinco compartimentos proposto por Jack e Colburn para descrever a disposição fisiológica do diazepam e do seu principal metabolito no fluido cérebroespinal. Nele,  $C_1$ ,  $C_2$  e  $C_3$  correspondem às concentrações do diazepam (D) nos respectivos compartimentos;  $C_4$  e  $C_5$  são as concentrações do desmetildiazepam (DM), nos respectivos compartimentos. E ainda,  $k_a$  corresponde à constante de absorção;  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$ ,  $k_{45}$  e  $k_{54}$  aos coeficientes de transferência de massa entre os compartimentos;  $k_{14}$  é a velocidade de metabolização do diazepam do qual resulta principalmente o desmetildiazepam;  $k_m$  representa a velocidade de eliminação do desmetildiazepam e  $k_{el}$  a constante de eliminação do diazepam.

Baseado num modelo farmacocinético monocompartimental (Figura 16), Capacio et al., 2001, clarificaram a relação entre as concentrações plasmáticas de diazepam e a apreensibilidade dos porquinhos-da-índia. Isto foi possível pela determinação concomitante das concentrações plasmáticas, após a injeção intramuscular em dose suficiente para prevenir o começo de convulsões, e a monitorização farmacodinâmica por electroencefalografia. A experiência sugeriu que para parar a atividade apreensiva destes animais, é necessária uma dose similar à reportada para terminar o estado epilético nos humanos.



**Figura 16.** Modelo monocompartimental proposto por Capacio et al para estudar a farmacocinética do diazepam no porquinho-da-Índia. Após a administração intramuscular a farmacocinética segue um modelo de um compartimento com uma absorção ( $k_{01}$ ) e eliminação ( $k_{10}$ ).O compartimento mimetiza a variação concentração do diazepam no cérebro, em diferentes zonas: tronco cerebral, cerebelo e córtex.

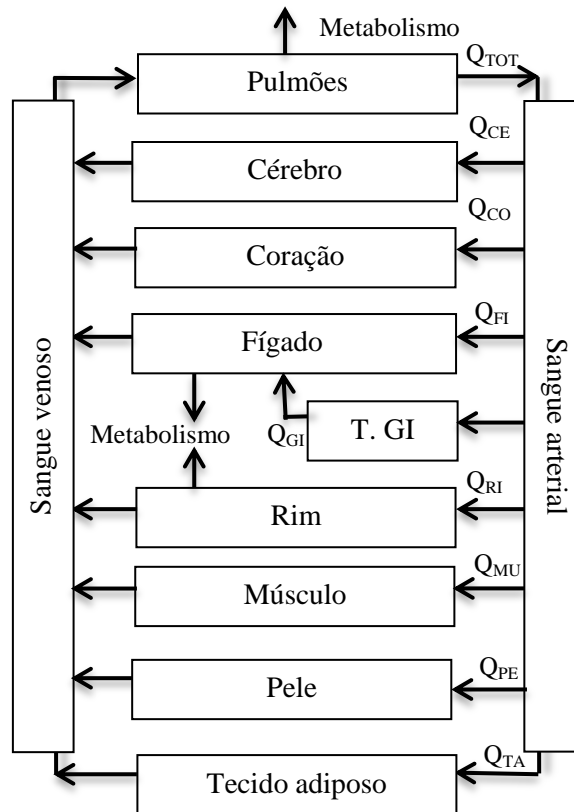
Acikgöz et al., (2009) analisaram a biotransformação do diazepam nos principais metabolitos, considerando a globalidade do perfil metabólico, nos hepatócitos primários humanos (Figura 17). Assim, os investigadores consideraram a transformação tanto na matriz celular dos hepatócitos, bem como fora destas células (que designaram por sobrenadante). Incluíram, também, na investigação a interação do diazepam com três principais indutores (fenobarbital, dexametasona, aroclor 1254) do grupo de enzimas que catalisam a oxidação do diazepam, o citocromo CYP 450. Os dados recolhidos foram utilizados num modelo matemático bicompartimental que além da transferência de massas entre compartimentos, elucida a biotransformação hepatocitária do relaxante muscular. Finalizaram o estudo convencidos que o modelo simulado em hepatócitos primários humanos é o melhor modelo aceite para analisar o metabolismo do medicamento tendo recomendado o seu uso nos estudos pré-clínicos para alcançar maior segurança dos novos medicamentos, já que recriam o meio fisiológico humano e permitem determinar interações medicamentosas (Acikgoz et al., 2012).



**Figura 17.** Modelo farmacocinético bicompartimental do diazepam proposto por Acikgöz et al. Além da transferência de massa entre os compartimentos (sobrenadante e matriz das células do fígado), o modelo elucida a biotransformação do medicamento. Os parâmetros  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ ,  $k_5$  são constantes de velocidade que descrevem a biotransformação do diazepam e dos seus metabolitos, enquanto,  $k_{1,2}$  e  $k_{2,1}$  explicam as mudanças de concentração do diazepam (DZP), desmetildiazepam (DM), oxazepam (OXP), temazepam (TXP), ou outros metabolitos (OM), entre os compartimentos.

A ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas e aos componentes dos tecidos são os principais factores farmacocinéticos que determinam a sua distribuição e eliminação. Este assunto foi investigado por Stepensky, D., que admitiu que a dissociação do fármaco das proteínas plasmáticas aumenta a sua concentração no sangue e acelera a sua eliminação do organismo. O estudo em questão utilizou um modelo farmacocinético tricompartmental que estabelece um compartimento central, onde o fármaco está na forma ligada às proteínas plasmáticas; outro central onde está na forma livre; e, um compartimento que representa os tecidos periféricos. A admissão da dose administrada e a eliminação ocorre do compartimento central onde o diazepam se encontra na forma livre. Stepensky concluiu, que o volume de distribuição do fármaco não ligado às proteínas plasmáticas é adequado para descrever a disposição do fármaco ao longo do tempo. Recomenda, ainda, o uso deste parâmetro nos estudos farmacocinéticos primários de investigação farmacêutica.

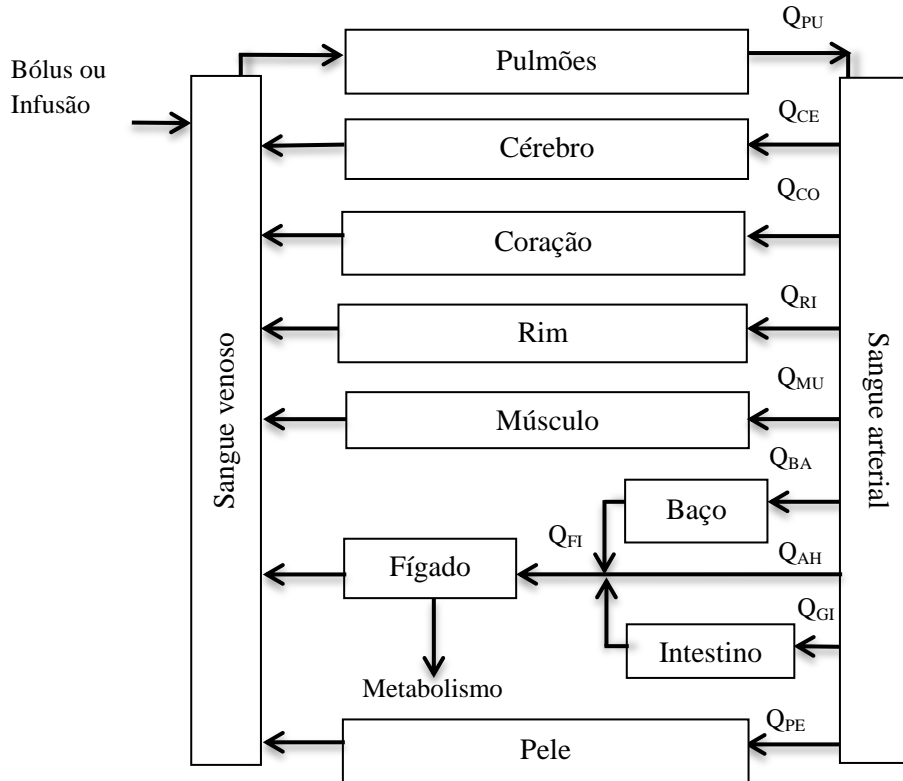
Igari et al., em 1983, publicaram um modelo farmacocinético de base fisiológica constituído por onze compartimentos para simular as concentrações ao longo do tempo do diazepam no sangue e nos diferentes tecidos, em ratos, que incorporava parâmetros anatómicos, fisiológicos e bioquímicos, como o volume do tecido, fluxo sanguíneo, fracção livre do fármaco, distribuição do diazepam nos eritrócitos, metabolismo e o coeficiente de partição tecido-sangue (Figura 18). Os autores verificaram que o modelo prediz corretamente os perfis de todos os compartimentos, incluindo o cérebro e os principais órgãos alvo deste fármaco. Além disso, baseados nos princípios dos criadores dos modelos de base fisiológica, Dedrick and Bischoff, averiguaram se os dados do rato podem servir de base para prever a cinética do diazepam no homem apesar das pronunciadas diferenças inter-espécies. Igari et al, sustentados pelas observações antecedentes de Klotz et al, 1976, que assumem que os volumes do diazepam na forma não ligada, no estado-estacionário são equivalentes em ambas as espécies, consideraram viável a extrapolação dos dados do rato para os humanos. Neste modelo, as equações diferenciais de balanço de massa foram resolvidas pelo método de Runge-Kutta-Marson.



**Figura 18.** Modelo de base fisiológica de onze compartimentos propostos por Igari et al. onde os órgãos de volumes relativamente pequenos (como por exemplo o baço) foram omissos. Impõe-se que transporte intercompartimental ocorre por fluxo sanguíneo ( $Q$ ); o equilíbrio é instantâneo entre o tecido e o sangue do mesmo; a eliminação é contabilizada pelo metabolismo nos pulmões, rim e fígado; a excreção renal e biliar é presumida como negligenciável. No esquema, T. GI corresponde ao trato gastrointestinal.

Poulin e Theil, (2002) desenvolveram um modelo fisiológico genérico que integra informação sobre as propriedades farmacocinéticas e processos de ADME que podem ser extremamente úteis na descoberta de novos fármacos, mesmo antes dos estudos *in vivo*. Para efeito, fazem ao longo do estudo um paralelismo entre os perfis obtidos na modelação genérica e da modelação a partir de dados *in vivo*. Neste estudo, os autores aplicaram o modelo a diferentes fármacos. No caso do diazepam, o modelo apresentado, limitado pela perfusão de doze compartimentos, forneceu resultados comparáveis aos medidos experimentalmente tendo sido registadas apenas discrepâncias nos compartimentos do cérebro e do intestino (Figura 19). Nestes, as concentrações foram superestimadas relativamente ao perfil obtido *in vivo* por motivos relacionados com os processos de ADME que são exaustivamente descritos no artigo. Estes resultados levaram a concluir que os modelos genéricos de base fisiológica permitem simular *a priori* os perfis de concentração ao longo do tempo *in vivo*. Neste contexto, os próprios modelos podem ser utilizados para avaliar e gerar hipóteses de pesquisa para

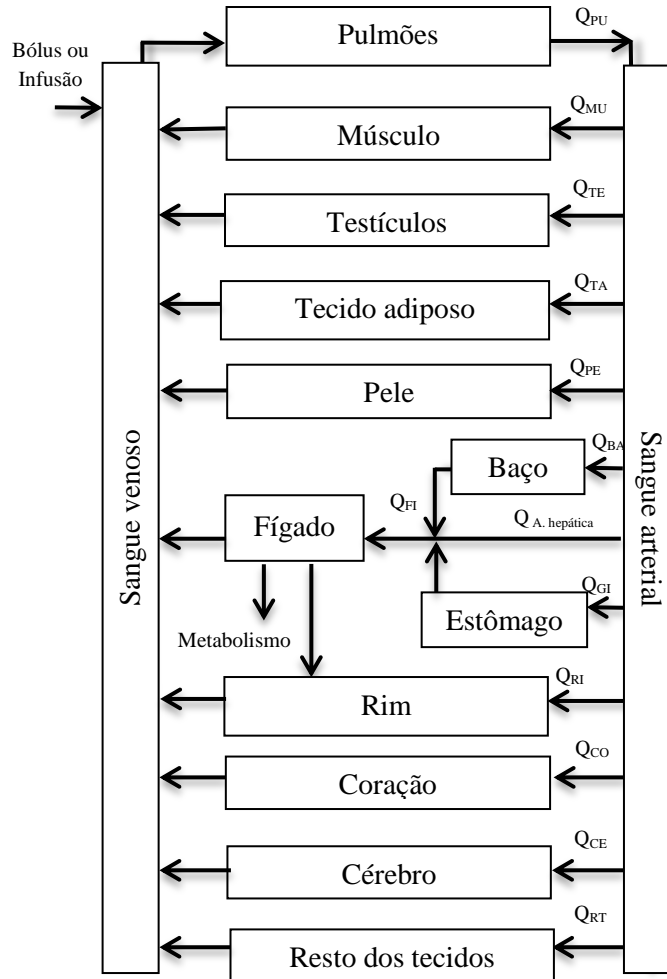
compreender os desvios referidos, bem como melhorar, selecionar e otimizar novos candidatos.



**Figura 19.** Modelo de base fisiológica de doze compartimentos proposto por Poulin e Theil. O modelo corresponde à representação da estrutura adaptada que suporta e dá forma ao modelo farmacocinético do rato usado para o diazepam. O fígado é considerado como o único sítio onde ocorre clearance pelo metabolismo baseado nos dados da literatura referente a este fármaco.

Gueorguieva et al., 2004, propuseram-se a desenvolver e implementar uma metodologia necessária e viável quando os dados disponíveis são de carácter qualitativo ou semi-quantitativo, que conta com a variabilidade (como propriedade inerente dos sistemas biológicos) e a incerteza (relacionada com as variações devido a erros associados a pressuposições, hipóteses, observações, experiência e manuseio de sistemas) neles inerentes, que designaram por simulação *fuzzy*. Esta consiste na representação de dados variáveis e incertos por números que não exprimem evidentemente uma entidade unitária, que permite nestes casos a previsão do perfil farmacocinético (Seng et al., 2006). No sentido de ilustrar o método proposto, os investigadores utilizaram um modelo farmacocinético fisiológico do diazepam que envolve o organismo completo, no qual a clearance hepática foi apresentado como dado semi-quantitativo, quando

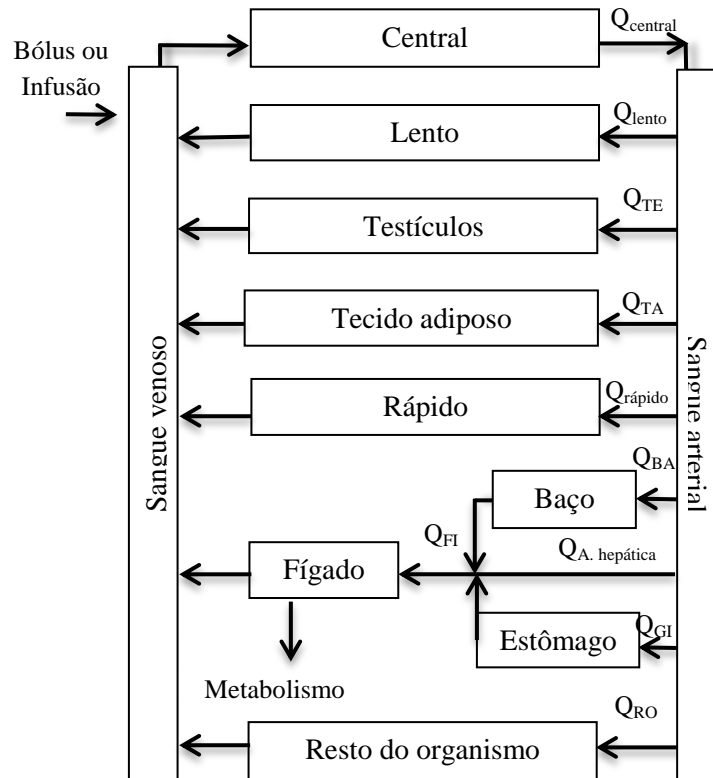
determinada *in vitro* ou *in vivo*. Este método surge como alternativa a outros amplamente utilizados como a simulação Monte Carlo. Seguindo o modelo de doze compartimentos, concluíram que o método é proveitoso uma vez que permite realizar previsões realistas (Figura 20).



**Figura 20.** Modelo de base fisiológica de doze compartimentos proposto por Gueorguieva et al. No modelo limitado por perfusão o fígado recebe o fármaco diretamente da artéria hepática, bem como dos órgãos baço e estômago pela veia porta. Assume-se que a eliminação ocorre do compartimento hepático.

Em 2005, os mesmos autores estudaram uma técnica para a redução formal dos modelos de base fisiológica. Isto tem interesse quando se pretende focar determinadas partes do organismo como acontece em situações de desenvolvimento de fármacos nos quais se deseja diminuir a dimensão e a complexidade dos modelos. Com esta finalidade, Gueorguieva et al, partiram do modelo da Figura 20 e impuseram alguns princípios de Nesterov et al., de modo a não ocorrerem implicações na fiabilidade fisiológica do novo modelo. Assim, tecidos com constantes paramétricas semelhantes foram agrupados no

mesmo compartimento (Figura 21). Por fim, para aferir a viabilidade do novo modelo, os investigadores compararam e examinaram o coeficiente de partição tecido-sangue, a clearance hepática e o factor de modificação entre os modelos. Foram testados diferentes modelos reduzidos, no entanto, apenas três modelos surgiram como alternativas credíveis (Gueorguieva et al., 2005).

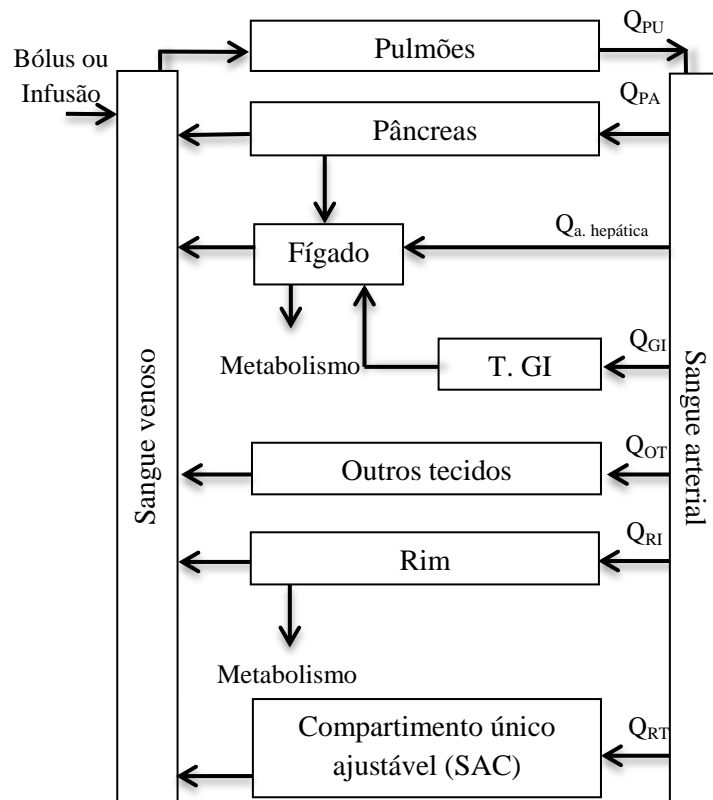


**Figura 21.** Modelo farmacocinético de base fisiológico reduzido. Gueorguieva et al., partem do modelo da figura 20 para obter um modelo simplificado. Com efeito, agruparam tecidos com características semelhantes e, portanto, definidos por constantes idênticas no mesmo compartimento. Assim, o compartimento central abarca o compartimento do sangue venoso, do sangue arterial e os pulmões pois apresentam um equilíbrio quase instantâneo. Tecidos de rápido equilíbrio, com valores de constantes pequenos como o rim, o coração e o cérebro; órgãos como o fígado com constantes médias, o estômago e o baço; e, tecidos de equilíbrio lento com constantes de tempo alargado: pele e músculos.

Num estudo posterior, Gueorguieva et al, 2006, estudaram a possibilidade de aplicar dados pré-clínicos num modelo de base fisiológica que representa todo o organismo na previsão de parâmetros farmacocinéticos nos humanos. Os autores usaram um método estatístico associado a esta simulação, a análise *bayesiana*, que permitiu estimar e extrapolar os dados disponíveis dos estudos em ratos para os humanos. Esta abordagem

permitiu partir de dados pré-clínicos para estudos clínicos sem serem necessários modelos diferentes ou reduzidos.

Em 2008, Ando et al. dedicaram-se à construção e análise de um modelo de base fisiológica completo que predissesse a farmacocinética do diazepam em humanos com elevada precisão partindo exclusivamente de dados *in vivo* de estudo em ratos ou de dados *in vitro* dos estudos em microsomas hepáticos ou hepatócitos. Pretenderam, pois, elucidar a razão primária da obtenção de previsões pobres pelos modelos de base fisiológica que compreendem todo o organismo e o modo de melhorá-los sem ser necessário aplicar conceitos complexos. Num modelo farmacocinético não limitado pela permeabilidade de membrana foi introduzido um único compartimento ajustável (SAC) cuja função é compensar a referida falta de precisão dos modelos de base fisiológica que representam todo o organismo. O compartimento SAC corresponde, no modelo, a um órgão “virtual” que apresenta as mesmas funções que os outros órgãos. Os pesquisadores concluíram que a presença do SAC melhora a precisão dos modelos particularmente em situações cujas previsões são realizadas sem dados das experiências clínicas.



**Figura 22.** Modelo farmacocinético de base fisiológica com um compartimento único ajustável incorporado para melhorar a falta de precisão associada a estes modelos proposto por Ando et al.

### III. SIMULAÇÃO FARMACOCINÉTICA

Como foi sendo descrito ao longo dos capítulos anteriores, com base nas características anatomofisiológicas e nas características físico-químicas do princípio ativo, é possível elaborar modelos farmacocinéticos que englobem tantos compartimentos quantos os órgãos ou tecidos que o recebem. Para tal, é necessário um conjunto de equações que descrevam matematicamente a transformação do composto no organismo. As referidas equações são formuladas com base no princípio de conservação da massa aplicado a cada compartimento. Assim, a descrição matemática do modelo farmacocinético pode resultar em sistemas de equações diferenciais complexos cuja resolução é até impraticável por métodos analíticos. Nestes casos, recorre-se a uma resolução baseada em métodos numéricos. Que, por sua vez, podem ser solucionados correntemente por *softwares* computacionais.

Nos últimos anos, resultante dos notáveis avanços na área da modelação farmacocinética, surgiram diferentes *softwares*. Entre eles, o mais antigo é, presumivelmente, o NONMEN desenvolvido no princípio da década de 1980 (Bauer et al., 2007; Langdon et al., 2007). Mas outros podem ser selecionados consoante a versatilidade e robustez requerida para lidar com os métodos numéricos a implementar no modelo, como são exemplo o PDX-MCPEM, o S-ADAPT, o MONOLix, o WinBugs (Gueorguieva et al., 2006), o SAAM II (Barret et al., 1998) e o GastroPlus (Wang et al., 2013). Sendo, portanto, programas amplamente difundidos pela sua utilidade e estabilidade neste tipo de análise.

#### III.1. A simulação

Neste ponto do capítulo, propõe-se uma simulação farmacocinética da concentração do diazepam ao longo do tempo em ratos a partir dos dados experimentais publicados por Igari et al. Estes autores no seu trabalho propõem um modelo de base fisiológica limitado por fluxo que comporta onze compartimentos os quais são descritos por equações de balanço de massa que foram resolvidas pelo método numérico de Runge-Kutta-Marson.

Partindo dos parâmetros utilizados no trabalho dos referidos autores, apresenta-se neste trabalho o resultado da simulação implementada com um método numérico diferente – o

Método de Euler, Pretende-se também averiguar as potencialidades do Microsoft Excel® em simulação de modelos farmacocinéticos complexos.

Os procedimentos e os dados experimentais são descritos em detalhe no artigo de Igari et al. Aqui, far-se-á somente uma breve descrição.

i) Desenvolvimento do modelo

Com vista a descrever a cinética do diazepam, foi desenvolvido um modelo multicompartimental, que representa o organismo como sendo composto por onze compartimentos.

Após a injeção de um bólus de 1,2 mg/kg de diazepam a ratos Wistar machos com um peso médio de 250 gramas, foram recolhidas amostras plasmáticas e de tecidos a diferentes momentos num intervalo de tempo de 8 horas.

O modelo é apresentado na Figura 18, e é constituído por dois compartimentos sanguíneos que representam o sangue venoso e o sangue arterial respectivamente e outros nove correspondentes aos tecidos/órgãos: pulmão (PU); cérebro (CE); coração (CO); fígado (FI); trato gastrointestinal (GI); rim (RI); músculo (MU); pele (PE); e, tecido adiposo (TA). Cada tecido apresenta uma distribuição limitada pelo fluxo e é representado por um compartimento perfeitamente homogéneo.

No modelo, órgãos com volumes relativamente pequenos foram omissos (como por exemplo o baço). Seguem-se um número de pressupostos que foram estabelecidos para simplificar a análise matemática do modelo: o transporte intercompartimental ocorre através do fluxo sanguíneo; é verificado o equilíbrio instantâneo entre o tecido e o sangue; a concentração do fármaco no sangue efluente está em equilíbrio com o tecido do qual precedeu; a eliminação ocorre pelo metabolismo; a excreção renal e biliar é considerada negligenciável.

O compartimento hepático recebe o fármaco diretamente da artéria hepática bem como do trato gastrointestinal via veia porta hepática. Quanto à eliminação esta ocorre dos compartimentos pulmão, rim e fígado.

Os parâmetros necessários para desenvolver as equações diferenciais do modelo farmacocinético de base fisiológica foram retirados do artigo em questão. No entanto, refira-se, que houve necessidade de fazer algumas alterações nas equações que

descrevem o dito modelo. Atendendo a que não foi possível encontrar na literatura determinados valores de constantes enzimáticas assumiu-se que a metabolização enzimática do diazepam corresponde à clearance dos órgãos que a apresentam. Outra modificação corresponde à supressão da retificação dos coeficientes de partição do diazepam de acordo com o método de Chen e Gross (Garcia et al., 1992). Os referidos autores dividem as constantes de partição pela fracção não ligada do diazepam no sangue do rato quando o pseudo-equilíbrio é atingido, procedimento que não foi tido em conta nesta simulação.

Os volumes dos órgãos e tecidos assim como os fluxos sanguíneos para um rato de 250 g são fornecidos na Tabela 1. O peso dos tecidos/órgãos foram recolhidos de outra fonte bibliográfica (Mashimo, T., (s/d)).

**Tabela 1.** Parâmetros fisiológicos para a modelação da farmacocinética do diazepam em ratos de 0,25 kg.

Órgão	Volume (ml)	Fluxo sanguíneo (ml/min)	Massa do tecido (g)	Constante de partição tecido-sangue ( $h^{-1}$ )	Clearance (ml/min)
Cérebro	1,2	1,1	-	1,02	-
Pulmões	1,2	44,5	1,61	3,26	1,23
Coração	1,0	4,2	-	2,19	-
Fígado	11,0	14,7	7,56	4,89	112,42
Rim	2,0	11,4	1,92	1,85	3,23
T. GI	11,1	12,0	-	2,30	-
Músculo	125,0	6,8	-	1,37	-
Pele	43,8	4,5	-	3,37	-
T. adiposo	10,0	1,8	-	12,9	-
S. arterial	6,8	-	-	-	-
S. venoso	13,6	-	-	-	-

Relativamente à clearance hepática apresentada na tabela, foi calculada por multiplicação entre a clearance intrínseca do diazepam não ligado (ml/min/g de órgão), fornecidas no artigo de Igari et al, e a respectiva massa em gramas obtida de Mashimo, S.

Assim, as equações diferenciais que descrevem a farmacocinética do diazepam no modelo são:

Sangue venoso:

$$\frac{dC_{SV}}{dt} = \frac{C_{CE} \cdot Q_{CE}}{k_{CE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{FI} \cdot Q_{FI}}{k_{FI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{CO} \cdot Q_{CO}}{k_{CO} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{RI} \cdot Q_{RI}}{k_{RI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{MU} \cdot Q_{MU}}{k_{MU} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{PE} \cdot Q_{PE}}{k_{PE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{TA} \cdot Q_{TA}}{k_{TA} \cdot V_{SV}} - \frac{C_{SV} \cdot Q_{TOT}}{V_{SV}} \quad (13)$$

Sangue arterial: 
$$\frac{dC_{SA}}{dt} = \frac{Q_{TOT}}{V_{SA}} \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} - C_{SA} \right) \quad (14)$$

Cérebro: 
$$\frac{dC_{CE}}{dt} = \frac{Q_{CE}}{V_{CE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CE}}{K_{CE}} \right) \quad (15)$$

Pulmão: 
$$\frac{dC_{PU}}{dt} = \frac{Q_{TOT}}{V_{PU}} \left( C_{SV} - \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right) - \frac{Cl_{PU} \cdot \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right)}{V_{PU}} \quad (16)$$

Coração: 
$$\frac{dC_{CO}}{dt} = \frac{Q_{CO}}{V_{CO}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CO}}{K_{CO}} \right) \quad (17)$$

Fígado: 
$$\frac{dC_{FI}}{dt} = \frac{C_{SA} \cdot (Q_{FI} - Q_{GI}) - Q_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}} + Q_{GI} \cdot \frac{C_{GI}}{K_{GI}} - Cl_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}}}{V_{FI}} \quad (18)$$

Trato gastrointestinal: 
$$\frac{dC_{GI}}{dt} = \frac{Q_{GI}}{V_{GI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{GI}}{K_{GI}} \right) \quad (19)$$

Rim: 
$$\frac{dC_{RI}}{dt} = \frac{C_{RI}}{V_{RI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{RI}}{K_{RI}} \right) - \frac{Cl_{RI} \cdot \frac{C_{RI}}{K_{RI}}}{V_{RI}} \quad (20)$$

Músculo: 
$$\frac{dC_{MU}}{dt} = \frac{Q_{MU}}{V_{MU}} \left( C_{SA} - \frac{C_{MU}}{K_{MU}} \right) \quad (21)$$

Pele: 
$$\frac{dC_{PE}}{dt} = \frac{Q_{PE}}{V_{PE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{PE}}{K_{PE}} \right) \quad (22)$$

Tecido adiposo: 
$$\frac{dC_{TA}}{dt} = \frac{Q_{TA}}{V_{TA}} \left( C_{SA} - \frac{C_{TA}}{K_{TA}} \right) \quad (23)$$

Este sistema de equações diferenciais pode ser resolvido numericamente, por exemplo, pelo método numérico de Euler.

**ii) Método 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:

$$\frac{dy}{dx}(x_0) \approx \frac{y_1 - y_0}{x_1 - x_0} \quad (24)$$

$$\text{rearranjando, obtém-se o resultado } y_1 \approx y_0 + \frac{dy}{dx}(x_0)(x_1 - x_0) \quad (25)$$

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

$$y_{i+1} \approx y_i + f(x_i, y_i) \cdot h, \text{ onde } f = \frac{dy}{dx}. \quad (26)$$

O método de Euler fornece uma aproximação tanto melhor quanto menor o passo,  $h=(x_{i+1}-x_i)$ , porque a taxa de variação média torna-se uma melhor aproximação da derivada quando assim acontece (Chapra e Canale, 2008).

Aplicando o método numérico de Euler às equações diferenciais anteriores (13-23), obtêm-se as seguintes fórmulas de recorrência para as concentrações nos órgãos incluídos no modelo:

Sangue venoso:

$$C_{SVi+1} = C_{SVi} + \left( \frac{C_{CE} \cdot Q_{CE}}{k_{CE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{FI} \cdot Q_{FI}}{k_{FI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{CO} \cdot Q_{CO}}{k_{CO} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{RI} \cdot Q_{RI}}{k_{RI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{MU} \cdot Q_{MU}}{k_{MU} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{PE} \cdot Q_{PE}}{k_{PE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{TA} \cdot Q_{TA}}{k_{TA} \cdot V_{SV}} - \frac{C_{SV} \cdot Q_{TOT}}{V_{SV}} \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (27)$$

$$\text{Sangue arterial: } C_{SAi+1} = C_{SAi} + \left( \frac{Q_{TOT}}{V_{SA}} \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} - C_{SA} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (28)$$

$$\text{Cérebro: } C_{CEi+1} = C_{CEi} + \left( \frac{Q_{CE}}{V_{CE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CE}}{K_{CE}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (29)$$

$$\text{Pulmão: } C_{PUi+1} = C_{PUi} + \left( \frac{Q_{TOT}}{V_{PU}} \left( C_{SV} - \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right) - \frac{Cl_{PU} \cdot \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right)}{V_{PU}} \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (30)$$

$$\text{Coração: } C_{COi+1} = C_{COi} + \left( \frac{Q_{CO}}{V_{CO}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CO}}{K_{CO}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (31)$$

$$\text{Fígado: } C_{FIi+1} = C_{FIi} + \left( \frac{C_{SA} \cdot (Q_{FI} - Q_{GI}) - Q_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}} + Q_{GI} \cdot \frac{C_{GI}}{K_{GI}} - Cl_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}}}{V_{FI}} \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (32)$$

$$\text{Trato gastrointestinal} \quad C_{TGi+1} = C_{TGi} + \left( \frac{Q_{GI}}{V_{GI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{GI}}{K_{GI}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (33)$$

$$\text{Rim} \quad C_{RIi+1} = C_{RIi} + \left( \frac{C_{RI}}{V_{RI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{RI}}{K_{RI}} \right) - \frac{Cl_{RI} \cdot \frac{C_{RI}}{K_{RI}}}{V_{RI}} \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (34)$$

$$\text{Músculo} \quad C_{MUi+1} = C_{MUi} + \left( \frac{Q_{MU}}{V_{MU}} \left( C_{SA} - \frac{C_{MU}}{K_{MU}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (35)$$

$$\text{Pele} \quad C_{PEi+1} = C_{PEi} + \left( \frac{Q_{PE}}{V_{PE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{PE}}{K_{PE}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (36)$$

$$\text{Tecido adiposo} \quad C_{TAi+1} = C_{TAi} + \left( \frac{Q_{TA}}{V_{TA}} \left( C_{SA} - \frac{C_{TA}}{K_{TA}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (37)$$

**iii) Equações diferenciais e fórmulas da recorrência no Microsoft Excel®**

Estabelecidos os parâmetros farmacocinéticos do diazepam e as respectivas equações diferenciais e fórmulas da recorrência, é possível partir para a simulação no Excel®. A Figura 23. demonstra a organização dos parâmetros no Microsoft Excel®.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1													
2	Compartmento			volume (mL)		Q (fluxo sanguíneo em ml/min)		K <sub>i</sub> (coeficiente de partição tecido-sangue)		Massa do tecido (g)		Clearance (ml/min)	
3	Cérebro	CE		1,2		1,1		7,03					
4	Pulmão	PU		1,2		44,5		22,05		1,61		1,23	
5	Coração	CO		1		4,2		15,1					
6	fígado	FI		11		14,7		33,7		7,56		112,42	
7	Trato gastrointestinal	GI		2		11,4		12,8					
8	Rim	RI		11,1		12		15,9		1,92		3,23	
9	Músculo	MU		125		6,8		9,44					
10	Pele	PE		43,8		4,5		23,3					
11	Tecido adiposo	AD		10		1,8		88,9					
12	Sangue arterial	SA		6,8									
13	Sangue venoso	SV		13,6									
14						Q <sub>test</sub>		101					

**Figura 23.** Parâmetros fisiológicos e farmacológicos na simulação do Microsoft Excel®

No programa, as equações diferenciais foram definidas como se apresenta na Tabela 2.

As fórmulas da recorrência resultantes da aplicação do método numérico de Euler às equações diferenciais que descrevem a farmacocinética de cada compartimento foram apresentadas no Excel<sup>®</sup> tal como se apresenta na Tabela 3.

**Tabela 2.** Equações diferenciais dos perfis da concentração ao longo do tempo do diazepam.

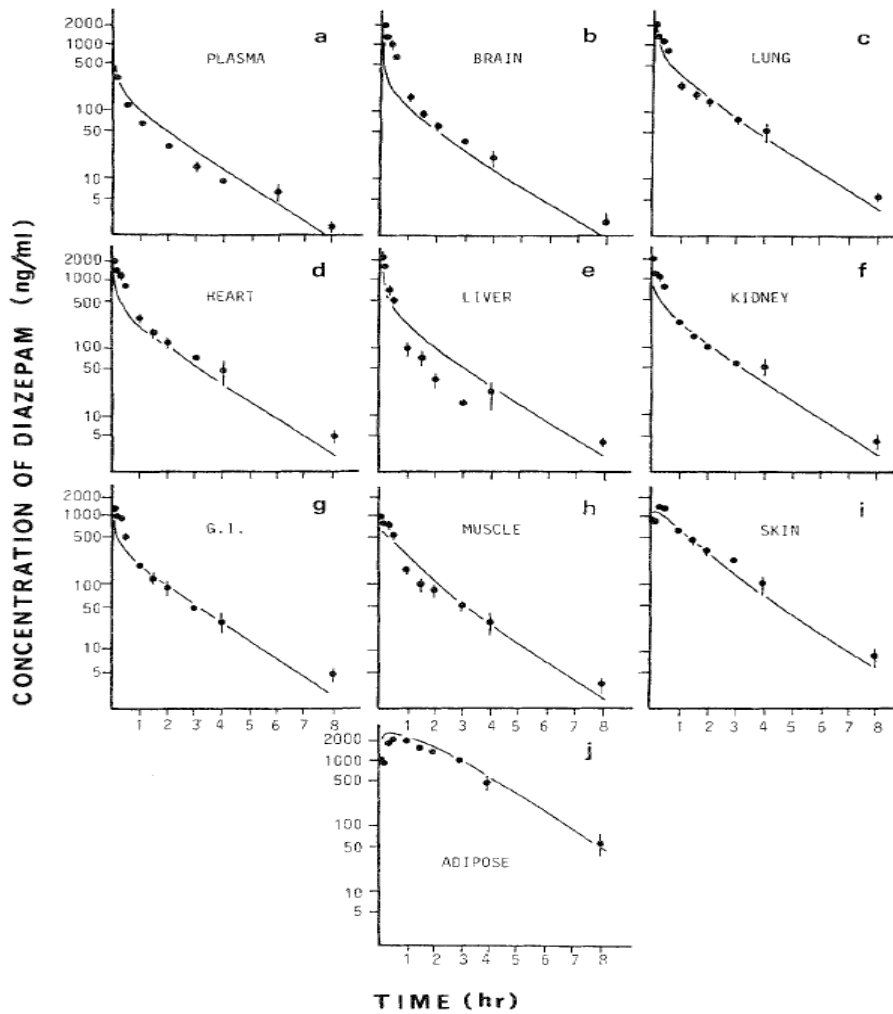
Sangue venoso	Eq.	$\frac{dC_{SV}}{dt} = \frac{C_{CE} \cdot Q_{CE}}{k_{CE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{FI} \cdot Q_{FI}}{k_{FI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{CO} \cdot Q_{CO}}{k_{CO} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{RI} \cdot Q_{RI}}{k_{RI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{MU} \cdot Q_{MU}}{k_{MU} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{PE} \cdot Q_{PE}}{k_{PE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{TA} \cdot Q_{TA}}{k_{TA} \cdot V_{SV}} - \frac{C_{SV} \cdot Q_{TOT}}{V_{SV}}$
	Excel	$=((E17*\$F\$3)/(\$H\$3*\$D\$13))+((H17*\$F\$6)/(\$H\$6*\$D\$13))+((G17*\$F\$5)/(\$D\$13*\$H\$5))$ $+((J17*\$F\$8)/(\$H\$8*\$D\$13))+((K17*\$F\$9)/(\$D\$13*\$H\$9))+((L17*\$F\$10)/(\$D\$13*\$H\$10))$ $+((M17*\$F\$11)/(\$D\$13*\$H\$11)-(C17*\$F\$14/\$D\$13))$
S. arterial	Eq.	$C_{SAi+1} = C_{SAi} + \left( \frac{Q_{TOT}}{V_{SA}} \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} - C_{SA} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	$=(\$F\$14/\$D\$12)*((F17/\$H\$4)-D17))$
Cérebro	Eq.	$\frac{dC_{CE}}{dt} = \frac{Q_{CE}}{V_{CE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CE}}{K_{CE}} \right)$
	Excel	$=(\$F\$14/\$D\$12)*((F17/\$H\$4)-D17))$
Pulmão	Eq.	$\frac{dC_{PU}}{dt} = \frac{Q_{TOT}}{V_{PU}} \left( C_{SV} - \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right) - \frac{Cl_{PU} \cdot \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right)}{V_{PU}}$
	Excel	$=(\$F\$14/\$D\$4)*(C17-(F17/\$H\$4))-(\$L\$4*(F17/\$H\$4)/(\$D\$4))$
Coração	Eq.	$\frac{dC_{CO}}{dt} = \frac{Q_{CO}}{V_{CO}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CO}}{K_{CO}} \right)$
	Excel	$=(\$F\$5/\$D\$5)*(D17-(G17/\$H\$5))$
Fígado	Eq.	$\frac{dC_{FI}}{dt} = \frac{C_{SA} \cdot (Q_{FI} - Q_{GI}) - Q_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}} + Q_{GI} \cdot \frac{C_{GI}}{K_{GI}} - Cl_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}}}{V_{FI}}$
	Excel	$=(\$F\$6-\$F\$7)*D17-\$F\$6*(H17/\$H\$6)+(\$F\$7*(I17/\$H\$7))-\$L\$6*(H17/\$H\$6)/\$D\$6$
T. GI	Eq.	$C_{TGi+1} = C_{TGi} + \left( \frac{Q_{GI}}{V_{GI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{GI}}{K_{GI}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	$=(\$F\$7/\$D\$7)*(D17-(I17/\$H\$7))$
Rim	Eq.	$\frac{dC_{RI}}{dt} = \frac{C_{RI}}{V_{RI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{RI}}{K_{RI}} \right) - \frac{Cl_{RI} \cdot \frac{C_{RI}}{K_{RI}}}{V_{RI}}$
	Excel	$=(\$F\$8/\$D\$8)*(D17-(J17/\$H\$8))-(\$L\$8*(J17/\$H\$8))/\$D\$8$
Músculo	Eq.	$\frac{dC_{MU}}{dt} = \frac{Q_{MU}}{V_{MU}} \left( C_{SA} - \frac{C_{MU}}{K_{MU}} \right)$
	Excel	$=(\$F\$9/\$D\$9)*(D17-(K17/\$H\$9))$
Pele	Eq.	$\frac{dC_{PE}}{dt} = \frac{Q_{PE}}{V_{PE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{PE}}{K_{PE}} \right)$
	Excel	$=(\$F\$10*\$D\$10)*(D17-(L17/\$H\$10))$
Adiposo	Eq.	$\frac{dC_{TA}}{dt} = \frac{Q_{TA}}{V_{TA}} \left( C_{SA} - \frac{C_{TA}}{K_{TA}} \right)$
	Excel	$=(\$F\$11/\$D\$11)*(D17-(M17/\$H\$11))$

**Tabela 3.** Fórmulas da recorrência pelo método de Euler no Excel.

S. venoso	Eq.	$C_{SVi+1} = C_{SVi} + (t_{i+1} - t_i) \cdot \left( \frac{C_{CE} \cdot Q_{CE}}{K_{CE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{FI} \cdot Q_{FI}}{K_{FI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{CO} \cdot Q_{CO}}{K_{CO} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{RI} \cdot Q_{RI}}{K_{RI} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{MU} \cdot Q_{MU}}{K_{MU} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{PE} \cdot Q_{PE}}{K_{PE} \cdot V_{SV}} + \frac{C_{TA} \cdot Q_{TA}}{K_{TA} \cdot V_{SV}} - \frac{C_{SV} \cdot Q_{TOT}}{V_{SV}} \right)$
	Excel	=C17+N17*\$P\$3
S. arterial	Eq.	$\frac{dC_{SA}}{dt} = \frac{Q_{TOT}}{V_{SA}} \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} - C_{SA} \right)$
	Excel	=D17+O17*\$P\$3
Cérebro	Eq.	$C_{CEi+1} = C_{CEi} + \left( \frac{Q_{CE}}{V_{CE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CE}}{K_{CE}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=E17+P17*\$P\$3
Pulmão	Eq.	$C_{PUi+1} = C_{PUi} + \left( \frac{Q_{TOT}}{V_{PU}} \left( C_{SV} - \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right) - \frac{Cl_{PU}}{V_{PU}} \cdot \left( \frac{C_{PU}}{K_{PU}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=F17+Q17*\$P\$3
Coração	Eq.	$C_{COi+1} = C_{COi} + \left( \frac{Q_{CO}}{V_{CO}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CO}}{K_{CO}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=G17+R17*\$P\$3
Fígado	Eq.	$C_{FIi+1} = C_{FIi} + \left( \frac{C_{SA} \cdot (Q_{FI} - Q_{GI}) - Q_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}} + Q_{GI} \cdot \frac{C_{GI}}{K_{GI}} - Cl_{FI} \cdot \frac{C_{FI}}{K_{FI}}}{V_{FI}} \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=H17+S17*\$P\$3
T. GI	Eq.	$\frac{dC_{GI}}{dt} = \frac{Q_{GI}}{V_{GI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{GI}}{K_{GI}} \right)$
	Excel	=I17+T17*\$P\$3
Rim	Eq.	$C_{RIi+1} = C_{RIi} + \left( \frac{C_{RI}}{V_{RI}} \left( C_{SA} - \frac{C_{RI}}{K_{RI}} \right) - \frac{Cl_{RI}}{V_{RI}} \cdot \frac{C_{RI}}{K_{RI}} \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=J17+U17*\$P\$3
Músculo	Eq.	$C_{MUi+1} = C_{MUi} + \left( \frac{Q_{MU}}{V_{MU}} \left( C_{SA} - \frac{C_{MU}}{K_{MU}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=K17+V17*\$P\$3
Pele	Eq.	$C_{PEi+1} = C_{PEi} + \left( \frac{Q_{PE}}{V_{PE}} \left( C_{SA} - \frac{C_{PE}}{K_{PE}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=L17+W17*\$P\$3
Adiposo	Eq.	$C_{COi+1} = C_{COi} + \left( \frac{Q_{CO}}{V_{CO}} \left( C_{SA} - \frac{C_{CO}}{K_{CO}} \right) \right) \cdot (t_{i+1} - t_i)$
	Excel	=M17+X17*\$P\$3

iv) Resultados de Igari et al.

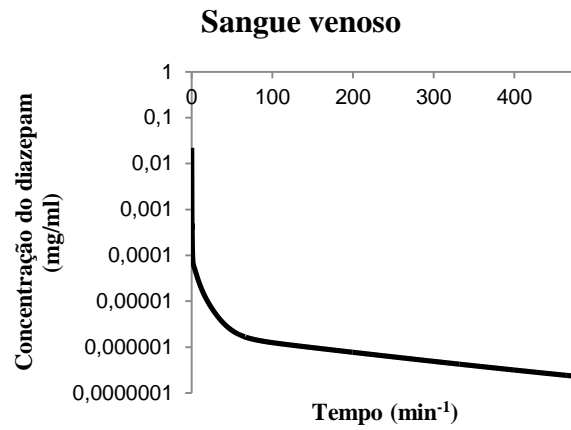
Como referido no princípio deste capítulo, Igari et al. aplicou o método numérico de Runge-Kutta-Marson para obter os perfis farmacocinéticos do diazepam nos diversos compartimentos e comparou os resultados simulados com dados experimentais (Figura 24).



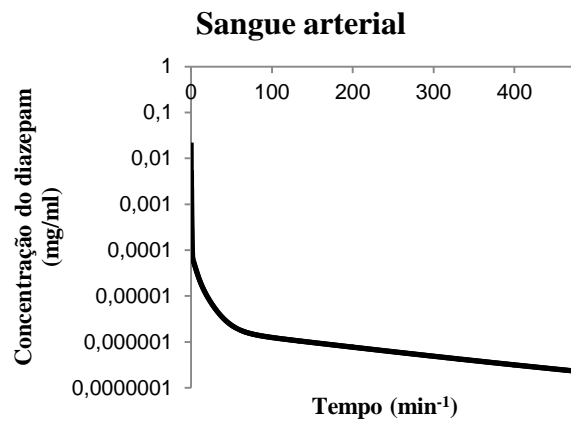
**Figura 24.** Perfis da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam nos tecidos do rato segundo Igari et al. Onde **a** - compartimento plasmático; **b** - cérebro; **c** - pulmão; **d** - coração; **e** - fígado; **f** - rim; **g**- trato gastrintestinal; **h** - músculo; **i** - pele; **j** - tecido adiposo.

v) Resultados da simulação em Microsoft Excel<sup>®</sup>

Os resultados da simulação do modelo farmacocinético proposto por Igari et al. após injeção de um bólus intravenoso de 300 nanogramas de diazepam no Excel<sup>®</sup> usando o método de Euler são apresentados nas figuras seguintes (Figuras 25-35).



**Figura 25.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no sangue venoso do rato.



**Figura 26.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no sangue arterial do rato.

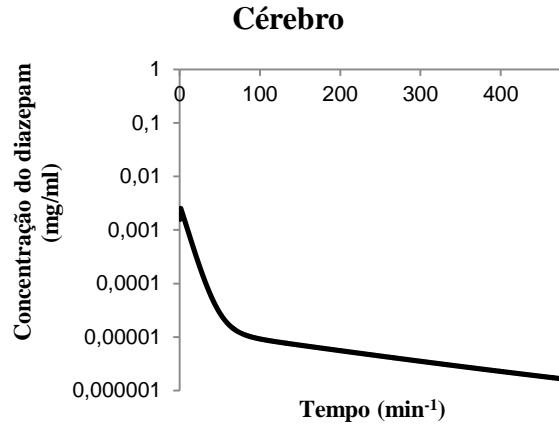


Figura 27. Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no cérebro do rato.

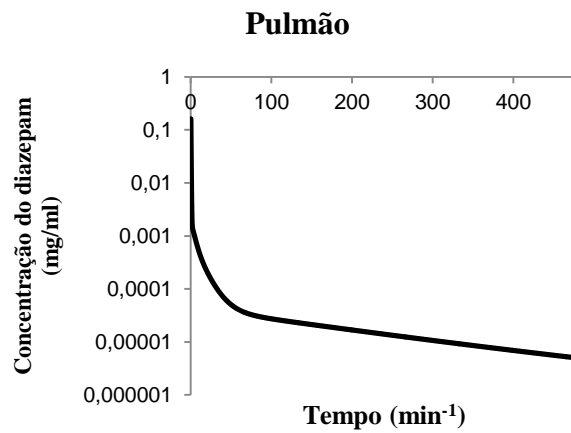


Figura 28. Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no pulmão do rato.

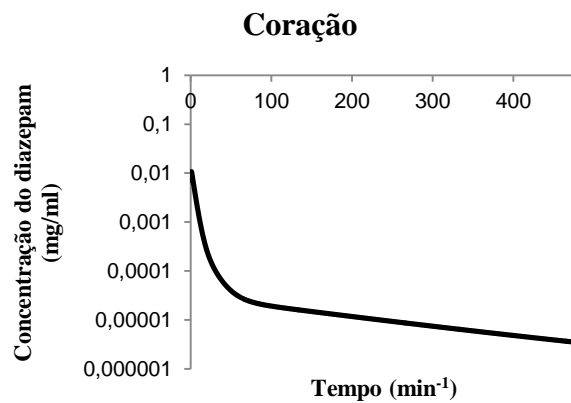
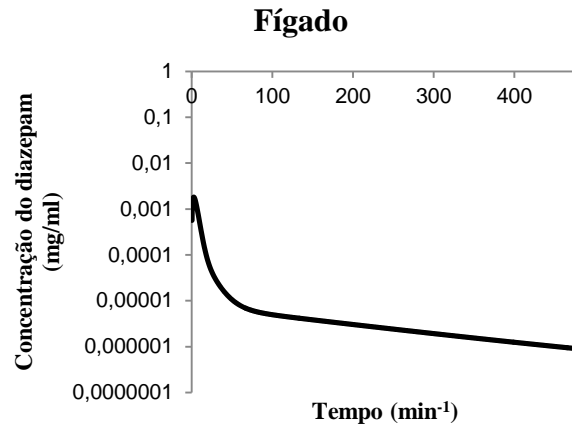
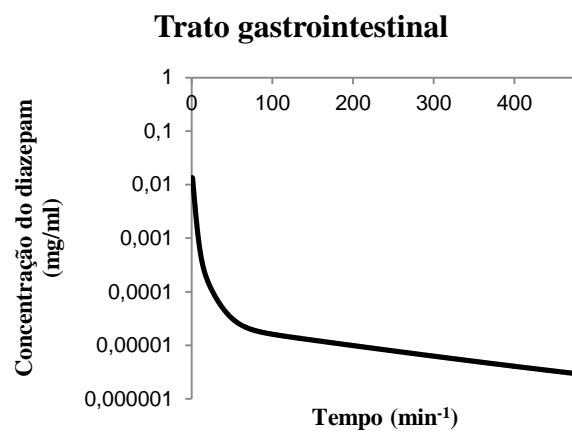


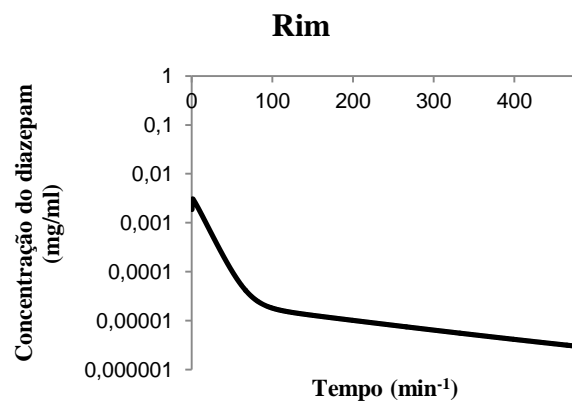
Figura 29. Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no coração do rato.



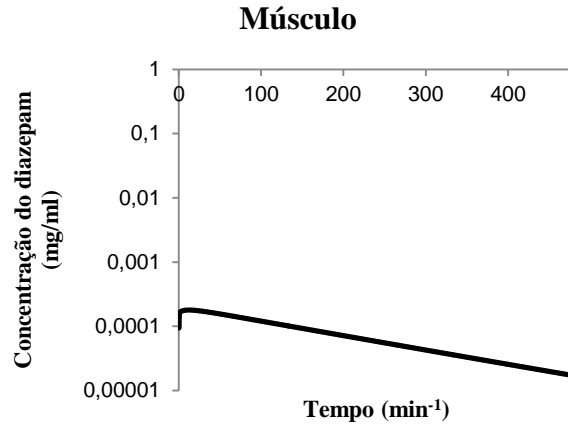
**Figura 30.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no fígado do rato.



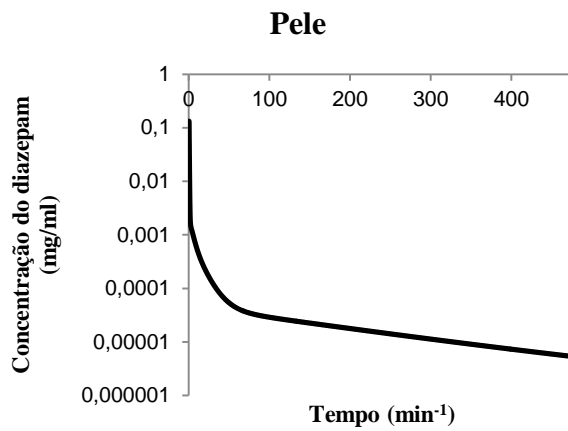
**Figura 31.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no trato gastrointestinal do rato.



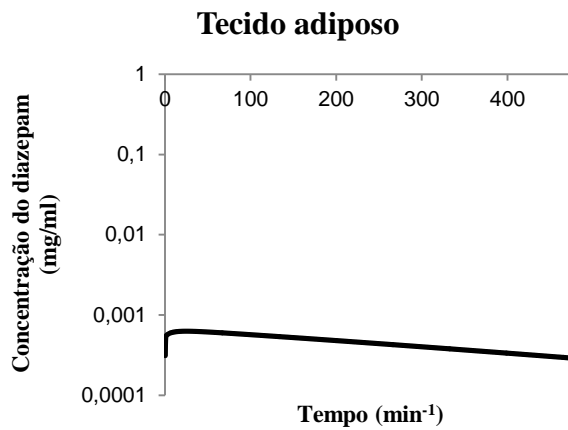
**Figura 32.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no rim do rato.



**Figura 33.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no músculo do rato.



**Figura 34.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam na pele do rato.



**Figura 35.** Perfil da concentração ao longo do tempo para a distribuição do diazepam no tecido adiposo do rato.

Como se pode observar os resultados obtidos são concordantes com os de Igari et al. o que demonstra que o Microsoft Excel<sup>®</sup>, um *software* que está disponível para todos, pode ser utilizado com vantagem na simulação farmacocinética de modelos complexos como é o caso do que descreve a farmacocinética do diazepam.

## Discussão

A simulação anteriormente representada e levada a cabo no Excel<sup>®</sup> demonstra concordância com o obtido em Igari et al. para a administração intravenosa de um bólus de 1,2 mg/kg de diazepam. A adaptação do modelo e dos parâmetros realizados são suficientes para descrever os perfis farmacocinéticos do rato em cada compartimento, no entanto, verifica-se algumas discrepâncias essencialmente nos perfis dos compartimentos músculo e pele. Nos referidos compartimentos verifica-se inicialmente uma fase de aumento exponencial na concentração do diazepam, seguido por um decréscimo lento da quantidade ao longo do tempo, o que não é observado nos resultados de Igari et al.

Apesar das tendências lineares logarítmicas apresentadas respeitarem o mesmo aspecto que o apresentado no trabalho dos referidos autores, notam-se algumas diferenças importantes. Presume-se que tais variações sejam resultantes dos pressupostos de simplificação que começam desde logo pela utilização do método de Euler em vez do método Runge-Kutta-Marson.

No artigo de Igari et al., assumem que a dose administrada no compartimento do sangue venoso respeita uma função dada por  $D(t) = \alpha(\alpha t)^2(1 - \alpha t)^2$ , onde  $\alpha$  corresponde à velocidade de injeção da dose que toma o valor de  $20 \text{ min}^{-1}$ . Enquanto, no presente trabalho, pressupõe-se que a dose chega à corrente sanguínea instantaneamente, existindo no momento zero, no compartimento venoso, a dose de 0,300 miligramas (calculada para um peso médio do rato de 250 gramas). Logo, a concentração no momento inicial no compartimento do sangue venoso, obtida pela divisão da quantidade administrada pelo volume do respectivo tecido, é de aproximadamente 0,022 mg/ml.

Outro possível motivo que poderá justificar as discrepâncias verificadas é o facto de não se ter aplicado a correção de acordo com o método de Chen e Gross que Igari et al. efetuam à velocidade de distribuição do fármaco entre o tecido e o sangue. Os autores pela inspeção de dados quando o pseudoequilíbrio é atingido reconheceram a necessidade de efetuar a dita correção, recorrendo à divisão da constante pela fracção não ligada do diazepam. Este fato não foi tido em conta na simulação deste trabalho.

Desde que foi sugerido ocorrer metabolização do diazepam no fígado, por oxidação, e em órgãos extra-hepáticos no rato, Igari et al., incluiu parâmetros do metabolismo do

diazepam no rato que tinham sido anteriormente pelos mesmos autores estimados *in vitro* usando fracções microsossomais do fígado, rim e pulmões. Recorde-se que um dos pressupostos precedentes à simulação foi que a excreção era determinada em termos de metabolização. Portanto, esses parâmetros foram incluídos na simulação de Igari et al., através da componente enzimática que apresentam nas equações diferenciais para o cálculo da eliminação. Na simulação em Excel<sup>®</sup>, o elemento enzimático foi retirado devido à falta de dados e para simplificação do estudo, sendo substituída por um termo de clearance para os compartimentos do pulmão, fígado e rim. A clearance foi calculada com base em massas retiradas de outra fonte bibliográfica para os ratos Wistar mantidos em ambiente com dieta normal. Este facto é mais um motivo justificativo das observáveis discrepâncias nas linhas de tendência dos perfis farmacocinéticos.

Embora Igari et al. tenham seguido o método numérico de Kunge-Kutta-Marson para resolver numericamente o sistema de equações diferenciais, no presente estudo optou-se por um método mais simples e menos preciso de resolução. No estudo antigo, não referem se o método numérico foi resolvido manualmente ou recorrendo a um *software*. Contudo, aqui utilizou-se simulação um *software* simples e versátil, que exigiu algumas simplificações gerais, o Microsoft Excel<sup>®</sup>.

Repare-se ainda que o perfil farmacocinético das concentrações do diazepam ao longo do tempo para todos os compartimentos foi traçado em valores de escala diferentes dos utilizados por Igari et al. Neste caso a concentração do diazepam em miligramas por mililitro de volume de órgão ao longo do tempo em minutos, estudado num intervalo e tempo de 0 a 480 minutos que corresponde às 8h de estudo imposto por Igari et al. que nominam para o eixo das abcissas. Os autores descrevem a concentração do diazepam em nanogramas por mililitro.

Os perfis da concentração-tempo do diazepam nos principais órgãos em que se distribui fígado, rim e pulmão e, também, no cérebro, coração e trato gastrointestinal, indicam que o diazepam se distribui rapidamente. O perfil do diazepam nos tecidos adiposo e pele indicam que o fármaco em estudo é lentamente distribuído nestes órgãos, mas ainda menos, no tecido muscular. No tecido adiposo, inicialmente verifica-se um aumento, seguido de uma diminuição lenta da concentração pouco notável no período de estudo (Gueorguieva et al., 2006).

Os usos prenunciados do diazepam devem-se à sua ação no sistema nervoso central ao atuar sobre receptores GABA abundantemente distribuídos pelo tecido cerebral. O estudo na distribuição do diazepam no cérebro dos ratos revelou que este é rapidamente distribuído neste compartimento, o que indica que as moléculas de fármaco transpõem facilmente a barreira hematoencefálica, provavelmente devido à elevada lipofilia que as caracteriza, o que é coerente com o perfil desse compartimento representado na Figura 26 (Ghoneim et al., 2006; Kaur e Kim, 2008).

O metabolismo do diazepam é essencialmente exercido pela ação das enzimas dos microsomas hepáticos, ou seja, por isoenzimas pertencentes ao sistema do citocromo P450. Comparando os perfis para os três compartimentos no qual se considerou inicialmente no estudo ocorrer metabolismo (fígado, rim e pulmão), o fígado é o que apresenta maior declínio na sua linha de tendência logarítmica de concentração em função do tempo. A concentração no pulmão no instante inicial é superior à que se verifica no rim e a nível hepático, devido ao volume do pulmonar, e nesta medida, o principal órgão metabolizador é o fígado, seguido do rim e, por último o pulmão.

Fica evidente que a descrição das complexas propriedades farmacocinéticas de um fármaco no organismo é governada por ambas as propriedades dependentes do fármaco (clearance, ligação às proteínas plasmáticas, coeficiente de partição) e independentes do fármaco como os parâmetros fisiológicos (fluxo sanguíneo, volumes dos tecidos). Nota-se que os modelos de base fisiológica são capazes de incorporar esses factores pela estrutura mapeada dos tecidos do corpo, fluidos e órgãos e/ou sistemas e são largamente independentes do estudo do fármaco. A diferença quando comparado com os modelos compartimentais clássicos são que os componentes estruturais representam nestes tecidos e espaços de órgãos.

## Conclusão

Depois da descoberta de um novo agente terapêutico (o que no caso do diazepam ocorreu na década de 60 do século XX) segue-se uma fase de desenvolvimento onde é requerida informação detalhada de processos metabólicos e cinéticos fundamentais para a aplicação do fármaco na prática clínica ou para a sua otimização. Assim, este estudo foi conduzido para clarificar a importância da análise farmacocinética como ferramenta de otimização da prática clínica, pois sabe-se que a mesma dose de medicamento, administrado a diferentes pacientes, não provoca o mesmo efeito farmacológico. Ou seja, a variabilidade constitui-se como um fenómeno ubíquo na farmacocinética. É, assim, da incumbência desta disciplina estudar a forma de manter as concentrações plasmáticas acima das concentrações ineficazes, e abaixo das concentrações tóxicas. Portanto, o regime terapêutico do paciente poderá por meio da determinação das concentrações nos diferentes órgãos e das respostas farmacológicas, ser ajustado com o fim de otimizar a terapêutica. E, a forma mais viável de fazer isso é com base em simulações, que por sua vez, se baseiam em modelos farmacocinéticos.

O diazepam usado medicinalmente no tratamento de distúrbios de ansiedade, como um adjuvante para o alívio de espasmo dos músculos esqueléticos e de perturbações convulsivas / estado epiléptico, e como um tranquilizante menor ou sedativo. Também é usado para suprimir ou atenuar abstinência alcoólica aguda e ansiedade relacionada com distúrbios. O alargado uso principalmente no tratamento da ansiedade, uma das doenças de maior incidência especialmente no mundo ocidental, faz dele um dos fármacos psicoativos mais prescritos. Resultando daqui, a necessidade de uma avaliação mais equilibrada dos benefícios e dos riscos no uso deste benzodiazepínico, ao considerar o perfil farmacocinético no sentido de garantir aos pacientes, um verdadeiro benefício (Couper e Logan, 2004).

A farmacocinética do diazepam começou a ser estudada por volta dos anos setenta do século XX e tem sido modelada por recurso a vários tipos de modelos farmacocinéticos, nomeadamente, compartimentais (de um, dois, três compartimentos) e de base fisiológica limitados por perfusão ou por difusão que apresentam diferentes níveis de complexidade, nomeadamente no que toca ao número de órgãos considerados. No que concerne os modelos compartimentais, grandes avanços foram conseguidos quando a conversão do diazepam nos seus metabolitos (N-desmetildiazepam, temazepam e

oxazepam) foi considerada. Todavia, atualmente os modelos de base fisiológica são aqueles que têm merecido mais atenção por parte da comunidade científica.

Esta dissertação teve como objectivo apresentar o estado da arte no que toca ao estudo da farmacocinética do diazepam e analisar o perfil farmacocinético, as variações do nível plasmático assim como o metabolismo, interações e a relação com o efeito clínico do diazepam. Igualmente, demonstrou-se, como o Microsoft Excel<sup>®</sup>, um programa universalmente disponível, pode ser utilizado para simular modelos farmacocinéticos complexos como é o caso do modelo de base fisiológica mais citado para modelar a farmacocinética do diazepam.

Deste modo, uma abordagem farmacológica ideal envolve uma estratégia de farmacocinética e farmacodinâmica integrativa e sinérgica em que a otimização conseguida à custa da utilização da simulação farmacocinética, garante um melhor tratamento e personalização de transtornos de ansiedade. Seria desejável também a sua aplicação, para o desenvolvimento de novos fármacos na área da neuropsicofarmacologia mais seletivos, de ação rápida e livre dos efeitos indesejados associados às benzodiazepinas tradicionais tais como a tolerância e a dependência (Altramura et al., 2013).

**Bibliografia**

Aarons, L. (2005). Physiologically based pharmacokinetic modelling: a sound mechanistic basis is need. *British journal of clinical pharmacology*, 60(6), pp. 581-583.

Acikgoz, A. et al. (2009). Two compartment model of diazepam biotransformation in an organotypical culture of primary human hepatocytes. *Toxicology and applied pharmacology*, 243, pp.179-191.

Acikgöz, A., Giri, S., Bader, A. (2012). Detection of nanolevel drug metabolites in an organotypic culture of primary human hepatocytes and porcine hepatocytes with special reference to a two-compartment model. *Internacional journal of nanomedicine*, 7, pp. 5859-5872.

Altramura, D. et al. (2013). Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, 9 (4), pp. 423-440.

American society of health-system. (s/d). Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ashp.org/DocLibrary/Bookstore/P2418-Chapter1.aspx>> [Consultado em 12.11.2012].

Ando et al. (2008). Utility of a single adjusting compartment: a novel methodology for whole body physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Theoretical biology and medical modeling*, 5(10), pp. 1-12.

Andresen, H., Augustin, C., Streichert, T. (2013). Toxicogenetics - cytochrome P450 microarray analysis in forensic cases focusing morphine/codeine and diazepam. *Internacional Journal of Medicine*, 127(2), pp. 395-404.

Bauer, R., Guzy, S., Ng, S. (2007). A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamics models with examples. *Journal of american association of pharmaceutical scientists*, 9(1), pp. E60-E83.

Bellantuono, C. et al. (2013). Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical view. *General Hospital Psychiatry*, 35(1), pp. 1-6.

Berrozpe, J., Lanao, J., Delfina, J. (2000). *Biofarmacia y farmacocinética – I*. Madrid, Editorial síntesis.

Capacio et al. (2001). Intramuscular diazepam pharmacokinetic in soman-exposed guinea pigs. *Journal of applied toxicology*, 21, pp. S67-S74.

Chapra, S., Canale, R. (2008). *Numerical methods for engineers*. Nova Iorque, McGraw-Hill education.

Chaste, F. (1995). *História contemporânea dos medicamentos*. Paris, Edition La Decouvert.

Clayton, B., Stock, Y. (2002). *Fundamentos de farmacologia*. Lisboa, Lusociência.

Couper, F. e Logan, B. (2004). Drugs and human performance fact sheet. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nhtsa.gov/People/injury/research/job185drugs/diazepam.htm>>. [Consultado em 20.02.2013].

Dahl, S. et al. (2009). Incorporating physiological and biochemical mechanisms into pharmacokinetic-pharmacodynamic models: a conceptual framework. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 106, pp. 2-12.

Danhof et al. (2007). Mechanism-based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 47, pp. 357-400.

Ellinwood et al. (1985). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology*, 86, pp. 392-399.

Ennaceur, A. et al. (2008). Are benzodiazepines really anxiolytic? Evidence from 3D maze spatial navigation task. *Behavioural brain research*, 188(1), pp. 136-153.

Ennaceur, A. et al. (2010). Tolerance, sensitization and dependence to diazepam in Balb/c mice exposed to a novel open space anxiety test. *Behavioural Brain Research*, 209(1), pp. 154-164.

Gaillard, R. et al. (2006). Benzodiazépines et schizophrénie – revue de la littérature. *L'enchéphale*, 32(6), pp. 1003-1010.

García, J., Evans, A., Rowland, M. (1992). Application of the axial dispersion model of hepatic drug elimination to kinetics of diazepam in the isolated perfused rat liver. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 20(2), pp. 171-193.

Garret, J., Osswald, W., Guimarães, S. (1994). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia*. Porto, Porto Editora.

Gilman, A., Goodman, L. (2001). *The pharmacological basis of therapeutics*. Rio de Janeiro, McGraw-Hill.

Gohneim, M et al. (1981). Diazepam effects and kinetics in caucasians and orientals. *Clinical pharmacy and therapeutics*, 29(6), pp. 749-756.

Greenblatt, D. et al. (2000). Pharmacokinetics and pharmacodynamics. [Em linha]. <<http://www.acnp.org/g4/GN401000085/CH084.html>> [Consultado em 20.12.2012].

Gueorguieva et al. (2006). Optimal design for multivariate response pharmacokinetics models. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 33(2), pp. 97-124.

Gueorguieva, I., Aarons, L., Rowland, M. (2006)a. Diazepam pharmacokinetics from preclinical to phase I using bayesian population physiologically based pharmacokinetic model with informative prior distributions with WinBugs. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 33(5), pp. 571-594.

Gueorguieva, I., Nesterov, I., Rowland, M. (2004). Fuzzy simulation of pharmacokinetic models: case study of whole body physiologically based model of diazepam. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 31 (3), pp. 185-213.

Gueorguieva, I., Nesterov, I., Rowland, M. (2005). Reducing whole body physiologically based pharmacokinetic models using global sensitivity analysis: diazepam case of study. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 33(1), pp. 1-27.

Gueorguieva, I., Nestorov, I., Rowland, M. (2006)b. Reducing whole body physiologically based pharmacokinetic models using global sensitivity analysis: diazepam case study. *Journal of pharmacokinetic and pharmacodynamics*, 33, pp. 1-27.

Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia*. Porto, Porto Editora.

Hendel et al. (1976). Neuropsychologic effects of diazepam related to single dose kinetics and liver function. *Psychopharmacology*, 48, pp. 11-17.

Hoffmann-La Roche, Ltd. (2007). *Roche from A to Z – serving health*. Basel, F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Igari et al. (1983). Prediction of diazepam disposition in the rat and man by a physiologically based pharmacokinetic model. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 11 (6), pp. 577-590.

Igari et al. (1984). In vitro and in vivo assessment of hepatic and extrahepatic metabolism of diazepam in the rat. *Journal of pharmaceutical sciences*, 73, pp. 826-828.

Iqbal, M., Sobhan, T., Ryals, T. (2002). Effects of commonly use of benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatric services*, 53(1), pp. 40-42.

Jack, L., Colburn, W. (1983). Pharmacokinetic model for diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam following diazepam administration. *Journal of pharmaceutical sciences*, 72 (11), pp. 1318-1323.

Kaplan, S. et al. (1973). Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *Journal of pharmaceutical sciences*, 62(11), pp. 1789-1796.

Katzung, B., Trevor, A., Masters, S. (2009). Sedative-hipnotic drugs. In: Katzung, B., Trevor, A. Masters, S. (11<sup>a</sup> Ed.). *Basic and clinical pharmacology*. New York, McGraw-Hill, pp. 318-333.

Kaur, P., Kim, K. (2008). Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits.

Klotz, U. et al. (1975). The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *The journal of clinical investigation*, 55(2), pp. 347-359.

Klotz, U., Antonin, K., Briek, P. (1976). Pharmacokinetics and plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea pigs and rat. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 199, pp. 67-73.

Korolkovas, A., Burckhalter, J. (1988). *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Landau, R., Achilladelis, B., Scriabine, A. (1999). *Pharmaceutical Innovation - revolutionizing human health*. Philadelphia, Chemical Heritage Foundation.

Langdon, G. et al. (2007). Linking preclinical and clinical whole body physiologically based pharmacokinetic models with prior distribution in NONMEM. *European journal clinical pharmacology*, 63, pp. 485-498.

LeBlanc, P. et al. (1997). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Lisboa, Editorial Minerva.

Mashimo, T. (s/d). Rat strain information (organs weight). [Em linha]. <[http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr/strainsx/OW\\_d.aspx?OW\\_ID=204&PTOrganWeightsDir=Asc&PTOrganWeightsPageSize=20&s\\_Strain=wistar](http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr/strainsx/OW_d.aspx?OW_ID=204&PTOrganWeightsDir=Asc&PTOrganWeightsPageSize=20&s_Strain=wistar)>. [Consultado em 14.03.2013].

Matilla, M. (1984). Interactions of benzodiazepines on psychomotor skills. *British journal of clinical pharmacology*, 18, pp. 21S-26S.

Ministério da Saúde/Infarmed. (2009). *Estatística do Medicamento*. Lisboa.

Ministério da Saúde/Infarmed. (2011). *Prontuário Terapêutico-10º*. [Em linha].

Disponível em

<[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10\\_web.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10_web.pdf)> [Consultado em 06/10/2012].

Mugunthan, K., McGuire, T., Glasziou, P. (2011). Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *British journal of general practice*, pp. 573-576.

Okoromah, C., Lesi, A. (2009). Diazepam for treating tetanus. *Cochrane database of Systematic Reviews*, 1(10).

- Poulin, P., Theil, F. (2002). Prediction of pharmacokinetics prior to *in vivo* studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition. *Journal of pharmaceutical sciences*, 91(2), pp. 1358-1370.
- Ramos, A. (2004). *Psicofármacos - nova estratégia*. Porto, Lidel.
- Rang, H., Dale, M. (2008). *Farmacologia*. Rio de Janeiro, Elsevier.
- Roche – Farmacêutica química, Lda. (2010). *Resumo das características do medicamento*. Amadora, Roche.
- Sellers, E. (1978). Clinical pharmacology and therapeutics of benzodiazepines. *Canadian medical association journal*, 118, pp. 1533-1537.
- Seng, K., Nesterov, I., Vicini, P. (2007). Physiologically based pharmacokinetic modeling of drug disposition in rat and human: a fuzzy arithmetic approach. *Pharmaceutical research*, 25(8), pp. 1771-1780.
- Seng, K., Vicini, P., Nesterov, I. (2006). A fuzzy physiologically based pharmacokinetic modeling framework to predict drug disposition in humans. *Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society*, pp. 5037-5040.
- Sigel, E., Steinmann, M. 2012. Structure, function and modulation of GABA<sub>A</sub> receptors. *The journal of biological chemistry*, 287(48), pp. 1-9.
- Stepensky, D. (2011). Use of unbound volumes of drug distribution in pharmacokinetic calculations. *European journal of pharmaceutical sciences*, 42, pp. 91-98.
- Thompson, M., Beard, D. (2011). Development of appropriate equations for physiologically based pharmacokinetic modeling of permeability-limited and flow-limited transport. *Journal of pharmacokinetic and pharmacodynamics*, 30, pp. 404-421.
- Thompson, M., Beard, D. (2011). Development of appropriate equations for physiologically based pharmacokinetic modeling of permeability-limited and flow-limited transport. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 38, pp. 405-421.

Thompson, M., Beard, D., Wu, F. (2012). Use of partition coefficients in flow-limited physiologically based pharmacokinetic modeling. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 39, pp. 313-327.

Udani, P. et al. (1997). Sporadic Stiffman syndrome in a young girl. *Pediatric neurology*, 17(1), pp. 58-60.

Urso, R., Bardi, P., Giorgi, G. (2002). A short introduction to pharmacokinetics. *European review for medical and pharmacological sciences*, 6, pp. 33-44.

Wagner, J. (1983). *Farmacocinética clínica*. Editorial reverté.

Walker, R., Whittlesea, C. (2007). *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. London, Churchill Livingstone.

Wang et al. (2013). Clinical pharmacokinetics of buffered propranolol sublingual tablet (Promptol™)—application of a new “physiologically based” model to assess absorption and disposition. *Journal of american association of pharmaceutical scientists*.

Anexos

I. A simulação no Excel®

As figuras seguintes apresentam parte das folhas de cálculo do Microsoft Excel® com os resultados da simulação da farmacocinética do diazepam partindo de dados e informações disponíveis na literatura, essencialmente de Igari et al.

Compartmento	volume (mL)	Q (fluxo sanguíneo em ml/min)	$K_1$ (coeficiente de partição tecido-sangue)	Massa do tecido (g)	Clearance (ml/min)
Cérebro	1,2	1,1	7,03		
Pulmão	1,2	44,5	22,05	1,61	1,23
Coração	1	4,2	15,1		
fígado	11	14,7	33,7	7,56	112,42
Trato gastrointestinal	2	11,4	12,8		
Rim	11,1	12	15,9	1,92	3,23
Músculo	125	6,8	9,44		
Pele	43,8	4,5	23,3		
Tecido adiposo	10	1,8	88,9		
Sangue arterial	6,8				
Sangue venoso	13,6				
$Q_{ext}$		101			

t [SV]	[SA]	[CE]	[PU]	[CO]	[FI]	[GI]	[RU]	[MU]	[PE]	[AD]
0	0,022058824	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,1	0,005676903	0	0,185661765	0	0	0	0	0	0	0
0,2	0,001460968	0,012506228	0,161710687	0	0	0	0	0	0	0
0,3	0,000375984	0,004823678	0,001146404	0,111529147	0,005252616	0,000375187	0,0071285	0,001352025	6,80339E-05	0,246497754
0,4	0,000467973	0,005171732	0,001573626	0,071603642	0,007132461	0,000564748	0,0095606	0,001861836	9,423355E-05	0,133054388
0,5	0,000338471	0,00231343	0,002027183	0,047877862	0,009106202	0,000777942	0,0120827	0,002404876	0,000122315	0,122435489
0,6	0,000298482	0,002102372	0,002212814	0,032228723	0,009824558	0,000918497	0,0128633	0,002634224	0,00013483	0,064462232
0,7	0,000209342	0,001150667	0,002376678	0,022289159	0,010434288	0,00105422	0,0134889	0,002838776	0,000146189	0,051369916
0,8	0,000170881	0,000942992	0,002451165	0,01543955	0,010627343	0,001161803	0,0135441	0,002938675	0,000152365	0,030594581

Simulação da farmacocinética do diazepam - Microsoft Excel

h = 0,1 min  
 intervalo = t(0-480) min  
 dose = 300 ug  
 (1,2mg/kg)=

	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
16	f(t-SV)	f(t-SA)	f(t-CE)	f(t-PU)	f(t-CO)	f(t-FI)	f(t-GI)	f(t-RI)	f(t-MU)	f(t-PE)	f(t-AD)		
17	-0,163819204	0	1,856617647	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	-0,042159354	0,12506228	-0,239510776	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	-0,010849834	-0,0768255	0,011464042	-0,501815397	0,052526158	0,003751868	0,071285499	0,013520246	0,000680339	2,464978	0,002251121		
20	0,000919885	0,003480539	0,004272221	-0,399255058	0,018798455	0,001895614	0,024320532	0,005098115	0,000262016	-1,13443	0,000867806		
21	-0,001295019	-0,02858302	0,004535563	-0,2372578	0,01973741	0,00213194	0,025221415	0,005430396	0,000280799	-0,10619	0,00093028		
22	-0,000399892	-0,00211058	0,001856313	-0,156491391	0,007183556	0,001405548	0,007805955	0,00229348	0,000125146	-0,57973	0,000415598		
23	-0,000891401	-0,00951705	0,001638638	-0,099395637	0,006097304	0,001357234	0,006255314	0,002045517	0,000113592	-0,13092	0,000377523		
24	-0,00038461	-0,00207675	0,000744875	-0,068496089	0,001930549	0,001075827	0,000552038	0,000989895	6,17538E-05	-0,20775	0,00020614		
25	-0,000379853	-0,00360608	0,000544793	-0,045269299	0,001004617	0,000981102	-0,000656291	0,000765861	5,04207E-05	-0,07294	0,000168716		

Pronto

PT 19:59